

NAUČNI I STRUČNI ČASOPIS MEDICINSKOG FAKULTETA PRIŠTINA
I DRUŠTVA LEKARA KOSOVA I METOHIJE SLD

THE SCIENTIFIC JOURNAL OF FACULTY OF MEDICINE AND DOCTORS SOCIETY OF KOSOVO AND METOHIA OF THE SMS



PRAXIS MEDICA

VOLUME 47
NUMBER 1-2
YEAR 2018

YUISSN
0350-8773
UDC 61



THE SCIENTIFIC JOURNAL OF FACULTY OF MEDICINE AND DOCTORS SOCIETY OF KOSOVO AND METOHIA OF THE SMS

PRAXIS MEDICA

NAUČNI I STRUČNI ČASOPIS MEDICINSKOG FAKULTETA PRIŠTINA
I DRUŠTVA LEKARA KOSOVA I METOHIJE SLD

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr Radoslav Katanić

ZAMENIK GLAVNOG UREDNIKA / DEPUTY EDITOR

Doc. Dr Bojana Kisić

SEKRETARI / EDITORIAL SECRETARY

Dr Boban Biševac

Asist. Dr Raša Mladenović

UREĐIVAČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

Prof. Dr Rade Grbić , prof. Dr Radoslav Mitić, prof. Dr Snežana Hudomal,
prof. Dr Aleksandar Pavlović, prof. Dr Branko Mihajlović,
prof. Dr Lepša Žorić, prof. Dr Radojica Stolić, prof. Dr Milan Parlić,
doc. Dr Aleksandar Ćorac, doc. Dr Vladimir Matvijenko,
prof. Dr Petar Jovanović, doc. Dr Ljiljana Šulović,
prof. Dr Milutin Nenadović, prof. Dr Slaviša Stanišić,
prof. Dr Zdravko Vitošević, prof. Dr Stojan Sekulić

DIZAJN I TEHNIČKI UREDNIK / DESIGN AND TECHNICAL EDITOR

Asist. Dr Raša Mladenović

LEKTOR ZA ENGLLESKI JEZIK / LECTOR FOR ENGLISH

Larisa Vujnović

IZDAJU / EDITED BY

Medicinski fakultet Priština,
Društvo lekara Kosova i Metohije Srpskog lekarskog društva

GODIŠNJA PRETPLATA / SUBSCRIPTION

Za inostranstvo 50 €

Za ustanove 5000 RSD

Za fizička lica 2000 RSD

ČASOPIS IZLAZI ČETIRI PUTA GODIŠNJE, TIRAŽ: 500

ŽIRO RAČUN

41900-603-1-2799 sa naznakom:

Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica, pretplata za časopis.

**SRPSKI****ORIGINALNI RADOVI**

- UTICAJ MORFINA NA RAZVOJ ULKUSNIH LEZIJA KOD PACOVA IZLOŽENIH INDOMETACINSKOM STRESU** / Julijana Rašić, Snežana Janičijević Hudomal, Zorica Stanojević-Ristić, Bojana Kisić, Snežana Stević, Leonida Vitković, Milica Mijović..... 1-8
- NAVIKE SPAVANJA STUDENATA** / Olga Ivetić, Dubravka Dimovski, Ljiljana Dražetin, Daniel Slavić, Sanja Bjelan..... 9-14
- DIREKTNO I INDIRECTNO PREKRIVANJE PULPE GLAS JONOMER CEMENTOM** / Ljiljana Šubarić, Aleksandar Mitić, Radovan Jovanović, Vladimir Matvijenko, Milan Živković, Dušan Živković, Dejan Perić, Jelena Šubarić 15-21
- ZNAČAJ I ULOGA EHOTOMOGRAFSKOG ISPITIVANJA U ODREĐIVANJU MALIGNO IZMENJENIH AKSILARNIH LIMFNIH NODUSA** / Miloš Gašić, Ivan Bogosavljević, Bojan Tomić, Milena Šaranović, Aleksandra Milenković, Sava Stajić 23-28
- HISTOLOŠKA ANALIZA TKIVA INTERDENTALNOG SPATIUMA PRE I NAKON KOREKCIJE NEPRAVILNIH ISPUNA - NA EKSPERIMENTALNIM ŽIVOTINJAMA** / Dušan Živković, Milan Živković, Milan Miladinović, Zorana Veličković, Dejan Perić, Radovan Jovanović, Miloš Staletović, Raša Mladenović..... 29-36

STRUČNI RADOVI

- SAMOPROCENJENO ZDRAVSTVENO STANJE ODRASLIH OSOBA NA KOSOVI I METOHIJI** / Milošević Jovana, Ilić Aleksandra, Đurić Slađana, Ilić Danijela, Milošević Nenad 37-41
- ELEKTROMAGNETOTERAPIJA U LEČENJU PRELOMA RADIUSA NA TIPIČNOM MESTU** / Nebojša Matejić, Milica Lazović, Nenad Milovanović 43-48
- INFEKCIJE URINARNOG TRAKTA KOD DECE I REZISTENCIJA UZROČNIKA NA ANTIMIKROBNE LEKOVE** / Boban Stolić, Radoslav Katanić, Nataša Katanić, Dragica Odalović, Jelena Artonović Pribaković, Andrijana Odalović, Aleksandar Stolić, Danica Radomirović, Mirjana Vujačić, Vanja Ilić 49-52
- INFARKTI MOZGA GRANIČNE SUPRATENTORIJALNE LOKALIZACIJE I KARDIOVASKULARNI RIZIČNI FAKTORI** / Mitrović V., Lazić S., Marić R., Čosović-Ivanović J., Prodanović V. 53-57
- PRECIZNOST MOYERS-OVIH TABLICNIH VREDNOSTI PREDVIĐANJA C-P2 SEGMENTA PRIMENJENA NA NASOJ POPULACIJI** / Vujačić Amila, Vukićević Vladanka, Simić Sanja 59-62

PREGLEDNI RADOVI

- NAJNOVIJA DOSTIGNUĆA U TELESTOMATOLOGIJI** / Miladinović Milan, Živković Dušan 63-66
- HIPERINSULINEMIJA I KETOTSKE HIPOGLIKEMIJE KAO NAJČEŠĆI OBLICI HIPOGLIKEMIJSKIH STANJA U DECE** / Marković-Jovanović Snežana, Jovanović Aleksandar, Odalović Dragica, Mitić Jadranka, Nikčević Vanja, Perić Vladan 67-73

**ENGLISH****ORIGINAL ARTICLES**

- CONCENTRATIONS OF SODIUM 3A, 7A--DIHYDROXY-12-OXO 5B CHOLANATE IN BIOLOGICAL MATERIAL AFTER ITS INTRAVENOUS AND INTRANASAL APPLICATION** / Snežana Stević, Momir Mikov, Zorica Stanojević-Ristić, Julijana Rašić, Leonida Vitković..... 75-80

ISPRAVKA

- PROBLEMI KOJI PRATE TERAPIJU HRONIČNE HIPERURIKEMIJE U REPUBLICI SRBIJI** / Miloš N Milosavljević, Milica N Milosavljević 81

UTICAJ MORFINA NA RAZVOJ ULKUSNIH LEZIJA KOD PACOVA IZLOŽENIH INDOMETACINSKOM STRESU

AUTORI

Julijana Rašić¹, Snežana Janičijević Hudomal¹, Zorica Stanojević-Ristić¹, Bojana Kisić², Snežana Stević¹, Leonida Vitković³, Milica Mijović⁴

¹ Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Institut za farmakologiju sa toksikologijom, Kosovska Mitrovica, Srbija

² Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Institut za biohemiju, Kosovska Mitrovica, Srbija

³ Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Institut za histologiju i embriologiju, Kosovska Mitrovica, Srbija

⁴ Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Institut za patologiju, Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Oksidativni stres ima značajnu ulogu u razvoju stres ulkusnih lezija pacova izloženih indometacinskom stresu. Endogeni opioidi se oslobađaju tokom stresa i mogu ublažiti pojavu ulkusnih lezija u želucu. Cilj ovog istraživanja bio je da se ispita uticaj morfina na razvoj ulkusnih lezija, patohistološke promene i antioksidativni status u želucu pacova izloženih indometacinskom stresu. Eksperiment je izveden na mužjacima Wistar pacova, TM 200-230 g. Indometacinski stres je izazivan intragastričnom primenom indometacina u dozi od 20 mg/kg TM, 6 sati pre žrtvovanja. Morfin je aplikovan intraperitonealno, u dozi 10 mg/kg TM, 15 minuta pre izlaganja indometacinskom stresu. Veličina lezija u vidu petehija i erozija, izražena je kao ukupna površina promena (mm²) tj. ulkusni indeks (UI). Patohistološki preparati analizirani su svetlosnim mikroskopom tipa Leica DML S2, a specifične promene fotodokumentovane digitalnim aparatom tipa Canon Power Shot S70. U homogenatu želuca mereni su aktivnost katalaze (CAT), glutation peroksidaze (GSHPx), glutation reduktaze (GR) i ksantin oksidaze (XOD), ali i sadržaj redukovano glutationa (GSH) i intenzitet lipidne peroksidacije (Lpx). Morfin je značajno smanjio ulkusni indeks (UI) kod životinja izloženih indometacinskom stresu, a patohistološki je utvrđeno prisustvo velike količine mukusa u mukozi želuca. Primena morfina u pretretmanu indometacinskog stresa je statistički značajno smanjila aktivnost svih enzima u želucu u odnosu na kontrolnu grupu, i to aktivnost katalaze (CAT), glutation peroksidaze (GSHPx) i glutation reduktaze (GR), ksantin oksidaze (XOD), kao i intenzitet lipidne peroksidacije (Lpx), dok je sadržaj redukovano glutationa ostao nepromenjen. Gastroprotektivno dejstvo morfina kod životinja izloženih indometacinskom stresu je najverovatnije posledica jačanja citoprotektivnih mehanizama, a ne antioksidantnog delovanja.

Gljučne reči: morfin, indometacin, stres ulkus, oksidativni stres, antioksidativni status

UVOD

Stres mogu izazvati brojni i raznovrsni činioci. On može biti posledica dejstva bioloških činioca (opekotine, povrede, operacije, glad, velika temperaturna kolebanja, nasilna imobilizacija, teška metabolička oboljenja), ali i psihofizičkih (strah, bol, tuga, narušavanje funkcija organizma) [1].

Stres ulkus predstavlja akutnu leziju (petehije, erozije ili ulceracije) mukoze želuca ili akutni hemoragični gastritis, nastao kao posledica delovanja različitih stresora [1, 2]. Kliničko iskustvo pokazalo je da su najčešći uzroci stres ulkusa: politrauma, obimni hirurški zahvati, kraniocerebralne povrede, opekotine, povrede kičmene moždine, sepsa, hemoragični šok, insuficijencija jetre, bubrega ili srca, akutni pankreatitis, ileus, akutni infarkt miokarda, hipotenzija, psihološki stresovi, nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), kao i visoke doze glikokortikoida [3, 4, 5].

Oksidativni stres igra vrlo važnu ulogu u patogenezi preko 100 oboljenja [6]. On podrazumeva oštećenje tkiva nastalo zbog prevelike proizvodnje slobodnih kiseoničnih radikala, ili njihovog poremećenog uklanjanja. Eksperimentalna istraživanja su potvrdila značaj slobodnih kiseoničnih radikala (ROS) i lipidne peroksidacije u patogenezi akutnih gastričnih lezija nastalih dejstvom etanola, nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) i *Helicobacter pylori* infekcije [7, 8, 9].

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) se vrlo često koriste i propisuju u celom svetu, naročito kod osoba starijih od 65 godina [10, 11]. Indometacin pripada grupi nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), čiji je osnovni mehanizam delovanja inhibicija enzima ciklooksigenaze (COX) odgovornog za sintezu prostaglandina. On je neselektivni inhibitor ciklooksigenaze (COX), tj. podjednako deluje i na konstitutivnu ili ciklooksigenazu 1 (COX-1) i na inducibilnu ili ciklooksigenazu 2 (COX-2), pa često dovodi do oštećenja želuca [12]. Znamo da su prostaglandini E klase (PgE) značajni za normalno funkcionisanje mukozne želudačne barijere, i

da je upravo zato oštećenje sluznice želuca, u smislu gastrointestinalnih krvarenja i erozija najčešće neželjeno dejstvo NSAID [13].

Poznato je da pacijenti sa endoskopski dijagnostikovanim gastrointestinalnim krvarenjem ili stres ulkusima, veoma često pored antiulkusnih lekova dobijaju i lekove protiv bolova (analgetike). Ne postoje relevantni podaci kako ovi lekovi utiču na razvoj erozija, da li ih produbljuju ili zaceljuju, odnosno da li utiču na sporiji ili brži oporavak bolesnika [14].

Opioidni sistem je jedan od najznačajnijih sistema koji učestvuje u ograničavanju stresne reakcije i sprečavanju nastanka njenih štetnih posledica na svim nivoima regulacije od centralnih do perifernih. Organizam u stresu pojačano sintetizuje endogene opioide: endorfine, posebno β -endorfine, zatim enkefaline (metionin- i leucin-enkefalin) i dinorfine odgovorne za stres indukovanu analgeziju, koja se naziva još i psihogenom analgezijom. Ovaj efekat je potvrđen i na eksperimentalnim životinjama i na ljudima koji imaju jake bolove, koje je na drugi način nemoguće suzbiti. Enkefalini, endorfini i dinorfini imaju slične efekte sa morfinom, pa se stoga, nazivaju endogeni opioidi ili endogeni opijati [15].

Morfin je prirodni alkaloid dobijen zasecanjem nezrelih čahura maka (*Papaver somniferum*), i osnovni predstavnik grupe opioidnih analgetika. Morfin je snažan agonista na μ -opioidnim receptorima, a slabi agonista na κ - i δ -opioidnim receptorima. Svoje dejstvo ispoljava kako u CNS-u, tako i na perifernim organima. Neka ranija eksperimentalna istraživanja potvrdila su gastroprotektivno delovanje morfina kod pacova izloženih imobilizacionom stresu ubrzanom hladnoćom (CRS) [16]. O uticaju morfina na razvoj oksidativnog stresa postoje vrlo kontradiktorni podaci, većina autora tvrdi da on izaziva oksidativni stres, ali ima i onih koji tvrde suprotno, tj. da deluje antioksidantno [16, 17, 18].

CILJ RADA

Imajući u vidu sve napred navedeno, cilj našeg istraživanja bio je da se ispita uticaj morfina na razvoj stres ulkusnih lezija, patohistološke promene i antioksidativni status u želucu eksperimentalnih životinja izloženih indometacinskom stresu. U te svrhe merili smo aktivnost katalaze (CAT, E.C. 1.11.1.6), glutation peroksidaze (GSHPx, E.C. 1.11.1.9), glutation reduktaze (GR, E.C. 1.6.4.2), ksantin oksidaze (XOD, E.C. 1.2.3.2), sadržaj redukovano glutationa (GSH) i intenzitet lipidne peroksidacije (Lpx).

MATERIJAL I METODE

Lekovi

U ogledu su korišćeni indometacin (Indometacin, kapsule 25 mg, Belupo) i morfin hidrohlorid (Stellorphanad 10®, ampule 10 mg/1mL, Stella, Lohmann & Rauscher Group). Srednje pojedinačne doze ispitivanih lekova određivane su na osnovu srednje pojedinačne doze za čoveka na kg telesne mase (TM) životinje i Clarkove formule.

Eksperimentalne životinje

Ispitivanje je sprovedeno na polno zrelih mužjacima laboratorijskih pacova tipa Wistar, prosečne telesne

mase od 200-230 grama i starosti do 11 nedelja. Pacovi su odgajani namenski u vivarijumu Centra za biomedicinska istraživanja Galenika a.d. Životinje su do početka ogleda boravile u standardnim kavezima od pleksiglasa na stalnoj sobnoj temperaturi od $22 \pm 1^\circ\text{C}$, sa cirkadijalnim ritmom (12h dan/12h noć) i hranjene standardnom hranom za laboratorijske pacove, proizvedenom u Veterinarskom institutu u Zemunu. Broj pacova u kavezu kretao se od 4-6. Sve životinje su tretirane prema principima međunarodne deklaracije o životinjama (Guide for care and Use of Laboratory Animals, NIH publication № 85-23). Pre sprovedenog istraživanja pribavljena je saglasnost Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta Priština, sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici.

Eksperimentalna studija

Sve životinje su pre ogleda izložene 24-satnom gladovanju, tako što su pojedinačno smeštane u metaboličke kaveze od pleksiglasa za mrežastim podom, da bi se sprečila koprofagija, pri čemu je voda bila ad libitum. Eksperimenti su uvek izvođeni u istom dnevnom intervalu od 9-14h.

Prva OO - grupa životinja (n=10) predstavljala je kontrolu legla, a činile su je životinje koje nisu bile izlagane stresu i nisu tretirane lekovima. Drugu IndO - grupu (n=10) činile su životinje izložene indometacinskom stresu, koji je izazivan intragastričnom primenom indometacina u dozi od 20 mg/kg TM životinje, 6 sati pre žrtvovanja. Odgovarajuća doza indometacina nalazila se u 1 mL vode. Nakon isteka 6-og sata, životinje su žrtvovane u etarskoj narkozi. Treća IndM - grupa životinja (n=10) primila je morfin intraperitonealno, u dozi 10 mg/kg TM, 15 minuta pre izlaganja indometacinskom stresu.

Uzimanje i makroskopska analiza uzoraka

Nakon žrtvovanja, životinji je uzdužnim rezom otvarana trbušna duplja i želudac oslobođen od njegovih ligamenata, a potom odstranjen iz trbušne duplje presecanjem trbušnog dela ezofagusa i duodenuma. Makroskopski su praćeni izgled i veličina želuca.

Želudac je otvaran makazama duž velike krivine od kardije do duodenuma i beleženo je ima li sadržaja i kakav je. Nakon toga, želudac je ispran tekućom vodom i fiksiran iglicama za stiroporsku pločicu. Zaostali ugrušci krvi odstranjivani su brisanjem papirnatom vatom, a želuci potom slikani digitalnim aparatom (Canon Power Shot A40) u makro modu. Sve promene na želucu posmatrane su i beležene pod lupom (3x uvećanje, LUXO Magnifier). Pri tome, beležen je broj lezija (petehija i erozija), kao i njihova veličina izražena u mm, merena milimetarskom folijom veličine 5x5 cm.

Na osnovu dobijenih podataka, ukupna veličina lezija izražavana je kao ulkusni indeks (UI). Vrednost UI izračunata je kao količnik iz ukupne površine lezija i broja životinja. Ukupna površina lezija bila je jednaka zbiru površine erozija u mm^2 i površine petehijalnih krvarenja u mm^2 . Površina erozija izračunata je množenjem širine i dužine erozija u mm. Površina petehijalnih krvarenja je izračunata na isti način, s tim da su u petehijalna krvarenja ubrajane sve lezije manje od 0.5×0.5 mm.

$$\text{Ulkusni indeks (UI)} = \frac{\text{površina erozija u mm}^2 + \text{površina petehijalnih krvarenja u mm}^2}{\text{broj životinja}}$$

Histopatološka analiza uzoraka

Za histološku obradu preparati su pripremani standardnim tehnikama, rezanjem, kalupljenjem u parafinu i sečenjem na kliznom mikrotomu 4-6 μm debljine, a potom bojeni hematoksilin-eozinom i po PAS-u.

Histološki preparati analizirani su svetlosnim mikroskopom tipa Leica DML S2, a specifične promene fotodokumentovane digitalnim aparatom tipa Canon Power Shot S70.

Biohemijska analiza uzoraka

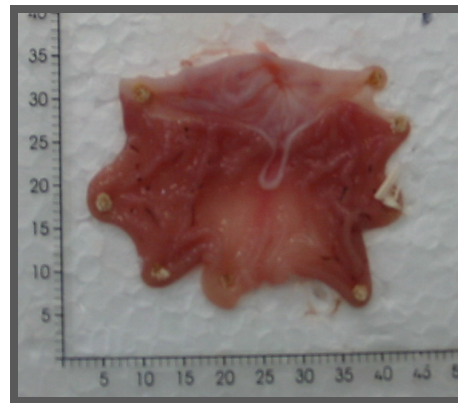
Izolovan želudac je homogeniziran u Potterovom homogenizatoru, sa puferom koji se sastojao od 50 mmol/dm³ TRIS HCl i 0,25 mol/dm³ saharoze, pH=7,4, u odnosu 1:3, na 4°C. Dobijeni homogenat je proceđen kroz gazu i određivani su biohemijski parametri. Aktivnost katalaze (CAT) određena je metodom po Beers-u i Sizer-u [19], glutation peroksidaze (GSHPx) metodom Chin-a i sar. [20], glutation reduktaze (GR) metodom Glatzle i Vuillenmir-a [21] i ksantin oksidaze (XOD) metodom po Bergmayer-u [22]. Sadržaj redukovano glutation (GSH) određen je po metodi Kapetanović i Mieval [23], a intenzitet lipidne peroksidacije (LPx) metodom Buerg-e i Austa [24] i izražen kao nmol malondialdehida/mg proteina/min ($\epsilon=1,56 \times 10^5 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

Statistička analiza

Rezultati merenja su prikazani kao srednja vrednost \pm standardna devijacija (SD) od 10 pojedinačnih životinja. Testiranje statističke značajnosti razlika između srednjih vrednosti izvršeno je pomoću Student-ovog t-testa, za male i nezavisne uzorke. Kriterijum za statističku značajnost bio je $p < 0,05$, $p < 0,01$ i $p < 0,001$.

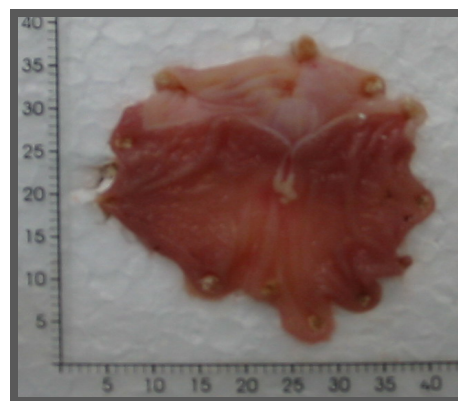
REZULTATI

Kod kontrolne IndO grupe (životinje koje su dobile indometacin u dozi od 20 mg/kg TM) razvile su se promene na sluznici želuca u vidu erozija i petehijalnih krvarenja (Slika 1). Ukupna površina erozija i petehijalnih krvarenja iznosila je $UI = 1,21 \pm 0,82 \text{ mm}^2$. Pri ekstirpaciji želuca primećeno je da je želudac mali, a sukrvičav sadržaj bio je prisutan kod 6 od 10 ogleđnih životinja.



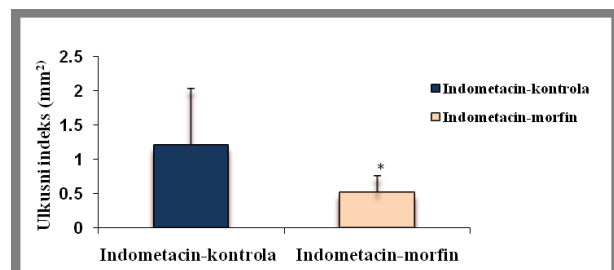
Slika 1. Makroskopski izgled želuca kontrolne IndO grupe životinja izložene indometacinskom stresu

U IndM grupi (životinje koje su primile morfin u pretretmanu indometacinskog stresa) erozije su bile površne ili duboke, crne, okrugle, bedemastih ivica (Slika 2). Pri ekstirpaciji želuca je kod svih 10 ispitivanih životinja bio mali, kod 4 je želudačni sadržaj bio sukrvičav, a kod 6 je bila prisutna velika količina mukusa.



Slika 2. Makroskopski izgled želuca IndM grupe životinja, koja je primila morfin u pretretmanu indometacinskog stresa

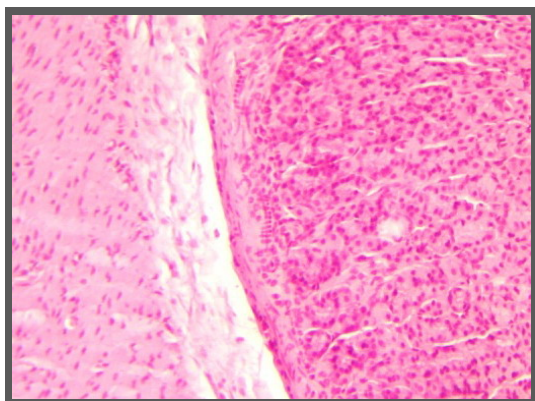
Ukupna površina lezija kod IndM grupe iznosila je $UI = 0,51 \pm 0,24 \text{ mm}^2$, i bila je statistički značajno manja u odnosu na kontrolnu IndO grupu ($UI = 1,21 \pm 0,82 \text{ mm}^2$), što se može videti na grafikonu 1.



* $p < 0,05$ (statistička značajnost)

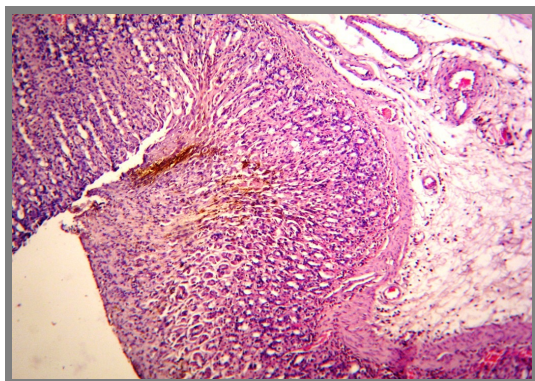
Grafikon 1. Makroskopske promene kod životinja IndM grupe, koje su primile morfin u pretretmanu indometacinskog stresa

Kod kontrolne OO grupe (zdrave, netretirane životinje) konstatovan je normalan histološki nalaz sa dominacijom leukocita u lamini muscularis mucosae (Slika 3).



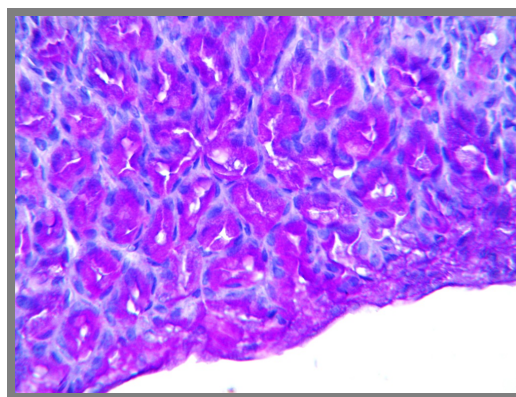
Slika 3. Mikroskopski izgled želuca kontrolne OO grupe zdravih (netretiranih) životinja (uveličanje 100x)

Histopatološkom analizom želuca kontrolne IndO grupe uočeni su plići i dublji defekti mukoze, od kojih su pojedini zahvatali i polovinu debljine iste, zatim ekstravazirani eritrociti, uglavnom u površnom sloju mukoze i hipermični krvni sudovi. U submukozi i uz laminu muscularis mucosae zapaženi su znaci zapaljenja, tj. edem i masa leukocita (uglavnom polimorfonukleara), a takođe su viđeni i mastociti (Slika 4).



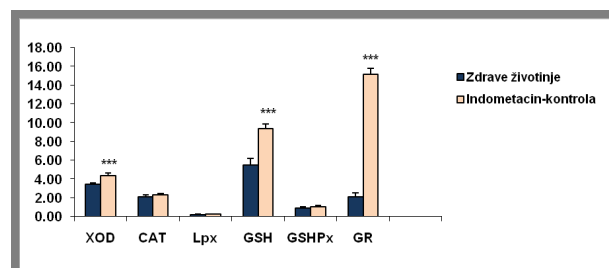
Slika 4. Mikroskopski izgled želuca kontrolne IndO grupe životinja izložene indometacinskom stresu (uveličanje 100x)

Kod IndM grupe mikroskopski su uočeni plitki defekti mukoze, zatim hiperemija, naročito površnog dela sa ekstravazacijom eritrocita, što je odgovaralo makroskopski vidljivim finim tačkastim krvarenjima. U submukozi su bili prisutni leukociti i mastociti (kako polimorfonukleari tako i mononukleari). Na preparatima bojenim po PAS-u, na površini mukoze uočene su ćelije koje proizvode mukus i velika količina mukusa (Slika 5).



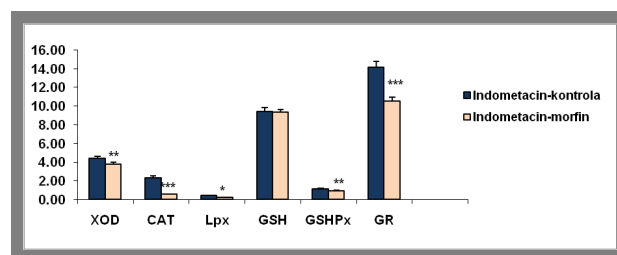
Slika 5. Mikroskopski izgled želuca IndM grupe životinja, koja je u pretretmanu indometacinskog stresa primila morfin (uveličanje 200x)

Indometacinski stres je statistički značajno povećao aktivnost ksantin oksidaze (XOD), i glutation reduktaze (GR), kao i sadržaj redukovanog glutationa (GSH) u želucu životinja IndO grupe, dok na aktivnost katalaze (CAT) i glutation peroksidaze (GSHPx), ali i intenzitet lipidne peroksidacije (Lpx) nije značajno uticao, u odnosu na OO grupu netretiranih životinja (Grafikon 2).



***p<0,001 (statistička značajnost)

Grafikon 2. Promene parametara oksidativnog stresa u želucu kod životinja kontrolne IndO grupe izložene indometacinskom stresu (aktivnost XOD, CAT, GSHPx i GR izražena u nmol/mg proteina·min⁻¹; intenzitet Lpx izražen u nmol malondialdehida/mg proteina; sadržaj GSH izražen u nmol GSH/mg proteina)



*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 (statistička značajnost)

Grafikon 3. Promene parametara oksidativnog stresa u želucu kod životinja IndM grupe, koje su primile morfin u pretretmanu indometacinskog stresa (aktivnost XOD, CAT, GSHPx i GR izražena u nmol/mg proteina·min⁻¹; intenzitet Lpx izražen u nmol malondialdehida/mg proteina; sadržaj GSH izražen u nmol GSH/mg proteina)

Primena morfina u pretretmanu indometacinskog stresa je statistički značajno smanjila aktivnost svih enzima u želucu IndM grupe životinja u odnosu na kontrolnu IndO grupu, i to aktivnost ksantin oksidaze (XOD), katalaze (CAT), glutation peroksidaze (GSHPx) i glutation reduktaze (GR). Morfin je smanjio i intenzitet lipidne peroksidacije (Lpx) u želucu IndM grupe životinja, dok sadržaj redukovanog glutationa nije promenio u odnosu na kontrolu (Grafikon 3).

DISKUSIJA

Indometacinski stres u trajanju od 6 sati izazvao je akutne promene na sluznici želuca u vidu crnih, crtastih erozija i petehijalnih krvarenja. Kod svih 10 oglednih životinja bile su prisutne i erozije i petehije, čija je ukupna površina iznosila $UI=1.21\pm 0.82$ mm². Postojeće promene verifikovane su i patohistološki, kao plići i dublji defekti mukoze želuca. U submukozi i uz laminu muscularis mucosae zapaženi su i znaci zapaljenja, tj. edem i masa leukocita (uglavnom polimorfonukleara).

Primenjen u jednokratnoj dozi od 20 mg/kg TM indometacin nije povećao intenzitet lipidne peroksidacije (Lpx) u želucu, ali je značajno povećao sadržaj redukovanog glutationa (GSH), aktivnost glutation reduktaze (GR) i ksantin oksidaze (XOD), a na aktivnost katalaze (CAT) i glutation peroksidaze (GSHPx) nije uticao u odnosu na kontrolnu IndO grupu.

Istraživanja patofizioloških procesa koji su odgovorni za razvoj gastričnih lezija nastalih primenom indometacina, ali i drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) traju već nekoliko decenija [25, 26]. Osnovni događaj je neselektivna inhibicija enzima ciklooksigenaze 1 i 2 (COX 1 i 2) čime se prekida sinteza prostaglandina, osnovnih medijatora inflamacije tj. zapaljenja. Međutim, prostaglandini imaju i neke fiziološke funkcije u organizmu, pa tako gastrična mukoza kontinuirano proizvodi prostaglandine E i I klase (PGE2 i PGI2) i time održava ravnotežu između odbrambenih i agresivnih faktora. Prostaglandini stimulišu sekreciju mukusa i bikarbonata, dva važna faktora gastrične mukozne barijere, povećavaju protok krvi i proliferaciju epitelnih ćelija, ali i kože sekreciju pepsina i HCl [27, 28].

Najnovija eksperimentalna istraživanja potvrđuju da NSAIL pored inhibicije sinteze prostaglandina, kože sintezu i sekreciju mukusa, kao i sekreciju bikarbonata, podstiču sekreciju HCl i pepsina, što sve zajedno izaziva ishemijsku. Kao posledica ishemijske razvija se oksidativni stres u ćelijama mukoze želuca, odnosno u tkivu se nagomilavaju reaktivni kiseonični radikali (ROS), koji stupaju u reakciju sa proteinima, lipidima i DNA ćelija mukoze želuca [29, 30]. Mnogi autori ukazuju na prooksidantno dejstvo indometacina u mukozi želuca pacova, koje se manifestuje povećanjem intenziteta lipidne peroksidacije (povećan sadržaj malondialdehida - MDA), smanjenjem sadržaja redukovanog glutationa i smanjenjem aktivnosti superoksid dizmutaze (SOD), katalaze (CAT) i glutation peroksidaze (GSHPx) [31, 32, 33, 34]. Takođe je zabeležena neutrofilna infiltracija gastrične mukoze, sa posledičnim povećanjem mijeloperoksidazne aktivnosti [29].

Interesantno je napomenuti da se naši rezultati razlikuju u odnosu na već navedene, po pitanju oksidativnog stresa i enzima antioksidativne zaštite. Naime, indometacin nije doveo do povećanja intenziteta lipidne

peroksidacije (Lpx), a umesto smanjenja došlo je do značajnog povećanja sadržaja redukovanog glutationa (GSH) i aktivnosti peroksidaze (Px), glutation reduktaze (GR) i ksantin oksidaze (XOD). Mišljenja smo da je vreme od 6 sati koliko su životinje bile izložene indometacinu bilo dovoljno da se organizam odbrani od ROS povećanjem aktivnosti Px i GR, i posledičnim povećanjem GSH, te nije došlo do porasta malondialdehida kao indeksa lipidne peroksidacije (Lpx). Moguće je da su naši rezultati drugačiji jer su pojedini autori koristili više doze indometacina, a pored toga i vreme njegovog delovanja je bilo kraće. Sabiu i sar. primenili su indometacin u dozi od 30 mg/kg TM u trajanju 4 sata, dok su Rozza i sar. primenili dozu od 100 mg/kg TM [33, 35].

Primena morfina u dozi od 10 mg/kg TM 15 minuta pre indometacinskog stresa je značajno smanjila intenzitet želudačnih lezija u odnosu na kontrolnu IndO grupu životinja. Ukupna površina promena u IndM grupi životinja koje su primile morfin pre indometacinskog stresa iznosila je $UI=0.51\pm 0.24$ mm². Patohistološki su primećeni plitki defekti mukoze sa ekstravazacijom eritrocita i masom leukocita u submukozi.

Morfin je značajno smanjio intenzitet lipidne peroksidacije (Lpx) u želucu, ali i aktivnost svih enzima katalaze (CAT), glutation peroksidaze (GSHPx), glutation reduktaze (GR), pa i ksantin oksidaze (XOD) u poređenju sa kontrolom, dok je sadržaj redukovanog glutationa (GSH) ostao nepromenjen.

Dugo se već zna da organizam u stresu pojačano sintetise endogene opioide: endorfine, enkefaline i dinorfine, i da oni učestvuju u ograničavanju stresne reakcije. Preventivno dejstvo opioidnog analgetika morfina na pojavu stres ulkusa istražuje se već tridesetak, a možda i više godina, ali se tačan mehanizam njegovog preventivnog delovanja na razvoj stres ulkusa još ne zna. O uticaju morfina na razvoj ulkusnih lezija u želucu životinja izloženih indometacinskom stresu nema objavljenih podataka.

Cho i sar. ispitivali su dejstvo morfina na gastričnu mukožu pacova izloženih imobilizacionom stresu ubrzanom hladnoćom (CRS) [16]. Po njihovom mišljenju morfin, pre svega, stimuliše citoprotektivne mehanizme mukoze želuca, tj. stimuliše lučenje mukusa, podstiče ćeljsku proliferaciju i angiogenezu. S obzirom da je morfin smanjio aktivnost mijeloperoksidaze u gastričnoj mukozi, ističu i njegovo antiinflamatorno dejstvo. Naši rezultati takođe potvrđuju pojačano lučenje mukusa u želucu ispitivanih životinja, što se moglo i golim okom videti, ali je i patohistološki potvrđeno (na preparatima bojenim po PAS-u, na površini mukoze uočene su ćelije koje proizvode mukus).

Mišljenja o delovanju morfina na oksidativni stres i enzime antioksidativne zaštite su vrlo oprečna. Scrabalova i sar. smatraju da mnogi faktori određuju da li će on delovati kao prooksidans ili antioksidans, i to: vrsta, godine starosti, pol, vrsta tkiva ili organa, primenjena doza i dužina trajanja terapije [17]. Isti autori tvrde da morfin može dovesti do razvoja oksidativnog stresa na dva načina, s jedne strane povećanom produkcijom slobodnih kiseoničnih i drugih radikala, a s druge strane smanjenom aktivnošću antioksidativne zaštite.

Akutna ili hronična primena morfina dovela je do značajnog smanjenja sadržaja redukovanog glutationa (GSH) u mozgu glodara i čoveka, kao i jetri miševa, dok je do smanjenja aktivnosti superoksid dizmutaze (SOD), katalaze (CAT) i glutation peroksidaze (GSHPx) došlo

samo posle hronične primene [36, 37, 38]. Drastichova i sar. tvrde pak, da dugotrajna primena morfina nije izazvala promene u aktivnosti enzima SOD, GSHPx i CAT u srcu pacova [39]. Rozisky i sar. tvrde da je morfin izazvao sistematski oksidativni stres u pacova, koji se manifestovao pojačanom produkcijom slobodnih radikala i smanjenom aktivnošću enzima antioksidativne zaštite u različitim tkivima, tj. jetri, bubregu, kičmenoj moždini, likvoru, hipokampusu i krvnoj plazmi [40].

U nekim radovima se pominje da je hronična primena morfina dovela do oštećenja jetre kod pacova i miševa koji su razvili toleranciju i fizičku zavisnost prema istom [18, 41]. Kod tretiranih životinja zabeležen je značajan pad u sadržaju redukovano glutaciona (GSH) u jetri (do 40%), ali i aktivnosti superoksid dizmutaze (SOD), katalaze (CAT) i glutation S transferaze (GST), ali i povećan nivo malondialdehida (MDA), kao indeksa lipidne peroksidacije [18, 41, 42].

Naši rezultati se donekle podudaraju sa prethodnim jer je morfin smanjio aktivnost svih enzima antioksidativne zaštite CAT, GSHPx i GR, što govori u prilog njegovog prooksidantnog delovanja, ali je doveo i do smanjenja sadržaja MDA tj. intenziteta lipidne peroksidacije što bi ukazivalo na njegovo antioksidativno dejstvo.

ZAKLJUČAK

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da opioidni analgetik morfin može zaštititi gastričnu sluznicu pacova od agresivnog delovanja nesteroidnog antiinflamatornog leka (NSAIL) indometacina. Gastroprotektivno dejstvo morfina je najpre posledica pojačane produkcije mukusa tj. stimulacije citoprotektivnih mehanizama mukoze želuca, jer je patohistološki potvrđen veliki broj mukusnih ćelija i deo sloj mukusa na površini mukoze.

Po pitanju oksidativnog stresa i antioksidativne zaštite ne možemo biti sigurni da li je delovao prooksidativno ili antioksidativno u mukozi želuca. Naime, u prilog njegovog prooksidativnog dejstva ide značajno smanjenje aktivnosti enzima antioksidativne zaštite katalaze (CAT), glutation peroksidaze (GSHPx) i glutation reduktaze (GR). S druge strane, morfin je ispoljio antioksidativno dejstvo u smislu značajnog smanjenja sadržaja malondialdehida (MDA), tj. intenziteta lipidne peroksidacije (Lpx), ali i smanjenja aktivnosti ksantin oksidaze (XOD).

Sve ovo ukazuje na to da je neophodno sprovesti dodatna istraživanja da bi sa sigurnošću dokazali da morfin ispoljava antioksidativno dejstvo u mukozi želuca.

NAPOMENA: U radu su publikovani rezultati iz dokrorata Julijane Rašić, pod nazivom: „Uloga inflamatornih i oksidativnih parametara u razvoju stresom indukovanih ulkusnih lezija pacova i mogućnost njihove modulacije različitim lekovima“.

LITERATURA

1. Robert A, Szabo S. Stress ulcers. In: Selyes Guide to Stress Research; Seyle H, Ed; Van Nostrand Reinhold Company Inc, New York, NY, USA, 1983; Volume 2: 22-46.
2. Szabo S, Glavin S. Hans Selye and the concept of biologic stress. Ulcer patogenesis as a historical paradigm. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 597: 14-6.
3. Janićijević-Hudomal S, Rašić J, Mikić D, Piperski V: Incidenca stres ulkusa kod bolesnika sa sepsom. *Praxis Medica* 2009; 37(1-2): 73-6.
4. Rašić J, Nestorović V, Janićijević-Hudomal S, Rašić D, Kisić B: Profilaksa stres ulkusa. *Praxis Medica* 2012; 41(3-4): 89-92.
5. Mohebbi L, Hesch K: Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2009; 22(4): 373-76.
6. Niki E, Yoshida Y, Saito Y, Noguchi N. Lipid peroxidation: Mechanisms, inhibition and biological effects. *Biochem and Biophys Res Commun* 2005; 338: 668-76.
7. Galunska B, Marazova K, Yankova T, Popov A, Frangov P, Krushkov I, Di Massa A. Effects of paracetamol and propacetamol on gastric mucosal damage and gastric lipid peroxidation caused by acetylsali-cylic acid (ASA) in rats. *Pharmacological Research* 2002; 46: 141-8.
8. Popovic M, Janicijevic-Hudomal S, Kaurinovic B, Rasic J, Trivic S. Antioxidant effect of some drugs on ethanol-induced ulcers. *Molecules* 2009; 14: 816-26.
9. Popovic M, Janicijevic-Hudomal S, Kaurinovic B, Rasic J, Trivic S., Vojnovic M. Antioxidant effects of some drugs on immobilization stress combined with cold restraint stress. *Molecules* 2009; 14: 4505-16.
10. Leslie JC. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(3): S2.
11. Ringim AH. Review evidence-based insights on non-steroidal antiinflammatory drugs. *J Pharm Cosmet Sci* 2015; 3(2): 8-13.
12. Malfeitheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009; 374: 1449-61.
13. El-Ashmawy NE, Khedr EG, El-Bahrawy HA, Selim HM. Gastroprotective effect of garlic in indomethacin induced gastric ulcer in rats. *Nutrition* 2016; 32(7-8): 849-54.
14. Rašić J: Uloga inflamatornih i oksidativnih parametara u razvoju stresom indukovanih ulkusnih lezija pacova i mogućnost njihove modulacije različitim lekovima. Kosovska Mitrovica: Univerzitet u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, 2007. Disertacija.

15. Kaličanin P, Stožinić S, Paleev RN, Slijepčević D. Stres zdravlje - bolest. Beograd: Obeležja, 2001.
16. Cho CH, Wu KK, Wu S, i sar. Morphine as a drug for stress ulcer prevention and healing in the stomach. *Eur J Pharmacol* 2003; 460: 177-82.
17. Skrabalova J, Drastichova Z, Novotny J. Morphine as a potential oxidative stress-causing agent. *Mini-Reviews in Organic Chemistry* 2013; 10: 367-72.
18. Yun J, Oliynyk S, Lee Y, i sar. Ajoene restored behavioral patterns and liver glutathione level in morphine treated C57BL6 mice. *Arch Pharm Res* 2017; 40(1): 106-11.
19. Beers RFJ, Sizer JW. Spectrophotometric method for measuring of breakdown of hydrogen peroxide by catalase. *J Biol Chem* 1950; 195: 133-40.
20. Chin PTY, Stults FH, Tappel AL. Purification of rat lung soluble glutathione peroxidase. *Biochemica and Biophysica Acta* 1976; 445: 558-660.
21. Glatzle D, Vuillenmir K. Glutathione reductase test with whole blood a convenient procedure for the assessment of the riboflavin status in human. *Experientia* 1974; 30 (6): 565-638.
22. Bergmayer UH. *Methoden der enzymatischen analyse*. Verlag Chemie Weinheim 1970; 483-84.
23. Kapetanović IM, Mיעyal II. Inhibition of acetaminophen induced hepatotoxicity by phenacetin and its alkoxy analogs. *Journal of Pharmacology Experimental Therapy* 1979; 209: 25-30.
24. Buerge AJ, Aust DS. *Methods in enzymology*, Fleischer S, Parker L. Eds. Academic Press, New York, 1978, 306.
25. Wallace J. Recent advances in gastric ulcer therapeutics. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5(6): 573-7.
26. Kay B, Paola P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res* 2015; 8: 105-18.
27. Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology* 2008; 135(1): 41-60.
28. Bigoniya P, Singh K. Ulcer protective potential of standardized hesperidin, a citrus flavonoid isolated from *Citrus sinensis*. *Rev Bras Farma* 2014; 24: 330-40.
29. Bayir Y, Odabasoglu F, Cakir A, Aslan A, Suleyman H, Halici M, Kazaz C. The inhibition of gastric mucosal lesion, oxidative stress and neutrophil-infiltration in rats by the lichen constituent diffractaic acid. *Phytomedicine*, 2006; 13(8): 584-90.
30. Kiarostami V, Samini L, Ghazi-Khansari M. Protective effect off me-latonin against multistress condition induced lipid peroxidation via measure of gastric mucosal lesion and plasma malondialdehyde levels in rats. *Word J Gastroenterol* 2006; 12(46): 7527-31.
31. El-Komy MM, Mouafi FE. Mitigating effect of *Avicena marina* on indomethacin induced gastric ułcer in male albino rats. *Egyptian journal of Basic and Applied Sciences (EJBAS)* 2016; 3: 155-63.
32. Cheng YT, Lu CC, Yen GC. Beneficial effects of camellia oil (*Camellia oleifera* Abel.) on hepatoprotective and gastroprotective activities. *J Nutr Sci Vitaminol* 2015; 61: S100-S102.
33. Rozza AI, Hiruma-Lima CA, Takahira RK, Padovani CR, Pellizzon CH. Effect of menthol in experimentally induced ulcers: Pathways of gastroprotection. *Chemico Biological Interactions* 2013; 206: 272-78.
34. Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe S. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev* 2014; 94: 329-54.
35. Sabiu S, Garuba T, Sunmonu T i sar. Indomethacin-induced gastric ulceration in rats: protective roles of *Spondias mombin* and *Ficus exasperata*. *Toxicology Reports* 2015; 2: 261-67.
36. Ozmen I, Naziroglu M, Alici HA, Sahin F, Cengiz M, Eren I. Spinal morphine administration reduces the fatty acid contents in spinal cord and brain by oxidative stress. *Neurochem Res* 2007; 32(1): 19-25.
37. Abdel-Zaher AO, Abdel-Rahman MS, Elwasei FM. Blockade of nitric oxide overproduction and oxidative stress by *Nigella sativa* oil attenuates morphine-induced tolerance and dependence in mice. *Neurochem Res* 2010; 35(10): 1557-65.
38. Sumathi T, Nathiya VC, Skthikumar M. Protective effect of Bacoside-A against morphine- induced oxidative stress in rats. *Ind J Pharm Sci* 2011; 73(4):409-15.
39. Drastichova Z, Skrabalova J, Jedelsky P, Neckar J, Kolar F, Novotny J. Global changes in the rat heart proteome induced by prolonged morphine treatment and withdrawal. *PLoS One* 2012; 7(10): e47167.
40. Rozisky JR, Laste G, De Macedo IC i sar. Neonatal morphine administration leads to changes in hippocampal BDNF levels and antioxidant enzyme activity in the adult life of rats. *Neurochem Res* 2013; 38:494-503.
41. Yun J, Lee Y, Zun K, Oh S. Bergenin decreases the morphine-induced physical dependence via antioxidative activity in mice. *Arch Pharm Res* 2014; 38(6):1248-54.
42. Samarghandian S, Afshari R, Farkhondeh T. Effect of long-term treatment of morphine on enzymes, oxidative stress indices and antioxidant status in male rat liver.

THE EFFECT OF MORPHINE ON DEVELOPMENT OF ULCER LESIONS OF THE RATS EXPOSED TO INDOMETHACIN INDUCED STRESS

Julijana Rasic¹, Snezana Janicijevic Hudomal¹, Zorica Stanojevic-Ristic¹, Bojana Kistic², Snezana Stevic¹, Leonida Vitkovic³, Milica Mijovic⁴

¹ University of Pristina, Faculty of Medicine, Institute of Pharmacology and Toxicology, Kosovska Mitrovica, Serbia

² University of Pristina, Faculty of Medicine, Institute of Biochemistry, Kosovska Mitrovica, Serbia

³ University of Pristina, Faculty of Medicine, Institute of Histology and Embryology, Kosovska Mitrovica, Serbia

⁴ University of Pristina, Faculty of Medicine, Institute of Pathology, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

Oxidative stress plays an important role in development of ulcer lesions of the rats exposed to indomethacin induced stress. It has been suggested that endogenous opioids released during the stress may attenuate gastric ulcer lesions. The aim of this study was to investigate effects of morphine on development of ulcer lesions, pathohistological alterations and antioxidative status in stomach of the rats exposed to indomethacin induced stress. Research was performed on adult, male Wistar rats weighting 200-230 g. Indomethacin stress was induced by intragastric administration of indomethacin at a dose of 20 mg/kg b.w. 6 hours before sacrificing. Morphine was applied intraperitoneally, in the doses of 10 mg/kg b.w. 15 minutes before indomethacin induced stress. The size of lesions in the form of petechiae and erosion, is expressed as the total surface of changes (mm²), i.e. ulcer index (UI). The pathohistological samples were analyzed by Leica DML S2 light microscope, and specific changes were photodocumented with Canon Power Shot S70 digital camera. In the homogenate of the stomach, the activity of catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSHPx), glutathione reductase (GR) and xanthine oxidase (XOD) were measured, as well as the reduced glutathione content (GSH) and the lipid peroxidation intensity (Lpx). Morphine significantly reduced the ulcer index (UI) in animals exposed to indomethacin stress and the presence of large amounts of mucus in the stomach mucosal was established histopathologically. The use of morphine in the pre-treatment of indomethacin induced stress statistically significantly reduced the activity of all enzymes in the stomach compared to the control group, and this activity of catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSHPx) and glutathione reductase (GR), xanthine oxidase (XOD), as well as the lipid peroxidation intensity (Lpx), while the reduced glutathione content remained unchanged. Gastroprotective morphine activity in animals exposed to indomethacin induced stress is most likely a consequence of the strengthening of cytoprotective mechanisms rather than antioxidant action.

Keywords: morphine, indomethacin, stress ulcer, oxidative stress, antioxidative status

NAVIKE SPAVANJA STUDENATA

AUTORI

Olga Ivetić, Dubravka Dimovski, Ljiljana Dražetin, Daniel Slavić, Sanja Bjelan
Zavod za fiziologiju, Medicinski fakultet, Novi Sad, Srbija

SAŽETAK

Kvalitetno spavanje jedan je od preduslova zdravlja i životne i radne uspešnosti. U radu je anonimnim testiranjem primenom Pittsburg skale analiziran kvalitet spavanja studenata Univerziteta u Novom Sadu. Ukupno je analizirano 576 osoba. Rezultati pokazuju da je kvalitet spavanja najbolji kod studenata Fakulteta sporta. Studenti Medicinskog fakulteta spavaju najkraće, ali je ocenjeni kvalitet spavanja dobar. Trajanje spavanja je najduže kod studentkinja Filozofskog fakulteta, a kvalitet je niži u odnosu na ostale studijske grupe.

Ključne reči: Pittsburg skala spavanja - PSQI; studenti; kvalitet

UVOD

Spavanje je prirodno, regularno periodično i reverzibilno stanje umanjene budnosti, koje karakteriše relativno mirovanje i značajan porast praga za odgovore na spoljašnje draži u poređenju sa budnim stanjem. Neurofiziološki proces spavanja, kao jedan od osnovnih ljudskih potreba, je aktivan, svakodnevno ponavljan i precizno kontrolisan moždani fenomen, koji čini oko trećinu života čoveka. Spavanje je izraz cirkadijalnog ritma te se uklapa u neprekidno s menjanje ciklusa noći i dana [1].

Odluke u organizaciji, trajanju i karakteristikama spavanja su uslovljene genetskim osobenostima centralnog nervnog sistema, hronopsihofiziološkom pripadnošću određenom hronotipu ličnosti i interakcijom pojedinca sa stalno promenljivim okruženjem [2,3]. Optimalno vreme za "otpočinjanje spavanja" i ustajanje (buđenje) razlikuje se od osobe do osobe, ali su za istu osobu relativno postojani. Takođe je, i optimalno trajanje spavanja individualna karakteristika, koja je u vezi sa polom i životnim dobom osobe. Navike i kvalitet spavanja pojedinca menjaju se tokom života i u specifičnoj vezi su sa kompletnim stilom njegovog života [4,5]. Narušavanje kvaliteta spavanja može biti u odnosu sa nizom faktora kao što su npr. psihološki stresogeni uticaji, konzumacija psihoaktivnih supstanci, poput nikotina, kofeina, opijata i alkohola, dugotrajan boravak pred displejom računara ili televizora, pa čak i popodnevo dremanje.

U cilju postizanja uspeha u ličnom, profesionalnom i socijalnom životu, pojedinac je svakodnevno u obavezi da odgovori kako sopstvenim, tako i zahtevima i obavezama koje pred njega stavlja društvo. Studenti,

tako, prolaze kroz visok nivo stresa zbog zahteva akademskog rada i života, a pod velikim su pritiskom zbog dolazeće karijere i konkurencije za radna mesta [6]. Takav stres uz anksioznost može da dovede ne samo do smanjenja kvaliteta već i do poremećaja spavanja [5, 7].

Za uspešno savladavanje svih dnevnih aktivnosti, pored dobre organizacije, potrebna je i mentalna i fizička očuvanost, koje direktno zavise i od nekih ustaljenih navika. Kvalitet i trajanje spavanja kod mlade osobe, može da se menja nakon upisa na fakultet i potencijalno da menja kognitivnu spremnost, te utiče na ukupnu radnu efikasnost i uspešnost [7, 8].

CILJ RADA

Cilj istraživanja bio je da se izvede analiza kvaliteta spavanja, kod studenata početnih godina studija Univerziteta u Novom Sadu u odnosu na studijsku grupu i polnu pripadnost.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je izvedeno kao prospektivna studija tokom školske 2012/2013 i 2013/2014 godine na Univerzitetu u Novom Sadu.

Uzorak je činilo 576 osoba (Tab. 1.).

292 studenta Medicinskog fakulteta (opšta medicina, stomatologija, farmacija), 168 devojaka i 124 mladića; 150 studenata Filozofskog fakulteta (odsek psihologija), 123 devojke i 27 mladića i 134 studenta Fakulteta sporta, 64 devojke i 70 mladića.

Tabela 1. Struktura uzorka

MEDICINSKI FAKULTET		FILOZOFSKI FAKULTET		FAKULTET SPORTA		UKUPNO	
Ženski	Muški	Ženski	Muški	Ženski	Muški	n	%
n	%	n	%	n	%		
168(29,16)	124(21,52)	123(21,35)	27(4,68)	64(11,11)	70(12,15)		
292 (50,69)		150 (26,04)		134 (23,265)		576	(100)

Prosečna životna dob studenata Medicinskog fakulteta iznosila je 21.4 godine (SD-1.8), 20.8 godina (SD-1.4) studenata Filozofskog fakulteta i 19.9 (SD-2.8) studenata Fakulteta sporta.

Ispitivanje je bilo dobrovoljno i anonimno, izvedeno je na predavanjima primenom specijalnog upitnika (Pittsburgh skale spavanja) za određivanje Pitsburg indeksa - PSQI [9].

Pittsburgh upitnik se sastoji od 19 čestica iz kojih proizilazi 7 komponenti koje se mere tj. ocenjuju: subjektivni kvalitet spavanja (SKS), latencija zaspavanja (LZS), trajanje spavanja (TS), efikasnost spavanja (ES), poremećaji spavanja (PS), upotreba lekova za spavanje, (DSF) disfunkcionalnost tokom dnevne budnosti [10].

Ispitanik ocenjuje svako od 7 područja spavanja na Likertovoj skali ocenama od 0-3. Ukupan zbir od 5 ili više upućuje na „slabo spavanje“.

U ovom istraživanju, u Pittsburgh skali spavanja su pojedine varijable upitnika analizirane mernim jedinicama koje odgovaraju pojedinoj karakteristici spavanja: tako da su prve varijable (odlazak na spavanje, buđenje i trajanje spavanja izražavani u satima, a vreme zaspavanja u minutima), dok su ostale varijable izražene srednjom vrednošću Likertove skale.

Pre pristupanja popunjavanju Pitsburovog upitnika svaki ispitanik je unosi opšte podatke - odgovore na pitanja koja se odnose na godinu rođenja, pol, i studijski program (obrazovni profil).

Analiza podataka o dužini trajanja spavanja dobijena računanjem iz PSQI skale, je izvedena za svaku studijsku grupu i u odnosu na pol.

Statistička obrada vrednosti dobijenih varijabli izvršena je primenom kompjuterskog programa MedCalc. Odgovori su upoređeni u odnosu na procentualnu i brojčanu zastupljenost. Statistička značajnost razlike vari-

jabli proverena je Studentovim t-testom za vrednost verovatnoće $p < 0,05$.

REZULTATI

Srednje trajanje spavanja studenata Medicinskog fakulteta iznosilo je 6.928 h (± 1.3).

Srednje trajanje spavanja studenata psihologije iznosilo je 8.51h (± 1.14).

Srednje trajanje spavanje studenata Fakulteta sporta i fizičkog vaspitanja iznosilo je 7,04 h (± 0.77).

Trajanje spavanja tokom radnih dana kod studenata sa pojedinih fakulteta izneti su u tabeli 2.

Najkraće spavaju osobe ženskog pola koje studiraju na Medicinskom fakultetu, dok najduže spavaju studentkinje koje studiraju psihologiju.

Nije ustanovljeno postojanje statistički značajne razlike u trajanju spavanja kod osoba ženskog i muškog pola na Medicinskom fakultetu. Independent samples t-test MZ:MM= Welch-test (assuming unequal variances), Test statistic $t(d)=1.50$, Two-tailed probability $P=0.1335$

Razlika nije bila statistički značajna ni u trajanju spavanja u odnosu na polnu pripadnost kod studenata Filozofskog fakulteta, Independent samples t-test PZ:PM= Welch-test (assuming unequal variances), Test statistic $t(d) = -1.562$, Two-tailed probability $P=0.1228$.

Nalaz istog tipa ustanovljen je i kod studenata i studentkinja Fakulteta sporta SZ:SM=Welch-test (assuming unequal variances), Test statistic $t(d)= -0.475$, Two-tailed probability $P=0.6356$

Poređenjem trajanja spavanja u odnosu na polnu pripadnost između skupina različitih fakulteta ustanovljeno je da su devojkice sa Medicinskog fakulteta

Tabela 2. Trajanje spavanje studenata

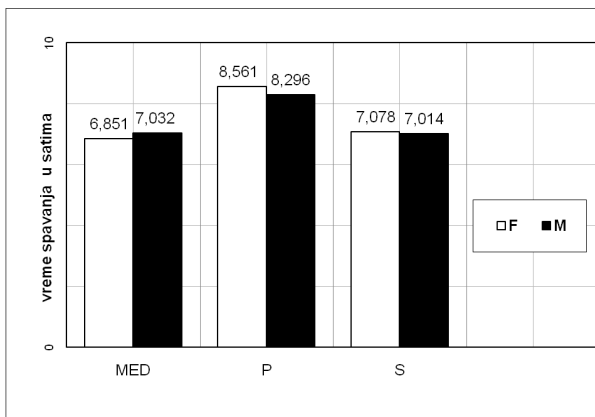
	N	Mean	Variance	SD	RSD	SEM	Median	Min	Max	Normal Distr.
MZ	168	6,851	1,133	1,064	0,155	0,082	7,00	4,0	9,0	0,494
MM	124	7,032	0,958	0,978	0,139	0,087	7,00	5,0	10,0	0,586
PZ	123	8,561	1,494	1,222	0,142	0,110	9,00	6,0	12,0	0,517
PM	27	8,296	0,447	0,668	0,080	0,128	8,00	7,0	9,0	0,403
SZ	64	7,078	0,612	0,782	0,110	0,097	7,00	6,0	9,0	0,454
SM	70	7,014	0,594	0,770	0,109	0,092	7,00	6,0	9,0	0,335

Signatura: MZ- studentkinje Medicinskog fakulteta; MM- studenti Medicinskog fakulteta; PZ- studentkinje Filozofskog fakulteta osek psihologija; PM- studenti Filozofskog fakulteta osek psihologija; SZ- studentkinje fakulteta Sporta i fizičkog vaspitanja; SM- studenti fakulteta sporta i fizičkog vaspitanja.

Tabela 3. Trajanje spavanja studentkinja medicinskog i filozofskog fakulteta

	MZ	PZ
Sample size	168	123
Arithmetic mean	6,851	8,561
95% CI for the mean	6,689 to 7,013	8,342 to 8,779
Variance	1,133	1,494
Standard deviation	1,064	1,222
Standard error of the mean	0,082	0,110
Welch-test (assuming unequal variances)		
Difference	1,709	
Standard Error	0,137	
95% CI of difference	1,439 to 1,980	
Test statistic t(d)	12,439	
Degrees of Freedom (DF)	240,9	
Two-tailed probability	$P < 0,0001$	

statistički značajno kraće spavale od devojaka sa Filozofskog fakulteta. (Tab. 3. Grafik 1.)



Grafikon 1. Trajanje spavanja studenata

Signatura: na ordinati trajanje spavanja u satima; na apscisi polna pripadnost. F- studentkinje; M-studenti. Med- medicina; p-Psihologija; FS-fakultet sporta

Statistički značajna razlika u trajanju spavanja nije utvrđena između studentkinja Medicinskog fakulteta i studentkinja Fakulteta sporta, Independent samples t-test MZ: SZ

Welch-test (assuming unequal variances), Test statistic $t(d) = 1.776$, Two-tailed probability $P = 0.0777$.

Trajanje spavanja studentkinja psihologije statistički je značajno duže od trajanja spavanja studentkinja Fakulteta sporta (Tab. 4. Graf. 1).

Muške osobe sa Medicinskog fakulteta su statistički

kraće spavale od osoba istog pola sa Filozofskog fakulteta (Tab. 5. Graf. 1).

Nije ustanovljeno postojanje statistički značajne razlike u trajanju spavanja kod osoba muškog pola sa Medicinskog fakulteta i sa Fakulteta sporta- Independent samples t-test MM:SM =Welch-test (assuming unequal variances), Test statistic $t(d) = -0.141$, Two-tailed probability $P = 0.8879$.

Studenti sa Filozofskog fakulteta su značajno duže spavali od osoba istog pola sa Fakulteta sporta (Tab.6.).

Kvalitet spavanja meren Pitsburgovom skalom bio je najbolji kod studenata Fakulteta sporta, a najslabiji kod studentkinja Filozofskog fakulteta. U odnosu na kvalitet spavanja nije utvrđena značajna razlika između osoba muškog i ženskog pola iste studijske grupe (Tab. 7.).

Subjektivni kvalitet spavanja bio je najbolji kod studenata Fakulteta fizičkog vaspitanja i sporta, kao i efikasnost spavanja, dok je dnevno funkcionisanje bilo bolje kod studenata Medicinskog fakulteta nezavisno od pola.

Studenti Fakulteta fizičkog vaspitanja i sporta nisu upotrebljavali farmakološka sredstva koja deluju na spavanje, dok su studenti Filozofskog fakulteta, koji prosečno duže spavaju od ostalih, navodili da upotrebljavaju medikamente, ali je ta upotreba, prema vrednostima PSQI, retka, a još ređa je kod ispitanika sa Medicinskog fakulteta (Tab. 7.).

DISKUSIJA

Pittsburgh skala spavanja koja je upotrebljavana u ovom istraživanju ima široku upotrebu kako u istraživačkom tako i u kliničkom radu [9], još od kada ju je

Tabela 4. Trajanje spavanja studentkinja filozofskog fakulteta i fakulteta sporta

	PZ	SZ
Sample size	123	64
Arithmetic mean	8,561	7,078
95% CI for the mean	8,342 to 8,779	6,882 to 7,273
Variance	1,494	0,612
Standard deviation	1,222	0,782
Standard error of the mean	0,110	0,097
Welch-test (assuming unequal variances)		
Difference	-1,482	
Standard Error	0,147	
95% CI of difference	-1,773 to -1,192	
Test statistic t(d)	-10,061	
Degrees of Freedom (DF)	177,1	
Two-tailed probability	P < 0,0001	

Tabela 5. Trajanje spavanja studenata na medicinskom fakultetu i psihologiji

	MM	PM
Sample size	124	27
Arithmetic mean	7.032	8.296
95% CI for the mean	6.858 to 7.206	8.031 to 8.560
Variance	0.958	0.4473
Standard deviation	0.978	0.668
Standard error of the mean	0.0879	0.128
Welch-test (assuming unequal variances)		
Difference	1.264	
Standard Error	0.155	
95% CI of difference	0.951 to 1.576	
Test statistic t(d)	8.110	
Degrees of Freedom (DF)	53.5	
Two-tailed probability	P < 0.0001	

1989. godine ustanovio Daniel J. Buysse. Analizom rezultata dobijenih njenom primenom u ovom istraživanju ustanovili smo da je prosečno trajanje spavanja najkraće kod studentkinja Medicinskog fakulteta, a najduže kod studentkinja Filozofskog fakulteta, kao i da ni u jednoj studijskoj grupi nije postojala značajna razlika u spavanju u odnosu na pol.

Takođe je jasno ustanovljeno da je trajanje spavanja samo jedan od elemenata koji određuju kvalitet spavanja. Tako su, kako studenti tako i studentkinje čije je spavanje prosečno trajalo duže (Filozofski fakultet) Pitsburgovom skalom ocenili svoje spavanje kao manje kvalitetno - studenti Filozofskog fakulteta ocenili su spavanje sa 11.7, a studentkinje sa 14.7. Studentkinje Medicinskog fakulteta koje su imale najkraće prosečno trajanje spavanja, svoje spavanje su ocenile kao dobro sa PSQI vrednosti 4.2, dok su studenti iste studijske grupe sa PSQI indeksom vrednosti 4.7.

Optimalno trajanje spavanja je individualna osobenost pojedinca i kako se u literaturi navodi, signifikantno je duže kod mlađe u odnosu na stariju populaciju, što se može objasniti, kao manifestacija još uvek nezavršenog rasta i razvoja [3,11].

Najkvalitetnijim su svoje spavanje smatrali studenti i studentkinje Fakulteta sporta i fizičkog vaspitanja (PSQI 3 i 3.7), što nas usmerava da smatramo da je na to između ostalog uticalo njihovo fizičko angažovanje, a koje utiče povoljno na sve aspekte življenja pa i na spavanje.

Na osnovu svega iznetog je nesumnjivo da je na utvrđeni kvalitet spavanja uticala vrsta obaveza tokom studiranja i vremensko radno angažovanje na fakultetu i van istog.

Međutim, za potpuno tumačenje dobijenih rezultata bilo bi neophodno uzeti u obzir i ceo niz drugih faktora koji mogu uticati na kvalitet spavanja. Poznato je npr. da upotreba računara i mobilnih telefona utiče na razdražljivost nervnog sistema povećavajući je, a dalje i na

spavanje. Tako da viščasovno sedenje pred displejom računara nepovoljno utiče na zaspavanje, produžavajući latenciju zaspavanja i umanjujući kvalitet spavanja [11]. Objavljene studije pokazuju i da upotreba računara, od strane studenata i mladih uopšte, naročito u večernjim časovima, povećava rizik od nastanka poremećaja spavanja i da narušava kvalitet spavanja [12,13]. U ovom istraživanju je ustanovljeno da studenti imaju dobar kvalitet spavanja, pa i ako nije izvedeno istraživanje o njihovoj upotrebi računara i mobilnih telefona može se pretpostaviti da ono nije bilo takvo da bi smanjilo kvalitet spavanja. Moguće je da uzroke slabijeg kvaliteta spavanja kod studenata Filozofskog fakulteta odseka psihologije (kod oba pola) u odnosu na druge studijske grupe treba tražiti i u tom pravcu. Ipak se u analizi dobijenih rezultata ne sme zaboraviti ni uticaj konzumacije supstancija koje deluju na procese ekscitacije u nervnom sistemu, kao što su kofein, nikotin, opijati, energetska pića, alkohol [14,15,16]. S obzirom da u ovom istraživanju nije izvedeno testiranje u tom smislu neophodno bi ga bilo planirati za buduća istraživanja. Dobar kvalitet spavanja studenata, ustanovljen ovim ispitivanjem, može se tumačiti i značajnom tolerancijom mladog i zdravog organizma na navedene uticaje.

U potpunosti neočekivan rezultat je ustanovljen pri analizi podataka koji su se odnosili na upotrebu farmakoloških sredstava sa delovanjem na spavanje, s obzirom da je pokazano da medikamente iz te skupine upotrebljavaju ne baš često, studentkinje Filozofskog fakulteta i nešto ređe studenti iste studijske grupe, a da su isti oni nezadovoljniji kvalitetom spavanja i pored dužeg spavanja.

Takođe, dobijene vrednosti Pitsburgovog indeksa, kako je već navedeno, ukazuju da je spavanje studenata Medicinskog fakulteta i posebno Fakulteta sporta dobro, dok je spavanje studenata Filozofskog fakulteta manjkavo. Nejednak kvalitet spavanja studenata različitih

Tabela 6. Trajanje spavanja studenata filozofskog fakulteta i fakulteta sporta

	PM	SM
Sample size	27	70
Arithmetic mean	8,296	7,014
95% CI for the mean	8,031 to 8,560	
Variance	0,4473	0,594
Standard deviation	0,668	0,77
Standard error of the mean	0,128	0,092
Welch-test (assuming unequal variances)		
Difference		-1,482
Standard Error		0,121
95% CI of difference		-1,773 to -1,192
Test statistic t(d)		-9,061
Degrees of Freedom (DF)		177,1
Two-tailed probability		P < 0,001

Tabela 7. Kvalitet spavanja procenjen pitsburgovom skalom

Fakultet	MEDICINSKI				FILOZOFSKI				SPORTA			
	Z		M		Z		M		Z		M	
Pol	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Subjektivni kvalitet	1,0	0,7	0,9	0,8	3,1	0,6	2,8	0,9	1,0	0,2	0,2	0,4
Latencija uspavlivanja	0,5	0,4	1,4	1,6	2,8	0,6	1,6	1,7	0,7	0,4	0,8	0,3
Trajanje spavanja	0,9	0,4	1,9	0,7	3,3	0,9	2,9	0,5	0,6	0,7	0,5	0,4
Efikasnost spavanja	0,6	0,2	0,8	0,6	1,8	0,3	1,6	0,1	0,5	0,2	0,7	0,2
Smetnje u spavanju	0,3	0,3	0,6	0,2	0,8	0,0	0,6	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0
Farmakološka sredstva	0,2	0,1	0,3	0,1	1,5	0,2	0,9	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0
Dnevno funkcionisanje	0,7	0,4	0,7	1,3	1,4	0,4	1,5	0,1	0,9	0,1	0,8	0,1
PSQI	4,2		4,7		14,7		11,6		3,7		3,0	

studijskih grupa, uočen je i u okviru drugih istraživanja na koje se nailazi u literaturi. Tako su podaci dobijeni studijom preseka izvršenoj 2010. godine u Litvaniji, a koja je obuhvatala studentsku populaciju, pokazali da su studenti medicine imali izrazito lošiji kvalitet spavanja, te zbog toga i lošiji kvalitet života, u poređenju sa studentima prava i ekonomije [17], a slična su i zapažanja dobijena i u istraživanju sa studentima iz Palestine i Indije [18,19].

Zanimljivi su rezultati ovog istraživanja koji ukazuju da je dnevno funkcionisanje najbolje kod studenata koji studiraju Medicinski fakultet, mada spavaju kraće, i da je zadovoljavajuće kod studenata fakulteta sporta.

Na osnovu ovih i naših rezultata mogli bi smo pretpostaviti da količina i vrsta gradiva i znanja koja student treba da stiče na različitim studijskim grupama utiču na kvalitativne odlike spavanja. Teško je, međutim na ovaj način objasniti zašto je kvalitet spavanja kod studenata Filozofskog fakulteta lošiji u odnosu na ostale analizirane studijske grupe, jer ni količina gradiva, ni vreme provedeno na fakultetu kod njih nije veće. Moguće je pretpostaviti da se za ovaj studijski program opredeljuju osobe senzitivnije strukture, ali ovakva pretpostavka zahteva svakako detaljniji studijski rad sa značajno većim istraživačkim uzorkom.

U ovom istraživanju je izbegnut potencijalni uticaj „predispitne nervoze“ na kvalitet spavanja i pojavu nesanicе time što je testiranje izvedeno u periodu van ispitnih rokova, (novembar), kada je nivo stresa niži [20].

ZAKLJUČAK

1. Trajanje spavanja u pojedinoj studijskoj grupi ne razlikuje se statistički značajno kod osoba različitog pola.
2. Prosečno trajanje spavanja kod studenata Medicinskog fakulteta oba pola statistički je kraće od trajanja spavanja kod studenata psihologije i Fakulteta sporta.
3. Spavanje je najkvalitetnije kod studenata Fakulteta sporta.

LITERATURA

1. Jackson F., Zhang X., McNeil G.: Oscillating molecules and circadian clock output mechanisms (news), 1995; Liverpool, England.
2. Ivetić V, Hodolić M, Barak O, Milanović Z. Hronotipologija u planiranju aktivnosti. Praxis medica. 2002; 30(1-2):1
3. Thorleifsdottir B., Bjornsson J.K., Benediksdottir B., Gislason T.H., Kristbjarnarson H.: Sleep and sleep habits from childhood to young adulthood over a ten year period. J Psychosom Res 2002; 53: 593-600.
4. Barbarić B.; Kvaliteta spavanja i jutarnjost-večernjost bračnih parova starijih od 50 godina. 2014, Magistarski rad, Zagreb
5. Šušić V, Lečić-Toševski DM, Draganić-Gajić S, Dimić S, Gavrilović-Janković J, Priebe S. Posttraumatski stres, kvalitet života i spavanje. Psihijatrija danas. 2003; 35(1-2):57-66.
6. Garbarino S, Nobili L, Beelke M, Balestra V, Cordelli A, Ferrillo F. Sleep disorders and daytime sleepiness in state police shiftworkers. Arch Environ Health 2002;57(2):167-73.
7. Jovanović J, Lazaridis K, Stefanović V. Teorijski prilazi problemu profesionalnog stresa. Acta Facultatis Medicae Naissensis. 2006; 23(3):163.
8. Zotović M. Stres i posledice stresa - prikaz transakcionističkog teorijskog modela. Psihologija. 2002; 35(1-2):3-23.
9. Buysse D.J., Reynolds III C.F., Monk T.H., Berman S.R., Kupfer D.J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatric Research, 28(2),193-213, with permission from Elsevier Science
10. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), <http://www.opapc.com/uploads/documents/PSQI>.
11. Meijer AM, Habekothé HT, Van Den Wittenboer GL. Time in bed, quality of sleep and school functioning of children. J Sleep Res 2000; 9(2):145-53.
12. Mesquita G, Reimão R. Nightly use of computer by adolescents: its effect on quality of sleep. Arh Neuropsihiatr. 2007; 65(2B):428-32.
13. Pecotic R., Valic M, Kardum G, Sevo V, Dogas Z. Navike spavanja studenata medicine, liječnika i medicinskih sestara - utjecaj dobi, spola, noćnog rada i konzumacije kofeina Liječ. Vjesn. 2008; 130, 87-91
14. Mesquita G, Reimão R. Quality of sleep among university students: effects of nighttime computer and television use. Arh Neuropsiquiatr. 2010; 68(5):720-25.
15. Brower KJ. Insomnia, alcoholism and relapse. Sleep Med Rev.2003;7:523-39.
16. Ferré S. An update on the mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine. J Neurochem. 2008; 105(4):1067-79.
17. Preišegolavičiūtė E, Leskauskas D, Adomaitienė V. Associations of quality of sleep with lifestyle factors and profile of studies among Lithuanian students. Medicina (Kaunas). 2010; 46(7):482-89.
18. Sweileh WM1, Ali IA, Sawalha AF, Abu-Taha AS, Zyoud SH, Al-Jabi SW. Sleep habits and sleep problems among Palestinian students, Child Adolesc Psychiatry Ment Health. 2011; 15;5(1):25
19. Giri PA, Baviskar MP,1 and Phalke DB. Study of Sleep Habits and Sleep Problems Among Medical Students of Pravara Institute of Medical Sciences Loni, Western Maharashtra, India, Ann Med Health Sci Res. 201; 3(1): 51-54.

20. Đurić V, Latas M, Trajanović N, Jovanović D, Milovanović S. Analiza predispitne nesanice kod studenata Medicinskog fakulteta. Engrami - časopis za kliničku psihijatriju, psihologiju i granične discipline. 2009; 31(1-2):61-68.

ENGLISH

SLEEP HABITS OF STUDENTS

Ivetić O., Dražetin L.J., Dimovski D., Slavić D.
Department of Physiology, Medical Faculty, Novi Sad

SUMMARY

Quality of sleep is one of the prerequisites of health and life and work performance. During the anonymous testing by applying Pittsburgh scale, it was analyzed quality of sleep of the students of the University of Novi Sad. A total of 576 people.

Results show that the quality of sleep is the best with the students of the Faculty of Sport. Students of the Faculty of Medicine have the shortest sleep, but quality of sleep is rated good. The duration of sleep is the longest with the students of the Faculty of Philosophy, and the quality is lower than in the other study groups.

Keywords: Pittsburgh Sleep Quality Scale - PSQI, students, quality.

DIREKTNO I INDIREKTNO PREKRIVANJE PULPE GLAS JONOMER CEMENTOM

AUTORI

Ljiljana Šubarić 1, Aleksandar Mitić 2, Radovan Jovanović 1, Vladimir Matvijenko 1, Milan Živković 1, Dušan Živković 1, Dejan Perić 1, Jelena Šubarić 1
 Univerzitet u Prištini, 1 Medicinski fakultet, Odsek za stomatologiju, Klinika za bolesti zuba i endodonciju, sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Srbija
 Univerzitet u Nišu, 2 Medicinski fakultet, Odsek za stomatologiju, Klinika za bolesti zuba i endodonciju, Srbija

KORESPONDENT

LJILJANA ŠUBARIĆ
 Medicinski fakultet Priština
 ✉ emajel@gmail.com

SAŽETAK

Uvod: Direktno i indirektno prekrivanje je terapijski postupak očuvanja vitaliteta zubne pulpe.

Cilj: ovog rada je da se skening elektronskom I polarizacionom mikroskopijom: Analiziraju promena celularnim I ekstracelularnim komponentama zubne pulpe, utvrdi izgled dentinske površine posle direktnog I indirektnog prekrivanja Glasjonocermentom (Alfagalbeiz Galenika) I formira predlog za kliničku primenu preparata.

Metode: Ispitivanje je izvršeno na eksperimentalnim životinjama (dve domaće svinje). Za istraživanje korišćen je Glas jonomer cement ALFAGAL* beiz. Na zubima eksperimentalne grupe urađene su preparacije V klase sa vestibularne strane.

Na dvadeset dva zuba je urađeno indirektno, a na dvadeset dva direktno prekrivanje pulpe. Nakon završene preparacije dentin je direktno prekrivan Glas jonomer cementom Alfagal beiz. Preko Alfagala je postavljen kompozit. Na zubima gde je urađena perforacija komore pulp Alfagal beiz je ubacivan u komoru, a preko toga kavitet je zatvaran glas jonomer cementom FUJI IX (GC Japan). Zubi I pulpa posmatrani su SEM I polarizacionim mikroskopom.

Rezultati: Alfagal beiz direktno apliciran u komoru pulpe: uočava se stvaranje amorfnog dentina, umnožavanje vezivno tkivnih ćelija bez proinflammatory reakcija i početna dediferencijacija u neodontoblaste i mladi krvni sudovi. Indirektno aplikovan Alfagal beiz: ukazuje na prisustvo različitih faza u sazrevanju dentina, jasno se vidi normalna dentinska struktura sa pravilnim rasporedom dentinskih kanalića, zreo amorfni dentini i nezrela dentinska struktura. Prisustvo amorfnog kalcifikata dentinske structure govori o početnom stvaranju barijere od čvrstog tkiva što je cilj eksperimenta.

Zaključak: Dobijeni rezultati eksperimentalnim istraživanjem sugerišu Alfagal beiz kao dobar material za direktno I indirektno prekrivanje pulpe.

Ključne reči : Prekrivanje, pulpa, glass jonomer cement

UVOD

Procena biološke vrednosti pulpe kao tkiva koje ima sposobnost da se brani i repariše, a koja je usledila posle kliničkih i eksperimentalnih ispitivanja, podstakla je pronalaženje terapijskih metoda koje imaju za cilja da očuva vitalitet pulpe i njena funkcija. Metode koje se koriste u tom cilju su indirektno prekrivanje pulpe, direktno prekrivanje pulpe i vitalna amputacija pulpe kod koje je delimično očuvana pulpa i njene funkcije, odnosno samo njen radikalni deo. Osnovna funkcija pulpe je formiranje dentina.[1]

Dentinogenetska funkcija pulpe zavisi od sekretorne sposobnosti odontoblastnih ćelija bez obzira kojoj generaciji one pripadaju.[2] Reparativna dentinogeneza podrazmeva: ćelijsku deobu, hemotaksu, migraciju, ateziju i citodiferencijaciju.[3] Usled povrede primarnih odontoblasta, aktiviraju se mnogi induktivni faktori koji obezbeđuju povoljne uslove za diferencijaciju nove generacije odontoblasta. Predpostavlja se da indukciju

diferencijacije odontoblastolikih ćelija vrše bioaktivni molekuli (faktori rasta, fibronektin), koji uglavnom potiču iz cirkumpulparnog dentina.[2, 4] Pored toga same ćelije pulpe mogu osloboditi bioaktivne molekule kao odgovor na povredu. Molekule BMP i TGF- β izoforme su faktori rasta za koje ima najviše eksperimentalnih dokaza da indukuju diferencijaciju odontoblastima sličnih ćelija. [5] Pulpo-dentinski kompleks dozno zavisno reaguje na medijatore inflamacije: male doze, odnosno blaga inflamacija, deluju povoljno i pospešuju reparatorne procese, dok velike doze i jak inflamatorni odgovor dovode do tkivnog oštećenja i mogućeg odsustva reparatornog odgovora.[6]

Kada govorimo o stimulaciji reparativne dentinogeneze neophodno je pomenuti sredstva koja se koriste u tu svrhu. Preparati na bazi Ca(OH)₂, su jedina biološka sredstva, te se kao takva i danas koriste.[7] Materijali na bazi Ca(OH)₂ su korišćeni za direktno i indirektno prekrivanje pulpe još od 1940 godine. [8]. Postoje brojne kontradikcije u vezi terapije vitalne pulpe koje se pre

svoga odnose na izbor materijala, pravilne tehnike i procene krajnjeg ishoda terapije.[9]

Biokompatibilnost je sposobnost jednog materijala da izazove očekivani ishod u organizmu ili živom tkivu. Povoljni rezultat direktnog prekrivanja pulpe podrazumeva stimulaciju pulpnog tkiva da stvara tercijarni dentin, bez većih promena vitalnog tkiva pulpe. Glas-jonomer cementi zbog svojih osobina i sličnosti sa dentinom u smislu biokompatibilnosti, elastičnosti, sposobnosti da oslobađaju fluoride, daje im se prednos u odnosu na druge materijale koji se koriste u restaurativnoj stomatologiji.[10,11]

Glas-jonomer cementu direktnom kontaktu daju maludo umerenu reakciju pulpe zbog čega je većina istraživača preporučivala, u slučaju dubokih preparacija, aplikaciju

Ca(OH)₂ na mestu najbližem pulpi. Kako su se modifikacije razvijale, glas-jonomer cementi su prilagođeni svim funkcionalnim zahtevima i ispunjavali postavljene kriterijume

biokompatibilnosti, odnosno postali su neutralni zapulpu kao materijali za ispunje.[12]

To nas je navelo da u ovoj studiji koristimo glas-jonomer cement Alfagal bež za indirektno i direktno prekrivanje pulpe, kako bi utvrdili njegovo dejstvo na pulpu. Važan i potencijalno veoma koristan ishod ove studije je da dokazivanje prisustva kalcifikata u pulpi, odsustva inflamacije i nekrotičnih promena u pulpi može imati značaj za kliničku primenu ovog materijala.

CILJ RADA

U ovom eksperimentalnom istraživanju postavljen je cilj da se analiziraju promene na celularnim i ekstracelularnim komponentama zube pulpe i utvrdi izgled dentinske površine posle direktnog i indirektnog prekrivanja pulpe preparatom Alfagal bež.

Cilj je i da se na osnovu dobijenih rezultata formira predlog za kliničku primenu preparata ukoliko obezbeđuje dobru i efikasnu dentinogenezu.

MATERIJAL I METODE

Ispitivanje mogućnosti i stimulacije zubne pulpe sem kliničkih podataka, primenom različitih zaštitnih podloga nije bilo moguće obaviti na ljudima. Zato je ovo istraživanje izvršeno na eksperimentalnim životinjama (dve domaće svinje). Ovaj postupak je odobren od strane etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini odlukom br. 05-83 od 03. 2013 god. Ovu vrstu životinje izabrali smo iz sledećih razloga: anatomske sličnosti mekih i čvrstih tkiva usne duplje sa odgovarajućim tkivima čoveka, pogodna dimenzija zuba, odgovarajući odnos zuba u okluziji i artikulaciji, adekvatna veličina usne duplje, što je važan preduslov za rad u ustima, životinja ne zahteva posebne uslove smeštaja.

Neposredno pre obavljanja eksperimenta životinje su podvrgnute veterinarskom pregledu. Za premedikaciju korišćen je Neurotranq (Alfasan-Holland), u dozi 0,1 ml/kg TT, intramuskularno. Nakon petnaest minuta životinje su uvođene u intravensku anesteziju, a kao anestetik je korišćen Ketamine 10% (Kepro Holland), 1 ml/10 kg TT intravenski. Eksperimentalnu grupu čine zubi u gornjoj vilici sa desne strane i u donjoj vilici sa leve strane to je grupa koja kod jedne životinje (svinje) broji 22 zuba. Kontrolnu grupu zuba čine intaktni zubi u

gornjoj vilici sa leve strane i u donjoj vilici sa desne strane to je grupa koja kod jedne životinje (svinje) broji 22 zuba.

Za ovo istraživanje korišćen je glas-jonomer cement koji se upotrebljava u svakodnevnom radu kao sredstvo za zaštitu pulpe Alfagal bež (Galenika). ALFAGAL* bež odgovara zahtevima standarda ISO 9917, ISO 10993. ISO14971.2000 (Amend.1:2003 (E)).

Nakon uvođenja u anesteziju zubi su očišćeni i polirani Vantala pastom za uklanjanje mekih naslaga, aseptični uslovi rad obezbeđeni su primenom sistema koferdama (Optra Dam Ivoclar Vivadent Lihenštajn). Životinja je bila prekrivena sterilnom kompresom, sa otvorem u predelu operativnog polja.

Na zubima eksperimentalne grupe uradjene su preparacije V klase sa vestibularne strane. Sve preparacije rađene su turbinom, okruglim graduisanim dijamantskim svrdlom, istim brojem obrtaja uz adekvatno hlađenje. Dubine kaviteta su bile različite jer je na jedanaest zuba uradjeno indirektno, a na jedanaest zuba direktno prekrivanje pulpe tj. direktno je ubacivan materijal u komoru pulpe. Nakon završene preparacije kaviteta na zubima gde je indirektno prekrivana pulpa uradjena je toaletakaviteta fiziološkim rastvorom, kavitet je posušen i aplikovan je Alfagal bež. Preko ispitivanog materijala postavljen je materijal za definitivno zatvaranje kaviteta (kompozit).

Na zubima gde je uradjena perforacija komore pulpe, hemoragija je kontrolisana sterilnim tamponima vate, nakon čega je ispitivani materijal ubacivan direktno u komoru pulpe, preko toga je kavitet zatvaran materijalom FUJI IX.

Životinje su nakon ovog dela eksperimenta čuvane šest meseci, koliko predstavlja optimalan vremenski period za postizanje reparatorne dentinogeneze. Po završenoj proceduri životinje su vraćene u boksove gde su uz primenu postoperativnog tretmana i uz svakodnevni veterinarski nadzor biti čuvane do vremena predviđenog za žrtvovanje.

Uslovi u objektima za uzgajanje u potpunosti odgovaraju predviđenim za ovu vrstu delatnosti, a to znači: temperatura u objektima 18-24 °C (± 2 °C), vlaga 60 - 70 %, brzina strujanja vazduha 0,2 m/s, osvetljene prostorije 100 lux-a, sa režimom ishrane 1,40 kg po tovljeniku (minimum 16 % proteina) i uz automatsko pojenje (protok 0,75 l/min, t° vode 18 °C). Posle toga životinje su žrtvovane po industrijskom protokolu DOO ŠKURT.

Kosti vilice su dezartikulisane, a svaki zub posebno ekstrahiran. Ekstrahirani zubi stavljeni su u unapred pripremljene i obeležene bočice sa fiziološkim rastvorom.

Priprema uzoraka za SEM

Posle uklanjanja tkiva pulpe iz koronarnog dela, deo krunice zuba oko mesta preparacije je obradivan kako bi bio pogodan za posmatranje. Svi uzorci eksperimentalne grupe zuba kao i uzorci kontrolne grupe su neparivani zlatom u vakuum evaporatoru i posmatrani su SEM (Jeol JSM 5300.).

Priprema uzoraka za polarizacionu mikroskopiju

Odmah, nakon ekstrakcije, zubu separiraju šajbnom zaseceni u meziodistalnom smeru sve do komore pulpe i

prepolovljeni. Tkivo pulpe je fiksirano 24 časa u zamboniju u obeleženim bočicama. Nakon toga tkivo pulpe je ispirano u Millonig puferu, a onda prefiksirano u 2% osmijum tetraoksidu i ponovo ispirano u puferu Millonig.

Zatim je izvršena dehidratacija alkoholom i to:

- 30% 2x15min.,
- 50% 2x15min. ,
- 70% 3x15 min.,
- 95% 4x15 min.,
- 100% 4x15 min. i
- 2x15 min. propilen oksid.

Ovako pripremljeni uzorci odstajali su preko noći u smeši epona. Sastav epona: Epon 820, DDSA, MNA, kao accelerator DMP 30.

Bojenje polutankih preparata rađeno je bazičnim fuksinom rastvorenim u etanolu i metilen bloom rastvorenim u natrijum boraksu. Nakon toga preparati su posmatrani na polarizacionom mikroskopu.

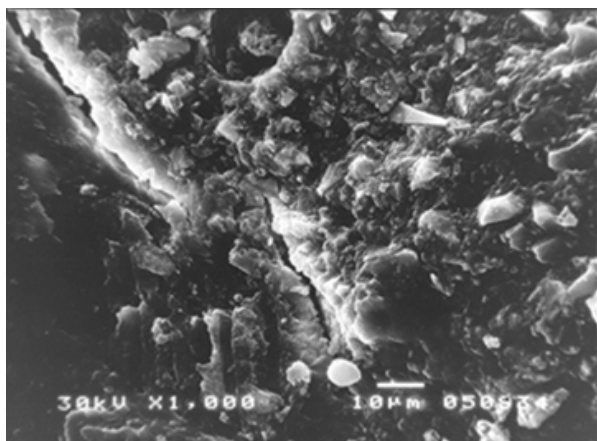
REZULTATI

Posmatranjem i analizom dobijenih rezultata, ispitivanog materijala na polarizacionom i SE mikroskopu u poređenju sa kontrolnom grupom, dobijeni su rezultati koji mogu imati značajnu kliničku implikaciju u biološkom lečenju pulpe. Procena efikasnosti testiranog materijala, vršena je na osnovu prisustva kalcifikata, brojnosti ćelija, očuvanja krvnih sudova, odsustva proinflammatoryh i nekrotičnih promena u pulpi. Prisustvo amornog kalcifikata dentinske strukture govori o početnom stvaranju barijere od čvrstog tkiva što je i bio cilj ovog eksperimenta.

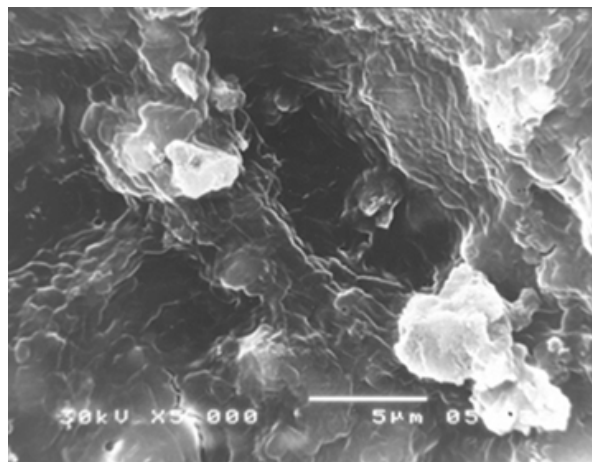
Rezultati dobijeni nakon aplikacije zaštitne podloge Alfagal bejz posmatrani skening elektronskim mikroskopom.

Alfagal bejz direktno

Direktno aplikovan nakon šest meseci posmatran na skening elektronskom mikroskopu uočava se novostvoreni dentin amorfne strukture. (Sl.1,2.)



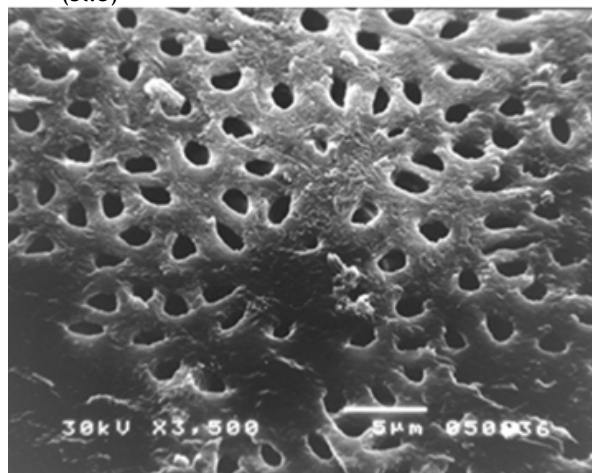
Sl.1. Alfagal direktno-granica između novoformiranog dentina i normalne dentinske strukture.



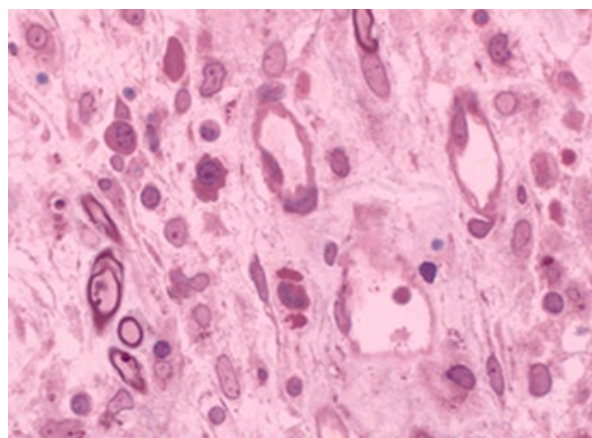
Sl.2. Alfagal direktno -amorfna dentinska struktura.

Indirektno aplikovan Alfagal bejz
Indirektno aplikovan nakon šest meseci posmatran na skening elektronskom mikroskopu uočava se normalna dentinska struktura i pojava kalcifikata.

(Sl.3)



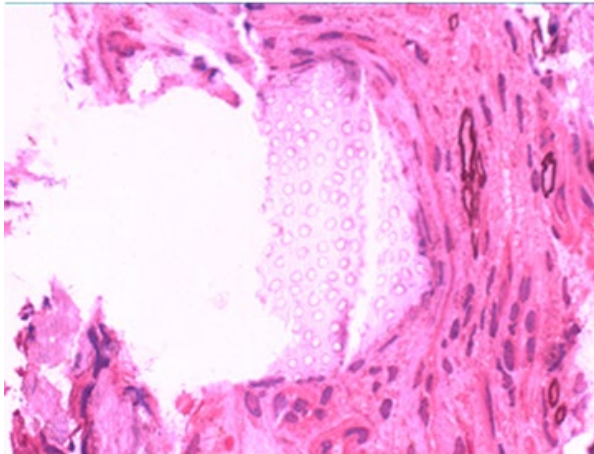
Sl.3. Alfagal indirektno- dentinski kanalići, peritubularni dentin, kalcifikati.



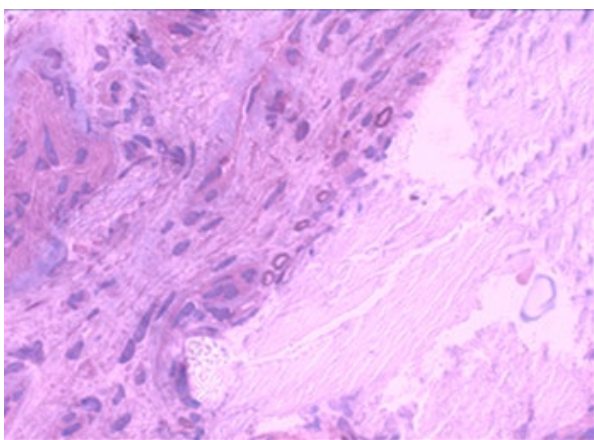
Sl.4. Alfagal direktno- mladi krvni sudovi, brojne ćelije.

Rezultati dobijeni nakon aplikacije zaštitne podloge Alfagal bejz posmatrani polarizacionim mikroskopom
Alfagal bejz direktno apliciran u komoru pulpe

Direktnom aplikacijom Alfagala u komoru pulpe posle šest meseci uočava se stvaranje amorfnog dentina, umnožavanje vezivno tkivnih ćelija, bez proinlatorskih reakcija i početna dediferencijacija u neodontoblaste, mladi krvni sudovi. (Sl. 4,5,6.)



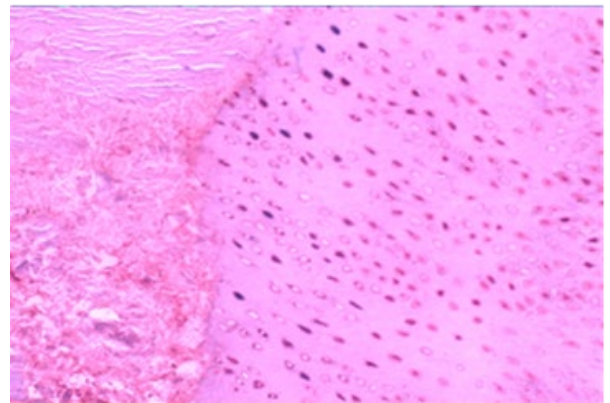
Sl.5. Alfagal direktno- novoformirani dentin , brojne ćelije.



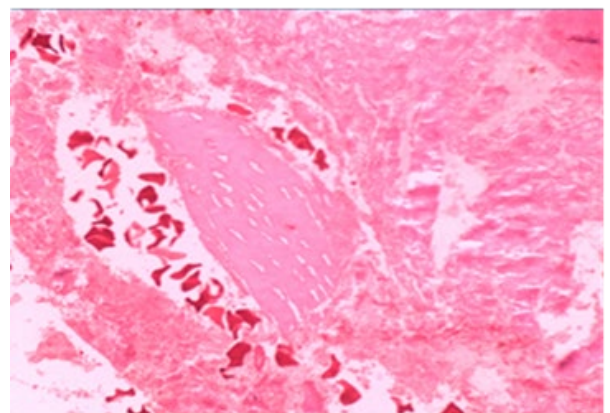
Sl.6. Alfagal direktno- novoformirani dentin , celularna infiltracija.

Indirektno aplikovan Alfagal bejz

Indirektna aplikacija Alfagala posle šest meseci ukazuje na prisustvo različitih faza u sazrevanju dentina, jasno se vidi normalna dentinska struktura sa pravilnim rasporedom dentinskih kanalića, zero amorfnog dentin i nezrela dentinska struktura. (Sl. 7,8.)



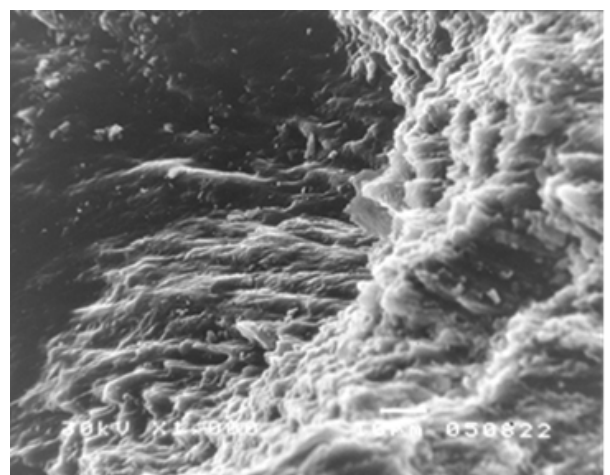
Sl 7. Alfagal indirektno- dentinski kanalići, novoformirani zero dentin, novoformirani nezreo dentin.



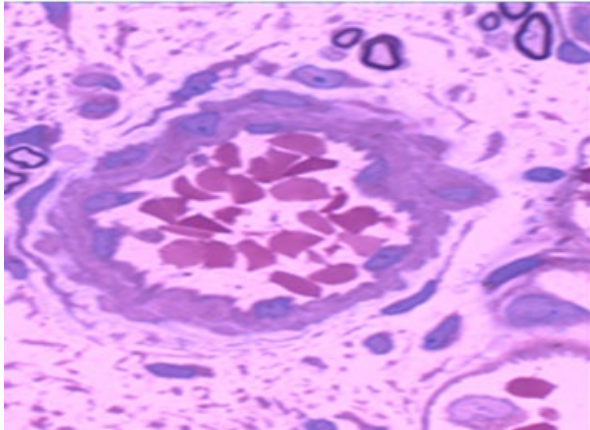
Sl.8. Alfagal indirektno- novoformirani amorfni zero dentin, novoformirani nezreo dentin.

Kontrolna grupa zuba posmatrana skening elektronskim mikroskopom

Kontrolna grupa zuba posmatrana na skening elektronskom mikroskopu uočava se pravilna dentinska struktura sa pravilnim rasporedom dentinskih kanalića. (Sl.9)



Sl. 9 Kontrolna grupa zuba -normalna dentinska struktura



Sl.10. Kontrolna grupa- poprečni presek krvnih sudova, prateća nervna vlakna.

Kontrolna grupa zuba posmatrana na polarizacionom mikroskopu

Uočava se normalna struktura pulpe jasno se vide krvni sudovi koje prate nervna vlakna, kao i brojne ćelije (histiociti, fibrociti i fibroblasti). (Sl. 10)

DISKUSIJA

Ispitivanja biokompatibilnosti dentalnih materijala najčešće su bazirana na ispitivanjima njihove citotoksičnosti u in vitro uslovima (na kulturi tkiva i ćelija) i in vivo, tj. njihovim implantiranjem u meko i čvrsto tkivo eksperimentalnih životinja. [13]

Da bi se dobijeni rezultati objektivno procenili i validno klinički tumačili, neophodan je kritički osvrt na metodologiju koja je primenjena u istraživanju. Za ovo istraživanje su izabrane mlade domaće svinje. Visok biološki potencijal pulpe koji podrazumeva optimalne uslove tkivne funkcije, sa dobrom vaskularizacijom i odsustvom inflamacije, predstavlja osnovni kriterijum za tumačenje dobijenih rezultata. Najčešće korišćen materijal za prekrivanje pulpe je Ca (OH)₂, koji ima snažno antibakterijsko dejstvo i podstiče dentingenezu. U direktnom kontaktu sa vitalnim tkivom izaziva površinsku nekrozu zbog visoke Ph 11-12[14] Za sve stomatološke materijale kao i njihove modifikacije koji se mogu danas naći na tržištu, testovi provere su neizbežni deo u programu njihovog biološkog ocenjivanja. Danas postoje jednostavne, brze i ne tako skupe metode provere koje daju važne informacije kako o generalnoj toksičnosti, tako i o lokalnoj iritaciji tkiva.[12] Mi smo uradili in vivo eksperimentalno istraživanje na dve životinje (domaće svinje).

Materijal koji je korišćen u eksperimentu glas jonomer cement (Alfagal bejz), upotrebljava se u svakodnevnoj stomatološkoj praksi kao zaštitna podloga, za privremeni ispun i za cementiranje fiksnih protetskih nadoknada. Za izbor mesta aplikacije preparata poslužili su podaci drugih autora koji su se bavili sličnim problemom Yamamamur (1985), Fitzgerald(1990).[15, 16,] Poslednjih godina se posebno posvećuje pažnja GJC, sredstvima koja efikasno zatvaraju dentinsketubule i štite pulpu od prodora kiselina ioralnih fluida sa bakterijama.[17, 18,19] Postojana tendencija usavršavanja restauracionih dentalnih materijala sa ciljem da se

dostignu slične karakteristike sa zubnim tkivom, nesumljivo se vidi na primeru na glas jonomer cementima. Implantacija bioloških materijala u situacijama prekrivanja, predstavlja složen reparativni proces zbog mehaničke traume, krvarenja u toku hirušskog zahvata i inflamativnih reakcija. Potrebno je isključiti, već spomenute moguće stimulativne efekte koji potiču iz aktivnih komponenti prisutnih u dentinskim opiljcima (nastali u toku preparacije), ili iz degenerisanih primarnih odontoblasta. Glas jonomer, postavljen kao podloga, obezbeđuje nekoliko prednosti: anti-kariogeni efekat, volumensku redukciju kompozita, zaštitu pulpe - inflamacije, relativni oblik atezije za dentin sa malim ili bez polimerizacionog stresa.[19] Međutim, testovi prekliničke provere ne mogu zameniti klinička ispitivanja, posebno kada se radi o dentalnim materijalima. Ipak treba naglasiti da jednostavan test in vitro može daredukuje i delimično zameni druge, malo detaljnije, ali i skuplje i komplikovanije testove na životinjama. "Pri tome treba imati u vidu da ovitestovine daju biološku ocenu materijalaveesarnoocenuci totoksične aktivnosti.[12]

Ispitivanje efekata glas-jonomer cemenata na ćelijsku kulturu primer su različitih i često kontradiktornih literaturnih podataka. Dok su Dahl i Tronstad (1976) i Meryon i saradnici(1983) pokazali da su sveže umešani konvencionalni glasjonomer cementi toksični, Kawahara i saradnici (1979) ističu da, sveže umešani materijali inhibišu ćelijsku proliferaciju, ali ne pokazuju citotoksičan efekat na ćelijske kulture. [12,20] Takođe, Miler i saradnici konstatuju da testovi na kulturama ćelija ukazuju na citotoksičnost konvencionalnih glasjonomer cementa i da stoga treba koristiti podloge na bazi Ca(OH)₂ dok Kanaoka i sar. 1991 nisu našli nepovoljne odgovore na ćelijskim kulturama.[12,21] Ovakvi rezultati donekle su u suprotnosti sa rezultatima dobijenim tokom ovog istraživanja, Testirani glas-jonomer cement (Alfagal bejz) na osnovu promena na pulpi i dentinu nakon direktnog i indirektnog prekrivanja posmatrani SEM i polarizacionom mikroskopijom u opservacionom periodu od šest meseci pokazali su: prisustvo različitih faza u sazrevanju dentina, stvaranje amorfne dentina, umnožavanje vezivno tkivnih ćelija, bez proinflatornih reakcija i početna dediferencijacija u neodontoblaste, mladih krvnih sudova.

Tokom analiziranja promena na životinjskim preparatima i poređenje sa ljudima treba biti vrlo obazriv i pažljiv. Obavezno treba uzeti u obzir da svaka eksperimentalna životinja ima posebnu fiziologiju, koja može da ubrza ili smanji odgovore pulpe.

ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih rezultata u standardizovanim uslovima eksperimenta i provere efekta preparata za stimulaciju dentinogeneze, na proliferativnu aktivnost ćelija pulpe u eksperimentalnim uslovima, na zubima svinje u opservacionom periodu od šest meseci može se zaključiti sledeće: Dobijeni rezultati eksperimentalnim istraživanjem sugerišu Alfagal bejz kao dobar preparat za indirektno i direktno prekrivanje pulpe.

LITERATURA

1. Kanjevac T., Milovanović M., Milošević-Djordjević O., Tešić Ž., Ivanović M., Lukić A.: Cytotoxicity of Glass Ionomer Cement on Human Exfoliated Deciduous Teeth Stem Cells Correlates with Released Fluoride, Strontium and Aluminum Ion Conce. Arch. Biol. Sci., Belgrade, 67(2), 619-630, 2015
2. Gašić J., Rančić G., Radičević G., Radenković G.: Molekularni mehanizmi indukcije dentinogeneze pp. 9-95 Sven, Niš, 2003.
3. Smith A.J., Cassidy N., Perry H., Begue_Kirn C., Ruch J.V., Lesot H.: Reactionary dentinogenesis. Int. J. Dev. Biol., 1995; 39(1): 273-280.
4. Tziafas D., Alvanou A., Papadimitrou S., Gašić J., Komnenou A.: Effects of recombinant basic fibroblast growth factor, insulin-like growth factor-II and transforming growth factor-beta1 on dog dental pulp cells in vivo. Archs Oral Biol 1998; 43: 431-44.
5. Nakashima M, Nagasawa H, Yamada Y, Reddi AH. Regulatory Role of Transforming Growth Factor-B, Bone Morphogenetic Protein-2, and Protein-4 on Gene Expression of Extracellular Matrix Proteins and Differentiation of Dental Pulp Cells Developmental Biology 1994; 162: 18-28
6. Cooper PR, Takahashi Y, Graham LW, Simon S, Imazato S, Smith AJ. Inflammation-regeneration interplay in the dentine-pulp complex. Journal of Dentistry 2010; 38: 687-697.
7. Stanley HR.: Pulp capping: Conserving the dental pulp- can it be done? It is worth it? Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989; 68: 628/39.
8. Maria Giovanna Gandolfi.: A New Method for Evaluating the Diffusion of Ca²⁺ and OH⁻ Ions through Coronal Dentin into the Pulp. Iranian Endodontic Journal 2012; 7(4): 189-197
9. Bergenholtz G, Spångberg L, Controversies in endodontics, Crit Rev Oral Biol Med. 2004 Jan 1; 15(2): 99-114.
10. Kanjevac T., Milovanovic M., Volarevic V., Lukic M., Arsenijevic N., Markovic D., Zdravkovic N., Tesic Z., Lukic A.: Cytotoxic Effects of Glass Ionomer Cements on Human Dental Pulp Stem Cells Correlate with Fluoride Release. Medicinal Chemistry, 2012, 8, 40-45
11. Modena, K.; Casas, AL.; Atta, M.; Costa, C.; Hebling, J.; Sipert, C.; Navarro, M.; Santos, C. Cytotoxicity and biocompatibility of direct and indirect pulp capping materials. J. Appl. Oral Sci., 2009; 17, 544-554.
12. Marković D.: Ispitivanje biokompatibilnosti glas-jonomer cementa - test citotoksičnosti Stom Glas S, vol. 49, 2002
13. Karadžić B., Bojović S., Dražić R.: Ispitivanje biokompatibilnosti materijala na bazi polimetil metakrilata implantiranih u koštano tkivo. Stom glas S, 2004; 51: 183-187
- 14.
15. Sitaru A., Hantoiu T., Monea M.: Tissue Reactions Induced by Dental Pulp Capping Materials. European Scientific Journal March 2014 edition vol. 10, No. 9 ISSN: 1857 - 7881
16. Yamamura T.: Differentiation of pulpal cells and inductive influences of various matrices with reference to pulpal wound healing. J Dent Res. 64(Spec Iss): 530-40. 1985.
17. Fitzgerald M., Ghiego JD Jr., Heys R: Autoradiographic analysis of odontoblast replacement following pulp exposure in primate teeth. Archs Oral Biol 1990, 35: 707-15.
18. Živković S, Ivanović V, Radosavljević B. Ispitivanje antibakterijskog efekta dentin kondicionera, Stom Glas S, 1996; 43: 7
19. Fajen VB, Duncanson MG., Nanda RS. An in vitro evaluation of three glass ionomer cements. Am J Orthod Dentofac orthop 1990; 79: 316-22
20. Stojanovska V., Popovska L., Muratovska I., Mitić A., Dačić S., Nikolić M. i Tošić G.: SEM procena i snaga vezivanja između površine adhezivnog sistema i glass ionomer cementa - sendvič tehnika. Acta Stomatologica Naissi, 2008, vol. 24, broj 58
21. Yamagata N, Oshima H: Cytotoxic effects of restorative material on early passage cultured cells derived from human gingiva. Shika Zairyō Kikai; 9(4): 541-554 Jul 1990
22. Schmalz G., Schweikl H., Eibl M: Growth kinetics of fibroblasts on bovine dentin. Journal of Endodontics, Vol. 20, No 9, 435-456, 1994.

ENGLISH

DIRECT AND INDIRECT PULP CAPPING USING GLASS-IONOMER CEMENT

Ljiljana Šubarić 1, Aleksandar Mitić 2, Radovan Jovanović 1, Vladimir Matvijenko 1, Milan Živković 1, Dušan Živković 1, Dejan Perić 1, Jelena Subarić 1

1 Department of Restorative Dentistry and Endodontics, Clinic of Dental Medicine, Faculty of Medicine, University of Priština/Kosovska Mitrovica, Kosovska Mitrovica, Serbia;

2 Department of Restorative Dentistry and Endodontics, Clinic of Dental Medicine, Faculty of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia

Faculty of Medicine, University of Priština/Kosovska Mitrovica, 3 Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

Introduction: Direct and indirect pulp capping is a therapeutic procedure to preserve the tooth's vitality.

The aim was to scan electron and polarization microscopy: analyze changes in cellular and extracellular components of dental pulp after direct and indirect overlay with glass-ionomer cement (GIC), determine the appearance of the dentine surface after direct and indirect pulping overlap with GIC and forms a proposal for a clinical application of preparations if it provides good and effective dentingogenesis.

Methods: The experiment was performed on experimental animals (domestic swine). For this research, alkaline cement was used ALFAGAL* bejz. On the teeth of the experimental group, preparations of the V class were made from the vestibular side.

Twenty-two teeth were made indirectly, and twenty -two teeth directly covered with pulp. After completion of the preparation, dentin is directly covered with glass-ionomer cement (GIC) Alfagal* bejz. Through the ALFAGAL material for definitively closing cavities (amalgam) is laid. On the teeth where the perforation of the pulp chamber was made, ALFAGAL bejz was loaded directly into the pulp chamber, and through this the cavity was definitely sealed with GIC FUJI IX (GC Japan). Suitably prepared teeth and pulp were observed by SEM and a polarization microscope.

Results: By observing and analyzing the obtained results, on a polarization and scanning electron microscope compared to the control group, results were obtained which can have a significant clinical implication in the biological treatment of the pulp. Alfagalbejz is directly applied in the pulp chamber: the boundary between newly developed reparative dentine is detected in the normal dentine structure, amorphous dentine, reproduction of connective tissue cells without pro inflammatory reactions and initial dedifferentiation in odontoblast, young blood vessels and cells (fibrocytes, histiocytes and fibroblasts) are observed.

Indirectly applied Alfagal* bejz indicates the presence of different maturation stages of dentin, dentinal canals are clearly visible with a normal dentin structure, zero amorphous dentine and immature dentine structure are observed as well. The presence of an amorphous calcite of the dentine structure indicates the initial creation of a solid tissue barrier, which is the goal of the experiment.

Conclusion: The results obtained by experimental research suggest ALFAGAL bejz as a good material for the direct and indirect overlap of the pulp.

Key words: capping , pulp, glass-ionomer cement

ZNAČAJ I ULOGA EHOTOMOGRFSKOG ISPITIVANJA U ODREĐIVANJU MALIGNO IZMENJENIH AKSILARNIH LIMFNIH NODUSA

AUTORI

Miloš Gašić 1, Ivan Bogosavljević 1, Bojan Tomić 2, Milena Šaranović 1, Aleksandra Milenković 2, Sava Stajić 3

1 Institut za Anatomiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

2 Klinika za Radiologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

3 Služba za radiološku dijagnostiku, KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“, Beograd, Srbija

KORESPONDENT

MILOŠ GAŠIĆ

Medicinski fakultet Priština

✉ ivexmilos@gmail.com

SAŽETAK

Uvod: Prisustvo maligno izmenjenih aksilarnih limfnih nodusa, i njihovo pravovremeno detektovanje je od ključnog značaja za određivanje stadijuma i prognoze karcinoma dojke. Ehotomografija je široko korišćena tehnika, i predstavlja jedan od prvih dijagnostičkih modaliteta ispitivanja. Klasični B mod, Dopler sonografija, kao i MicroPure tehnika ispitivanja, omogućavaju sveobuhvatnu detaljnu procenu morfologije i unutrašnje strukture čvorova (broj, lokalizacija, veličina, oblik, granice, ehogenost, edem okolnog mekog tkiva, prisustvo mikrokalcifikacija) i određivanje njihove prirode. Cilj rada: Odrediti ulogu ehotomografskog pregleda u ispitivanju morfologije, određivanju prirode kao i postavljanje smernica za dijagnostički algoritam ispitivanja maligno izmenjenih aksilarnih limfnih nodusa.

Materijal i metode: Studijom preseka obuhvaćeno je 212 ehotomografski testiranih aksilarnih limfnih nodusa u Službi za radiološku dijagnostiku KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“ u Beogradu, u periodu od februara 2016. do marta 2017. godine. Sve pacijente smo ispitivali u ležećem položaju sa rukama u abdukciji, i spoljašnjoj rotaciji. Ispitivani su sledeći parametri: oblik, veličina, homogenost i ehosuktura, iverice, pomoćne strukture poput intranodalne nekroze, periferni edem i vaskularizacija, kao i prisustvo mikrokalcifikacija, koristeći klasično snimanje u B modu, Dopler sonografiju i MicroPure tehniku. Sva snimanja smo obavljali na aparatu marke Toshiba, Aplio XG, linearnom sondom od 10MHz. Rezultati: Od ukupno 212 testiranih nodusa, patohistološki je verifikovano 44 maligno izmenjenih (21%), od kojih 4 primarno (9%) kod pacijenta sa Hodžkinovim limfomom, a 40 sekundarno (91%), kod pacijenata sa karcinomom dojke. Ostala 168 nodusa (79%) su bili normalni-reaktivni. Najbolje performanse u ehosonografskom ispitivanju jesu kriterijumi: oblika (uzdužno poprečni odnos <2) sa senzitivnošću od 86,9%, prisustva mikrokalcifikacija sa senzitivnošću od 83,7%, hilusa (nejasno definisan i hipoehogen) sa senzitivnošću od 81,8%, veličine (poprečni dijametar veći od 8mm) sa senzitivnošću od 79,2%, kao i ehogensoti (hipo do anehogen) sa senzitivnošću od 73,1%. **Zaključak:** Ehotomografski pregled je koristan modalitet snimanja u proceni morfologije i prirode aksilarnih limfnih nodusa, međutim nijedan ehotomografski kriterijum sam za sebe nije dovoljno pouzdan u proceni malignosti. Minucioznost prilikom pregleda, kao i ispitivanje svih kriterijuma kao i modaliteta (B mod, Dopler, MicroPure) ostaju imperativ u dijagnostičkom algoritmu ispitivanja aksilarnih limfnih nodusa.

Ključne reči: ehotomografija, aksilarni limfni nodusi, MicroPure tehnika

UVOD

Prisustvo maligno izmenjenih aksilarnih limfnih nodusa, i njihovo pravovremeno detektovanje je od ključnog značaja za određivanje stadijuma, kao i prognoze karcinoma dojke. Do nedavno, disekcija aksilarnih limfnih nodusa je predstavljala jedini standard za određivanje njihove prirode. Danas, sa sve češćim otkrivanjem karcinoma dojki u ranom stadijumu, i češćom skrining mamografijom, prisustvo maligno izmenjenih limfnih nodusa i učestalost njihove disekcije se značajno smanjilo. Međutim ovde treba imati u vidu, da kod nas u pojedinim područjima gde još ne postoji široko razvijena mreža skrining mamografije, disekcija i

dalje ima veliku učestalost. Preoperativno ispitivanje i određivanje prirode aksilarnih limfnih nodusa, se sve više koristi u dijagnostičkom algoritmu, a jedan od najrasprostranjenijih modaliteta je svakako ehotomografsko ispitivanje. Ehotomografija je široko korišćena tehnika, i predstavlja jedan od prvih dijagnostičkih modaliteta ispitivanja. Klasični B mod, Dopler sonografija omogućavaju sveobuhvatnu detaljnu procenu morfologije i unutrašnje strukture limfnih čvorova (broj, lokalizacija, veličina, oblik, granice, ehogenost, edem okolnog mekog tkiva), kao i određivanje njihove prirode. Danas upotrebom novijeg softverskog modaliteta snimanja (MicroPure tehnika), možemo sa većom sigurnošću potvrditi i otkrivati mikrokalcifikacije u nodusima, a samim tim i veću

mogućnost otkrivanja maligno izmenjenih limfnih nodusa.

CILJ RADA

Cilj našeg istraživanja bio je da odredimo ulogu ehotomografskog pregleda u ispitivanju morfologije, kao i određivanju prirode aksilarnih limfnih nodusa. Takođe, cilj je bio u postavljanju smernica u dijagnostičkom algoritmu ispitivanja maligno izmenjenih aksilarnih limfnih nodusa.

MATERIJAL I METODE

Ispitivani pacijenti

Studijom preseka obuhvaćeno je 212 ehosonografski testiranih aksilarnih limfnih nodusa u Službi za radiološku dijagnostiku KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje,, Beograd, u periodu od februara 2016.do marta 2017.godine. Sve pacijente smo ispitivali u ležećem položaju sa rukama u abdukciji, i spoljašnjoj rotaciji u zglobu ramena. Ispitivanje smo počinjali iz donjih partija pazušne jame, put naviše ka vrhu, sa ciljem detekcije bar jednog patološki izmenjenog limfnog nodusa. Limfne noduse smo tražili u donjem kompartmanu od ivice kože do donje ivice malog pektoralnog mišića, zatim u srednjem kompartmanu od donje do gornje ivice malog pektoralnog mišića, i najzad u gornjem kompartmanu od gornje ivice malog pektoralnog mišića do donje strane ključne kosti. Svi pacijenti su uključivani u studiju nakon dobijenog pristanka.

Radiološke metode

Parametre koje smo ispitivali su: lokalizacija, oblik, veličina, homogenost i ehostruktura, ivice, kao i pomoćne strukture kao što su intranodalna nekroza, periferni edem i vaskularizacija, koristeći klasično ehotomografsko snimanje u B modu, Dopler sonografiju, kao i MicroPure tehniku snimanja. Sve noduse smo klasifikovali na normalne-reaktivne, i maligno izmenjene, koje smo razvrstali na primarno i sekundarno maligno izmenjene. Nalaze smo korelirali sa citološkim ispitivanjem materijala koji su dobijeni FNAB (aspiracionom biopsijom tankom iglom), kao i ekzionom biopsijom. Sva snimanja smo obavljali na aparatu marke Toshiba, Aplio XG, salinarnom sondom frekvence 10 MHz. Svi pregledi su obavljani od strane istog radiologa, sa velikim iskustvom u radu.

Statističke metode

Rezultati merenja su prikazani kao frekvence, a razlike među grupama su testirane hi-kvadrat (χ^2) testom. Dijagnostičke performanse metode su utvrđene na osnovu poređenja dijagnostičkih rezultata indeksnog testa i rezultata zlatnog standarda u vidu dijagnostičke tablice 2x2. Za zlatni standard smo uzimali nalaze materijala koji su dobijeni FNAB (aspiracionom biopsijom tankom iglom), kao i ekzionom biopsijom. Određivana je senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna predikativna vrednost, kao i tačnost testa. Za statističku analizu atributivnih varijabli koristili smo hi-kvadrat (χ^2) test. Za statističku značajnost razlike uzimana je vred-

nost $p < 0,05$. Podaci su statistički obrađeni u programu MedCalc verzija 11.4.2.

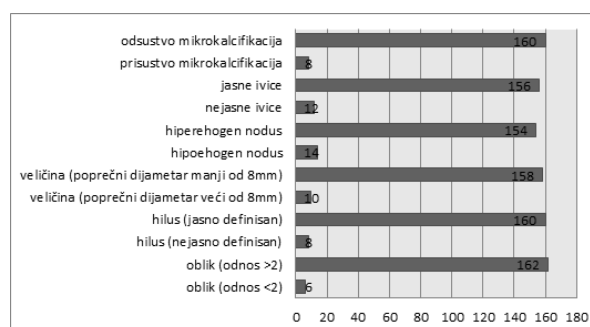
REZULTATI

Od ukupno 212 testiranih limfnih nodusa, patohistološki je verifikovano 44 maligno izmenjena (21%), od kojih 4 primarno (9%) kod pacijenta sa Hodgkin limfomom, a 40 sekundarno (91%), kod pacijenata sa karcinomom dojke (BI RADS od 4 do 6). Ostala 168 nodusa (79%) su bili normalni-reaktivni limfni nodusi.

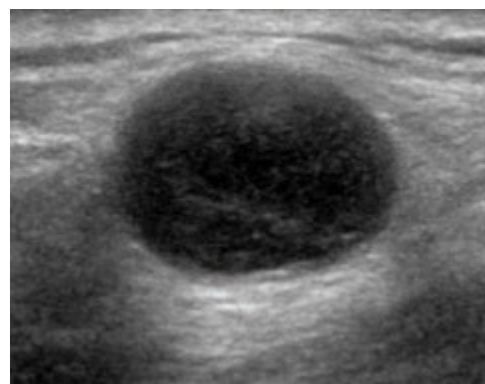
Kriterijumi koji su ukazivali na normalne-reaktivne limfne noduse su bili: prisustvo hipoehogenog korteksa sa hiperehogenim centrom ili hilusom, ovalna ili izdužena morfologija (uzdužno-poprečni dijametar 2 i preko 2), pojačan Dopler intenzitet signala u predelu centralno postavljenog hilusa, kao i odsustvo mikrokalcifikacija ispitivanjem MicroPure tehnikom pregleda. (slika 1. grafikon 1.)



Slika 1. A i B - Klasični B mod: Ovalni limfni nodusi, hipoehogenog korteksa sa hiperehogenim hilusom. C - Dopler sonografija ukazuje na pojačan intenzitet signala u predelu hilusa, benignih karakteristika

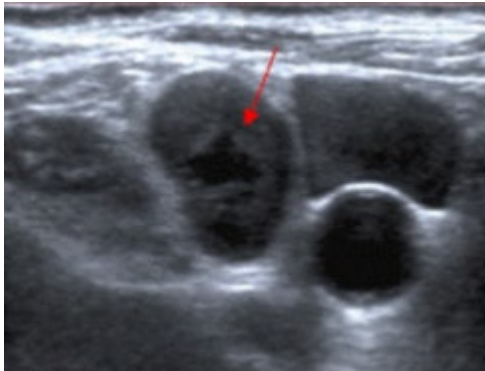


Grafikon 1. Grafički prikaz biopsijom dokazanih benignih limfnih nodusa, određenih ehotomografskih karakteristika

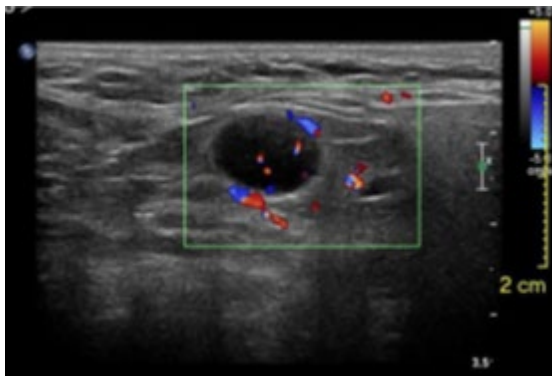


Slika 2. Kružni hipoehogeni nodus, jasno ograničen od okoline, bez prikazanog hilusa, uzdužno-poprečnog odnosa skoro 1, imponuje maligne etiologije - PH nalaz: sekundarno metastatski izmenjen nodus karcinoma dojke BI RADS DD 5

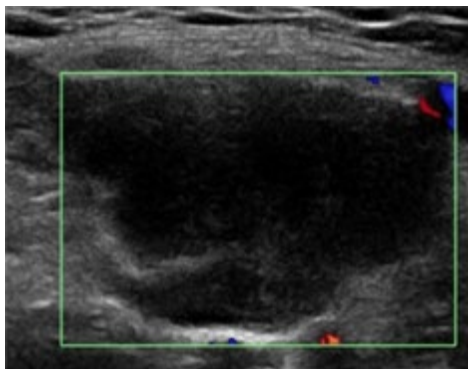
Kriterijumi koji su ukazivali na neoplastične limfne noduse su bili: povećana nodalna veličina (preko 8mm), ekscentrična kortikalna hipertrofija, odsustvo prepoznatljivog hiperehogenog hilusa, zaobljena morfologija (u pogledu uzdužno/poprečnog odnosa manjeg od 2), nareckane ivice, hipoehogenost sa područjima intranodusne nekroze, lobulirane konture sa perifoklanim edemom mekih tkiva i ekstrakapsularnim širenjem, kao i pojačana periferna vaskularizacija. (slike 2-6)



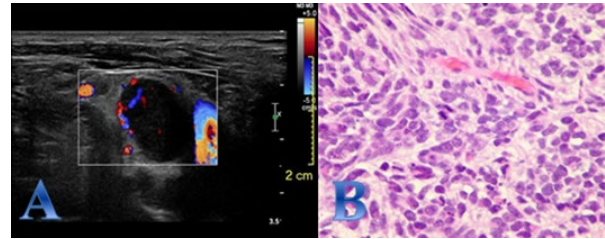
Slika 3. Kružni hipoehogeni relativno jasno ograničen nodus, sa anehogenim fokusom nareckanih ivica imponuje na intranodalnu nekrozu sekundarno izmenjenog limfnog čvora. PH nalaz -metastatski izmenjen limfni nodus karcinoma dojke BI RADS DD 6



Slika 4. B mod sa Dopler sonografijom: Kružni, jasno ograničeni, izrazito hipoehogeni limfni nodus, sa pojačanim perifernim CD signalom. PH nalaz - Hodgkin limfom



Slika 5. Nepravilni, relativno jasno ograničeni, pseudolobulirani, hipoehogeni limfni nodus, odsutnog centralnog ehokompleksa (hilusa), sa prisutnim perifernim CD signalom.

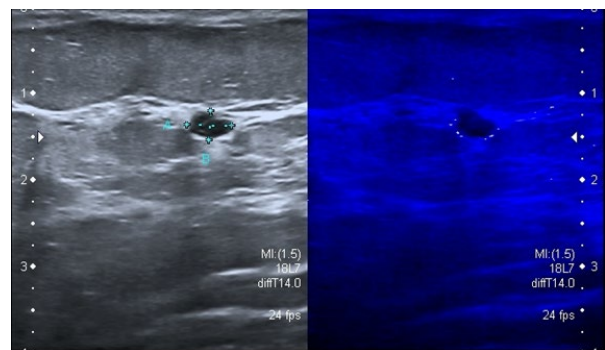


Slika 6. A- Jasno ograničeni, ovoidni, izrazito hipoehogeni limfni nodus, sa pojačanim perifernim CD signalom, imponuje maligno izmenjen. B- PH nalaz istog nodusa- primarno maligno izmenjeni limfni nodus (sitnoćelijski karcinom).

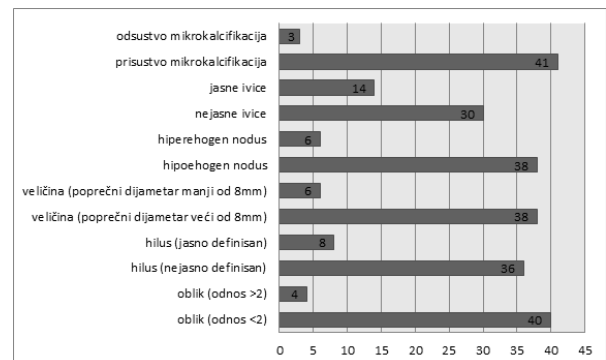
Takođe, kriterijum koji ukazuje na maligno izmenjeni limfni nodus je prisustvo mikrokalcfikacija u nodusu. (slika 7.)

Najbolje performanse u ehotomografskom ispitivanju malignih limfnih nodusa jesu kriterijumi:

- 1) oblika (uzdužno-poprečni odnos <2)
 - 2) hilusa (nejasno definisan i hipoehogen)
 - 3) veličine (poprečni dijametar veći od 8 mm)
 - 4) ehogenosti (hipo do anehogen)
 - 5) ivice (nejasno ograničene)
 - 6) prisustvo mikrokalcfikacija.
- (tabela 1. grafikon 2)



Slika 7. Levo- B mod- jasno ograničeni, ovalni, hipoehogeni limfni nodus. Desno- MicroPure tehnika - jasno vidljive rubne mikrokalcfikacije koje se nisu videle u B modu



Grafikon 2. Grafički prikaz biopsijom dokazanih malignih limfnih nodusa, određenih ehotomografskih karakteristika

DISKUSIJA

Preoperativno ispitivanje i određivanje prirode aksilarnih limfnih nodusa, se sve više koristi u dijagnostičkom algoritmu, a jedan od najrasprostranjenijih modaliteta je ehotomografsko ispitivanje. Pojedini istraživači su objavili veliku preciznost u određivanju malignih aksilarnih limfnih nodusa, kombinovanjem dva modaliteta (ultrazvuk i biopsija tankom iglom).[1-6] Međutim za FNAB je potrebna velika stručnost i saradnja sa iskusnim citologom, i više zavisi od operatora u poređenju sa osnovnom ekscizionom biopsijom. Kliničko ispitivanje i mamografija ne predstavljaju ispitivanja koju su dovoljna u određivanju metastatski izmenjenih aksilarnih limfnih nodusa. Identifikacija novih prognostičkih markera, bolje razumevanje razvoja tumora, kao i tehnološki napredak u metodama vizualizacije, imaju veliki potencijal u dijagnostičkom algoritmu, i ispunjavaju uslove za manje agresivne intervencije. Stoga je naš cilj bio da proučimo klinički značaj ehotomografskog ispitivanja, i postavljanje kriterijuma za određivanje prirode aksilarnih limfnih nodusa. Ehotomografija ima važnu ulogu u određivanju stadijuma, kao i praćenju metastatski izmenjenih aksilarnih limfnih nodusa, kod osoba sa karcinomom dojke. Ona predstavlja jednu lako izvodljivu, široko dostupnu i neinvazivnu metodu, koja u kombinaciji sa FNAB, predstavlja najznačajniji modalitet u preoperativnom ispitivanju aksilarnih limfnih nodusa. U studiji Moor et al,[7]su pokazali veliku tačnost u određivanju prirode limfnih nodusa, kroz ultrazvučne kriterijume promene hilusa limfnog čvora, oblika, kao i ekstrakapsularnog širenja, poredeći sa dobijenim citološkim nalazom. I mi smo u našoj studiji utvrdili slične kriterijume koji ukazuju na određivanje prirode limfnih čvorova. Normalni i reaktivni aksilarni limfni čvorovi su hipohogeni u poređenju sa susednim mišićima, ovalni sa hiperehogenim hilusom usled pojačane hilarne vaskularizacije ili su avaskularni bez CD signala. Gornja granica maksimalnog poprečnog (aksijalnog) prečnika za normalne odnosno reaktivne čvorove je 8mm.

Međutim, ponekad reaktivni limfni nodusi nemaju sve ove karakteristike i imaju svoje osobenosti što može da dovede do konfuzije sa patološki izmenjenim limfnim nodusima. Adekvatna korelacija sa kliničkim nalazom je neophodna u ovakvim slučajevima. Ukoliko sumnje i dalje postoje, neophodno je izvršiti biopsiju takvog nodusa (FNAB), koja je najefikasniji i najpouzdaniji parameter u određivanju njihove prirode.

Maligni limfni čvorovi mogu biti primarno maligni ili sekundarno metastatski izmenjeni. Postoji nekoliko

karakteristika maligno izmenjenih limfnih čvorova na vratu: hipohogenost, kružni oblik bez hiperehogenog hilusa, ekscentrična kortikalna hipertrofija, ekstrakapsularno širenje, kao i intranodusna nekroza dok Doppler sonografija ukazuje na pojačanu perifenu vaskularizaciju nodusa.

Trenutno mnoge studije koriste promene u debljini korteksa i odsustvo hilusa kao kriterijum za definisanje rizika za metastaze [8-12]. Odsustvo hilusa, i prisustvo limfnih čvorova koji su hipo do anehogeni je najpouzdaniji parametar u proceni metastatski izmenjenosti [9,12], ali takav nalaz je prisutan samo u slučajevima uznapredovale bolesti. Veliki izazov u ultrazvučnoj dijagnostici leži u evaluaciji limfnih čvorova čiji su korteks i hilus primećeni u različitim oblicima što odgovara ranim fazama metastaza, a takve promene su odgovorne za najveći procenat lažno-negativnih slučajeva [8,9,12], kao i utvrđivanju drugih kriterijuma koji mogu da ukažu na metastatski izmenjene noduse.

Što se tiče ostalih morfoloških promena, promene oblika, veličine, uz odsustvo hilusa u limfnom čvoru, ukazuje na malignu prirodu, kao što smo i mi utvrdili. Iako se parametar veličine može smatrati kao relevantan kriterijum, mnoge novije studije nisu pokazale značajniju vezu između veličine i maligniteta [9,13].

Parametar vaskularizacije na Doppler ultrazvuku u osnovi prati dva obrasca. Centralni obrazac, sa jednim hilusnim intenzitetom signala ili rasute signale raspoređene u centru nodusa, kao i periferni obrazac, gde je primećen pojačan linearni signal duž periferne zone. Periferna vaskularizacije se češće nalazi u metastaza limfnih čvorova, dok je centralni obrazac češći u odsustvu maligniteta. Značaj korišćenja Doppler kao dijagnostički kriterijumi se posmatra samo u kombinaciji sa drugim kriterijumima i nikako se ne može posmatrati samostalno.[11,12]

Uloga Doppler sonografije u diferentovanju i određivanju prirode limfnih nodusa je veoma kontroverzna. Normalni čvorovi imaju tendenciju da budu avaskularni, reaktivni se prikazuju sa hilarnom vaskularizacijom. Međutim u nekim upalnim stanjima vaskularizacija limfnih čvorova može biti obilna, ali bez pojačanja vaskularizacije u perifernom delu nodusa. Pojačanje vaskularizacije u perifernom delu, i anarhični obrazac pojačanog CD signala u celom čvoru, treba da pobudi sumnju u malignu prirodu limfnog nodusa.

Najbolje performanse u otkrivanju mikrokalcifikacija je pokazala MicroPure tehnika pregleda kao softverski modalitet u ehotomografskom ispitivanju. Za razliku od klasičnog B moda gde se amorfne kalcifikacije

Tabela 1. Performanse ehotomografskih kriterijuma za maligne limfne noduse

	Senzitivnost	Specifičnost	PPV*	NPV**	Tačnost
Veličina (poprečni dijametar preko 8mm)	79,2 %	96,3 %	86,4%	94,1 %	92,5%
Oblik - odnos uzdužnog/poprečnog dijametara <2	86,9%	97,5%	90,1 %	96,4 %	95,3 %
Ivice (nejasno ograničene)	71,4 %	91,7 %	68,2 %	92,8 %	87,7%
Ehogenost (hipo do anehogen)	73,1 %	96,3%	86,4 %	91,6 %	90,5 %
Hilus (nejasno definisan, manje ehogenosti)	81,8 %	95,2 %	81,8 %	95,2 %	92,4 %
Prisustvo mikrokalcifikacija	83,7%	98,1%	93,2%	95,2%	94,8%

*PPV-pozitivna predikativna vrednost

**NPV-negativna predikativna vrednost

lako uočavaju, a mikrokalcifikacije mogu prevideti, korišćenje MicroPure tehnike pregleda omogućava njihovu detekciju i samim tim utiče na veću mogućnost otkrivanja maligno izmenjenih limfnih nodusa kod kojih su mikrokalcifikacije česte. [14]. (Slika 7).

Učešće minimalnih limfnih čvorova, sa depozitima između 0,2 i 2 mm (mikrometastaza) i <0,2 mm (izolovane ćelija tumora) nije povezana sa značajnim morfološkim promenama u limfnom čvoru, čime se ograničava korisnost ultrazvuka u takvim slučajevima, a dijagnoza vrši histološki ili pomoću imunohistohemije.

ZAKLJUČAK

Prisustvo maligno izmenjenih aksilarnih limfnih nodusa, i njihovo pravovremeno detektovanje je od ključnog značaja za određivanje stadijuma, kao i prognoze karcinoma dojke.

Ovim istraživanjem smo hteli da ukažemo na smernice prilikom ehosonografskog ispitivanja aksilarnih limfnih nodusa.

Prvo, ehosonografsko ispitivanje može biti usmereno na limfne noduse kod pacijenata sa već poznatim primarnim malignitetom, karcinomom dojke sa BI RADS klasifikacijom od 4 do 6. Detekcija limfnih čvorova sumnjivih na malignu infiltraciju u ovom kontekstu zavisice od prisustva raznih morfoloških kriterijuma koje smo prethodno naveli uz upotrebu B moda, Doppler sonografije i Micro-

Pure tehnike. Konačnu potvrdu neoplastične infiltracije svakako daje FNAB.

Dalje, ehotomografsko ispitivanje može biti usmereno na maligne limfne noduse i kod pacijenata koji nemaju prethodnu istoriju pojave maligniteta. Klinički i laboratorijski nalazi su tada ključni u uključivanju testiranja pojedinih limfnih nodusa i njihovom ehotomografskom ispitivanju i otkrivanju patoloških karakteristika.

Ehotomografski pregled je svakako koristan modalitet snimanja u proceni morfologije i prirode aksilarnih limfnih nodusa, međutim nijedan ehotomografski kriterijum sam za sebe nije dovoljno pouzdan u proceni malignosti. Minucioznost prilikom pregleda, kao i ispitivanje svih kriterijuma kao i modaliteta (klasičan B mod, i Dopler sonografija) ostaju imperativ u dijagnostičkom algoritmu ispitivanja aksilarnih limfnih nodusa.

LITERATURA

1. Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, Muller SH, Kröger R, Peterse JL, et al. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer*. 2003 May;39(8):1068-73. [PMID: 12736105]
2. Abe H, Schmidt RA, Kulkarni K, Sennett CA, Mueller JS, Newstead GM. Axillary lymph nodes suspicious for breast cancer metastasis: sampling with US-guided 14gauge core-needle biopsy - clinical experience in 100 patients. *Radiology*. 2009;250:41-49. [doi: 10.1148/radiol.2493071483. Epub 2008 Oct 27.]
3. Van der Valk P, Meijer CJL. Reactive lymph nodes. In: Sternberg SS, editor. *Histology for pathologists*. 2nd ed. PA: Lippincott Raven; 1997. pp. 651-673.
4. Gipponi M, Fregatti P, Garlaschi A, Murelli F, Margarino C, Depaoli F. Axillary ultrasound and Fine-Needle Aspiration Cytology in the preoperative staging of axillary node metastasis in breast cancer patients. *Breast*. 2016 Dec;30:146-150. [doi: 10.1016/j.breast.2016.09.009. Epub 2016 Oct 10.]
5. Luparia A, Campanino P, Cotti R, Lucarelli D, Durando M, Mariscotti G et al. Role of axillary ultrasound in the preoperative diagnosis of lymph node metastases in patients affected by breast carcinoma. *Radiol Med*. 2010 Mar;115(2):225-37. [doi: 10.1007/s11547-009-0465-8. Epub 2009 Sep 30.]
6. Agliata G, Valeri G, Argalia G, Tarabelli E, Giuseppetti GM. Role of Contrast-Enhanced Sonography in the Evaluation of Axillary Lymph Nodes in Breast Carcinoma: A Monocentric Study. *J Ultrasound Med*. 2017 Mar;36(3):505-511. [doi: 10.7863/ultra.16.04012. Epub 2017 Jan 18.]
7. Moore A, Hester M, Nam MW, Brill YM, McGrath P, Wright H et al. Distinct lymph nodal sonographic characteristics in breast cancer patients at high risk for axillary metastases correlate with the final axillary stage. *Br J Radiol*. 2008;81:630-636. [PMID: 18628332 DOI: 10.1259/bjr/21933846]
8. Cho N, Moon WK, Han W, Park IA, Cho J, Noh DY. Preoperative sonographic classification of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: node-to-node correlation with surgical histology and sentinel node biopsy results. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193:1731-1737. [PMID: 19933672 DOI: 10.2214/AJR.09.3122]
9. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:646-652. [PMID: 18716089 DOI: 10.2214/AJR.07.2460]
10. Mainiero MB, Cinelli CM, Koelliker SL, Graves TA, Chung MA. Axillary ultrasound and fine-needle aspiration in the preoperative evaluation of the breast cancer patient: an algorithm based on tumor size and lymph node appearance. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195:1261-1267. [PMID: 20966338 DOI: 10.2214/AJR.10.4414]

11. Yang WT, Chang J, Metreweli C. Patients with breast cancer: differences in color Doppler flow and gray-scale US features of benign and malignant axillary lymph nodes. *Radiology*.2000;215:568-573.[PMID: 10796941 DOI: 10.1148/radiology.215.2.r00ap20568]
12. Jain A, Haisfield-Wolfe ME, Lange J, Ahuja N, Khouri N, Tsangaris T et al. The role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of axillary nodes in the staging of breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 Feb;15(2):462-71. Epub 2007 Nov 6.[PMID: 17985188 DOI: 10.1245/s10434-007-9623-1]
13. Koelliker SL, Chung MA, Mainiero MB, Steinhoff MM, Cady B. Axillary lymph nodes: US-guided fine-needle aspiration for initial staging of breast cancer - correlation with primary tumor size. *Radiology*. 2008;246:81-89.[PMID: 17991784 DOI: 10.1148/radiol.2463061463]
14. Tan R, Xiao Y, Tang Q, Zhang Y, Chen H, Fan X. The Diagnostic Value of Micropure Imaging in Breast Suspicious Microcalcification. *Acad Radiol*. 2015 Nov;22(11):1338-43. [doi: 10.1016/j.acra.2015.07.012.]

ENGLISH

THE IMPORTANCE AND ROLE OF ECHOTOMOGRAPHIC EXAMINATIONS IN MALIGNANT ALTERED AXILLARY LYMPH NODES

Miloš Gašić¹, Ivan Bogosavljević¹, Bojan Tomić², Milena Šaranović¹, Aleksandra Milenković², Sava Stajić³

¹ Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

² Health Center "Dr Dragisa Misovic", Belgrade

SUMMARY

Introduction: The presence of malignant altered axillary lymph nodes, and their timely detection is crucial for staging and prognosis of breast cancer. Echotomographic examinations are widely used technique, and represents one of the first tests of diagnostic modalities. Classic B mode, Doppler sonography, and MicroPure testing technique, allow a comprehensive assessment of the detailed morphology and internal structure of the nodes (number, location, size, shape, borders, echogenicity, edema of the surrounding soft-tissue, the presence of microcalcifications), and determination of their nature.

Objective: The aim is to determine the role of echotomographic review the morphology, determining the nature and setting guidelines for diagnostic testing algorithm for malignant altered axillary lymph nodes.

Materials and methods: This cross-sectional study included 212 echotomographic tested axillary lymph nodes in the Department of Radiological Diagnostics KBC "Dr Dragisa Mišović-Dedinje" in Belgrade, in the period from February 2016. do March 2017. All patients were examined in the supine position with arms in abduction, and external rotation. The following parameters: shape, size, and homogeneity of the echo-structure, edge, an auxiliary structures such as intranodal necrosis, edema and peripheral vascularization, as well as the presence of microcalcifications, using classical B mode, Doppler sonography and MicroPure technique. For all examinations we used Toshiba device, Aplio XG, 10MHz linear transducer.

Results: Of a total of 212 tested nodule, histopathology was also verified 44 malignantly changed (21%), 4 of which the primary (9%) in a patient with Hodgkin's lymphoma, and secondary 40 (91%) in patients with breast cancer. Other nodes 168 (79%) were normal-reactive. The best performance in the echotomographic examinations are the criteria of: the shape (longitudinal cross-ratio <2) with a sensitivity of 86.9%, presence of microcalcifications with sensitivity of 83,7%, hilus (not clearly defined, and hypoechoic) with sensitivity of 81.8%, the size (transverse diameter greater than 8mm), with a sensitivity of 79.2%, as well as echogenicity (hypo to anechoic) with sensitivity of 73.1%.

Conclusion: Echotomographic review is a useful imaging modality in evaluating the morphology and nature of axillary lymph nodes, but none echotomographic criterion in itself is not enough reliable in evaluating malignancy. Meticulousness when reviewing and examining all the criteria and modalities (B mode, Doppler, MicroPure) remain imperative in the diagnostic algorithm of tests axillary lymph nodes.

Key words: echotomography, axillary lymph nodes, MicroPure techniques

HISTOLOŠKA ANALIZA TKIVA INTERDENTALNOG SPATIUMA PRE I NAKON KOREKCIJE NEPRAVILNIH ISPUNA - NA EKSPERIMENTALNIM ŽIVOTINJAMA

AUTORI

Dušan Živković, Milan Živković, Milan Miladinović, Zorana Veličković, Dejan Perić, Radovan Jovanović, Miloš Staletović, Raša Mladenović
Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

KORESPONDENT

DUŠAN ŽIVKOVIĆ
Medicinski fakultet Priština
✉ milanbetter@gmail.com

SAŽETAK

Međuzavisnost ispuna na zubi i promena na tkivima sa kojima je on u neposrednom dodiru pobuđivali su interesovanje mnogih stručnjaka. Nepravilno oblikovani ispuni oštećuju parodontalna tkiva. Primarni indikator valjanosti stomatološkog rada je njegova sposobnost da obezbedi očuvanje normalnog fiziološkog statusa tkiva, prvenstveno gingive, alveole i parodoncijuma.

Cilj ovog rada je da se na eksperimentalnim životinjama histološki procene tkiva interdentalne regije pre i nakon korekcije nepravilnog ispuna.

Istraživanje je koncipirano kao histološka studija na eksperimentalnim životinjama (kunićima). Zubi na kojima je obavljen eksperiment su razvrstani u dve grupe: a) Eksperimentalna grupa zuba sačinjavali su je zubi sa nepravilnim ispunima. i b) Kontrolna grupa zuba sačinjavali su je zubi sa pravilnim ispunima i zdravi zubi. Eksperiment je obavljen u opštoj anesteziji. Eksperiment je ukupno praćen 12 meseci. Po isteku prvog dela eksperimenta, nakon 6 meseci, kod eksperimentalnih životinja prelazilo se na drugi deo eksperimenta, koji se sastojao u korekciji nepravilnih ispuna. Drugi deo eksperimenta je praćen mesec, tri i šest meseci posle korekcije nepravilnih ispuna. Nakon žrtvovanja životinja tkivo je pripremano za histološku analizu. Histološka analiza je pokazala promene na parodontalnim tkivima pre korekcije nepravilnih ispuna i znatno poboljšanje tkiva interdentalne regije nakon korekcije istih. Nastale patološke promene na parodontalnim tkivima nisu ireverzibilne jer se nakon korekcije nepravilnih ispuna najvećim delom gube.

Ključne reči: kunići, nepravilni ispuni, promene na tkivima, histološka analiza.

UVOD

Međuzavisnost ispuna na zubi i promena na tkivima sa kojima je on u neposrednom dodiru pobuđivali su interesovanje mnogih stručnjaka. Mnoga saznanja iz biologije, morfologije, fiziologije, mehanike, statike usta i zuba rasvetljavaju ovaj problem s više aspekata. Tako u svim stomatološkim disciplinama stvaraju se mnogi kriterijumi čiji je krajnji cilj restauracija zubnog defekta ili krezubosti sa svim fiziološkim karakteristikama intaktnog organa.

U procesu lečenja karijesom oštećenog zubnog tkiva nije dovoljno samo odstraniti obolelo tkivo, da bi došlo do zaustavljanja patološkog procesa, nego je neophodno izgubljeno tkivo nadoknaditi raznim materijalima, tj. terapijskim zahvatom, koji se naziva plombiranjem zuba ili punjenjem kaviteta.

U razvoju stomatologije veliku ulogu je igrala pojava amalgama kao sredstva za definitivno zatvaranje kaviteta a danas pojava kompozitnih materijala (1).

Po G.V. Blacku se pripisuje izreka da treba tehnički razumeti posao i precizno raditi, da bi se od materijala

napravio dobar ispun. Da površnost u radu postoji i u drugim zemljama, imamo potvrdu kod Saurvein-a (2) koji kaže da se „nažalost idealan amalgamski ispun u Nemačkoj retko viđa.

Još je Chayes na početku ovog veka istakao da je primarni indikator valjanosti stomatološkog rada njegova sposobnost da obezbedi očuvanje normalnog fiziološkog statusa tkiva, prvenstveno gingive, alveole i parodoncijuma.

Posmatrano sa parodontološkog aspekta, gingivalni deo stomatološkog rada mora biti takav da obezbedi adherentni pripoj gingive na zubi, površina ispuna mora da bude potpuno glatka (pogotovo aproksimalno), iverice ne treba da prominiraju iznad nivoa anatomske sfere zuba, tj. u interdentalni prostor (2, 3, 4). Drugim rečima, ispun se mora uklopiti u biohemijsku i biomehaničku dinamiku dento-gingivalnog spoja, da omogući njegovu readaptaciju i kasnije normalno funkcionisanje. Jedino tada ispun će obezbediti konstantnu funkcionalnu stimulaciju gingivalnog tkiva, jednog od najbitnijih faktora u očuvanju zdravlja potpornih struktura zuba (5,6), i postići svoj puni terapijski i preventivni učinak.

Nepobitna je činjenica da svi naši zahvati u regiji dento-gingivalnog spoja i gingivalnog sulkusa, počev od preparacije kaviteta pa do definitivnog postavljanja ispuna, predstavljaju narušavanje anatomo-topografskog i morfološkog integriteta tkiva ove osetljive zone i direktnu, manju ili veću, mehaničku ili hemijsku iritaciju (2, 3, 7, 8).

Kada amalgamska ili kompozitna plomba prominira iznad nivoa anatomske sfere zuba ili je subgingivalno ili supragingivalno, permanentno nadražuje gingivu, vršeci stalan pritisak, gingiva se povlači stvaranjem prostora, gde postoje uslovi za impakciju hrane, nastaje inflamacija gingive i resorpcija kosti (9,10,11,12). Trauma udružena sa inflamacijom može izazvati destruktivne promene u parodonticijumu, ubrzava resorpciju kosti i utiče na tip resorpcije, jer usmerava širenje inflamacije u dublja tkiva parodonticijuma. Veruje se da inflamacija prodire u periodoncijum limfnim putem i da inflamacija može da prodire i duž periodontalnih vlakana (13). Najverovatnije je da se inflamacija iz gingive širi dublje u periodoncijum preko alveolarne kosti kroz vaskularni kanal, smešten u interdentalnom septumu (14). Trauma restaurativnih materijala, u odsustvu plaka, ne dovodi do gingivalne inflamacije i produbljenja gingivalnih džepova (15,16,17). Glickman (17) je u svom eksperimentu na životinjama izazvao gingivalnu inflamaciju postavljanjem neadekvatnih privremenih kruna, a Joseph (18) je iste promene dobio preparacijama dubokih gingivalnih kaviteta i nepravilnim ispunima. Mnogo je bolje objašnjenje da grube površine i ivice nepravilnih ispuna zadiru u subgingivalnu regiju i na taj način izazivaju oštećenja gingivalnog i koštanog tkiva (19). Gubitak koštane mase je najkritičniji momenta u patogenezi parodontalnih oboljenja, jer označava prelazak u ireverzibilnost (20).

Postoji veliki broj podataka u literaturi, kao i iz kliničke prakse, da različite zubne restauracije, koje se prostiru u subgingivalni prostor, izazivaju oštećenje parodontalnog tkiva, bilo time što omogućavaju akumulaciju plaka, bilo zbog direktnog iritativnog efekta materijala (21,22). Zbog toga se čine ogromni napori da se izbegne subgingivalna preparacija ili, u krajnjem slučaju, da se smanji kontakt između plombe i krunice sa gingivalnim tkivom (23).

Rezultat svega toga je zapaljenje papile koje se ubrzo širi na koštani septum. Sa resorpcijom koštanog tkiva je usko vezano slabljenje potpornog aparata zuba. Ako traumatski i toksični uzroci traju duže vremena, dolazi do resorpcije koštanog tkiva i, konačno, do klimavosti tog zuba ili grupe zuba.

Histološki se zapažaju najpre promene na epitelu. On je rastresit i mestimično infiltriran. Pored regresivnih promena epitela primećuje se njegov brži rast i bujanje na ivicama epitelijskog defekta. Uzrok tome je u infekciono-toksičnom draženju, jakoj hiperemiji, promeni jonskog stanja, električnoj napetosti, promeni koloidnog stanja, harmonizaciji vitamina zapaljivog veziva. U subepitelijskom vezivnom tkivu zapaža se hiperemija, eksudat i, više ili manje, jaka infiltracija (24). Ako je oštećenje manje, preovladuju limfociti i plazma ćelije (25). Kasnije kad je zapaljenski proces intenzivniji, preovlađuju brojni granulociti. zbog tih reakcijskih procesa, vezivno tkivo je rastresito i počinje nekrotizirati. Zatim se javlja granulaciono tkivo, koje ima namenu odstranjenja mrtvih ćelija i ujedno da stvara vezu sa vezivom. Ako oštećenje duže traje raspada se granulacijsko tkivo i

proces prodire u dubinu nastankom parodontalnog džepa prema koštanom septumu i prema periodoncijumu.

Iz svega navedenog se vidi da stomatolog mora uložiti sve svoje znanje da postigne pri punjenju kaviteta anatomski funkcionalno precizan kontakt tkiva i materijala.

CILJ RADA

Cilj ovog rada je da se na eksperimentalnim životinjama histološki procene tkiva interdentalne regije (gingivalnog i koštanog tkiva) pre i nakon korekcije nepravilnog ispuna u vremenu 1, 3 i 6 meseci - na eksperimentalnom modelu.

Patohistološkim nalazom, verifikovati postojeće promene u regiji opservacije.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je koncipirano kao histološka analiza na eksperimentalnim životinjama (kunićima). Istraživanje je obavljeno na 5 zečeva vrste činčila, starosne dobi od 6 - 12 meseci, prosečne težine od 3-4 kg.. Eksperimentalne životinje su nakon odabiranja podvrgnute veterinarskom pregledu, a u eksperiment su ušle samo zdrave životinje. Životinje su bile smeštene svaka u posebno obeleženom kavezu, u kontrolisanoj sredini, sa kontrolisanom ishranom i dnevnom profesionalnom negom. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini sa brojem 05-603/1, a obavljeno je na Institutu za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta u Nišu i Medicinskom fakultetu Priština.

Eksperimentalni plan

Zubi na kojima je obavljen eksperiment su razvrstani u dve grupe: a) Eksperimentalna grupa zuba (n=60) sačinjavali su je zubi u gornjoj vilici sa leve strane i donjoj vilici sa desne strane na kojima su urađene preparacije kaviteta II i III klase i postavljeni neadekvatni amalgamski i kompozitni ispuni. i b) Kontrolna grupa zuba (n=60) sačinjavali su je zubi u gornjoj vilici sa desne strane i zubi u donjoj vilici sa leve strane na kojima su postavljeni pravilni amalgamski i kompozitni ispuni i zdravi zubi. Eksperiment je obavljen u opštoj anesteziji. Životinje su uvedene u anesteziju Zoletilom 100 u dozi od 10mg/kg telesne težine i Ketalarom (1-4,5 mg/kg telesne mase). Pre davanja anestezije za premedikaciju davan je Bensedin, a zbog pojačane salivacije koja je ometala rad životinjama ja davano 0,5 ml Atropina, i pre tretiranja zubi su anestezirani Xylocainom.

Eksperiment je ukupno praćen 12 meseci. Po isteku prvog dela eksperimenta, nakon 6 meseci, kod eksperimentalnih životinja prelazilo se na drugi deo eksperimenta, koji se sastojao u korekciji svih nepravilnih ispuna. Drugi deo eksperimenta je praćen mesec, tri i šest meseci posle korekcije nepravilnih ispuna. U određenim vremenskim intervalima žrtvovana je po jedna životinja, tako da se postepeno smanjivao broj životinja. Nakon žrtvovanja životinja vilice su dezartikulisane i odvojeni meki delovi od kosti. Zatim smo odgovarajuće zube separirali sa delom vilične kosti i stavljali u posude sa 10% formalinom i dalje je tkivo pripremano za dekalciaciju i histološku analizu.

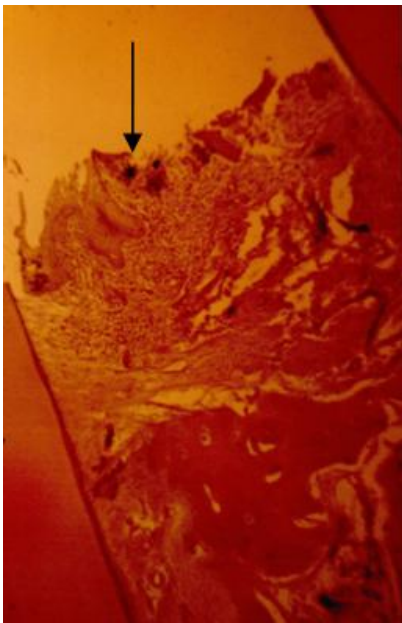
REZULTATI

Histološka analiza kod eksperimentalnih životinja

Eksperimentalne životinje su žrtvovane u različitim vremenskim intervalima, te da će se stoga analizirati histološki preparati dobijeni po isteku prvog dela eksperimenta nakon 6 meseci, tj. pre korekcije i 1, 3 i 6 meseci nakon korekcije nepravilnih ispuna.

Histomorfološki se procenjivalo tkivo: interdentalna papila, periodontalni ligament, alveolarna kost i cement.

Patohistološki promene po isteku prvog dela eksperimenta nakon 6 meseci



Sl.1. Defekt epitela gingive.
Slikani detalji.



Sl.2. Nepravilne lakune i osteoklasti.
(Detalj sa slike 1). 250X

Kod ispitivanih regija sa nepravilnim ispunima, posle 6 meseci epitel papile središnjim delom nedostaje, delom je očuvan u dovoljnom broju ćelijskih slojeva. Upalna infiltracija zahvata subepitelni sloj, a delom i epitelni sloj, i doseže u dubinu do blizu koštanog dela interdentalnog septuma. Papila je difuzno prožeta upalnim ćelijama plazmocitima, limfocitima a nađene su i nakupine eritrocita u krvnim prostorima. Epitel je očuvan

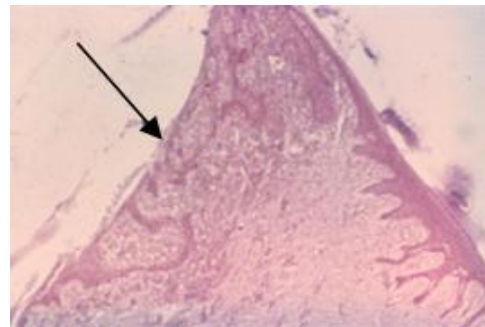
u dubini, a u površnom sloju je destruiran. Sl.1. U očuvanim delovima epitelnog sloja vidi se vakuolarna degeneracija epitela, po kom tipu epitel nestaje i propada.

U području periodontalnog ligamenta patološke promene se ogledaju u smislu razređenja vlakana, u većini slučajeva primećena je jaka hiperemija, vaskularizacija i infiltracija upalnim ćelijama. U nekim slučajevima je primećena resorpcija cementa u predelu gingivalnog sulkusa, pa i razoren deo centnih ćelija.

U koštanom delu septuma, kako u plićim tako i u dubljim partijama, nailazi se na područje lakunarne resorpcije osteoklastičnog tipa. Sl.2,3.



Sl.3 Osteoklasti. HE. X



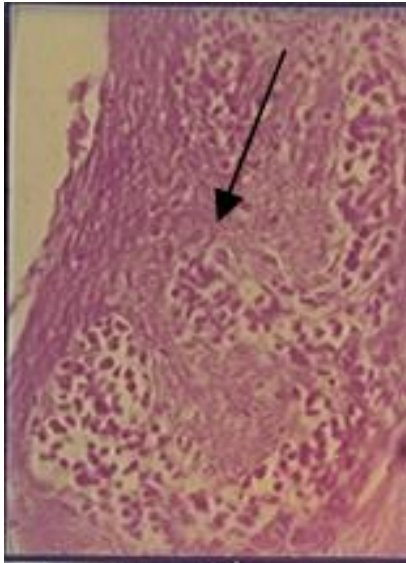
Sl.4. Primarna lezija epitela sa izrazitom inflamacijom i ćelijskom infiltracijom na strani prema leziji gingivalnog sulkusa.
HE 10X

Patohistološke promene mesec dana nakon korekcije nepravilnog ispuna

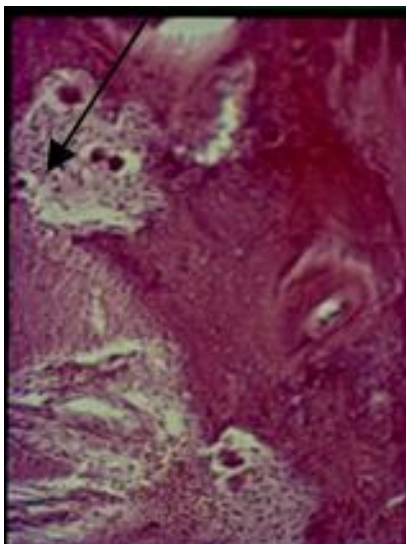
U području zuba eksperimentalne grupe u nekim slučajevima epitel papile je oštećen, ponegde potpuno nedostaje sa sulkusne strane Sl.4. Uočljiva je i vakuolizacija epitela sa poremećajem stratifikacije slojeva epitela. Sl.5 .

U predelu kosti primećena je koštana resorpcija lakunarnog tipa. U pojedinim lakunama prodire vezivo koje edemizirano i infiltrirano ćelijama a uočavaju se i osteoklasti Sl 6.

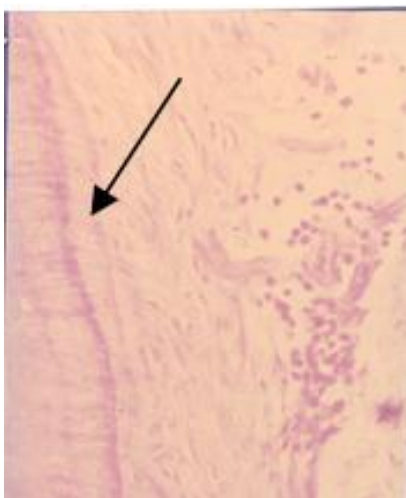
Na periodontalnom ligamentu promene se ogledaju u hiperemiji, vaskularizaciji i jakim upalnim ćelijskim infiltratom, a uočljive su i promene na cementu Sl.7.



Sl.5. Vakuolizacija epitela poremećaj stratifikacije slojeva epitela, ćelijski infiltrat. HE. 60X



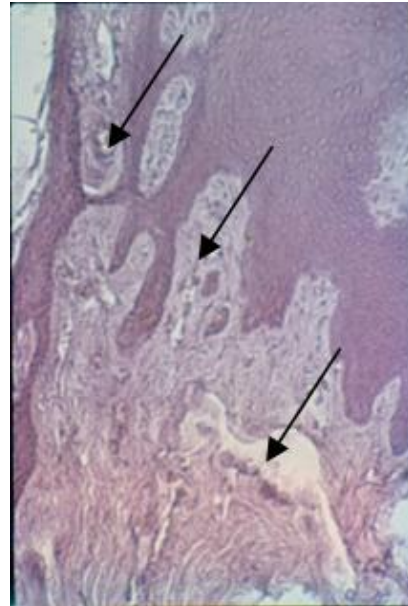
Sl.6. Lakune u kosti uraslo vezivo, osteoklasti HE. 60X



Sl.7. Detalj periodontalnog ligamenta - uočljiva promena na cementu. HE. 60X

Patohistološke promene tri meseca nakon korekcije
nepravilnih ispuna

Interdentalna papila pokazuje da epitel delom nedostaje, a delom je očuvan u dovoljnom broju ćelijskih slojeva. Uočava se hiperemija kapilara kao znak regenerativnih procesa. Sl.8.

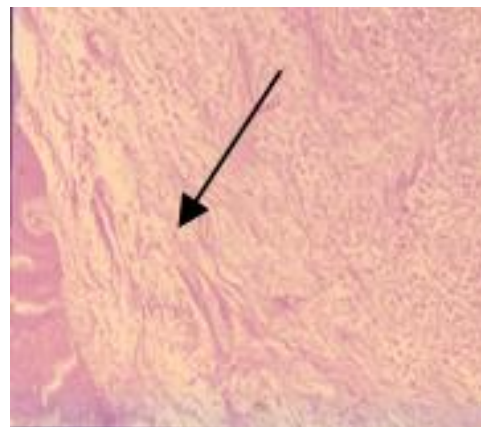


Sl.8. Umereni ćelijski infiltrat, naglašena hiperemija kapilara HE 40X

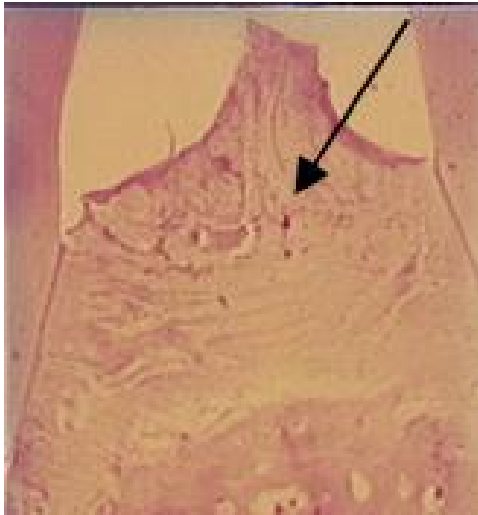
U nekim slučajevima primećen je stabilan epitel, vezivo bez upale, donekle uspostavljen pravac transeptalnih periodontalnih vlakana. Sl.9,11

U području periodontalnog ligamenta prisutan je i dalje ćelijski infiltrat, ali uočljiva je hijalinizacija vezivnih vlakana perivaskularno. Sl.10. Primećena je iregularnost cementnog ruba.

Na alveolarnoj kosti uočava se i dalje resorpcija lakunarnog tipa, ali ne tako često kao ranijih meseci. U nekim slučajevima mogu se primetiti regenerativne promene u smislu stvaranja nove kosti u par tankih slojeva i bez prisustva osteoklasta. Sl.12.



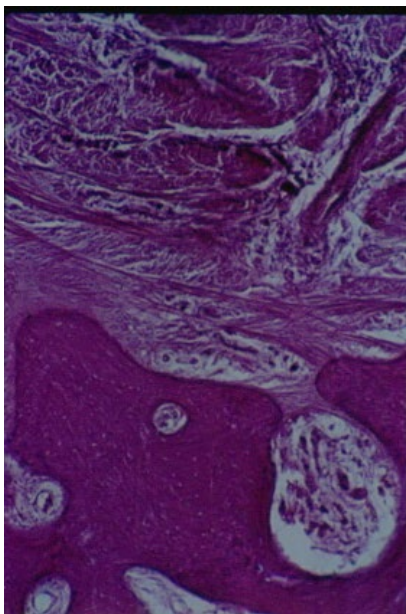
Sl.10. Perivaskularno ćelijska infiltracija i hijalinizacija vezivnih vlakana. HE 40X



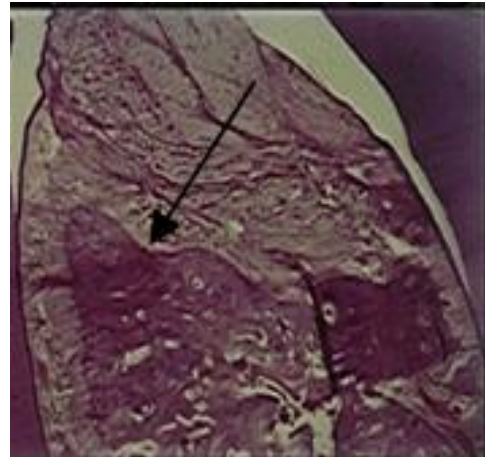
Sl. 9. Stabilan epitel, vezivo bez upale.
10X HE

Patohistološke promene šest meseci nakon korekcije
nepravilnih ispuna

Uočava se regeneracija epitela iz dubine uz oskudno prisustvo upalnih ćelija koje nisu znak inflamacije. Sl. 13. Primećuje se stabilan epitel Sl. 14, vezivo bez upale uspostavljen pravac transeptalnih periodontalnih vlakana. Uočava se zaravnjena kost koja je na površini od novostvorenog koštanog tkiva., bez znakova resorpcije. Periodontalni ligament uspostavljen je sa fiziološkim usmerenim nitima, uočava se i ravna cementna linija. Sl. 15.



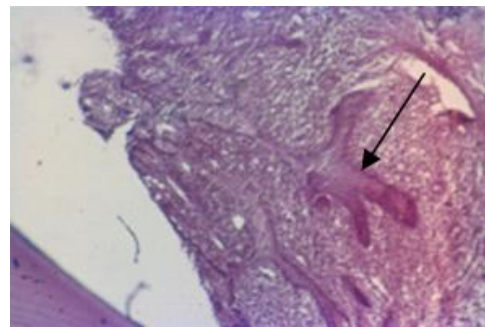
Sl. 11. Donekle upostavljen pravac transeptalnih
eriodontalnih vlakana. Kost zaravnjena.
40X HE.



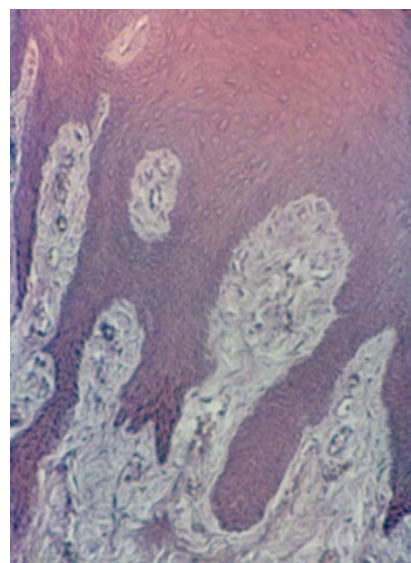
Sl. 12. Nadgradnja kosti u tankom sloju. 30X HE

Patohistološke promene kontrolne grupe zuba

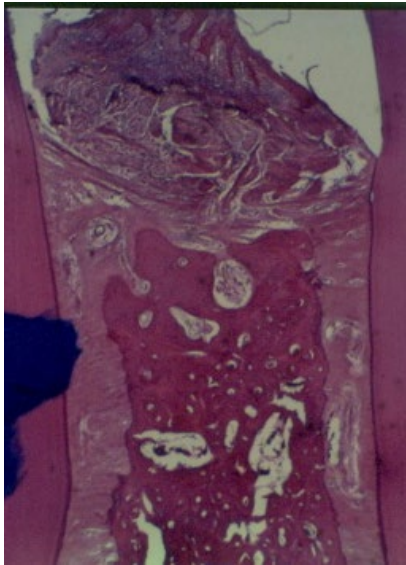
Interdentalne papile u većini slučajeva su bez inflamacije. Ponegde je primećena blaga inflamacija po tipu limfocitarno-histiocitarnog tipa, bez epitelnih tračaka u krznu sa izraženim stratumom papilare. Vezivna vlakna se protežu kroz celu papilu i na njima se ne primećuju patološke promene. Sl. 16.



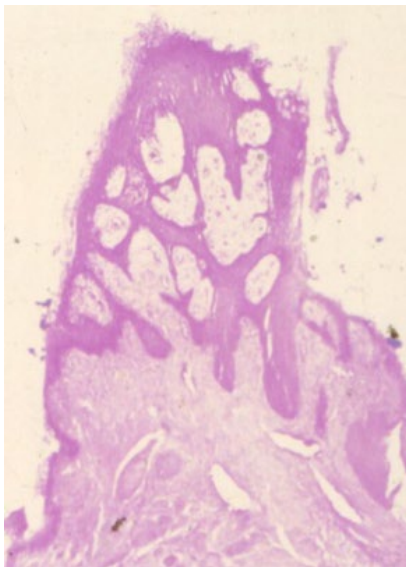
Sl. 13. Regeneracija epitela iz dubine. HE. 40X



Sl. 14. Regenerisan epitel papile. 40X HE



SL. 15. Stabilan epitel, vezivo bez upale, uspostavljen pravac transeptalnih eriodontalnih vlakana. Kost aravnjena. HE. 10X



SL. 16. Intaktna papila. Epitel i vezivna stroma bez inflamacije. Izražen stratum papillare. 40 X HE.

DISKUSIJA

Oboljenja parodonticijuma predstavljaju veliki problem u stomatološkoj praksi zbog učestalosti i kompleksnosti etiopatogeneze i posledica ovih oboljenja. Veliki broj autora je istakao važnost lokalnih etioloških faktora u nastanku početnih lezija na parodontalnim tkivima.

Istraživanjem u ovoj studiji težilo se eksperiment prilagoditi uslovima koji se često sreću u praksi. Često se u toku rada sreću plombe bez adekvatnog kontakta, neispolirane sa viškom i simptomatologijom koja prati ovo stanje, međutim subjektivne simptome nemoguće je pratiti kod eksperimentalnih životinja.

Na osnovu dobijenih rezultata, da se uočiti da kod nepravilnih restauracija u toku prvog dela eksperimenta,

dolazi do oštećenja ispitivane regije, a korekcijom istih nakon tromesečnog i šestomesečnog ispitivanja, imamo poboljšanje promena tkiva ispitivanih regija što potvrđuju histološki nalazi.

Postoji veliki broj podataka u literaturi, kao iz kliničke prakse, da sve nepravilne restauracije, izazivaju oštećenje parodontalnog tkiva, bilo time što omogućavaju akumulaciju plaka (26) ili zbog direktnog iritativnog efekta materijala. Zbog toga se čine ogromni naponi da se smanji kontakat ispuna sa gingivalnim tkivom (27).

Kliničke studije su pokazale povećanu frekvenciju gingivitisa kod nepravilnih ispuna (27,28). Takođe u svojim eksperimentima na životinjama dokazali su postojanje gingivalne inflamacije, privremenim krunama, preparacijom dubokih kaviteta, nepravilnim ispunima i da trauma prouzrokovana restaurativnim materijalima može dovesti do vertikalne koštane resorpcije i proširenja parodontalnog prostora (13, 16).

Goerz i sar., (29), upoređivanjem nepravilnih ispuna sa intaktnim zubima, daju najveću potvrdu zaključku, da se najveće promene javljaju posle 6 meseci ispitivanja. Ovi rezultati su donekle u saglasnosti sa našim rezultatima.

Naši rezultati, i rezultati mnogih citiranih autora, još jednom potvrđuju zaključak (30,31), koji ističu da materijal za restauraciju kaviteta mora da prijanja uz rub gleđi da ne omogućava retenciju hrane, prodor bakterija u sam kavitet i razvoj sekundarnog karijesa. Zato površina ispuna - plombe mora biti potpuno glatka (pogotovo aproksimalno), ivice ne smeju da prelaze rub kaviteta, što znači da ne prominiraju iznad nivoa anatomske sfere zuba, tj. u interdentalni prostor (31).

Histološka analiza je pokazala da se u području gingive kod eksperimentalne grupe događaju interesantne promene. U eksperimentalnoj grupi na početku ispitivanja i mesec dana nakon korekcije ispuna, patološke promene se ogledaju u jakom oštećenju epitela gingive sa izdancima duboko u krznu i obilnim ćelijskim infiltratom koji zahvata celu papilu i dopire sve do alveolarne kosti. Takođe je prisutna i bogata vakuolizacija epitela. Na periodontalnom ligamentu, na početku ispitivanja i mesec dana nakon korekcije primećene su promene u smislu razređenja vlakana, jaka hiperemija, naglašena vaskularizacija veziva, upalna ćelijska infiltracija i edem oko krvnih sudova. Takođe su primećene degenerativne promene tipa vakuolne i hidropsne degeneracije. U nekim slučajevima su primećena zadebljana hijalinizirana vezivna vlakna perivaskularno (32).

Cementne ćelije pri vrhu papile kao da su proliferisale u vezivu periodontalne membrane (33). U nekim slučajevima uočava se potpuno razoren deo cementnih ćelija infiltratom. Primećena je resorpcija cementa u predelu gingivalnog sulkusa.

Nalaz utvrđen u području periodontalne membrane odgovara promenama koje su zapazili drugi naučnici (5,17,34).

Na alveolarnoj kosti u toku početnog ispitivanja i mesec dana nakon korekcije, marginalni deo alveolarne kosti je potpuno destruiran. Koštane lakune su nepravilne, ispunjene vezivom koje je razčijano i edemizirano. Prisutan je veliki broj osteoklasta, koji svojom aktivnošću razaraju kost (35,36).

U kasnijim terminima 3 i 6 meseci nakon korekcije nepravilnih ispuna, ćelijska infiltracija je u blažem stepenu. Epitel papile se postepeno regeneriše proliferacijom iz dubine. U području periodontalne mebrane

primećena su zadebljana hijalinizovana vezivna vlakna. Uočena je hiperemija kapilara u vezivu, koja govori u prilog regenerativnim procesima. Mestimično se uočava stvaranje nove kosti u nekoliko tankih slojeva.

Rezultati ove studije u vezi sa promenama na alveolarnoj kosti slažu se u potpunosti sa nalazima drugih eksperimentalnih studija (5, 16,17,37,38,39).

procesima na kosti gde se 6 meseci od korekcije napravljenih ispuna uočava stabilnost i osteogeneza.

Dokazano je, takođe da nastale patološke promene na parodontalnim tkivima nisu ireverzibilne, te da se nakon korekcije nepravilnih ispuna najvećim delom gube.

ZAKLJUČAK

Histološki nalazi potvrđuju da izrazita inflamacija, ćelijska infiltracija i destrukcija kosti koje karakterišu početno stanje na parodontalnim tkivima, postepeno su zamenjeni reparativnim procesima na epitelu, regeneraciji veziva gingive i periodoncijuma, pa i reparativnim

LITERATURA

1. Karadžova O, Avramović B.: Mogućnost uticaja na vek trajanja silikatnih plombi, S.G.S., br. 4, 276, 1970.
2. Saurwein E.: Zahnerhajtungskunde, G.Thieme, Stuttgart, 1970.
3. Arneberg P.L., John Silness : Marginal fit and cervical extend of class II amalgam restorations related to periodontal condition. Journal of periodontal Research 15: 669 -667, 1980.
4. GM. Lobo, DM.Conde, RVCF. Marques: Alteracoes gengivaisem area de restauracoes classe II com excesso de material restaurador, Odontologia Clinico, 2011- revodonto.bvsalud.org.
5. Arifhodžić F.: Traumatska okluzija i maligna alteracija u genezi parodontalnih oboljenja, Sarajevo, maja, 1978
6. E.Boteva, D.Karayasheva, K. Peysheva: Frequnci of jatrogenic Changes from Overhang Restorations: Acta Medica Bulgarica, 2015- degruyter.com
7. Quadir F, Abidi S.Y.A, Ahmed S.: Overhangig Amalgam Restorations by Undergratuete Students, Journal of the College of Physicians and...., 2014- jspsp.p
8. App G.R.: Efect of silicate, amalgam and cast gold on the gingiva, J.prosth. Dent., 11-522,1961.
9. Leon A.: Amalgam restorations and periodontal disease. British, Dental Joutnal. 140:377-382, 1976.
10. Matvijenko V., Živković M., Mitić A., Šubarić LJ.: Uticaj nepravilnih aroksimalnih zubnih ispuna na stanje parodoncijuma . Acta Stomatologica Naissi, 2012.
11. Cvetković T.: Zanačaj poznavanja međuzubnih prostora za ponovno uspostavljanje dodira među zubina. S.G.S. IX, 105-116, Novi Sad,1979. 7.
12. MB.Deniz, RCL Cordeiro: Detection of caries around amalgam restorations on approximal surfaces: Operative, 2016-jopdentonline.org.
13. Joseph K.: Gingival Rtraction Conservative Dentistry, Dent. Pract. 15:359,1965.
14. Thoma B.O.A., Romine E.R.: Roughness of Teeth and Restorations . Local Factors in periodontal Disease, J. Am.Dent.Assoc. 45:16-19,1952.
15. Karlsen K.: Gingival reactions to dental restorations. Acta Odontologica Skandinavica 28:895- 914, 1970.
16. Glickman I.: Inflammation and trauma from occlusion co destructive factors in chronic periodontal disease, J. Periodontal 34:5-11, 1963.
17. Lindhe J, Swanberg G.: Influence of trauma from occlusion on progression of experimental peridontitis in the beagle dag. Journal of Clinical Periodontology, 1:3-14, 1974.
18. Joseph K.: Gingival Retraction in Conservative Dentistry, Dent. Pract. 15;359, 1965.
19. Chan, D.C.N., Chung A.K.H.: Menagement of Idiopathic Subgingival amalgam Hypertrophy- The Common Amalgam Overhang, Operative Dentistry, November 2009; 34,(6):753-758.
20. Topić B.: Uvod u imunologiju parodontalne bolesti i karijesa, Stomatološki vjesnik, sarajevo, 1980.
21. SA.Mokeem: The impact of amalgam overhang removal on Periodontal Parameters and gingival crevicular fluid volume, Pakistan Oral Dent J, 2007 podj.com
22. Kojović D., Kesić LJ.: Diseases of the periodontium :The therapeutic aspects. Acta Stomatologica Naissi , 2003 -skindeks.ceon.rs
23. Santos V.R, Lucchesi J.A, Cortelli Sh. C, Amaral C. M, Fers M, Duarte P.M.: Effects of Glass Jonomer and Microfilled Composite Subgingival Restorations on Periodontal Tissue and Subgingival Biofilm: A.6-Month Evaluation. J Periodontol, August 2007; 78(8): 1522-1528.

24. Margenhagen S.E., Tempel T.R., Snyderman R.: Immunologic Reaction and periodontal inflammation, *J.Dent. Res.*, 49:256, 1970.
25. Figueroa- Ruiz E.: Periodontal diseases as bacterial infections. *med.Oral Patol Oral Cir Bucal*, Dent update, 2002.
26. Santos V.R, Lucchesi J.A, Cortelli Sh. C, Amaral C. M, Fers M, Duarte P.M.: Effects of Glass Ionomer and Microfilled Composite Subgingival Restorations on Periodontal Tissue and Subgingival Biofilm: A 6-Month Evaluation. *J Periodontol*, August 2007; 78(8): 1522-1528.
27. Trifunović D., Kostić L.J.: Dubina parodontalnih džepova kod zuba zbrinutih keramičkim nadoknadama, *S.G.S.*, 19-22, 1983.
28. Gorzo I., Newman H.N., Strahan J.D.: Amalgam restorations, plaque removal and periodontal health. *Journal of Clinical Periodontology*, 6:98-105, 1979.
29. AS.Glimour, T James, S Bryant, A Gardner: An in vitro study on the use of circumferential matrix bands in the placement of Class II amalgam restorations. *British dental*, 2008- nature.com
30. Malić M.: Epitelne stanice gingivalnog sulcusa kod klinički zdravog i lediranog parodonticija, *Doktorska disertacija*, Sarajevo, 1982.
31. Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak K.: *Parodontologija- Stomat. Atlas*. 1 sted. Zagreb. Naklada slop; 2009. p 39-66.
32. Trpinac D.: *Histologija*, Kuća štampe, Beograd, 2001.
33. V.Salih, S.Zaric: *The periodontal ligament Essential Clinical Oral Biology*, 2016- John Wiley, Sons
34. S.Creanor.: *Cementum. Essential Clinical Oral biology*, 2016-books.google.com
35. S.Creanor, K.Ali: *Alveolar bone. Essential Clinical Oral Biology*, 2016- John Wiley&Sons
36. S.L. Teitelbaum.: *Bone Resorption by Osteoclasts*, 2000, *Science* 29, DOI:10.1126-Science 289.5884.1504.
37. S. L. Teitelbaum.: *Bone Resorption by Osteoclasts*, 2000, *Science*, 289; 1504-1508, PMID 10968780 doi:10.1126-Science. 289.5485.1504.
38. Boyce BF, Yao Z, Zhang O, et al.: New roles for Osteoclasts in bone. *Ann NY Acad. Sci* 2007; 116:245-4.
39. Deporter D.A.: The possible role of the fibroblast in granuloma-induced bone resorption in the rat, *J. of Pathology*, 127.61-64, 1979

ENGLISH

HISTOLOGICAL ANALYSIS OF TISSUE OF THE INTERDENTAL SPACE BEFORE AND AFTER CORRECTION OF IRREGULAR FILLINGS - EXPERIMENTING ON ANIMALS

Dušan Živković, Milan Živković, Milan Miladinović, Zorana Veličković, Dejan Perić, Radovan Jovanović, Miloš Staletović, Raša Mladenović

Faculty of Medicine, University of Pristina

SUMMARY

Correlation of fillings on the tooth and changes in the tissues having direct contact with the tooth aroused keen interest amongst many professionals. Irregularly shaped fillings can damage the periodontal tissues. The primary indicator of the validity of the dental work is its ability to ensure the preservation of normal physiological status of the tissue, primarily gingival, alveolus and periodontum. The main purpose of this paper is to make histological assessments of the tissue of the interdental region before and after correction of irregular filling in experimental animals.

The research was conceived as a histological study with experimental animals (rabbits). The tested teeth were divided into two groups: a) the experimental group consisted of teeth with irregular fills, and b) the control group consisted of teeth with regular fillings and healthy teeth. The experiment carried out under general anesthesia. The experiment was being monitored over 12-month period. Having been expired the first part of the experiment, after 6-month period, in experimental animals, it was carried out the second part of the one consisting of the correction of irregular fillings.

The second part of the experiment was closely monitored a month, three and six months after the correction of irregular fillings. After sacrificing the animals, tissue was prepared for histological analysis. Histological analysis showed changes in the periodontal tissues prior to correction of irregular fillings and significant improvement of the tissue of the interdental region after correction of the same ones. The pathological changes occurring in the periodontal tissues are not irreversible since after correction of irregular fillings are being lost mainly.

Key words: rabbits, irregular fillings, changes in tissues, histological analysis

SAMOPROCENJENO ZDRAVSTVENO STANJE ODRASLIH OSOBA NA KOSOVU I METOHIJI

AUTORI

Milošević Jovana, Ilić Aleksandra, Đurić Slađana, Ilić Danijela, Milošević Nenad
Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Samoprocenjeno zdravstveno stanje obezbeđuje uopšteni pristup u stvaranju slike o zdravstvenom stanju populacije. Cilj rada: je da prikaže povezanost različitih kategorija samoprocenjenog zdravstvenog stanja sa socijalno-demografskim karakteristikama, faktorima rizika i prisustvom jedne ili više hroničnih nezaraznih bolesti odraslih osoba u srpskim sredinama na Kosovu i Metohiji. Metod rada: Istraživanje je obavljeno kao studija preseka. Kao instrument istraživanja za prikupljanje podataka korišćen je upitnik, primenjen u Istraživanju zdravlja stanovništva Srbije (bez Kosova i Metohije) 2013. godine, koji je u skladu sa upitnikom Evropskog istraživanja zdravlja. Za potrebe našeg istraživanja korišćene su sledeće varijable; pol, starost, obrazovanje, radni status, bračni status, prisustvo hroničnih nezaraznih bolesti, pušenje, korišćenje alkohola i fizička aktivnost. Rezultati: Ukupno je odgovorilo 1067 ispitanika (51.3% žena), prosečne starosti 42 godine. Većina ispitanika u istraživanju je navela da se oseća veoma dobro ili dobro, četvrtina osrednje (ni loše ni dobro), dok je svoje stanje kao loše ili veoma loše ocenilo nešto manje od 5% ispitanika. Među ispitanicima koji su svoje zdravstveno stanje ocenili kao loše ili veoma loše značajno je više ispitanika ženskog pola, srednje životne dobi i starijih od 65 godina. Lošu sliku o svom zdravlju imale su i osobe sa osnovnim i srednjim obrazovanjem, ekonomski neaktivne, sklonije sedenternom načinu života. Učestalost osoba koji svoje zdravstveno stanje procenjuju kao loše ili veoma loše najveća je među ispitanicima sa dve ili više hroničnih bolesti. Zaključak: Različite kategorije samoprocenjenog zdravstvenog stanja pokazuju tendenciju povezivanja sa različitim individualnim karakteristikama odraslih ispitanika. Naši rezultati mogu pomoći u kreiranju strategije delovanja i izgradnje preventivnih programa na definisanom području.

Ključne reči: samoprocenjeno zdravstveno stanje, socijalno-demografske karakteristike, faktori rizika, odrasli.

UVOD

Definicija zdravlja Svetske zdravstvene organizacije, „... stanje potpunog fizičkog, psihičkog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsustvo bolesti i nesposobnosti“ (1) koncipira zdravlje kao multidimenzionalnu kategoriju. U skladu s tim, ne postoji jedinstven standard za procenu zdravstvenog stanja pojedinca ili populacije. Slika o zdravstvenom stanju populacije utvrđuje se prikupljanjem podataka o zdravlju pojedinca, što je lakše definisati, nego stanje populacije. Pri tome koriste se različiti pokazatelji, poput obolevanja od hroničnih bolesti, stope smrtnosti, dostupnosti zdravstvene službe i drugo. Dobijeni podaci se porede sa podacima dobijenih na toj populaciji u ranijim studijama ili sličnih ispitivanja u drugim zemljama (2).

U istraživanjima koja se sprovode anketiranjem, za merenje zdravstvenog stanja ispitanika najčešće korišćen pokazatelj zdravstvenog stanja je samoprocena (3). Samoprocena zdravlja uključuje individualnu evaluaciju različitih dimenzija zdravlja - fizičke, emotivne i socijalne funkcionalnosti, a ne samo ocenu trenutnog zdravstvenog stanja u užem smislu (4). Prednost samoprocenjenog zdravstvenog stanja je što obezbeđuje uopšteni, a ne pojedinačni pristup u stvaranju slike o zdravstvenom stanju populacije. Samoprocena zdravlja

je pokazatelj koji značajno doprinosi evaluaciji zdravstvenih problema, opterećenja bolestima i zdravstvenih potreba na nacionalnom nivou (5). Samoprocena zdravlja je u upotrebi još od polovine prošlog veka u istraživanjima zdravstvenog stanja populacije (6), a pokazuje se kao validan i veoma pouzdan pokazatelj zdravlja, odnosno snažan prediktor morbiditeta i mortaliteta (7). Iako se zasniva samo na jednom pitanju (“Kako biste u celini ocenili svoje zdravstveno stanje”) pokriva različite dimenzije zdravlja, te njegovu primenu kao globalnog pokazatelja u proceni zdravstvenog stanja populacije predlažu Svetska zdravstvena organizacija i Komisija Evropske Unije (8).

Komparacija podataka o zdravstvenom stanju populacije u 22 evropske zemlje primenom samoprocene (9) pokazalo je, u većini zemalja, povezanost loše samoprocenjenog zdravstvenog stanja sa lošim socijalno ekonomskim stanjem. U skladu sa tim su i prosečni nalazi da ispitanici iz zemalja Istočne Evrope češće svoje stanje ocenjuju kao loše u odnosu na ispitanike iz zapadnih zemalja Evrope (9). Autori sugerišu da lošem zdravstvenom stanju doprinose nezdrave navike i stil života, kao što su uzimanje alkoholnih pića i pušenje, udruženi sa nedostatkom informacija o zdravlju i zdravom ponašanju (10,11). Povezanost lošeg zdravstvenog stanja sa različitim faktorima može pomoći zdravstvenim radnicima u

KORESPONDENT

JOVANA MILOŠEVIĆ
Medicinski fakultet Univerziteta u
Prištini, Kosovska Mitrovica
✉ jovana_mil@yahoo.com

kreiranju preventivnih i zdravstveno-promotivnih programa (6). Naša studija je prvo istraživanje koje procenjuje povezanost različitih kategorija samoprocenjenog zdravstvenog stanja sa individualnim karakteristikama odraslih ispitanika na široj oblasti Kosova i Metohije sa većinskim srpskim stanovništvom, severno i južno od reke Ibar.

CILJ RADA

Cilj rada je da prikaže povezanost različitih kategorija samoprocenjenog zdravstvenog stanja sa socijalno-demografskim karakteristikama, faktorima rizika i prisustvom jedne ili više hroničnih nezaraznih bolesti odraslih osoba u srpskim sredinama na Kosovu i Metohiji.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je obavljeno kao studija preseka na reprezentativnom uzorku odraslog nealbanskog stanovništva u opštinama severna Kosovska Mitrovica, Zubin Potok, Gračanica i Štrpce.

Za dobijanje slučajnog uzorka domaćinstava i ispitanika korišćena je kombinacija dve tehnike uzorkovanja: stratifikacije i višestapnog uzorkovanja. Četiri opštine su identifikovane kao glavni stratumi, a podele na mesne zajednice su označene kao jedinice prve etape u dvoetapnom uzorkovanju. Iz svakog stratuma metodom slučajnog izbora odabrano je 50% mesnih zajednica i to metodom slučajnog izbora na taj način što je, prema spisku dobijenom iz opštine, bila odabrana prva, a zatim svaka druga mesna zajednica. Jedinice druge etape su domaćinstva. Jedinice analize su ispitanici, subjekti na koje se odnosi sadržaj upitnika.

Kao instrument istraživanja za prikupljanje podataka primenjen je upitnik, korišćen za istraživanje zdravlja stanovništva Srbije 2013. godine, koji je u skladu sa upitnikom Evropskog istraživanja zdravlja. Za potrebe našeg istraživanja korišćene su sledeće varijable; pol, starost, obrazovanje, radni status, bračni status, prisustvo 17 hroničnih nezaraznih bolesti i stanja, pušenje, korišćenje alkohola i fizička aktivnost.

Prva grupa pitanja odnosi se na osnovne karakteristike ispitanika i sadrži devet pitanja. Za ovaj rad uzeti su odgovori na pitanja o polu, uzrastu, bračnom statusu, obrazovanju i radnom odnosu. Na pitanje o starosti ispitanici su se izjašnjavali o navršenim godinama života, a u prikazu rezultata i statističkih analiza izvršena je transformacija u tri kategorije: mlađe radnoaktivno stanovništvo (od 18. do 44. godine života), starije radnoaktivno stanovništvo (od 45. do 64. godine života) i staro stanovništvo (od 65. više godina života). Na pitanje o bračnom statusu ispitanici su mogli da zaokruže jedno od pet odgovora, a isti su onda transformisani u dve kategorije (prva: živi u braku ili vanbračnoj zajednici, druga: neoženjen/neudata, razveden/a, udovac/a). Na pitanje o najvišoj školi koju su ispitanici završili ponuđeno je deset odgovora (od "bez škole" do "doktorat"). U prikazu rezultata i statističkih analiza izvršena je transformacija u tri kategorije: 8 ili manje godina škole, od 9 do 12 godina škole i preko 12 godina škole. Pitanje o radnom statusu obuhvatilo je aktivan radni odnos, nezaposlen i neaktivan, što se odnosilo na studente, penzionere, domaćice i nesposobne za rad.

Samoprocena zdravstvenog stanja obuhvaćena je prvim pitanjem iz druge grupe pitanja Upitnika za odrasle osobe. Pitanje je glasilo: "Kakvo je Vaše zdravlje u celini? Da li je...", a ponuđeni odgovori bili su "Veoma dobro, Dobro, Osrednje (ni dobro, ni loše), Loše, Veoma loše". Naredna, treća grupa pitanja iz Upitnika za odrasle osobe obuhvatila je oblast hroničnih nezaraznih bolesti. Ispitanici su se izjašnjavali o prisustvu/odsustvu, svake posebno, 17 bolesti i patoloških stanja, ali je u obradi podataka za potrebe ovog rada izvršeno grupisanje na ispitanike bez prijavljenih hroničnih bolesti, sa jednom i sa dve ili više hroničnih bolesti.

Od faktora rizika, u ovom radu, praćeni su pušenje i konzumiranje alkoholnih pića. Na osnovu odgovora na dva pitanja o pušenju ("Da li ste ikada pušili"; "Da li sada pušite") svi ispitanici su grupisani u tri grupe, pušači, bivši pušači i nepušači. Kada je u pitanju konzumiranje alkohola, ispitanici su imali na raspolaganju devet ponuđenih odgovora. Oni koji su se izjasnili da su u proteklih 12 meseci svakog meseca dva do tri dana mesečno ili češće do svakodneвно uzimali alkohol svrstani su u grupu konzumenata alkoholnih pića, dok su oni sa konzumiranjem jednom mesečno ili ređe do nikada, svrstani u drugu grupu. Na osnovu odgovora na pitanje "U tipičnoj nedelji, koliko dana se bavite sportom, fitnessom ili rekreacijom u slobodno vreme najmanje 10 minuta dnevno bez prekida?" ispitanici su podeljeni na fizički aktivne i neaktivne.

Kako bi se utvrdilo da li ispitanici shvataju pitanja u upitniku, da li su jasno formulisana i da se utvrdi koliko je vremena, prosečno, potrebno za popunjavanje upitnika, pre početka istraživanja obavljeno je pretestiranje na 50 ispitanika.

Za svaku ulicu je prethodno određen broj ispitanika koje treba anketirati i polazilo se od prve zgrade ili kuće sa desne strane početka ulice. Ukoliko je u pitanju zgrada, prvo su anketirane osobe iz prvog stana, a zatim iz svakog drugog, tj. jedan stan se preskakao. U slučaju odbijanja saradnje prelazilo se na sledeći stan, prema rednom broju. U slučaju da je na početku ulice bila kuća, anketiranje se vršilo u svakoj drugoj kući. Anketiranje je sprovedeno metodom "licem u lice".

Statistička obrada prikupljenih podataka obavljena je na računaru. Baza podataka je pravljena u programu Excel, a za statističku obradu korišćen je program SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Sciences). Od deskriptivnih statističkih mera korišćene su: aritmetička sredina sa 95%-tnim intervalom poverenja, standardna devijacija, minimalna i maksimalna vrednost. Značajnost razlike učestalosti testirana je hi-kvadrat testom. U procesu testiranja hipoteza za nivo značajnosti uzeta je vrednost 0,05.

REZULTATI

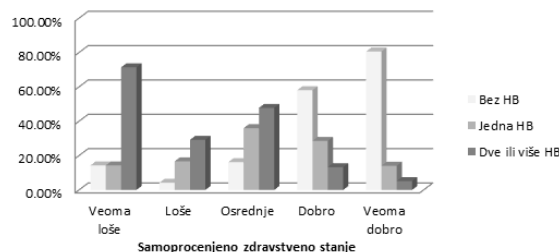
Istraživanjem su obuhvaćene odrasle osobe u sredinama sa većinskim srpskim stanovništvom na Kosovu i Metohiji. Ukupno je odgovorilo 1067 ispitanika (51.3% žena), prosečne starosti 42.2 (± 16.0) godine. Skoro 60% ispitanika je imalo između 18 i 44 godine, 31% između 45 i 64 godine života, dok je svaki deseti ispitanik imao 65 ili više godina. U braku ili vanbračnoj zajednici živelo je 68.3% ispitanika. Dve trećine ispitanika imali su završenu srednju školu, polovina ispitanika je bila u radnom odnosu, jednu trećinu činili su aktivni pušači, dok je svaki deseti ispitanik bio bivši pušač. Skoro svaki drugi ispitanik

je konzumirao alkohol najmanje 2-3 puta u mesecu. Više od polovine ispitanika nije bilo fizički aktivno u mesecu koji je prethodio ispitivanju. Distribucija prema polu pokazala je da je među muškarcima bilo statistički značajno više ispitanika sa 9 i više godina obrazovanja ($p=0.014$), više zaposlenih osoba ($p=0.003$) i više aktivnih i bivših pušača u odnosu na ispitanike ženskog pola ($p<0.001$). Muškarci su takođe statistički značajno češće konzumirali alkoholna pića ($p<0.001$), ali i bili fizički aktivniji u mesecu koji je prethodio ispitivanju ($p=0.002$). U odnosu na kategorije starosti, najviše ispitanika sa više od 12 godina obrazovanja bilo među mladim odraslim osobama (18-44 godine) ($p<0.001$), ali je i najviše nezaposlenih ispitanika takođe bilo u najmlađoj dobnoj grupi ($p<0.001$). Najviše aktivnih pušača bilo je među ispitanicima srednje životne dobi. Alkoholna pića su najviše konzumirale mlađe osobe, koje su bile i fizički najaktivnije u mesecu koji je prethodio ispitivanju ($p<0.001$).

Većina ispitanika u istraživanju je navela da se oseća veoma dobro ili dobro, četvrtina osrednje (ni loše ni dobro), dok je svoje stanje kao loše ili veoma loše ocenilo nešto manje od 5% ispitanika. Tabela 1. prikazuje distribuciju odgovora o samoprocenjenom zdravstvenom stanju u odnosu na individualne karakteristike ispitanika. Među ispitanicima koji su svoje zdravstveno stanje u celini ocenili kao loše ili veoma loše značajno je više ispi-

tanika ženskog pola, srednje životne dobi i starijih od 65 godina, sa osnovnim i srednjim obrazovanjem, ekonomski neaktivnih, i koje su sklonije sedenternom načinu života. Broj ispitanika koji svoje zdravstveno stanje ocenjuju kao loše ili veoma loše najveći je među ispitanicima sa dve ili više hroničnih bolesti, što je prikazano na Grafikonu 1.

Grafikon 1. Distribucija odgovora o samoprocenjenom zdravstvenom stanju prema prisustvu hroničnih bolesti (HB)



DISKUSIJA

U ovom istraživanju anketiranjem licem u lice intervjuisano je 1067 odraslih osoba koje žive u sredinama sa većinskim srpskim stanovništvom na području Kosova i Metohije. Prema dominaciji individualnih karakteristika ispitanika u ovom istraživanju, prosečan ispitanik je imao 42 godine života, živio je u braku i imao završenu sred-

Tabela 1. Distribucija odgovora o samoprocenjenom zdravstvenom stanju prema individualnim karakteristikama ispitanika

Individualne karakteristike		Samoprocena zdravstvenog stanja					p*
		Veoma loše n=7(0.66%)	Loše n= 48 (4.5%)	Osrednje n= 253 (23.7%)	Dobro n= 511 (47.9%)	Veoma dobro n= 248 (23.2%)	
Pol	Muškarci	0(0.0%)	22(45.8%)	109(43.3%)	244(47.7%)	145(58.2%)	0.001
	Žene	7(100%)	26(54.2%)	143(56.7%)	267(52.3%)	104(41.8%)	
Starost	18 - 44	2(28.6%)	5(10.4%)	58(23.0%)	338(66.1%)	218(87.6%)	0.000
	45 -64	2(28.6%)	23(47.9%)	136(54.0%)	150(29.4%)	26(10.4%)	
	≥ 65	3(42.9%)	20(41.7%)	58(23.0%)	23(4.5%)	5(2.0%)	
Bračni status	U bračnoj/vanbr. zajednici	3(42.9%)	35(72.9%)	201(79.8%)	369(72.2%)	124(49.8%)	0.936
	Neoženjen, razveden, udovac/a	4(57.1%)	13(27.1%)	51(20.2%)	142(27.8%)	125(50.2%)	
Nivo obrazovanja	≤8	4(57.1%)	17(35.4%)	40(15.8%)	22(4.3%)	0(0.0%)	0.000
	9 - 12	3(42.9%)	25(52.1%)	173(68.4%)	386(75.5%)	188(75.8%)	
	>12	0(0.0%)	6(12.5%)	40(15.8%)	103(20.2%)	60(24.2%)	
Radni Status	Zaposlen	0(0.0%)	11(22.9%)	106(41.9%)	305(59.7%)	139(56%)	0.000
	Nezaposlen	2(28.6%)	12(25%)	49(19.4%)	122(23.9%)	63(25.4%)	
	Neaktivan	5(71.4%)	25(52.1%)	98(38.7%)	84(16.4%)	46(18.5%)	
Pušenje	Nepušač	4(57.1%)	25(52.1%)	115(45.5%)	272(53.2%)	146(58.9%)	0.204
	Bivši pušač	2(28.6%)	7(14.6%)	39(15.5%)	43(8.4%)	14(5.6%)	
	Sadašnj. Pušač	1(14.3%)	16(33.3%)	98(38.9%)	196(38.4%)	89(35.7%)	
Konzumir. Alkohola	Da	0(0.0%)	6(12.5%)	95(37.7%)	255(49.9%)	140(56.2%)	0.000
	Ne	7(100%)	42(87.5%)	157(62.3%)	256(50.1%)	109(43.8%)	
Fizička aktivnost	Aktivan	0(0.0%)	13(27.1%)	69(27.4%)	227(44.4%)	163(65.5%)	0.002
	Neaktivan	7(100%)	35(72.9%)	183(72.6%)	284(55.6%)	86(34.5%)	

* p - statistička značajnost za učestalost odgovora loše i veoma loše samoprocenjeno zdravstveno stanje

nju školu. Utvrđena je dominacija muškaraca srednje životne dobi po pitanju zaposlenosti, godina obrazovanja i fizičke aktivnosti. Međutim, muškarci su značajno češće bili izloženi i značajnim faktorima rizika kao što su pušenje i konzumiranje alkoholnih pića.

U ovom istraživanju svaki peti ispitanik je svoje zdravstveno stanje u celini ocenio kao veoma dobro, a gotovo svaki drugi je naveo da se oseća dobro. Procenat ispitanika koji su svoje stanje ocenili kao dobro ili veoma dobro veći je nego u Istraživanju zdravlja stanovništva u Srbiji 2013. godine (bez podataka za KiM) (12), kao i u jednoj studiji na uzorku stanovništva severnog dela Kosovske Mitrovice (13) ali je jako blizak sa podacima iz Evropske unije gde je skoro 70% stanovništva svoje zdravlje ocenilo kao dobro (14). U našem istraživanju su muškarci imali pozitivniju sliku o svom zdravlju u odnosu na žene, što je slično nalazima iz studija u našoj zemlji i regionu (12,15,16). Takođe, nalazi našeg i pomenutih istraživanja su saglasni da se sa starenjem povećava verovatnoća da će osoba svoje zdravlje proceniti kao loše i veoma loše. Među našim ispitanicima koji su svoje zdravstveno stanje u celini ocenili kao loše i veoma loše značajno je više ispitanika ženskog pola, srednje životne dobi i starijih od 65 godina, sa osnovnim i srednjim obrazovanjem, ekonomski neaktivnih i sklonijih sedenternom načinu života. I druge studije nalaze veću sklonost ka lošoj samoproceni zdravlja od strane žena i starijih osoba (17,18). Sa druge strane, verovatnoća samoprocene zdravlja kao dobro i veoma dobro raste sa obrazovanjem, što je opet u saglasnosti sa ranijim studijama (19). Nisu neočekivani naši nalazi loše ili veoma loše samoprocene zdravstvenog stanja među ispitanicima sa dve ili više hroničnih bolesti. I u jednoj skorijoj studiji broj ispitanika koji svoje zdravstveno stanje ocenjuju kao loše raste sa brojem hroničnih bolesti (20).

ZAKLJUČAK

Polovina ispitanih odraslih na Kosovu i Metohiji svoje zdravstveno stanje ocenjuje kao veoma dobro ili dobro. Među tim ispitanicima najviše je mladih, fizički aktivnih muškaraca, nepušača sa srednjim obrazovanjem. Sa druge strane, svoje zdravlje kao loše ili veoma loše češće ocenjuju ispitanici ženskog pola, srednje životne dobi i stariji od 65 godina, kao i osobe sa osnovnim i srednjim obrazovanjem. Lošu sliku o svom zdravstvenom stanju imaju i ispitanici koji su ekonomski neaktivni i skloniji sedenternom načinu života. Pristvo dve ili više hroničnih bolesti takođe je češće povezano sa loše ili veoma loše samoprocenjenim zdravstvenim stanjem. Naši rezultati pomoći u kreiranju strategije delovanja i izgradnje preventivnih programa na definisanom području.

LITERATURA

1. World Health Organization. Basic Documents. Forty-fourth edition. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2003.
2. Bhopal RS. Concepts in Epidemiology. Oxford: Oxford University Press, 2002.
3. Norris JC, Van der Laan MJ, Lane S, Anderson JN, Block G. Nonlinearity in demographic and behavioral determinants of morbidity. *Health Serv Re* 2003; 38(6 Pt 2):1791-1818.
4. Theme Filha MM, Szwarcwald CL, Souza Junior PRB. Measurements of reported morbidity and interrelationships with health dimensions. *Rev Saúde Pública* 2008; 42(1): 73-81.
5. Knight B.G., Gatz M., Heller K. and Bengtson V.L. Age and emotional response to the Northridge earthquake: a longitudinal analysis. *Psychol Aging* 2000;15(4):627-34.
6. Jylhä M, Guralnik JM, Ferrucci L, Jokela J, Heikkinen E. Is self-rated health comparable across cultures and genders? *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1998; 53(3):S144-152.
7. Benjamins MR, Hummer RA, Eberstein IW, Nam CB. Self-reported health and adult mortality risk: An analysis of cause-specific mortality. *Soc Sci Med* 2004; 59:1297-1306.
8. European Commission. Health & consumer protection directorate-general. Strategy on European Community Health Indicators (ECHI) = the "Short List". Luxembourg: European commission, 2004.
9. Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam AJ, Schaap MM, Menvielle G, Leinsalu M, Kunst AE; European Union Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health. Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. *N Engl J Med* 2008; 358:2468-81.
10. Steptoe A, Wardle J. Health behaviour, risk awareness and emotional well-being instudents from Eastern Europe and Western Europe. *Soc Sci Med* 2001. 53(12):1621-30.
11. Laaksonen M, McAlister AL, Laatikainen T, Drygas W, Morava E, Nüssel E, Oganov R, Pardell H, Uhanov M, Puska P. Do health behaviour and psychosocial risk factors explain the European east-west gap in health status? *Eur J Public Health* 2001; 11(1):65-73.
12. Institut za javno zdravlje Srbije. Rezultati Istraživanja zdravlja stanovnika Srbije 2013. godina. Beograd 2014.

13. Mirković M. Procena zdravstvenog stanja stanovnika na socijalno-ekonomski i politički-bezbednosno ugroženoj teritoriji. Magistarska teza. Beograd: Medicinski fakultet, 2008.
14. World Health Organization. Comprehensive Global Monitoring Framework, Including Indicators and a Set of Voluntary Global targets for the Prevention and Control Noncommunicable Diseases, World Health Organization 2012.
15. Mirković M, Simić S. Prediktori samoprocenjenog zdravstvenog stanja stanovnika na političko-bezbednosno ugroženoj teritoriji. Medicinski pregled 2011; 64 (3-4) 168-172.
16. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Evropska zdravstvena anketa u Hrvatskoj 2014.-2015. Osnovni pokazatelji. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2016.
17. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije, 2006. godina, osnovni rezultati. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2007.
18. MacIntyre K. Rapid assessment and sample surveys: trade-offs in precision and cost. Health Policy Plan 1999; 14(4): 363-73.
19. Phillips L.J. and Hammock R.L., Blanton J.M.. Predictors of self-rated health status among Texas residents. Prev Chronic Dis; 2005.
20. Theme Filha MM, de Souza Junior PR, Damacena GN, Szwarcwald CL. Prevalence of chronic non-communicable diseases and association with self-rated health: National Health Survey, 2013. Rev Bras Epidemiol. 2015;18(2):83-96.

ENGLISH

SELF-ASSESSMENT HEALTH STATE OF ADULTS IN KOSOVO AND METOHIA

Milosevic Jovana, Aleksandar Ilić, Ilić Danijela, Đurić Slađana, Milošević Nenad
Faculty of Medicine, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

Introduction: A self-assessment health condition provides a general approach to creating a picture of the health status of the population.

Aim: The aim of the paper is to show the connection between different categories of self-assessed health with socio-demographic characteristics, risk factors and with the presence of one or more chronic non-communicable disease of adults in Serbian communities in Kosovo and Metohia. **Method:** The research was carried out as a cross section study. As an instrument for data collection, the questionnaire was applied in the 2013 Survey of the Health of the Population of Serbia (excluding Kosovo and Metohija), which is in line with the European Health Research Questionnaire. For the purposes of our research, the following variables were used; gender, age, education, working status, marital status, the presence of chronic non-communicable diseases, smoking, alcohol use and physical activity.

Results: A total of 1067 respondents (51.3% of women) responded, with an average age of 42.2 (\pm 16.0) years. Most respondents in the survey found that they feel very good or good, a quarter of the middle (not bad or good), while their condition was poor or very poor assessed by just under 5% of respondents. Among the respondents who rated their health condition as poor or very poor, there were significantly more female respondents, middle age and 65 years of age. Also, people with primary and secondary education, economically inactive, and who are inclined to the sedentary way of life, have a poor picture of their health. The frequency of people who assess their health status as bad or very bad is the highest among respondents with two or more chronic diseases.

Conclusion: Different categories of self-assessment health show a tendency to connect with different individual characteristics of adult respondents. Our results can help in creating a strategy of action and building preventive programs in a defined area.

Key words: Self-assessment of health status, socio-demographic characteristics, adults.

ELEKTROMAGNETOTERAPIJA U LEČENJU PRELOMA RADIUSA NA TIPIČNOM MESTU

AUTORI

Nebojša Matejić 1, Milica Lazović 1, Nenad Milovanović 2

1 Institut za rehabilitaciju Beograd, Klinički centar Srbije-organizaciona jedinica Selters, Mladenovac

2 Klinika za rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“ Klinički centar Srbije

SAŽETAK

Uvod. Prelom radiusa na tipičnom mestu - *fracturaradiiilocotypico*, jedan je od najčešćih preloma (više od 10% svih preloma). Najčešće se dešava pri padu na dlan šake. Događa se u svim životnim dobima. Cilj. Ispitati efikasnost primene elektromagnetoterapije u lečenju pacijenata sa prelomom radiusa na tipičnom mestu u cilju smanjenja bola, otoka i povećanja pokretljivosti povređenog zgloba ismanjenja mogućnosti nastanka komplikacija. Materijal i metod. Studija obuhvata 100 pacijenata sa prelomom radiusa na tipičnom mestu od kojih je 55 žena i 45 muškaraca, starosti od 20 do 70 godina. Istraživanjem su obuhvaćeni pacijenti kod kojih je trauma kostiju lečena konzervativno gipsanom imobilizacijom a neposredno nakon ortopedskog tretmana pacijenti su tretirani niskofrekventnim impulsnim električnim magnetnim poljem, koje proizvodi aparat MAGNEMED MT - 91. Rezultati. Bol u ručnom zglobu posle fizijatrijskog lečenja izometrijskim statičkim kontrakcijama i nakon primene elektromagnetne terapije je statistički značajno intenzivniji u kontrolnoj grupi. Otoci u ručnom zglobu su se znatno smanjili kod ispitanika tretiranih elektromagnetnim poljem. Kod svih pacijenata, nakon primenjenih 20 terapija elektromagnetnim poljem postignuto je značajno povećanje mišićne snage fleksora, kao i mišićne snage ekstenzora. Elektromagnetoterapija je značajna u prevenciji kompleksnog regionalnog bolnog sindroma

UVOD

Prelom radiusa na tipičnom mestu - *fracturaradiiilocotypico*, jedan je od najčešćih preloma i predstavlja više od 10% svih fraktura. Nastaje između srednjeg dela radiokarpalne zglobne površine i pripojam. pronator teres-a. Tipičan prelom u užem smislu (Pouteau, 1783; Colles, 1814) je na oko 1,5 do 2,5 cm iznad ručnog zgloba. Niskim prelomima se nazivaju prelomi ispod tog nivoa, a visokim iznad, do 4 cm od ručnog zgloba.

Ovakav prelom se najčešće dešava pri padu na dlan šake. Događa se u svim životnim dobima (do 20 god. moguća je i epifizioliza), a naročito kod starijih ljudi gde postoji i osteoporoza. Incidenca ovih fraktura je u Norveškoj slična kao u SAD i čini 79% žena, odnosno 38 na 10 000 slučajeva. Incidenca raste sa menopauzom i maksimalna je u starosnoj grupi od 60-65 godina. Broj povređenih se povećava 3,6 puta u snežnim danima.

Svaki od preloma, bez obzira da li se radi o prelomu dijafize ili okrajka kosti, može da izazove poremećaj funkcije lakatnog i ručnog zgloba. Potrebna je egzaktna repozicija i kontencija preloma. Mora se obezbediti funkcija lakatnog i ručnog zgloba, kao i prosupinacija podlaktice, koja u svakom slučaju može biti ugrožena. Prema zapažanjima gotovo svih autora koji su se bavili ovom problematikom, za prelome donjeg okrajka radiusa još uvek se najčešće koristi neoperativni tretman uz adekvatnu repoziciju i gipsanu imobilizaciju, dok kod preloma radiusa i ulne je često neophodna hirurška intervencija i osteosinteza.

KORESPONDENT

NEBOJŠA MATEJIĆ

Institut za rehabilitaciju Beograd

✉ matejicn@gmail.com

Fizikalna terapija je nastavak operativnog i neoperativnog ortopedskog lečenja i njen cilj je potpuna reintegracija polomljene kosti, i reintegracija funkcionalnosti ekstremiteta. Magnetoterapija (MT) predstavlja primenu raznih oblika magnetnog polja, koja dejstvom na tkivo pacijenta izazivaju različite terapijske efekte (1, 2). Istraživanja vezana za magnetoterapiju su podeljena u dva odvojena područja: impulsna elektromagnetoterapija (3) i terapija stalnim magnetima. Elektromagnetoterapija se koristi u ortopediji i traumatologiji (4) u cilju poboljšanja osteogeneze, a samim tim i zarastanja kostiju.

CILJ RADA

Prelom radiusa na tipičnom mestu (*fracturaradiiilocotypico*) kao prelom distalnog radiusa je jedna od najčešćih fraktura lokomotornog sistema sa brojnim načinima traumatološkog lečenja i primenom više fizijatrijskih procedura (5). Cilj rada je: Ispitati efikasnost primene elektromagnetne terapije u lečenju pacijenata sa prelomom radiusa na tipičnom mestu u cilju smanjenja bola, otoka i povećanja pokretljivosti povređenog zgloba. Pokazati značaj rane primene elektromagnetne terapije u pacijenata sa prelomom radiusa na tipičnom mestu u toku faze imobilizacije. Proceniti efikasnost elektromagnetne terapije na smanjenje mogućnosti nastanka komplikacije kod pacijenata sa prelomom radiusa na tipičnom mestu.

MATERIJAL I METODE

Na Odeljenju fizikalne medicine i rehabilitacije Ortopedske klinike KBC u Prištini, u periodu od januara 1997. do decembra 1998. godine obavljeno je ispitivanje 100 pacijenata sa prelomom radiusa na tipičnom mestu, 55 žena i 45 muškaraca, starosti od 20 do 70 godina. Pacijenti sa traumom su lečeni konzervativno gipsanom imobilizacijom a neposredno nakon toga, fizijatrijskim tretmanom izometrijskim statičkim kontrakcijama.

Ispitanici su podeljeni u 2 grupe:

Eksperimentalna grupa - 50 bolesnika. Pacijenti koji su u svom terapijskom protokolu lečeni kombinovano - izometrijskim statičkim kontrakcijama uz primenu elektromagnetnog polja (EMP).

Kontrolna grupa - 50 pacijenata koji u svom terapijskom protokolu nisu imali primenu elektromagnetne terapije. Zbog udaljenosti mesta stanovanja nisu bili u poziciji da svakodnevno dolaze na fizikalnu terapiju.

Bolesnici eksperimentalne grupe su tretirani niskofrekventnim impulsnim električnim magnetnim poljem, koje proizvodi aparat MAGNEMED MT - 91. Korišćen je kružni aplikator u kome se stvara homogeno elektromagnetno polje. Dimenzije: prečnik 50 cm, visina 35 cm. Primenjivano je elektromagnetno polje (EMP) sledećih parametara: magnetna indukcija 5 mT, frekvencija 15 Hz, trajanje 20 minuta. Terapija je sprovedena svakodnevno (od ponedeljka do petka), u trajanju od 4 nedelje - ukupno 20 procedura. Sa terapijom se započinjalo u proseku posle 6 \pm 3,4 dana.

Dijagnoza preloma radiusa na tipičnom mestu je postavljena na osnovu anamneze, kliničkog pregleda ortopeda i Rtg-a ručnog zgloba. Kod pacijenata sa postavljenom dijagnozom preloma radiusa na tipičnom mestu, na Ortopedskoj klinici je urađena repozicija i postavljena podlaktatna gipsana imobilizacija. Posle ortopedskog lečenja pacijenti su upućivani na Odeljenje za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju u cilju fizijatrijskog lečenja.

Za merenje intenziteta bola upotrebljena je «Vizuelna analogna skala» (VAS) dužine 10 cm, koja je podeljena podeocima od 1 do 10. Ispitanicima je bilo objašnjeno da početak predstavlja stanje bez bola, dok drugi kraj predstavlja jak bol. Zadatak ispitanika je bio da na toj skali označi intenzitet svog bola (15). Za merenje obima pokreta u ručnom zglobo (fleksija i ekstenzija) korišćen je «gravitacioni uglomer» sa pokretnom skalom i skazaljkom sa tegom. Obim ručnog zgloba meren je pomoću santimetarske trake (prema liniji ručnog zgloba). Gruba mišićna snaga je procenjena po manuelnom mišićnom testu (MMT) ocenama od 0 do 5. Nakon prosečno 6 nedelja od preloma praćeno je prisustvo kompleksnog regionalnog bolnog sindroma. Dijagnoza je postavljena po kriterijumima The International Association for Study of Pain.

Statistička obrada podataka

Dobijeni podaci o praćenim parametrima su određeni prema metodologiji deskriptivne i analitičke statistike. Za proveru hipoteze korišćeni su adekvatni parametarski i neparametarski statistički testovi. Testiranje razlika u polovima, starost ispitanika vršeno je x2 testom. Tok i ishod primenjene terapije na osnovu srednjih vrednosti njihovih mera disperzije; razlike srednjih vred-

nosti pre fizijatrijskog tretmana, posle 10 terapija i posle 20 terapija lečenja testirane su pomoću Studentovog T testa (metoda diferencije) Svi rezultati su prikazani tabelarno i grafički sa odgovarajućim slikama.

REZULTATI

Ispitivani parametri ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe obrađeni su tako da je bol (kao parametar) praćen pre i posle tretmana i ocenjivan je na početku i kraju zadate faze lečenja. Ostali parametri: otok, obim pokretljivosti, gruba mišićna snaga i početni znaci KRBS su praćeni nakon skidanja gipsane imobilizacije, kao i nakon primenjene elektromagnetoterapije i izometrijskih statičkih kontrakcija. Dobijeni rezultati su analizirani uporedo kod pacijenata eksperimentalne i kontrolne grupe.

Bol u ručnom zglobo posle fizijatrijskog lečenja izometrijskim statičkim kontrakcijama i nakon primene elektromagnetne terapije je statistički značajno intenzivniji u kontrolnoj grupi u odnosu na eksperimentalnu grupu (Mann-Whitney $U=638.5$, $p<0.001$).

Poređenjem dobijenih rezultata merenja obima ručnog zgloba povređene u odnosu na zdravu ruku, kod pacijenata eksperimentalne i kontrolne grupe, dobili smo da je ocena 0 u eksperimentalnoj grupi statistički značajno češća u odnosu na kontrolnu grupu (hi-kvadrat = 7,53, $DF = 1$, $p = 0,006$).

Nakon upoređivanja dobijenih rezultata obima pokretljivosti ručnog zgloba (palmarna fleksija) pacijenata eksperimentalne i kontrolne grupe dobijeno je da je ocena 2 statistički značajno češća kod pacijenata kontrolne grupe u odnosu na pacijente eksperimentalne grupe.

Nakon upoređivanja dobijenih rezultata obima pokretljivosti ručnog zgloba (ekstenzija, dorzalna fleksija) pacijenata eksperimentalne i kontrolne grupe dobijeno je da je ocena 2 statistički značajno češća kod pacijenata kontrolne grupe u odnosu na pacijente eksperimentalne grupe; (hi-kvadrat = 5,06, $DF = 1$, $p = 0,024$).

Ocene grube mišićne snage ekstenzora povređenog ručnog zgloba kod pacijenata eksperimentalne grupe su statistički značajno veće u odnosu na ocene grube mišićne snage ekstenzora kod pacijenata kontrolne grupe (hi-kvadrat = 5,06, $DF = 1$, $p = 0,024$).

Kompleksni regionalni bolni sindrom se kod pacijenata kontrolne grupe ispoljio kod 9 pacijenata. U kontrolnoj grupi postojalo je statistički značajno povećanje ispoljavanja kompleksnog regionalnog bolnog sindroma posle primenjene terapije ($p=0,031$).

DISKUSIJA

Najčešći uzroci preloma radiusa na tipičnom mestu uslovljeni su padom (6) kod 76 (76 %), zatim saobraćajni udesi kod 13 ispitanika (13 %). Povrede na radu uzrokovale su povredu kod 11 pacijenata (11%).

Bol u ručnom zglobo posle fizijatrijskog lečenja izometrijskim statičkim kontrakcijama i nakon primene elektromagnetne terapije je statistički značajno intenzivniji u kontrolnoj grupi u odnosu na eksperimentalnu grupu (Tab 1). Postignuti rezultati ukazuju na izrazito analgetsko delovanje kombinovane elektromagnetne

Tabela 1. Intenzitet bola u ručnom zglobu kod bolesnika eksperimentalne i kontrolne grupe, posle fizijatrijskog lečenja i primene elektromagnetne terapije.

Intenzitet bolova	Eksperimentalna		Kontrolna		SVEGA	
	n	%	n	%	N	%
0 - nema bolova	42	84%	19	38%	61	61%
1 - slabi bolovi	7	14%	18	36%	25	25%
2 - bolovi srednjeg intenziteta	1	2%	13	26%	14	14%
3 - jaki bolovi	0	0%	0	0%	0	0%
4 - izuzetno jak bol	0	0%	0	0%	0	0%
UKUPNO	50	100%	50	100%	100	100%

Tabela 2. Ocena razlike u obimu ručnog zgloba povredene i zdrave ruke kod bolesnika eksperimentalne i kontrolne grupe nakon završenog lečenja tj. nakon sprovedenih 20 terapija elektromagnetnim poljem.

Ocena	Razlika u obimu ručnog zgloba između eksperimentalne i kontrolne grupe			
	Eksperimentalna grupa		Kontrolna grupa	
0	40	80,0%	26	52,0%
1	10	20,0%	24	48,0%
2	0	0,0%	0	0,0%
Ukupno	50	100%	50	100%

Tabela 3. Ocena razlike pokretljivosti (fleksija) ručnog zgloba pacijenata eksperimentalne i kontrolne grupe nakon primenjene terapije elektromagnetnim poljem i izometrijskim kontrakcijama u trajanju od 20 th.

Ocena	Pokretljivost ručnog zgloba pacijenata eksperimentalne i kontrolne grupe, posle primenjene terapije (fleksija)			
	Eksperimentalna grupa		Kontrolna grupa	
0	0	0,0%	0	0,0%
1	16	32,0%	6	12,0%
2	34	68,0%	44	88,0%
Ukupno	50	100,0%	50	100,0%

Tab. 4. Ocena razlike pokretljivosti ručnog zgloba (ekstenzija) pacijenata eksperimentalne i kontrolne grupe nakon primenjene terapije elektromagnetnim poljem i izometrijskim kontrakcijama u trajanju od 20 th.

Ocena	Pokretljivost ručnog zgloba pacijenata eksperimentalne i kontrolne grupe, posle primenjene terapije (ekstenzija)			
	Eksperimentalna grupa		Kontrolna grupa	
0	0	0,0%	0	0,0%
1	15	30,0%	5	10,0%
2	35	70,0%	45	90,0%
Ukupno	50	100,0%	50	100,0%

terapije i terapije izometrijskim statičkim kontrakcijama koje se postiže već nakon 10 terapijskih procedura.

Elektromagnetno polje utiče na smanjenje bola (7). O uticaju magnetnog polja na bol prvi je pisao Hensen 1938. godine. On je izvestio da bol popušta nakon stavljanja jakih magneta na mesto bola. Kod pacijenata sa prelomom vrata butne kosti, naučnici su uočili značajnije smanjenje bola u grupi tretiranoj elektromagnetnim poljem (8) nego u kontrolnoj grupi, što smatraju da može biti rezultat lokalnog antiinflamatornog efekta. Analgetski efekat elektromagnetne terapije može biti posledica promenjene neuralne transmisije, smanjenja mišićnog spazma, izmene krvnog protoka ili povećanja produkcije endorfina. Antiedematozni efekat se javlja kao posledica smanjenja permeabilnosti venskog zida usled povišenja tonusa i povećanja brzine cirkulacije. Delovanje elektromagnetnog polja (EMP) može značajno ubrzati vidualni krvotok zbog obrazovanja u tečnim sredinama (krvi i limfe) magnetodinamičkih sila koje takođe ubrzavaju i protok limfe. Dolazi do normalizacije ćelijskih funkcija,

ubrzavanja cirkulacije i poboljšanja trofike tkiva. Imunološko delovanje se ogleda u stimulaciji ili u inhibiciji pojedinih ćelija imunog sistema u zavisnosti od primenjivanih fizičkih parametara. Dokazano je da EMP može pozitivno uticati na hronične inflamatorne procese smanjujući otpuštanje lizozimalnih enzima u kulturi sinovijalnih fibroblasta.

Posle 20 terapija u kontrolnoj grupi nije došlo do statistički značajnog smanjenja obima ručnog zgloba, što zavisi od slabijeg delovanja terapije na venske zidove i njihovu permeabilnost a samim tim i na brzinu cirkulacije (tab. 2). Slabost mišića fleksora i ekstenzora su veoma čest nalaz i javlja se kao posledica refleksne hipotonije usled bola i zglobne efuzije kao i zbog redukcije opterećenja bolnog ekstremiteta (9). Smatra se da slabost mišića predstavlja značajniji faktor disabiliteta nego stepen bola ili radiografskih promena.

Mišićna snaga ocenjivana je prema mišićno manuelnom testu (MMT) i obzirom na činjenično stanje, rezultate za fleksore i ekstenzore smo uzimali nakon skidanja

Tab. 5. Ocena GMS mišića podlaktka (ekstenzori šake) kod bolesnika eksperimentalne i kontrolne grupe posle sprovedenog fizijatrijskog lečenja i primene elektromagnetne terapije.

Ocena	Ekstenzori šake			
	Eksperimentalna		Kontrolna	
0	0	0,0%	2	4,0%
1	5	10,0%	13	26,0%
2	41	82,0%	35	70,0%
3	4	8,0%	0	0,0%
4	0	0,0%	0	0,0%
5	0	0,0%	0	0,0%
Ukupno	50	100,0%	50	100,0%

Tab. 6. Prisustvo kompleksnog regionalnog bolnog sindroma kod bolesnika kontrolne grupe.

KRBS	Početak terapije	Posle 20 terapija
0 - nema znakova KRBS	47	41
1 - početni znaci KRBS	3	9
Ukupno	50	50

gipsane imobilizacije 3. do 4. dan i za fleksore šake odgovarala je u eksperimentalnoj grupi oceni 2 kod 40 bolesnika, oceni 3 kod 5 bolesnika, i oceni 1 kod 5 bolesnika. Kod bolesnika iz kontrolne grupe sa ocenom 3 nije bilo bolesnika a sa ocenom 2, 34 bolesnika i sa ocenom 1, 14 bolesnika. Međutim, sa ocenom 0 bilo je 2 bolesnika iz kontrolne grupe. GMS ekstenzora je u eksperimentalnoj grupi ocenjena sa ocenom 2 kod 41 pacijenta a sa ocenom 3 kod 4 pacijenta. U kontrolnoj grupi nijedan pacijent nije imao snagu ekstenzora za ocenu 3, sa ocenom 2 imamo 35 pacijenta i sa ocenom 1 imamo 13 pacijenata. Sa ocenom 0 ocenjeno je 2 bolesnika za razliku od eksperimentalne grupe gde nije bilo bolesnika ocenjeno sa ocenom 0. Zapaženo je statistički značajno povećanje mišićne snage fleksora jer su ocene fleksora u eksperimentalnoj grupi statistički značajno veće u odnosu na ocene iz kontrolne grupe kao i ekstenzora, čije su ocene takođe statistički značajno veće u eksperimentalnoj u odnosu na kontrolnu grupu (tab. 4).

Kompleksni regionalni bolni sindrom nastaje kao posledica brojnih patofizioloških mehanizama. Smatra se da su osnovni patofiziološki mehanizmi koji su uključeni u nastanak KRBS: disfunkcija simpatičkog nervnog sistema; disfunkcija perifernog nervnog sistema; disfunkcija centralnog nervnog sistema; inflamatorni proces. Aktivnost simpatikusa podstiče senzibilizaciju perifernih nociceptora, koji ulaze u sastav zadnjeg roga kičmene moždine inicirajući dalju simpatičku aktivnost. Uloga simpatičke aktivnosti u nastanku KRBS, objašnjava i efekat elektromagnetne terapije kod pacijenata eksperimentalne grupe gde nismo imali ni jednog pacijenta sa ovom komplikacijom. Pod uticajem supstance P koja se oslobađa nakon aktiviranja tankih nemijeliniziranih C vlakana, javlja se lokalni inflamatorni proces sa povećanim protokom krvi i edemom. Često prisutan sinovitis se objašnjava istim mehanizmom nastanka. Supstanca P izaziva degranulaciju mastocita iz kojih se oslobađa histamin i serotonin. Dok se iz ćelija vaskularnog porekla pod njenim dejstvom oslobađaju bradikinin, azotni oksid, vazoaktivni intestinalni peptid. Sve oslobodene supstance deluju alogeno i inflamatorno. Edem može nastati i kao posledica simpatičke aktivnosti na postkapilarne venule. Lokalizovana tj. periartikularna osteoporoza (10) može nastati zbog sekundarne hiperemi-

jeepifizealnih vena ili zbog dejstva neuropeptida na metaboliizam kostiju.

Fizikalne procedure koje svoj terapijski efekat (11) ostvaruju toplotnim delovanjem kontraindikovane su jer dovode pored ostalog i do povećanog oslobađanja supstance P. Elektromagnetna terapija (12) nema toplotno delovanje i zbog toga onemogućava oslobađanje supstance P i transmisiju bola sa periferije do centara u kičmenoj moždini. Pored toga pozitivan efekat elektromagnetne terapije u pacijenata eksperimentalne grupe možemo da objasnimo i antiedematoznim i antiinflamatornim efektom (13). Teško je tako kompleksan i intenzivan bolni sindrom objasniti samo perifernim patofiziološkim mehanizmima. Smatra se da je u patogenezi ove bolesti uključen i centralni nervni sistem tj. da iz centara u korteksu polaze impulsi koji deluju na zadnji rog kičmene moždine modulirajući bol. Mozak preko descendnih neurona vrši kognitivnu kontrolu transmisije senzornih aferentnih impulsa kroz kičmenu moždinu, na koju utiču emocije, pažnja, sugestije, raspoloženje. Ovim mehanizmom se objašnjava uloga psiholoških faktora u pokretanju i ekspresiji sindroma (14). Rano započeta primena elektromagnetne terapije kod pacijenata eksperimentalne grupe delovala je analgetski, i kod pacijenata uzrokovala dobro raspoloženje, što je verovatno bio jedan od mehanizama za onemogućavanje nastanka KRBS. Primena elektromagnetne terapije u našem istraživanju je pokazala značajne rezultate i doprinela uspešnom uspostavljanju vazomotorne ravnoteže (15, 16). Elektromagnetoterapija prvenstveno deluje na ćelijskom nivou: repolarizacija i stabilizacija ćelijske membrane, povećava difuziju kiseonika u ćeliju, ubrzava sintezu ATP u mitohondrijama i repolarizaciju belančevina. Na ovaj način dovodi do uspešnije regeneracije tkiva. Na nivou tkiva i organa ispoljava antiedematozno, antiinflamatorno, analgetsko dejstvo (17, 18) i poboljšava cirkulaciju. Dejstvom na nervni sistem smanjuje bol.

ZAKLJUČAK

1. Fractur radii locotypico - prelom radiusa na tipičnom mestu je prelom koji se dešava najčešće prilikom pada na dlan šake. Statistički značajno se češće javlja u

osoba starijih od 40 godina ($p < 0,001$). Do 50 godina starosti prelom radiusa na tipičnom mestu je češće zastupljen u muškaraca, a nakon tog starosnog doba u žena.

2. Najčešći uzroci povreda uslovljeni su padom kod 76 (76 %) ispitanika, zatim saobraćajni udesi kod 13 ispitanika (13 %). Povrede na radu uzrokovale su povredu kod 11 pacijenata.

3. Nakon primene 20 procedura elektromagnetne terapije utvrđujemo statistički značajno smanjenje bola jakog intenziteta. Otoci u ručnom zglobu su se znatno smanjili kod ispitanika tretiranih elektromagnetnim poljem. Primena elektromagnetnog polja u trajanju od 20 terapija dovodi do značajnog povećanja fleksije kod tretiranih pacijenata. Kod svih pacijenata, nakon primenjenih 20 terapija elektromagnetnim poljem postignuto je značajno povećanje mišićne snage fleksora, kao i mišićne snage ekstenzora.

4. Elektromagnetna terapija predstavlja efikasnu proceduru u uspostavljanju vazomotorne ravnoteže kod ispitanika sa kompleksnim regionalnim bolnim sindromom i značajnu terapijsku proceduru u prevenciji kompleksnog regionalnog bolnog sindroma.

5. Praćenjem toka lečenja nisu registrovani neželjeni efekti, što govori o terapiji izbora u tretmanu ovih pacijenata. Ovakav tretman je neškodljiv, bezbedan, bezbolan, neinvazivan i efikasan u lečenju pacijenata sa prelomom radiusa na tipičnom mestu.

LITERATURA

1. Kanat E, Alp A, Yurtkuran M. Magnetotherapy in hand osteoarthritis: A pilot trial. *Complementary Therapies in Medicine*. 2013; 21(6):603-608.
2. Turan Y, Bayraktar K, Kahvecioglu F, Tastaban E, Aydin E, Kurt OI, Berkin IK. Is magnetotherapy applied to bilateral hips effective in Ankylosing spondylitis patients? A randomized, double-blind, controlled study. *Rheumatology International*. 2014; 34(3): p357.
3. Shiryayev OY, Rogozina MA, Dilina AM, Kharkina DN. Transcranial magnetotherapy of non-psychotic anxiety disorders in psychiatric practice. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2010; 40(8): 920-5.
4. Baščarević Lj. Ortopedija i traumatologija lokomotornog sistema. Priština: Panorama; 1994.
5. Banović MD. In: Povrede u sportu. Beograd: Medicinska knjiga; 1990. p. 279-293.
6. Cash JE. A Textbook of Medical Conditions for Physiotherapists. London: Faber I Faber Limited; 1976.
7. Conić S, Delibašić P. Fizikalna medicina. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1996.
8. Domijan Z. i sur. Fizikalna medicina. Zagreb: Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu; 1993.
9. Ivanović D, Vučić V. Fizika II, Elektromagnetizam i optika. Beograd: Naučna knjiga; 1960.
10. Kort J, Ito H, Basset CAL. Effects of Low Pulsing Electromagnetic fields on peripheral nerve regeneration. *J Bone Jt Surg Orthop Trans*. 1980; 4: 238.
11. Lesić I, Zotović M, Baum J, Sedmakov, Tomić B, Milićević Lj, Mirić P. Fizikalna medicinska rehabilitacija u lečenju povreda i njihovih posledica. Beograd: V.M.A.; 1964.
12. Morris H. Medical Electricity. London: J & A. Churchill Ltd; 1946.
13. Randelović V, Lazović M. Biološki efekti magnetnog polja. *Acta Fac. Med. Naiss*. 1999; 16(4): 209-216.
14. Ristanović D. Osnovi fizikalne medicine. Beograd: Nauka; 1996.
15. Petronijević V. Kombinovana primena lasera male snage i impulsnog magnetnog polja u lečenju osteoartritisa kolena. Magistarski rad. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, 2001.
16. Sharrard WJ. A double blind trial of pulsed electromagnetic field for delayed union of tibial fractures. *J Bone Joint Surg*. 1991; 73(2): 352-4.
17. Stojanović G. Primena impulsnog magnetnog polja u rehabilitaciji traumatizovanih osoba. Magistarski rad. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 1994.
18. Zelić O, Isakov B. Fizikalna medicina. Beograd: GIP Kultura; 1995.

ELECTROMAGNETIC THERAPY IN TREATMENT OF RADIUS FRACTION ON A SPECIFIC SPOT

Nebojša Matejić 1, Milica Lazović 1, Nenad Milovanović 2

1 Institute of Rehabilitation, Serbia Clinic Centre-Selters Spa, Mladenovac

2 Dr Miroslav Zotovic' Rehabilitation Clinic, Serbia Clinic Centre, Belgrade

SUMMARY

Introduction. Radius fracture at typical site - fractura radii loco typico, is one of the most common fractures (more than 10% of all fractures). It is frequent in the fall on the palm of the hand. It happens at all ages. Objective. To examine the efficacy of electromagnetotherapy in the treatment of patients with radius fracture at typical site in order to reduce pain, swelling and increased mobility of injured tissue and reduce the possibility of complications. Material and methods. The study includes 100 patients with radius fracture at the typical site of which 55 women and 45 men, aged 20 to 70 years. The study included patients undergoing bone trauma treated conservatively by plaster immobilization, immediately after orthopedic treatment patients were treated with low-frequency pulsed electrical magnetic fields produced by the machine MAGNEMED MT - 91 results. Pain in the wrist after physiotherapy treatment static isometric contractions and after the application of electromagnetic therapy was significantly more intense in the control group. Swelling in the wrist were significantly reduced in patients treated with electromagnetic fields. In all patients, after 20 applied electromagnetic field therapy achieved a significant increase in flexor and extensor muscle strength. Electromagnetotherapy is important in the prevention of complex regional pain syndrome.

INFEKCIJE URINARNOG TRAKTA KOD DECE I REZISTENCIJA UZROČNIKA NA ANTIMIKROBNE LEKOVE

AUTORI

Boban Stolić 1, Radoslav Katanić 1, Nataša Katanić 1, Dragica Odalović 2, Jelena Aritonović Pribaković 1, Andrijana Odalović 3, Aleksandar Stolić 5, Danica Radomirović 4, Mirjana Vujačić 4, Vanja Ilić 1
1 Klinika infektivnih bolesti, Kliničko Bolnički Centar Priština, Srbija
2 Pedijatrijska klinika, Kliničko Bolnički Centar Priština, Srbija
3 Institut za mikrobiologiju, Kliničko Bolnički Centar Priština, Srbija
4 Infektivno odeljenje, Zdravstveni Centar Kosovska Mitrovica, Srbija
5 Univerzitetska klinika Dr Laza Lazarević, Beograd, Srbija

KORESPONDENT

BOBAN STOLIĆ
Medicinski fakultet Univerziteta u
Prištini, Kosovska Mitrovica
✉ struchni@hotmail.com

SAŽETAK

Uvod. Infekcije urinarnog trakta jedna su od najčešćih infekcija kod male dece. Febrilna stanja kod male dece, bez specifičnih kliničkih simptoma i znakova, često su posledica ITU. Obično se kasnije dijagnostikuju i leče. Najčešći uzročnik IUT je *Escherihia coli*. Glavni problem u lečenju IUT je sve veća rezistencija na antibiotike.

Cilj rada. Da se ukaže na sve učestaliju rezistenciju na antibiotike i da se uporedi učestalost u ispitivanim periodima.

Materijal i metode. Sprovedena je retrospektivna studija u periodu od 2010-2015.godine. Uzorci urina za mikrobiološki pregled, uzeti su pre uključivanja antibiotika. Statistička analiza obavljena je u SPSS softveru.

Rezultati. U našem istraživanju nadjeno je 183 pacijenta sa dijagnozom IUT. Nešto u većem procentu bili su zastupljeni pacijenti ženskog pola. Najveći procenat rezistencije nadjen je na Ampicilin u našim rezultatima u vremenskom intervalu od 5.godina, nadjen je pad rezistencije na Amoxicilin i Amoksiklav.

Diskusija. Naši rezultati, pokazali su veliku sličnost sa radovima na istoj temi, gde je *Escherihia coli* najčešći uzročnik IUT kod male dece. IUT zastupljenije su kod ženske populacije.

Zaključak. Bitno je kontinuirano praćenje zastupljenosti urinarnih infekcija, kao i njihove osetljivosti na antimikrobne lekove, zbog sve veće prisutnosti rezistencije bakterija na postojeće antibiotike.

Ključne reči: deca, infekcije urinarnog trakta, rezistencija, antibiotik.

UVOD

Infekcije urinarnog trakta (ITU) su jedna od najčešćih bakterijskih infekcija kod male dece. Druge su po učestalosti infekcija u dečijem uzrastu, pri čemu je najveća učestalost u odojačkom uzrastu [1,2,3,4,5].

Infekcije urinarnog trakta u detinjstvu, može imati akutne i hronične efekte po zdravlje, kao što je poremećaj bubrežne funkcije, hipertenzija i komplikacije trudnoće [5]. Tokom prve 2.godine života infekcije urinarnog trakta su čest uzrok morbiditeta i mortaliteta [6].

Prema važećim preporukama treba uvesti empirijski antibiotik u svim slučajevima sumnje na infekcije urinarnog trakta, uz predhodno uzet urin za bakteriološki pregled. Uпотреba neadekvatnog antibiotika odložice efikasno lečenje i povećati rizik za nastanak bubrežnih ožiljaka [6].

Česta febrilna stanja kod male dece, bez specifičnih kliničkih simptoma i znakova, često su posledica infekcije urinarnog trakta. Zbog nedostataka kliničkih simptoma i

znakova, ovakve infekcije obično se kasnije dijagnostikuju i leče [7].

Prognoza infekcija urinarnog trakta je obično povoljna, ali se ona oslanja na što ranije postavljenu dijagnozu i odgovarajući antimikrobni tretman, koji se zasniva na informacijama najčešćih patogena i njihove osetljivosti na uobičajne antibiotike [7].

Najčešći uzročnici infekcija urinarnog trakta su pretežno bakterijske etiologije. *Escherihia coli* je najčešći uzročnik i nalazi se kod 65-90% svih urinarnih infekcija [8].

Globalni problem u lečenju infekcija urinarnog trakta, jeste sve veća rezistencija bakterija na antibiotike, koja često može dovesti do neuspeha lečenja i povećanje troškova zdravstvene zaštite [8].

Izbor antibiotika u lečenju infekcije urinarnog trakta, zavisi od različitih faktora, kao što su uzrast pacijenta, predhodne bolesti i terapija, vrsta uobičajnih izazivača, njihova osetljivost na antibiotike, rezistencija na predhodno primenjivane antibiotike.

CILJ RADA

Cilj rada je bio da se ukaže na sve učestaliju rezistenciju uzročnika urinarnih infekcija na uobičajne antibiotike koji se ordiniraju u terapiji urinarnih infekcija kod dece i da se uporedi učestalost rezistencija između ispitivanog perioda.

MATERIJAL I METODE

Sproveli smo retrospektivnu studiju na Klinici za pedijatriju KBC-Priština sa privremenim sedištem u Gračanici. Obuhvaćen je period od 2010-2015 godine. Pregledali smo istorije bolesti svih pacijenata klinike kod kojih je postavljena dijagnoza infekcije urinarnog trakta.

Kriterijum za uključivanje u studiju bili su starost deteta do 7.godina, prva infekcija urinarnog trakta, da predhodno kod deteta nije započeta antibiotska terapija, da nije bilo nekih udruženih infekcija (respiratornih, gastrointestinalnih i dr.) i da kod deteta nije postojao funkcionalni ili organski poremećaj mokrenja.

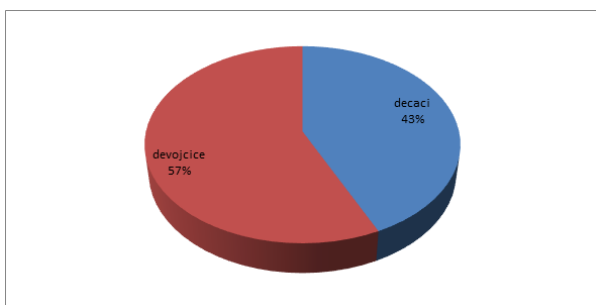
Uzorci urina za urinokulturu uzeti su pre započinjanja antibiotske terapije.

Sva laboratorijska ispitivanja obavljena su u Mikrobiološkoj laboratoriji KBC-Priština sa privremenim sedištem u Gračanici. Mikroorganizme sa intermedijarnom osetljivošću smatrali smo senzitivnim.

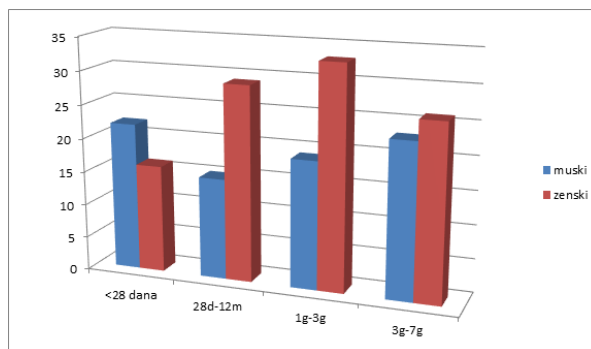
Statistička analiza obavljena je upotrebom SPSS softvera. Za analizu podataka koristili smo Studentov t-test i χ^2 -test. Vrednost verovatnoće manje ili jednako od 0,05 smatrana je značajnom.

REZULTATI

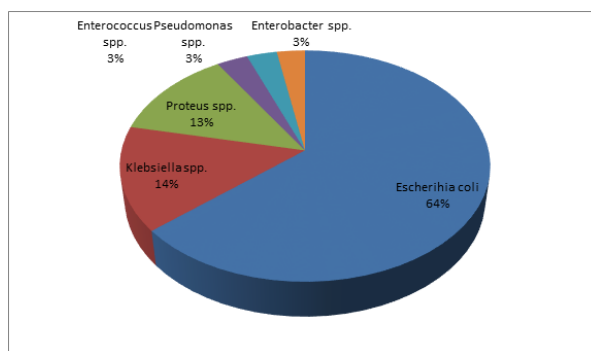
Pregledom istorija bolesti, nadjeno je 183 pacijenta sa dijagnozom infekcije urinarnog trakta. Ispitivanu populaciju činilo je 43,2% dečaka i 56,8% devojčica. Prosečna starost ispitanika iznosila je 17,1 meseci.



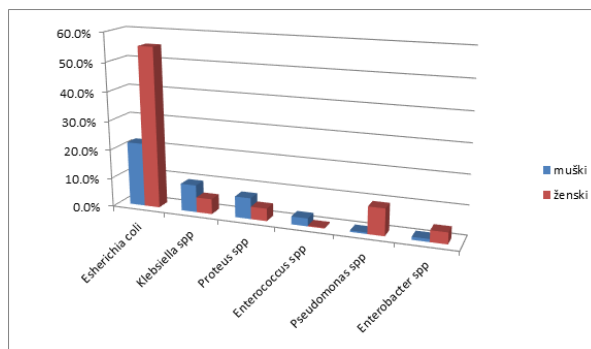
Svi ispitanici su podeljeni u četiri starosne grupe: a) novorodjenčadi; b) odojčadi; c) deca od 1-3 godine starosti; d) deca od 3-7 godina starosti. Statističkom obradom ispitanika na osnovu pola i uzrasta, nismo našli statističku značajnost da se urinarne infekcije javljaju češće u nekom polu ili uzrastu $\chi^2=0,536$; $DF=1$; $P=0,4639$.



Kod naših pacijenata, u najvećem broju slučajeva izolovani su mikroorganizmi u urinokulturi iz roda *Escherichia coli* 63,8%, *Klebsiela* spp. 14,6%, *Proteus* spp. 12,7%. U 8,9% slučajeva izolovane su bakterije iz roda *Enterococcus* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp.



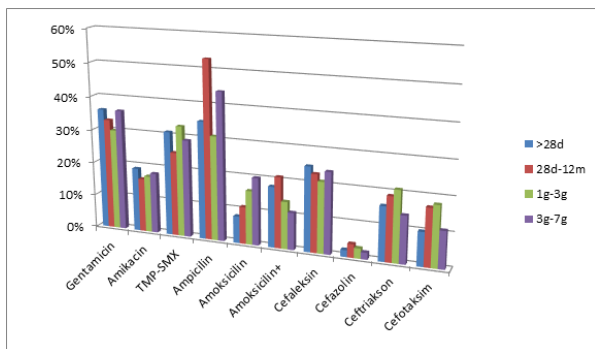
Posmatrajući izolovane mikroorganizme u odnosu na pol pacijenata, pronašli smo statistički značajnu razliku, da se *Escherichia coli* češće javlja kod devojčica $\chi^2=3,875$; $DF=1$; $P=0,0490$. Relativni rizik devojčica da obole od infekcije urinarnog trakta u odnosu na dečake postoji i kod *Pseudomonas*-a spp., gde je nadjena statistička značajnost $\chi^2=4,088$; $DF=1$; $P=0,0432$.



Od ukupno 183 posmatranih izolata 21% je bilo senzitivno na sve testirane antibiotike. Analizom antibiograma na ispitivanom uzorku dece obolele od infekcije urinarnog trakta, ustanovljena je najveća rezistencija na Ampicilin 48,2%, Baktrim 30,2% i Gentamicin 28,5%. Ono što posebno zabrinjava to je rezistencija na cefalosporine III-generacije 35,6%, kao i rezistencija na cefalosporine I-generacije 28,8%.

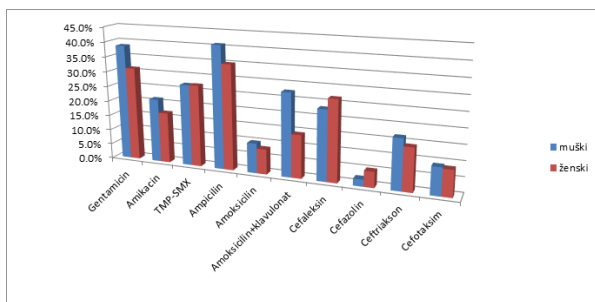
Analizirajući učestalost rezistentnih bakterija prema uzrastu ispitanika, kod novorodjenčadi, najveća rezistencija bila je na Gentamicin 36,2% i Ampicilin 35,1%, u odojačkom periodu, najveća rezistencija bila je

na Ampicilin 48,3%, kod dece do 3.godine na Baktrim 33,0%, dok kod dece od 3-7 godina, bakterije ponovo pokazuju najveću rezistenciju na Ampicilin 44,9%.

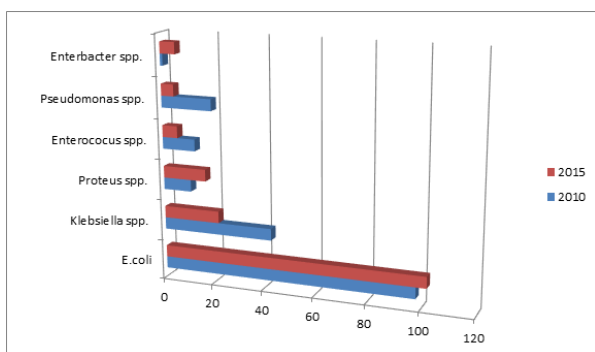


Statističkom analizom podataka utvrđena je značajna povezanost uzrasta bolesnika i rezistencije samo na Ampicilin kod dece od 28 dana do 1.godine $\chi^2=7,432$; $DF=3$; $P=0,0593$.

Analizirajući ispitivani uzorak, prema polu, bez obzira na uzrast dece, nadjena je statistički značajna povezanost pola ispitanika i rezistencije na Amoxiclav $\chi^2=6,580$; $DF=1$; $P=0,0103$, gde se veća rezistencija razvija kod dečaka.



Poredjenjem rezultata izolovanih bakterijskih infekcija u 2010. i 2015. godinu, nema statistički značajnog porasta broja obolelih pacijenata $\chi^2=2,464$; $DF=1$; $P=0,1165$.



Kako bi se utvrdile eventualne izmene u rezistenciji bakterija tokom ispitivanog perioda, poredjena je rezistencija za pojedinačne antibiotike od 2010.-2015 godine i dokazan pad rezistencije na Amoxicilin $\chi^2=22,716$; $DF=5$; $P=0,0004$ i Amoksiklav $\chi^2=17,214$; $DF=5$; $P=0,0041$.

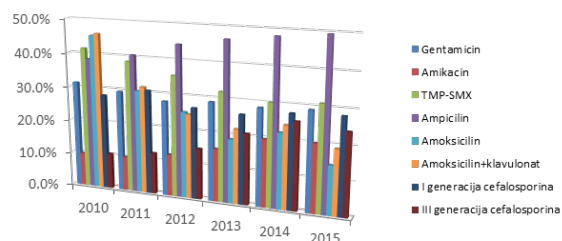
DISKUSIJA

Ispitali smo rezistenciju na antibiotike, kod uobičajnih uzročnika infekcije urinarnog trakta. Ispitivanje smo sprovedi kod dece do 7.godina starosti. Od 183 ispitana pacijenta, 57% bile su devojčice, a 43% dečaci. Najviše infekcije urinarnog trakta javljali su se kod dece od 1-3 godine starosti. Najčešći uzročnik infekcije urinarnog trakta je Escherihia coli 64%. U odnosu na slična istraživanja, kod naših ispitanika imamo nešto manju učestalost ovog izolata [5,6,7,8,9]. Što se ostalih izolata tiče, koji su znatno redji izazivači infekcije urinarnog trakta, u našoj studiji bili su nešto zastupljeniji [9].

Naša studija je pokazala da je najveći broj testiranih rezultata rezistentan na Ampicilin (48,2%), Baktrim (30,2%) i Gentamycin (28,5%). Slične rezultate pokazuju i druge studije, stiiim da naši izolati pokazuju nešto veću rezistenciju na ova tri antibiotika [10, 11]. Ono što nas može posebno zabrinuti, to je znatno veća rezistencija na Cefalosporine III-generacije u odnosu na slične studije [11]. Visok procenat rezistencije na Ampicilin, može se povezati sa dugogodišnjom upotrebom ovog leka ambulantno bez antibiograma kod svake respiratorne infekcije, iako Ampicilin nije lek izbora u lečenju infekcije urinarnog trakta.

Ispitujući rezistenciju bakterija u odnosu na pol pacijenata, statistički smo dokazali da se kod dečaka javlja veća rezistencija na Amoxiclav.

Posmatrajući naše rezultate, u petogodišnjem ispitivanju, nemamo statistički značajnog porastsa infekcije urinarnog trakta medju našim pacijentima, ali našli smo statistički značajan pad rezistencije na Amoxicilin i Amoxiclav, što nam može ukazati da kontrolisana primena antibiotika po antibiogramu, može dovesti do smanjenja bakterijske rezistencije.



ZAKLJUČAK

Došli smo do zaključka da se u populaciji devojčica, češće javljaju infekcije urinarnog trakta uzrokovanim Escherihiom coli i Pseudomonasom spp. Zbog visoke rezistencije bakterija na dugogodišnje često korišćene antibiotike, u inicialnoj fazi infekcije urinarnog trakta, dok se ne dobije antibiogram, poželjno je empirijski uključiti Cefalosporine I-generacije, posebno Cefazolin, koji je u našoj studiji pokazao da bakterije još uvek nisu razvile rezistenciju na ovaj antibiotik.

U lečenju infekcija urinarnog trakta kod dečaka, treba izbegavati primenu Amoksiklava, gde je dokazana veća rezistencija bakterija na ovaj antibiotik.

Možemo reći da je bitno kontinuirano praćenje zastupljenosti urinarnih infekcija, kao i njihove osetljivosti na antimikrobne lekove, zbog sve veće

prisutnosti rezistencije bakterija na postojeće antibiotike.

Kako bi za budućnost imali i dalje oružije za borbu protiv bakterija, bitno je pratiti kretanje rezistencije bakterija na pojedine antibiotike koji se preporučuju za empirijsku terapiju.

LITERATURA

1. Elder JS. Urinary tract infections. In: Kliegman RM, Behrman RE, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2011: 1785-90.
2. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53: 379-400.
3. Hellerstein S. Acute urinary tract infection-evaluation and treatment. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 134-8.
4. Chakupurakal R, Ahmed M, Sobithadevi DN, Chinnappan S, Reynolds T. Urinary tract pathogens and resistance pattern. *J Clin Pathol* 2010; 63: 652-4.
5. SvanteSwerkersson& Ulf Jodal& Christina Åhrén&Sverker Hansson. Urinary tract infection in small outpatient children: the influence of age and gender on resistance to oral antimicrobials. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 1075-1081.
6. M. Pobilega, J. Maciag, M. Pomorska-Wesolowska, A. Chmielarczyk, D. Romaniszyn, G. Ziolkowski, P. B. Heczko, J. Wojkowska-Mach, M. Bulanda. Urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* among children in Southern Poland: Virulence factors and antibiotic resistance. *Journal of Pediatric Urology*. 2016; 12, 36.e1-36.e6.
7. Chang-Teng Wu, Hao-Yuan Lee, Chyi-Liang Chen, Pao-Lan Tuan, Cheng-Hsun Chiu. High prevalence and antimicrobial resistance of urinary tract infection isolates in febrile young children without localizing signs in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2016; 49: 243-248.
8. Fasugba O, Mitchell BG, Mnatzaganian G, Das A, Collignon P, Gardner A. Five-Year Antimicrobial Resistance Patterns of Urinary *Escherichia coli* at Australian Tertiary Hospital: Time Series Analyses of Prevalence Data. *PLoS ONE* 2016; doi:10.1371.
9. YunusYilmaz, ZuhaiTekkanatTazegun, EmsalAydin, MahmutDulger. Bacterial Uropathogens Causing Urinary Tract Infection and Their Resistance Patterns Among Children in Turkey. *Iran Red Crescent Med J*. 2016; 18, 6.e11-4.
10. Yoon JE, Kim WK, Lee JS, Shin K, Ha T. Antibiotic susceptibility and imaging finding of the causative microorganisms responsible for acute urinary tract infection in children: a five-year single center study. *Korean J Pediatr* 2011; 54: 79-85.
11. M. Nadeem Ahmed, Debby Vannoy, Ann Frederick, Sandy Chang and Elisabeth Lawler. First-Line Antimicrobial Resistance Patterns of *Escherichia coli* in Children With Urinary Tract Infection in Emergency Department and Primary Care Clinics. *Clinical Pediatrics* 2016; 55: 19-28.

ENGLISH

URINARY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN AND PATHOGEN RESISTANCE TO ANTIMICROBIAL DRUGS

Boban Stolić 1, Radoslav Katanić 1, Nataša Katanić 1, Dragica Odalović 2, Jelena Aritonović Pribaković 1, Andrijana Odalović 3, Aleksandar Stolić 5, Danica Radomirović 4, Mirjana Vujačić 4, Vanja Ilić 1

1 Department of Infectious Diseases, University Hospital Center Priština, Serbia

2 Pediatric Clinic, Clinical Hospital Center Priština, Serbia

3 Institute of Microbiology, Clinical Hospital Center Priština, Serbia

4 Infective department, Health Center Kosovska Mitrovica, Serbia

5 University Clinic Dr Laza Lazarević, Belgrade, Serbia

SUMMARY

INTRODUCTION: Urinary tract infections are one of the most common infections in young children. Febrile conditions in young children, without specific clinical signs and symptoms are often the result of ITU. Usually later diagnosed and treated. The most common cause of ITU is *Escherichia coli*. The main problem in the treatment of ITU is increasing resistance to antibiotics. **AIM:** To point out all the frequent resistance to antibiotics and to compare the frequency of the experimental periods. **MATERIAL AND METHODS:** We performed a retrospective study in the period of 2010-2015. Urine samples for microbiological examination were taken before switching on antibiotics. Statistical analysis was performed in SPSS software. **RESULTS:** In our study found 183 patients with a diagnosis of ITU. Somewhat higher percentage were present, patients were female. The highest resistance to ampicillin was found in our results in the time period is 5 years, found a drop resistance Amoxicilin and Amoksiklav. **DISCUSSION:** Our results showed a strong similarity with the works on the same theme, which is *Escherichia coli*, the most common cause of ITU in young children. ITU are represented within the female population. **CONCLUSION:** It is important to continuously monitor the representation of urinary tract infections as well as their sensitivity to antimicrobial drugs, because of the increasing presence of the bacterial resistance to existing antibiotics.

KEY WORDS: children, urinary tract infections, resistance, antibiotic.

INFARKTI MOZGA GRANIČNE SUPRATENTORIJALNE LOKALIZACIJE I KARDIOVASKULARNI RIZIČNI FAKTORI

AUTORI

Mitrović V. 1, Lazić S. 2, Marić R. 3, Čosović-Ivanović J. 3, Prodanović V. 3

1 Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Medicinski fakultet Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

2 Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini - Kosovska Mitrovica, Interna klinika

3 Univerzitetska bolnica Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Uvod: U toku nastanka i razvoja mnogobrojnih srčanih oboljenja, sa različitom učestalošću se mogu očekivati i komplikacije od strane nervnog sistema, a one su najčešće u vezi sa prirodom samog kardiovaskularnog oboljenja.

Cilj rada: Ispitati udruženost faktora aterogeneze i srčanih oboljenja sa infarktima mozga graničnih zona vaskularizacije oblasti arterije cerebri medije.

Materijal i metode: U studiju je uključeno 30 selekcioniranih bolesnika. Dijagnoza infarkta mozga postavljena je na osnovu kliničkog i neurološkog pregleda, te jasno potvrđena kompjuterizovanom tomografijom mozga (CTM). Istraživanjem su analizirani faktori rizika čiji je udeo u nastanku moždanog udara definitivno potvrđen od strane Svet-ske zdravstvene organizacije.

Rezultati: Za najveći broj bolesnika dobijeni su podaci o arterijskoj hipertenziji kod 18 (60%) bolesnika, zatim slede srčana oboljenja kod 17 (56,6%), pušenje cigareta kod 13 (43,3%), hiperholesterolemija kod 9 (30%) i šećerna bolest kod 7 (23,3%). U bolesnika kod kojih su nađena srčana oboljenja najučestaliji je infarkt miokarda kod 9 (56,2%), kod 5 (29,4%) bolesnika registrovani su poremećaji atrioventrikularnog sprovođenja drugog i trećeg stepena, i kod 3 (17,6%) bolesnika atrijska fibrilacija sa sporim komorskim odgovorom.

Zaključak: Rezultati rada ukazuju da su akutni infarkt miokarda i poremećaji atrioventrikularnog sprovođenja drugog i trećeg stepena, atrijska fibrilacija sa sporim komorskim odgovorom, jatrogena hipotenzija, kao i tradicionalni faktori rizika za aterogenezu sa značajnim uticajem na prezentaciju infarkta mozga u graničnoj vaskularizacionoj oblasti arterije cerebri medije.

Ključne reči: infarkt mozga, srčana oboljenja, faktori aterogeneze.

UVOD

Na osnovu brojnih epidemioloških studija, kardiovaskularne bolesti, posebno koronarna bolest i cerebrovaskularna bolest, jesu glavni uzrok mortaliteta i morbiditeta stanovništva, i jedan od najvažnijih socijalno medicinskih problema [1]. Prema svetskim statistikama cerebrovaskularne bolesti se nalaze na trećem mestu morbiditeta i mortaliteta, odmah posle malignih i kardiovaskularnih oboljenja [2]. Srčane bolesti kao što su koronarna bolest srca, kongestivna srčana insuficijencija, hipertrofija leve srčane komore i srčane aritmije udvostručavaju rizik za nastanak moždanog udara. Ishemijski moždani udar (IMU) predstavlja vodeći uzrok obolavanja u svetu, treći je uzrok smrti u razvijenim zemljama, i drugi uzrok smrti u svetu uopšte [3, 4]. Rizik od moždanog udara postaje dvostruko veći u slučaju ranijeg oboljenja koronarnih arterija, odnosno četiri puta veći u osoba sa postojećom srčanom manom [5]. Savremena neuropatološka ispitivanja ukazuju na dva različita infarkta mozga u graničnoj supratentorijalnoj oblasti: 1) infarkt mozga kortikalne granične oblasti između arterije cerebri medije (ACM), arterije cerebri anterior (ACA) i arterije cerebri posterior (ACP) i 2) in-

farkt subkortikalne granične oblasti između dubokih i površnih grana ACM [6,7]. Važno je istaći da su srčana oboljenja jedan od glavnih faktora rizika za nastanak ishemijske bolesti mozga na koji se može u znatnoj meri uticati, i zato treba blagovremeno preduzeti adekvatno lečenje kako ne bi došlo do pojave ishemijske bolesti mozga, i merama sekundarne prevencije sprečiti ponovno javljanje ove bolesti [4].

CILJ RADA

Ispitati udruženost pojedinih faktora rizika aterogeneze i srčanih oboljenja sa infarktima mozga graničnih zona vaskularizacije oblasti arterije cerebri medije.

MATERIJAL I METODE

U studiju je bilo uključeno 30 selekcioniranih bolesnika, 12 (40%) osoba ženskog pola starosti 47 - 79 (\pm 62,3 godina) i 18 (60%) muškog pola starosti 43 - 79 (\pm 58,7 godina). Inkluzioni kriterijum za uključivanje u studiju bio je postojanje infarktne lezije u unapred de-

finisanoj graničnoj vaskularizacionoj oblasti arterije cerebri medije.

Razmatrana su dva tipa infarkta granične zone. Kortikalni infarkt prednje granične oblasti između ACM-ACA, kortikalni infarkt zadnje granične oblasti između ACM-ACP, i subkortikalni granični infarkt između dubokih i površinski grana ACM-ACM.

Za precizno određivanje vaskularne CT anatomije primenjen je atlas po Damasio [8]. Evaluacija je izvođena u mekotivnim vrednostima prozora (optimalne vrednosti: W = 120, C = 35). Po potrebi su naknadno rađene sagitalne, koronarne i multiplanarne rekonstrukcije (MPR).

Analizirani su tradicionalni faktori rizika čiji je udeo u nastanku moždanog udara definitivno potvrđen od strane Svetske zdravstvene organizacije, kao i pridružene srčane bolesti (bolest nativne mitralne valvule, stanje nakon arteficialne zamene mitralne i/ili aortne valvule, kardiomiopatije različite geneze, akutni infarkt miokarda) potvrđene od strane kardiologa. Prisustvo DM, HTA, i hiperholesterolemije dokazano je uvidom u istoriju bolesti, a na osnovu primene odgovarajuće terapije.

Akutni infarkt miokarda (AIM) dijagnostikovano je dokazom nekroze miokarda u sklopu kliničke slike koja ukazuje na ishemiju. U ovom kontekstu prisustvo porasta i/ili pada srčanog biomarkera troponina (cTn T ili I) za najmanje jednu vrednost iznad 99. percentila gornje referentne vrednosti, uz postojanje simptoma ishemije, EKG promena koje ukazuju na novonastalu ishemiju (novonastala značajna promena ST segmenta i T talasa, ili novonastali blok leve grane, novonastali gubitak vijabilnosti miokarda dokazan vizualizacionim metodama) primenjeni su za dijagnostikovanje AIM [9].

Dijagnoza poremećaja srčanog ritma i provođenja postavljena je serijskim EKG zapisima ili 24. satnim Holter monitoringom srčanog ritma.

Vrednost koja je bila statistički značajna iznosila je manje od 0,05. Razlika između grupa ispitanika testirana je t-testom. Za testiranje statističke značajnosti razlike učestalosti primenjen je test egzaktno verovatnoće.

REZULTATI

Ispitivanu grupu činilo je 30 konsekutivnih bolesnika, 12 (40%) osoba ženskog pola starosti od 47 - 79 ± 62,3 godina i 18 (60%) muškog pola starosti od 43 - 79 ± 58,7 godina (Tabela 1.).

Kortikalni infarkt prednje granične oblasti između ACA - ACM, viđen je kod 11 (36.6%) bolesnika. Kortikalni infarkt zadnje granične oblasti između ACM - ACP, viđen je kod 15 (50%) bolesnika. Subkortikalni infarkt između površinske i duboke grane a. cerebri medije ACM - ACM, viđen je kod 4 (13,4%) bolesnika (Tabela 2.).

Za najveći broj bolesnika dobijeni su anamnestički podaci o arterijskoj hipertenziji kod 18 (60%) bolesnika, slede srčana oboljenja kod 17 (56.6%) bolesnika, pušenje cigareta kod 13 (43.3%) bolesnika, hiperholesterolemija kod 9 (30%) bolesnika, i šećerna bolest kod 7 (23.3%) bolesnika (Tabela 3.).

Među srčanim oboljenjima najučestaliji je bio akutni infarkt miokarda (AIM) sa hipotenzijom kod 9 (56.2%) bolesnika, zatim poremećaji srčanog sprovođenja (AV blok drugog i trećeg stepena) kod 5 (29.4%) bolesnika, i atrijska fibrilacija sa sporim komorskim odgovorom kod 3 (17.6%) bolesnika. Kod dva (11.7%) bolesnika lečenih pod kliničkom slikom hipertenzivne encefalopatije nakon

administrirane antihipertenzivne terapije (blokatori kalcijumovih kanala i blokatori alfa receptora), kao i kod jednog (5.8%) bolesnika za vreme operacije kao rezultat nastanka akutne sistemske hipotenzije razvili su se pozitivni neurološki znaci koji su trajali duže od 24 časa, a na CT pregledu kod ovih bolesnika viđeni su infarkti u graničnoj zoni arterije cerebri medije (Tabela 3.).

DISKUSIJA

Brojne epidemiološke studije saopštavaju da su kardiovaskularne bolesti, posebno koronarna i cerebrovaskularna bolest, glavni uzrok mortaliteta i morbiditeta stanovništva, i jedan od najvažnije prisutnih socijalno medicinskih problema. U našoj studiji prosečna starost bolesnika iznosila je oko 60 godina za oba pola, sa podjednakom distribucijom u 6. i 7. deceniji života, što je u saglasnosti sa većim brojem studija infarkta graničnih polja i epidemioloških studija moždanih udara uopšte [1].

Klasična neuropatološka ispitivanja opisuju dva različita supratentorijalna infarktna granična polja: 1) između kortikalnih područja ACA, ACM i ACP; i 2) u bazalnim ganglijama i regiji centruma semiovale (6). Približno 9% infarkta mozga pripada infarktima granične zone. Međutim, pojedini autori opisuju i procenat koji ne prelazi 2% od svih akutnih infarkta mozga [7].

Danas je poznato da arterijska hipertenzija predstavlja najvažniji faktor rizika za sve podtipove moždanog udara i moždanog krvarenja, te da njeno postojanje povećava verovatnoću nastanka moždanog udara za pet puta prema Framinghamskoj studiji [10,11]. Rezultati našeg ispitivanja ukazuju da je arterijska hipertenzija bila veoma zastupljena bez obzira na lokalizaciju infarkta mozga. Od ukupno 30 (100%) bolesnika arterijsku hipertenziju je imalo 18 (60%).

Diabetes melitus (DM) predstavlja takođe značajan faktor rizika za pojavu moždanog udara, koronarne i periferne vaskularne bolesti, a po nekim autorima povišene vrednosti glikemije doprinose težoj kliničkoj slici i lošijem ishodu [12]. DM kao faktor rizika za ishemijsku bolest mozga u našem ispitivanju imalo je 7 (23,3%) bolesnika. U većini evropskih i severnoameričkih zemalja dobijeni su dokazi da dijabetes predstavlja faktor rizika za sve tipove cerebrovaskularne bolesti, a posebno subkortikalne infarkte u slučajevima kada je udružen sa hipertenzijom [13, 14]. Ova istraživanja podržavaju i naš rezultat istovremenog prisustva više rizičnih faktora kod bolesnika sa infarktima mozga granične supratentorijalne lokalizacije.

Značaj povišenog nivoa holesterola u krvi i dalje je predmet istraživanja. Iako je dokazano da povišene vrednosti lipidnih materija (holesterola, triglicerida i LDL lipoproteina) predstavljaju značajan faktor rizika za pojavu ateroskleroze i koronarne srčane bolesti, to nije dokazano i za moždani udar [15]. Ipak, terapija statinima značajno smanjuje rizik od moždanog udara u pacijenata sa aterosklerozom [16], što je i prikazano u nekoliko meta-analiza [17]. Povišene vrednosti holesterola kao važnog faktora rizika koji potencira aterogenezu bile su prisutne kod trećine 9 (30%) naših bolesnika.

Pušenje duvana predstavlja faktor rizika za sve manifestacije ateroskleroze - koronarnu srčanu bolest,

okluzivnu bolest perifernih arterija, i za cerebrovaskularnu bolest. U odnosu na godine starosti najveći rizik od moždanog udara za pušače je od 45-64 godine, i potom opada [18]. Naše istraživanje je pokazalo da naviku pušenja cigareta ima skoro polovina 13 (43,3%) bolesnika sa infarktom mozga.

Vrlo rano je saopšteno da infarkt miokarda može predstavljati značajan predisponirajući faktor u nastanku poremećaja cerebralne cirkulacije [1]. U uslovima narušene hemodinamike usled umanjenja minutnog volumena i levostrane srčane insuficijencije nastaju karakteristični znaci opšteg i/ili regionalnog cerebralnog trpljenja usled hipoksije [7]. Osobe koje imaju bilo kakvo simptomatsko ili asimptomatsko srčano oboljenje, bez obzira na vrednosti krvnog pritiska imaju dvostruko veći rizik za razvoj ishemijskog moždanog udara od osoba koje nemaju srčanih problema.

Akutni infarkt srca, naročito transmuralni infarkt prednjeg zida, često se javlja udruženo sa moždanim udarom. Slično je pokazano i za elektrokardiografski i ehokardiografski dokazanu hipertrofiju leve komore. Naime, njeno prisustvo povećava rizik od moždanog udara za 2,3 puta u osoba oba pola [19].

Analizom baze podataka iz John Hopkins bolnice za kardiohirurgiju u kojoj su svi bolesnici praćeni prospektivno, dobijeni su vrlo informativni dokazi vezani za nastanak moždanog udara u ovom miljeu [20]. Kod 74% bolesnika je registrovan moždani udar na dan realizovanja operativnog zahvata, i kod 91% unutar prvih 3 dana nakon operacije, što podržava činjenicu o neposrednoj vezanosti i međuzavisnosti moždanog udara i operativne procedure. Moždani udar u ovoj grupi utvrđen je kod 214 bolesnika (3,6%), a neurovizualizacioni nalaz je pokazao akutnu infarkciju kod 72%. Čak četvrtina ovih

Tabela 1. Prosečna polna i starostna struktura bolesnika sa infarktom mozga u graničnoj kortikalnoj oblasti arterije cerebri medije

Pol	\bar{x}	Broj	%
Muški	58,7	18	60
Ženski	62,3	12	40
Ukupno		30	100

Tabela 2. Lokalizacija infarkta granične zone prema nalazima kompjuterizovane tomografije mozga (CTM)

Lokalizacija	Broj	%
Infarkt prednje granične zone (ACM-ACA)	11	36.6
Infarkt zadnje granične zone (ACM-ACP)	15	50.0
Infarkt subkortikalne granične zone (ACM-ACM)	4	13.4
Ukupno	30	100.0

Tabela 3. Udružnost srčanih oboljenja i pojedinih faktora aterogeneze sa infarktima graničnih zona vaskularizacione oblasti arterije cerebri medije

Faktori rizika	Broj	%	Lokalizacija infarkta mozga		Fišerova egzaktna verovatnoća
			ACM-ACA I ACM-ACM (N=15)	ACM-ACP (N=15)	
HTA	18	60.0	10	8	0.710
DM	7	23,3	5	2	0.390
Srčana oboljenja	17	56,6	10	7	0.710
AIM	9	56.2	4	5	1.000
Atrijalna fibrilacija sa sporim komorskim odgovorom	3	17.6	2	1	1.000
AV blok drugog i trećeg stepena	5	29.4	4	1	0.330
Jatrogena hipotenzija	3	17.6	1	2	1.000
Hiperholesterolemija	9	30.0	6	3	0.427
Pušenje cigareta	13	43,3	7	6	1.000
Bez faktora rizika	2	6,0	0	2	0,483

moždanih udara bila je u graničnim poljima.

U našoj grupi ispitanika raznorodna srčana oboljenja - bolest nativne mitralne valvule, stanje nakon arteficialne zamene mitralne i/ili aortne valvule, kardiomiopatije različite geneze, registrovana su u visokom postotku (56 %) što je saglasno sa literaturnim podacima drugih studija. Najčešći među srčanim oboljenjima u našoj kohorti bio je akutni infarkt miokarda koji je bio praćen sistemskom hipotenzijom, što je opservacija i drugih autora [21]. Međutim, mi smo notirali i tri slučaja jatrogene hipotenzije kod bolesnika koji su inicijalno lečeni zbog hipertenzivne encefalopatije, što ukazuje na širi aspekt problema sistemske arterijske hipotenzije, unutar kog se ne sme zanemariti ni jatrogena komponenta.

Statističkom obradom podataka naših bolesnika, nijedan faktor rizika, niti srčano oboljenje se nisu izdvojili po svom uticaju na nastanak infarkta mozga granične oblasti. Ovi rezultati sugerišu da smanjeni perfuzioni pritisak u graničnim zonama mozga u stanjima sistemske hipotenzije i koronarne obstrukcije povećava osetljivost ovih moždanih zona prema ishemiji, što rezultira infarktom mozga. Verovatno su infarkti mozga posledica sinergizma i složene međuzavisnosti hemodinamskog uticaja hipo i hipertenzije, poremećaja srčanog ritma i provođenja, neadekvatnog dotoka krvi u koronarne arterije. Ovo zapravo naglašava potrebu blagovremenog skrininga faktora rizika radi prevencije nepovoljnog, često i fatalnog ishoda ovih bolesnika.

ZAKLJUČAK

Rezultati rada ukazuju da su akutni infarkt miokarda, atrioventrikularni blokovi sprovođenja drugog i trećeg stepena, atrijalna fibrilacija sa sporim komorskim odgovorom, jatrogena hipotenzija, kao i tradicionalni faktori rizika za aterogenezu, sa značajnim uticajem na prezentaciju infarkta mozga u graničnoj supratentorijalnoj vaskularizacionoj oblasti, što imperativno nalaže preventivnu strategiju i lečenje ovih predisponirajućih stanja.

LITERATURA

1. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008, Update January 2009.
2. National Center for Health Statistics. Annual summary of births, marriages, divorces and deaths, United States 1994. Monthly Vital Statistics Report 1995; 43:13.
3. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population based studies of incidence, prevalence and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003;2:43-53.]
4. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Ishemijski moždani udar. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Beograd: AZUS; 2011.
5. Wolf PA, Agustino RB, Belanger AJ, Kannel WB, Bolita R. et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991, 22; 312.
6. Isabelle Momjian-Mayor, Jean-Claude Baron. The Pathophysiology of Watershed Infarction in Internal Carotid Artery Disease. *Stroke*. 2005; 36: 567-57.
7. Rajiv Mangla, B. Kolar, Jeevak Almast, Sven E. Ekholm. Border Zone Infarcts: Pathophysiologic and Imaging Characteristic, *RadioGraphics* 2011; 31:1201-1214.
8. Damasio H. A computed tomographic guide to identification of cerebral vascular territories. *Arch Neurol* 1983; 40: 132-42.
9. Thygesen K, Alpert JS, White H on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2173 - 2188.
10. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:227-276.
11. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, et al. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease: the United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ*. 1996;313:147.
12. Khoury JC, Kleindorfer D, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, Flaherty ML, Khatri P, Ferioli S, Broderick JP, et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke*. 2013;44:1500-1504.
13. Shou J, Zhou L, Zhu S, Zhang X. Diabetes is an Independent Risk Factor for Stroke Recurrence in Stroke Patients: A Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:1961-1968.
14. Kadoglou NP, Avgerinos ED, Liapis CD.: An update on markers of carotid atherosclerosis in patients with Type 2 diabetes. *Bio-mark Med*. 2010 Aug;4(4):601-9.

15. Briel M, Studer M, Glass TR, et al. Effects of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004;117:596 - 606.
16. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke.* 2004;35:2902-9.
17. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366: 1267-78.
18. Eliasson Bet al, Effect of smoking reduction and cessation on cardiovascular risk factors. *Nicotine Tob Res* 2001;3(3):249-55.
19. Shaper AG, Philips AN, Pook SJ, Walker M, et al. Risk factors for stroke in middle aged British men. *Br Med J* 1991;302:1111-23.
20. Salazar JD, Wityk RJ, Grega, MA, Borowicz LM, Doty JR, Petrofski JA, Baumgartner WA. Stroke After Cardiac Surgery: Short- and Long-Term Outcomes. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1195-202.
21. Derdeyn CP, Knosla A, Videen TO, Fritsch SM, et al. Severe hemodynamic impairment and border zone region infarction. *Radiology* 2001; 220 :195-200.

ENGLISH

BORDER ZONE STROKE WITHIN THE CEREBRAL MEDIAL ARTERY VASCULAR TERRITORIES AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

Mitrović Vekoslav 1, Lazić Snežana 2, Marić Radmil 3, Čosović-Ivanović Jelena 3, Prodanović Verica 3

1 University of East Sarajevo, Faculty of Medicine Foča, Republic of Srpska, Bosna and Herzegovina

2 Medical faculty University of Pristina (situated in K. Mitrovica), Serbia

3 University Hospital Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

SUMMARY

Introduction: During the course and development of diverse cardiological diseases different central nervous system complications may develop. These are most frequently related to the nature of the cardiovascular entity itself.

Aim: To evaluate the association between atherogenesis factors and border zones strokes within the cerebral medial artery vascularization territories.

Methods: In total 30 patients were enrolled in the study. Stroke diagnosis was based according to clinical and neurological examination and brain CT findings. The study analyzed risk factors correspondingly to World Health Organization criteria.

Results: In majority of patients (18; 60%) arterial hypertension was diagnosed. Additionally, following condition and risk factors were identified: cardiological diseases (17; 23.3%), cigarette smoking (13, 43.3%), hypercholesterolaemia (9; 30%) and diabetes (7; 23.3%). In the group with cardiological diseases most frequent was myocardial infarction (9; 56.2%), AV block II and III (5, 29.4%), atrial fibrillation with slow ventricular response (3; 17.6%).

Conclusion: Results of the study point to conclusion that myocardial infarction, AV block II and III, atrial fibrillation with slow ventricular response, iatrogenic hypertension and traditional risk factors for atherogenesis significantly influences presentation of the border zone strokes within the cerebral medial artery vascularization territories.

Key words: stroke, cardiological diseases, atherogenesis factors

PRECIZNOST MOYERS-OVIH TABLIČNIH VREDNOSTI PREDVIĐANJA C-P2 SEGMENTA PRIMENJENA NA NASOJ POPULACIJI

AUTORI

Vujačić Amila, Vukićević Vladanka, Simić Sanja
Stomatološka klinika, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

KORESPONDENT

AMILA VUJAČIĆ
Medicinski fakultet Univerziteta u
Prištini
✉ amilavujacic@gmail.com

SAŽETAK

Uvod: Jedan od osnovnih zadataka ortodonta je da uspostavi pravilan zubni niz, osigura povoljnu mastikatornu funkciju i adekvatan izgled maksilofacijalnog kompleksa.

Cilj: Cilj ovog rada je bio da utvrdimo da li vrednosti dobijene iz Moyers-ovih tabličnih vrednosti u okviru 75% verovatnoće odgovaraju vrednostima širine bočnog segmenta izmerene na našoj populaciji. Materijal i metod: Istraživanje je obuhvatalo 60 osoba sa stalnom denticijom starosti od 15 do 18 god. (30 muškog i 30 ženskog pola).

Rezultati: Ukupna sirina zuba bočnog segmenta u gornjoj i donjoj vilici dobijena iz Moyers-ove analize signifikantno je veća od naših nalaza, bez obzira na pol, i to z proseku za oko 1mm.

Zaključak: Definisali smo nove regresione jednačine za izračunavanje veličine C-P2 segmenta za gornju i donju vilicu posebno za osobe muškog i posebno za osobe ženskog pola.

UVOD

Jedan od osnovnih zadataka ortodonta je da uspostavi pravilan zubni niz, osigura povoljnu mastikatornu funkciju i adekvatan izgled maksilofacijalnog kompleksa (1). Iz ovoga proizilazi težnja velikog broja autora da što ranije dođe do podatka sa koliko prostora raspoložuje u zubnom nizu (2,3,4). Moyers-ova analiza mešovite denticije je najčešće upotrebljavana metoda predviđanja širine neizniklih zuba bočnog segmenta. Moyes je napravio tabele verovatnoće iz kojih se na osnovu sume mandibularnih inciziva mogu odrediti potrebne vrednosti širine bočnog segmenta (C-P2).

Kod iste sume inciziva postoji 9 mogućih vrednosti C-P2 segmenta i to od 5% do 95% verovatnoće. Moyers je za kliničku praksu preporučio nivo od 75% verovatnoće. Mnogi autori danas ukazuju da Moyers-ove tablične vrednosti nisu univerzalne i nije ih moguće uvek primenjivati.

CILJ RADA

Cilj ovog rada je bio da utvrdimo da li vrednosti dobijene iz Moyers-ovih tabličnih vrednosti u okviru 75% verovatnoće odgovaraju vrednostima širine bočnog segmenta izmerene na našoj populaciji.

Da uz pomoć regresionih jednačina utvrdimo bolji način predviđanja bočnog segmenta na našoj populaciji.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je obuhvatalo 60 osoba sa stalnom denticijom starosti od 15 do 18 god. (30 muškog i 30 ženskog pola). Istraživanje je obavljeno na Stomatološkoj klinici Medicinskog fakulteta u Pristini sa sedistem u Kosovskoj Mitrovici.

Kriterijumi pri izboru pacijenata su bili sledeći: da imaju kompletan zubni niz, bez karioznih lezija i aproksimalnih plombi, da se poklapaju sredine gornjih i donjih sekutica, da nema izraženih anomalija grupe ili pojedinih zuba i da je okluzalni odnos u I klasi po Anglu.

Svi pacijenti su detaljno klinički obradjeni. Uzeti su precizni otisci, na bazi kojih su dobijeni studentski modeli.

Na studentskim modelima obavljena su sledeća merenja pomoću digitalnog nonijusa marke Mitutoyo sa preciznošću od 0,01mm

-meziodistalni promer donjih centralnih i lateralnih inciziva

-meziodistalni promer ocnjaka, prvog i drugog premolara u sva četiri kvadranta

Vrednosti meziodistalnih promena merenih zuba poredili smo po polu.

Izmerene vrednosti zbira meziodistalnih promera zuba bočnog segmenta poredili smo sa vrednostima dobijenim, na osnovu izmerene donje sume inciziva, iz Moyersovih tablica u okviru 75% verovatnoće.

Greska je određena ponovljenim merenjem 10 modela odabranih slučajno i merenih 10 dana nakon prvog merenja. Razlike dobijene tokom dva merenja su minimalne i kreću se u rangu od 0,08 do 0,14mm.

Metode statističkog istraživanja

Statistička analiza je uradjena standardnim postupkom, izračunavanjem verovatnoće pojave pojedinih parametara, varijabiliteta podataka, prosečnih vrednosti, mera uzajamne zavisnosti putem određivanja stepena Pearsonove korelacije. Zaključavanje o validnosti razlika u srednjim vrednostima i standardnim devijacijama između pojedinih parametara i njihovih verovatnoća utvrđeno je primenom Studentovog t testa, (t) i kompletna ANOVA. Za nivo pouzdanosti uzeto je do 5% ili $p < 0,05$.

Razlika je signifikantna kada je izračunata vrednost testa veća od kritične vrednosti.

REZULTATI

Prosečna vrednost širine zuba bočnog segmenta u gornjoj vilici dobijena iz Moyers-ovih tablica u okviru 75% verovatnoće kod osoba muskog pola iznosi 22,60mm.

Izmerena širina na našem uzorku iznosi 21,68mm. Studentov t-test(4,39) pokazuje veliku statističku značajnost razlike ($p < 0,001$) u korist Moyers-ovih tabličnih vrednosti (tabela 1). Kod osoba ženskog pola dobijene vrednosti pokazuju visoku statističku značajnost (t-test 5,25). Prosečna vrednost bočnog segmenta iz Moyers-ovih tablica je 22,21mm a naša izmerena vrednost iznosi 21,25mm.

U donjoj vilici (tabela 2) srednja vrednost dobijena iz Moyers-ovih tablica kod osoba muskog pola je 22,43mm, a naša izmerena vrednost iznosi 21,08mm. Statistička značajnost (t-test 6,55) je ponovo u korist Moyers-ovih tabličnih vrednosti. Kod osoba ženskog pola prosečna vrednost širine zuba bočnog segmenta iz Moyers-ovih tablica je 22,00mm, a naša prosečna vrednost iznosi 20,55mm. Značajnost razlike (t-test 7,21)

je evidentna u korist Moyers-ovih tabličnih vrednosti.

Na Tabeli 3 prikazani su uporedno parametri širine zuba bočnog segmenta gornje vilice dobijeni iz Moyers-ovih tablica u okviru 75% verovatnoće i naših nalaza bez obzira na pol. Vrednost t test od 7,53 pokazuje da postoji signifikantna razlika u korist Moyers-ovih tabličnih vrednosti.

Ukupna širina zuba bočnog segmenta u gornjoj vilici dobijena iz Moyers-ove analize signifikantno je veća od naših nalaza, bez obzira na pol, i to u proseku za oko 1mm.

Na Tabeli 4 prikazani su uporedno parametri širine zuba bočnog segmenta donje vilice dobijeni iz Moyers-ovih tablica u okviru 75% verovatnoće i naših nalaza. Vrednost t testa (8,57) pokazuje da postoji signifikantna razlika, u korist Moyers-ovih tabličnih vrednosti.

Ukupna širina zuba bočnog segmenta u donjoj vilici dobijena iz Moyers-ove analize signifikantno je veća od naših nalaza, bez obzira na pol, i to u proseku za oko 1mm.

Korelaciona analiza parametara Si i C-P2 naših nalaza Moyers-ovih vrednosti

Istraživanja zavisnosti širine bočnog segmenta u odnosu na sumu meziodistalnog promera donjih inciziva, kao nezavisne promenjive, se zasnivaju na modelu korelacije. Na ovoj pretpostavci se zasniva Moyers-ov rad, pa smo ga i mi iskoristili za određivanje koeficijenta korelacije i regresione jednačine naših nalaza. Korišćen je Pearsonov linearni koeficijent korelacije, a potom i linearna regresija.

Na tabeli 5 prikazani su koeficijenti korelacije i regresione jednačine za Moyers-ov model, kao i za naše nalaze. Iz rezultata se jasno uočava da veoma visoke vrednosti koeficijenta korelacije, od 0,95 do čak 0,99

PREDVIĐENE VREDNOSTI SEGMENTA PREMA MOYERS-Y

Suma d. inc 21112	25	19.5	20	20.5	21	21.5	22	22.5	23	23.5	24	24.5
345	23.7	20.6	20.9	21.2	21.5	21.8	22	22.3	22.6	22.9	23.1	23.4
345	23.4	20.1	20.4	20.7	21	21.3	21.6	21.9	22.2	22.5	22.8	23.1

Tabela 1. Uporedna analiza meziodistalnog promera zuba (C,P1,P2) bočnog segmenta dobijenih iz Moyers-ovih tabličnih vrednosti i naših nalaza prema polu u gornjoj vilici

gornja vilica							
model	pol	N	X sr.	Sd	Cv %	Min.- maks.	t test
Moyers	m	30	22.60	0.68	3.0	20.83-23.60	4.39***
Naši nalazi	m	30	21.68	0.90	4.2	19.33-23.51	S
Moyers	ž	30	22.21	0.72	3.2	20.35-23.28	5.25***
Naši nalazi	ž	30	21.25	0.67	3.1	19.91-22.60	S

Tabela 2. Uporedna analiza meziodistalnog promera zuba (C,P1,P2) bočnog segmenta dobijenih iz Moyers-ovih tabličnih vrednosti i naših nalaza prema polu u donjoj vilici

donja vilica							
model	pol	N	X sr.	Sd	Cv %	Min.- maks.	t test
Moyers	m	30	22.43	0.65	2.9	21.00-23.77	6.55***
Naši nalazi	m	30	21.08	0.90	4.3	19.18-23.05	S
Moyers	ž	30	22.00	0.74	3.4	20.53-23.46	7.21***
Naši nalazi	ž	30	20.55	0.79	3.8	19.14-22.35	S

Tabela 3. Uporedna analiza meziodistalnog promera zuba (C,P1,P2) bočnog segmenta dobijenih Moyers-ovom analizom i naših nalaza u ukupnom uzorku (gornja vilica)

model	N	X sr.	Sd	Cv %	min.-maks.	t test
Moyers	60	22.51	0.66	2.9	20.83-23.77	7.53***
Naši nalazi	60	21.47	0.83	3.8	19.29-23.57	S

opravdavaju hipotezu o linearnoj vezi sume meziodistalnog promera donjih inciziva ,kao nezavisne promenjive I širine bočnog segmenta po Moyesu.Takodje se mora istaći da je u realnoj situaciji u populaciji ređa pojava ovakve korelacije veze.Na to ukazuje manji , ali signifikantni koeficijent korelacije za model naših nalaza.(0,55 do 0,70).Uradili smo regresione jednačine naših nalaza za svaku vilicu pojedinačno bez obzira na pol I one glase:

za gornju vilicu C-P2 = 13.447 + 0.350 x Si
za donju vilicu C-P2 = 10.274 + 0.460 x Si

A zatim smo uradili regresione jednačine za svaku vilicu posebno I prema polu ispitanika I one glase:
Za osobe muškog pola

gornja vilica C-P2 = 12,562 + 0.395 x Si
donja vilica C-P2 = 11.415 + 0.419 x Si

Za osobe ženskog pola

gornja vilica C-P2 = 15.308 + 0.261 x Si
donja vilica C-P2 = 10.514 + 0.457 x Si

Razlog tome je što je u prethodnoj analizi dokazano da postoji signifikantna razlika u širini bočnog segmenta između ispitanika po polu bilo da se radi o gornjoj ili donjoj vilici.

DISKUSIJA

Najčešća ortodontska anomalija je teskoba zubnih nizova.Da bi sprečili ili preduhitili teskobu Moyers je napravio tablice za predviđanje prostora potrebnog za smeštanje kaninusa I oba premolara ili C-P2 segmenta.Pri tome su preporučene kao najprihvatljivije one koje je Moyers dobio kod 75% verovatnoće.

Iz dostupne literature se vidi da su mnogi autori (4,5,6,7)zaključili da je potrebno ponovno normiranje vrednosti C-P2 segmenta za njihovu populaciju.Zaintrigirani otkrićem ovi autora uradili smo ovo istraživanje kako bi proverili da li su Moyers-ove vrednosti, u okviru 75% verovatnoće,za predviđanje C-P2 segmenta pouzdane na našoj populaciji.U navedenim analizama su upoređivani međusobno zavisni

parametric:DSI (suma meziodistalnih promera donjih zuba) I C-P2 (bočni segment -širina gornjih ili donjih zuba -kanina I premolara).

Komparacija naših nalaza I Moyers-ovih vrednosti zbira meziodistalnog promera zuba bočnog segmenta u gornjoj I donjoj vilici kod osoba muškog pola pokazuje visoku statističku značajnost u korist Moyes-ovih vrednosti (p<0,001).

Kod osoba ženskog pola komparacija naših nalaza I Moyes-ovih vrednosti zbira meziodistalnog promera zuba bočnog segmenta u gornjoj I donjoj vilici takođe pokazuje visoku statističku značajnost u korist Moyes-ovih vrednosti (p<0,001).

Uporedna analiza meziodistalnog promera zuba bočnog sementa naših nalaza I Moyers-ovih vrednosti bez obzira na pol u gornjoj I donjoj vilici takođe pokazuje visoku statističku značajnost u korist Moyers-ovih vrednosti(p<0,001).

Značajnost razlike se vidi kada uporedimo prosečne vrednosti C-P2segmenta po Moyes-u sa normalama naših nalaza za gornju I donju vilicu.Po Moyes-u prosečna vrednost C-P2 segmenta za gornju vilicu je 22,51 a po našim nalazima je ta vrednost 21,46 gledano bez obzira na pol.Slično je I sa vrednostima za donju vilicu jer je po Moyers-u prosečna vrednost C-P2 segmenta 22,11 a po našim nalazima je ta vrednost 20,82 takođe bez obzira na pol ispitanika.

Radeći na ovom problem ugledajući se na mnoge autore širom sveta (8,9,10,11,12,13,14) izvršili smo normiranje vrednosti C-P2 segmenta za ispitivani uzorak.Iz toga su proizašle regresione jednačine za izračunavanje veličine bočnog segmenta za gornju I donju vilicu posebno za osobe muškog I posebno za osobe ženskog pola , I to sa visokim stepenom korelacije (0,55 do 0,70).

ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata ovog istraživanja možemo da zaključimo da Moyers-ove tablične vrednosti preuveličavaju širinu bočnog segmenta ,bilo da se radi o gornjoj ili donjoj vilici,kada se primeni na našem uzorku.

Definisali smo nove regresione jednačine za izračunavanje veličine C-P2 segmenta za gornju I donju vilicu posebno za osobe muškog I posebno za osobe ženskog pola, a one glase:

Tabela 4. Uporedna analiza meziodistalnog promera zuba (C,P1,P2) bočnog segmenta dobijenih Moyers-ovom analizom I naših nalaza u ukupnom uzorku (donja vilica)

model	N	X sr.	Sd	Cv %	min.-maks.	t test
Moyers	60	22.11	0.73	3.3	20.35-23.46	8.57***
Naši nalazi	60	20.80	0.91	4.2	19.08-23.09	S

Tabela 5.Regresione jednačine po linearnom modelu veze između Si i C-P2

lokacija	model	regresione jednačine za izračunavanje veličine bočnog segmenta
gornja vilica	MOYERS	C-P2 = 9.578 + 0.564 x Si
	Naši nalazi	C-P2 = 13.447 + 0.350 x Si
	muški pol	C-P2 = 12.562 + 0.395 x Si
	ženski pol	C-P2 = 15.308 + 0.261 x Si

lokacija	model	regresione jednačine za izračunavanje veličine bočnog segmenta
donja vilica	MOYERS	C-P2 = 8.153 + 0.609 x Si
	Naši nalazi	C-P2 = 10.274 + 0.460 x Si
	muški pol	C-P2 = 11.415 + 0.419 x Si
	ženski pol	C-P2 = 10.154 + 0.457 x Si

Za osobe muškog pola

gornja vilica C-P2 = 12,562 + 0.395 x Si
donja vilica C-P2 = 11.415 + 0.419 x Si

Za osobe ženskog pola

gornja vilica C-P2 = 15.308 + 0.261 x Si
donja vilica C-P2 = 10.514 + 0.457 x Si

Pošto je ova studija rađena na relativno malom uzorku, ostavljeno je drugim istraživačima da ispituju njenu validnost na široj populaciji.

LITERATURA

1. Lapter V., Slivjanovski D. Orotodonska vrjednost procjene meziodistalnih dimenzija definirane skupine zubi. Acta Stomatol. Croat, 1974;8:23-27
2. Bernabe E, Flores-Mir C. Are the lower incisors the best prediction for the unerupted canine and premolars sums an analysis of a Peruvian sample. Angle Orthod. 2005. Mar.;75(2):207-7
3. Bishara SE, Jakobsen JR. Comparison of two nonradiographic methods of predicting permanent tooth size in the mixed dentition. Am J Orthod Dentofacial Orthod. 1998., Nov;114(5):573-6
4. Abu Alhaija ES, Qudeimat MA. Mixed dentition space analysis in a Jordanian population: comparison of two methods. Int J Pediatr Dent. 2006., Mar;16(2):104-10
5. Diange F., Diop-Ba K, Ngom PI, Mbow K. Mixed dentition analysis in a Senegal population.: elaboration of predicting tables. Am J Orthod Dentofacial orthop. 2003., Aug;124(2):178-83
6. Hashim Ha., Al-Shalan Ta. Prediction of the size of unerupted permanent cuspids and bicuspid in a Saudi simple. J Contemp Dent Pract. 2003., Nov. (4)4:040-05313
7. Verzi P, Leonardi M, Palermo F. Mixed dentition space analysis in a eastern Sicilian population. Minerva Stomatologica. 2002., Jul: 51(7-8)
8. Bernabe E, Flores-Mir C. Appraising number and clinical significance of regression equations to predict unerupted canines and premolars. Am J Orthod Dentofacial orthop. 2004., Aug.:126(2):228-30
9. Jaroontham J., Godfrey K. Mixed dentition spaced analysis in a Thai population. Eur J Orthod. 2000., Apr 22(2):127-37
10. Legovic M, Novosela A, Legovic A. Regression equations for determining mesiodistal crown diameters of canines and premolars, Angle Orthod. 2002., May: 73(3):314-318
11. Nourallah AW, Geschh D, Khordaji MN, Splieth CH, New regression equations for predicting the size of unerupted canines and premolars in contemporary population. Angle Orthod. 2002: 72(3):216-221
12. Peng H, Wang X, Chen K, The prediction equation of the permanent canine and premolar crown, Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi 2000. Feb;
13. Thimmegowda U, Sarvesh G S, Shashikumar Ch H, Kanchiswamy N L, Shivananda H Dh, Prabhakar Ch A, Validity of Moyers mixed dentition analysis and a new proposed regression equation as a predictor of width of unerupted canine and premolars in children. J Clin Diag Res. 2015 Aug;9(8):ZC01-ZC06
14. MB Shoba, Sai AJS, KMG Manoj, E Srideevi, M Sridhar and GMJS Pratap, Applicability of two universally accepted mixed dentition analysis on a sample from southeastern region of Andhra Pradesh, India. Ann Med Health Sci Res. 2016 May-Jun;6(3):176-180

ENGLISH

PRECISION OF MOYERS TABLE VALUES OF PREDICTING C-P2 SEGMENT APPLICABLE TO OUR POPULATION.

Vujačić Amila, Vukićević Vladanka, Simić Sanja
Clinic of Stomatology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Introduction: One of the basic tasks of the orthodontist is to establish a proper dental array, to provide a favorable mastication function and an adequate appearance of the maxillofacial complex. Aim: The aim of this paper was to determine whether the values obtained from Moyers' tablets within the 75% probability correspond to the values the width of the side segment measured on our population. Subjects and method: The study included 60 people with a constant dentition of age from 15 to 18 years (30 men and 30 women). Results: The total tooth width of the side segment in the upper and lower jaw obtained from Moyers's analysis is significantly higher than our findings, regardless of gender, with an average of about 1mm. Conclusion: We have defined the new regression equations for calculating the size of the C-P2 segment for the upper and lower jaws especially for men and especially for females.

NAJNOVIJA DOSTIGNUĆA U TELESTOMATOLOGIJI

AUTORI

Miladinović Milan, Živković Dušan

Medicinski fakultet u Prištini - Kosovska Mitrovica, Klinika za stomatologiju

KORESPONDENT

MILAN MILADINOVIĆ

Medicinski fakultet Priština,
Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ milanbetter@gmail.com

SAŽETAK

Telestomatologija je primenjena grana telemedicine u stomatologiji. Zadnjih godina interesovanje ispitivača za ovu oblast naglo raste. Istraživači usmeravaju svoje studije ka pouzdanosti telestomatoloških metoda i izvodljivosti istih u različitim uslovima. Posebno su aktuelne studije bazirane na snimanju i prenosu informacija preko pametnih mobilnih telefona. Ovaj rad daje pregled istraživanja na temu telestomatologije, objavljenih u zadnjih par godina, diskutuje ih, i daje preporuke za dalja istraživanja.

Ključne reči: Telestomatologija, Telemedicina, Informacione tehnologije, Kompjuterizovana stomatologija

UVOD

Telestomatologija kao primenjena grana telemedicine u stomatologiji napreduje krupnim koracima i pri tome se posebno oslanja na dostignuća u oblasti telekomunikacionih i informacionih tehnologija. Ako se vratimo unazad i pogledamo začetke udaljenih komunikacija, sagledavamo neke od najznačajnijih imena srpske istorije u njima: Nikolu Teslu kao vizionara, idejnog tvorca, ali i realnog izumitelja udaljenih bežičnih komunikacija i kontrola (1,2); kao i Savu Nemanjića, oca srpske nauke i medicine, koji udaljeno sa Hilandara ozdravljuje oca Nemanju u Raškoj (3). O genijalnosti ova dva srpska naučnika i prosvetitelja je do sada mnogo rečeno. I jedan i drugi genije svoje ideje, pronalaski i uspehe pripisuju Višoj sili (4-6). Da li se udaljenim putem Viša sila umešala kao i uvek postoje različita mišljenja istraživača. Međutim, da danas mi možemo pomoći u zbrinjavanju stomatoloških pacijenata udaljenim putem, postoje jasni stavovi i još jasniji rezultati. Oni su vidljivi i primenljivi svakoga dana. Ovaj članak će nas sprovesti kroz najnovija postignuta dostignuća u telestomatologiji u toku zadnje dve godine.

PREGLED LITERATURE

Telestomatologija kao primenjena grana Teoh i saradnici (7) u studiji ispitivanja ekonomskog aspekta primene telestomatologije u vidu udaljenog pružanja specijalističke stomatološke pomoći pacijentima u ruralnim i udaljenim predelima, nalaze da je telestomatologija značajno ekonomičnija u poređenju sa adekvatnom direktnom konsultacijom lekara. Ekonomska efikasnost dolazi posebno do izražaja ako se posmatra produženi vremenski period.

T S i saradnici (8) primenjuju telestomatološku metodu za rano otkrivanje karijesa kod mlađe školske dece,

i nalaze telestomatološku metodu za efikasnu i kompletno primenljivu u praksi.

Alklayb i saradnici (9) u ispituju mogućnosti i efikasnost primene aplikacija mobilnih telefona, u cilju edukacije obezbeđenja oralnog zdravlja i prevencije oralnih oboljenja, kod majki dece uzrasta do šest godina. Nalaze da je 1055 od 3879 majki kojima je distribuirana aplikacija, primenjivalo ovu aplikaciju u toku tri meseca trajanja studije, i da je kod njih nađeno značajno unapređenje znanja potrebnog za očuvanje oralnog zdravlja dece.

Giraudeau i saradnici (10) primenjuju telekonsultaciju kod urgentnih stomatoloških stanja kod zatvorenika u zatvorima u Francuskoj. Nalaze da se metodom telekonsultacije može napraviti plan stomatološkog zbrinjavanja i poboljšati oralna hirigijena u ovih pacijenata.

Petcu i saradnici (11) istraživali su primenu telemedicine sa aspekta pacijenata i zadovoljstvo pacijenata primenom ove metode. Primenjivana je asinrona telekonsultacija kod starijih osoba, osoba sa invaliditetom i kod zatvorenika. Samo pacijenti sa psihozom su imali negativno iskustvo kod primene telestomatološke metode, dok su ostali pacijenti imali pozitivno iskustvo.

Pentapati i saradnici (12) su ispitivali mogućnost kliničkog pregleda karijesa, mekih i tvrdih naslaga na zubima, habanja zuba, fluorozu i mrlje na zubima kod dece na slikama napravljenim intraoralnom kamerom. Našli su da je intraoralna kamera pozudan instrument za identifikaciju čestih oralnih bolesti.

de Almeida Geraldino i saradnici (13) ispitivali su nivo interposmatračke saglasnosti dentalnih trauma udaljenom metodom i direktnim pregledom. Sagasnost dobijena kod slučajeva koji su praćeni slikama je bila skoro potpuna, mada i saglasnost dobijena na osnovu tekstualnih informacija pokazuje kompletnu upotrebljivost ove udaljene metode. S toga autori sugerišu korišćenje mobilnih telefona za snimanje i pomoć kod udaljene dijagnostike dentalnih trauma.

Walker i saradnici (14) nalaze da primena telesmatologije bazirane na onlineelektronskim kartonima nije moguća u zemljama u razvoju shodno tome da stanovništvo ne poseduje u dovoljnom broju pametne mobilne telefone i druge slične uređaje.

McFarland i saradnici (15) ispitivali su primennjivost telestomatoloških programa u pretežno ruralnim krajevima Srednjeg Zapada SAD-a. Identifikovali izazove uz razvoju telestomatološkog programa i širenju pristupa oralne zdravstvene zaštite u ruralnim krajevima. Nalaze da edukacija stomatologa može imati važnu ulogu u pripremi profesionalnih stručnjaka kod primene telestomatoloških programa. Takođe nalaze da upotreba telestomatologije od strane nestomatologa ima potencijal da poboljša oralnu zdravstvenu zaštitu stanovništva.

Queyroux i saradnici (16) ispituju tačnost telestomatologije kod dijagnostikovanja dentalne patologije kod pacijenata koji su protetski zbrinuti a nalaze se na kućnoj nezi. Primenjuju direktan pregled pacijenata kao zlatni standard. Nalaze da se pregled metodom telestomatologije izvršava brže nego što je to slučaj sa metodom lice u lice i da ova metoda pokazuje odličnu tačnost i da omogućuje stomatolozima češće redovne preglede pacijenata.

Irvingi saradnici (17) u istraživanju kvantitativnog i kvalitativnog okvira telestomatologije kroz sistematsko pretraživanje niza studija u literaturi, identifikuju pet glavnih tema: (1) korišćenje informacionih i komunikacionih tehnologija, (2) regulatorna i sistemska poboljšanja, (3) tačnost telestomatologije, (4) efikasnost, uključujući povećanje pristupa kliničkim uslugama i prihvatljivost, (5) izgradnja i povećanje kliničkog kapaciteta stomatološke radne snage. Nalaze da telestomatologija pruža održivu opciju za udaljeni pregled, postavljanje dijagnoza, konsultaciju, planiranje terapije i mentorstvo u oblasti stomatologije. Navode da postoji velika prihvatljivost za telestomatologiju među stomatolozima kliničarima, kao i pacijentima.

Purohit i saradnici (18) su ispitivali verodostojnost postavljanja dijagnoze zubnog karijesa preko udaljenog video snimka kod dece uzrasta 12 godina. Našli su da je postavljanje dijagnoze ovom metodom telestomatologije prihvatljivo u odnosu na klinički pregled i da se može koristiti kao alternativna metoda kod dijagnostike i planiranja terapije zubnog karijesa.

Estai i saradnici (19) sistematskim pregledom literature, nalaze telestomatologiju kao prihvatljivo dijagnostičko sredstvo u postavljanju dijagnoze zubnog karijesa. Ipak navode heterogenost pregledanih studija, te mogućnost nedostataka ove metode u izvesnim situacijama i predlažu dalje epidemiološke studije ove nove metode u stomatologiji.

Estai i saradnici (20) rade studiju evaluacije efikasnosti postavljanja dijagnoze karijesa putem kamere pametnih telefona. Ova metoda mobilne telestomatologije je bazirana na Android aplikaciji koja je snimke kamera smeštala na store-and-forward bazirani telestomatološki server, odakle su snimci preuzimani i pregledani. Iako nailaze na određene limitacije, ipak dolaze to zaključka da ova mobilna telestomatološka metoda pokazuje potencijal za postavljanje dijagnoze okluzalnog karijesa i to u meri prihvatljivoj kao što je to i tradicionalni pregled licem u lice sa pacijentom.

Roxo-Gonçalves i saradnici (21) uspešno primenjuju metodu telestomatologije kod kontinuirane edukacije sa ciljem povećanja znanja stomatologu ranopre-

poznavanju lezija na oralnoj mukozi kako bi se predupreo oralni kancer.

Glassman i saradnici (22) sagledavaju kao uspešne, metode interspecijalističke telemedicinske konsultacije između stomatologa, kao i stomatologa i lekara drugih specijalnosti u cilju sagledavanja i poboljšanja oralnog zdravlja.

Haron i saradnici (23) ispitali su saglasnost postavljanja kliničkih dijagnoza visokorizičnih lezija u usnoj duplji, kao i zaključke donesene kliničkim pregledom i metodom telestomatologije. Nalaze da studija pruža dokaze da se metoda telestomatologije može koristiti za komunikaciju između primarne zdravstvene zaštite i specijalista oralne medicine i preporučuju integraciju u klinički sistem.

McLaren i saradnici (24) uradili su studiju procene tačnosti predviđanja modaliteta lečenja zuba kod dece koja su pregledana putem metoda video telestomatologije. Našli su da primena konsultacija preko uživo metode video telestomatologije može biti efikasan način planiranja najboljeg načina lečenja kod dece u ruralnim predelima sa uznapredovalim zubnim oboljenjima.

Estai i saradnici (25) ispitivali su percepciju australijskih stomatologa kod korišćenja telestomatologije u stomatološkoj praksi, i našli su da stomatolozi ispoljavaju optimizam i podršku konceptu telestomatologije u smislu integracije sa dosadašnjom stomatološkom praksom.

Estai i saradnici (26) ispituju Android baziran telestomatološki sistem u korelaciji sa Android telefonskom aplikacijom cilju pregleda pacijenata na oralna oboljenja. Tom prilikom identifikuju brojne faktore koji mogu unaprediti ovaj model telestomatološkog sistema, kao što je optimizacija kamera pametnih telefona, sam format telestomatološkog servera, orijentacija slika kao i korišćenje oralnih retraktora tokom postupka fotografisanja. Nalaze da su korisnici generalno zadovoljni sa mogućnostima telestomatološkog modela, u sugestije za poboljšanja istog.

Boringi i saradnici (27) ispituju poznavanje telestomatologije kao nove metode od strane stomatologa. I nalaze da najveći broj ispitanika - profesionalnih stomatologa, nije dovoljno upućeno u oblast telestomatologije, kao ni u mogućnosti koje ona pruža. Te preporučuju podizanje nivoa znanja stomatologa u ovoj oblasti kroz kontinuiranu stomatološku edukaciju.

Daniel i saradnici (28) vršeći analizu i sistematski pregled dosadašnje literature u oblasti telestomatologije nalaze da telestomatologija obećavajuće polje za poboljšanje servisa i usluga u cilju očuvanja oralnog zdravlja, te da olakšava i unapređuje isto.

Miladinovići saradnici (29) koristeći Store And Forward metodu telestomatologije, dobijaju odlične rezultate kod udaljenog sagledavanja dentogenih infekcija. U eksperimentalnoj randomiziranoj studiji učestvovalo je preko 400 pacijenata, kod kojih je odrinirajući lekar izrazio sumnju na prisustvo dentogene infekcije. Dobijena saglasnost, između dijagnoza postavljenih metodom telestomatologije i onih postavljenih u realnom vremenu lice u lice, ukazuje na skoro potpunu saglasnost.

ZAKLJUČAK

Osim što pruža značajnu medicinsku pomoć, telestomatološka metoda osetno redukuje troškove zbrinjavanja i ubrzava sam proces izlečenja. Njena primena je

još uvek više u fazi ispitivanja nego u fazi praktične primene, a to nam i pruža šansu da se uključimo što više u sagledavanje ovog izuzetno plodnog polja stomatologije.

ZAHVALNOST

U ime Gospoda i Spasa našeg Isusa Hrista, ovaj rad je napisan i publikovan.

LITERATURA

1. Swezey KM. Nikola Tesla: Electricity today is generated, transmitted, and converted to mechanical power by means of his inventions. *Science*. 1958 May 16;127(3307):1147-59.
2. Bleich HL. An inventor named Nikola Tesla. *MD Comput*. 1995 Mar-Apr;12(2):81-6.
3. Miladinović M, Mladenović D, Mihailović B, Djndjić GT, Mladenović S, Hadzibeti M, Vujčić B. Evaluation of telemedicine in the management of dentogenous infections. *Vojnosanit Pregl*. 2013 Jun;70(6):569-75.
4. Tesla N. *My Inventions - The Autobiography of Nikola Tesla*. Experimenter Publishing Company, Inc., New York, 1919.
5. Domentijan Hilandarac. *The Life of St. Sava*. Mount Athos: Hilandar Monastery; 1250. (Serbian).
6. Domentijan Hilandarac. *The Life of St. Simeon*. Mount Athos: Hilandar Monastery; 1264. (Serbian).
7. Teoh J, Hsueh A, Mariño R, Manton D, Hallett K. Economic Evaluation of Teledentistry in Cleft Lip and Palate Patients. *Telemed J E Health*. 2017 Nov 27. doi: 10.1089/tmj.2017.0138.
8. T S, Anandan V, Apathsakayan R. Use of a Teledentistry-based Program for Screening of Early Childhood Caries in a School Setting. *Cureus*. 2017 Jul 1;9(7):e1416. doi: 10.7759/cureus.1416.
9. Alklayb SA, Assery MK, AlQahtani A, AlAnazi M, Pani SC. Comparison of the Effectiveness of a Mobile Phone-based Education Program in Educating Mothers as Oral Health Providers in Two Regions of Saudi Arabia. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2017 May-Jun;7(3):110-115. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_95_17.
10. Giraudeau N, Inquimbert C, Delafoy R, Tramini P, Valcarcel J, Meroueh F. Teledentistry, new oral care tool for prisoners. *Int J Prison Health*. 2017 Jun 12;13(2):124-134. doi: 10.1108/IJPH-04-2016-0011.
11. Petcu R, Kimble C, Ologeanu-Taddei R, Bourdon I, Giraudeau N. ASSESSING PATIENT'S PERCEPTION OF ORAL TELECONSULTATION. *Int J Technol Assess Health Care*. 2017 Jan;33(2):147-154. doi: 10.1017/S0266462317000319.
12. Pentapati KC, Mishra P, Damania M, Narayanan S, Sachdeva G, Bhalla G. Reliability of intra-oral camera using teledentistry in screening of oral diseases - Pilot study. *Saudi Dent J*. 2017 Apr;29(2):74-77. doi: 10.1016/j.sdentj.2017.03.002.
13. de Almeida Geraldino R, Rezende LVML, da-Silva CQ, Almeida JCF. Remote diagnosis of traumatic dental injuries using digital photographs captured via a mobile phone. *Dent Traumatol*. 2017 Oct;33(5):350-357. doi: 10.1111/edt.12347.
14. Walker TWM, Chadha A, Rodgers W, Mills C, Ayliffe P. Electronic Follow-Up of Developing World Cleft Patients: A Digital Dream? *Telemed J E Health*. 2017 Oct;23(10):847-851. doi: 10.1089/tmj.2017.0012.
15. McFarland KK, Nayar P, Chandak A, Gupta N. Formative evaluation of a teledentistry training programme for oral health professionals. *Eur J Dent Educ*. 2017 Mar 15. doi: 10.1111/eje.12265.
16. Queyroux A, Saricassapian B, Herzog D, Müller K, Herafa I, Ducoux D, Marin B, Dantoine T, Preux PM, Tchalla A. Accuracy of Teledentistry for Diagnosing Dental Pathology Using Direct Examination as a Gold Standard: Results of the Tel-e-dent Study of Older Adults Living in Nursing Homes. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Jun 1;18(6):528-532. doi: 10.1016/j.jamda.2016.12.082.
17. Irving M, Stewart R, Spallek H, Blinkhorn A. Using teledentistry in clinical practice, an enabler to improve access to oral health care: a qualitative systematic review. *J Telemed Telecare*. 2017 Jan 1;1357633X16686776. doi: 10.1177/1357633X16686776.
18. Purohit BM, Singh A, Dwivedi A. Utilization of teledentistry as a tool to screen for dental caries among 12-year-old school children in a rural region of India. *J Public Health Dent*. 2017 Mar;77(2):174-180. doi: 10.1111/jphd.12195.
19. Estai M, Bunt S, Kanagasigam Y, Kruger E, Tennant M. Diagnostic accuracy of teledentistry in the detection of dental caries: a systematic review. *J Evid Based Dent Pract*. 2016 Sep;16(3):161-172. doi: 10.1016/j.jebdp.2016.08.003.
20. Estai M, Kanagasigam Y, Huang B, Shiikha J, Kruger E, Bunt S, Tennant M. Comparison of a Smartphone-Based Photographic Method with Face-to-Face Caries Assessment: A Mobile Teledentistry Model. *Telemed J E Health*. 2017 May;23(5):435-440. doi: 10.1089/tmj.2016.0122.
21. Roxo-Gonçalves M, Strey JR, Bavaresco CS, Martins MAT, Romanini J, Pilz C, Harzheim E, Umpierre R, Martins MD, Carrard VC. Teledentistry: A Tool to Promote Continuing Education Actions on Oral Medicine for Primary Healthcare Professionals. *Telemed J E Health*. 2017 Apr;23(4):327-333. doi: 10.1089/tmj.2016.0101.
22. Glassman P, Harrington M, Namakian M, Subar P. Interprofessional Collaboration in Improving Oral Health for Special Populations. *Dent Clin North Am*. 2016 Oct;60(4):843-55. doi: 10.1016/j.cden.2016.05.004.

23. Haron N, Zain RB, Nabillah WM, Saleh A, Kallarakkal TG, Ramanathan A, Sinon SH, Razak IA, Cheong SC. Mobile Phone Imaging in Low Resource Settings for Early Detection of Oral Cancer and Concordance with Clinical Oral Examination. *Telemed J E Health*. 2017 Mar;23(3):192-199. doi: 10.1089/tmj.2016.0128.
24. McLaren SW, Kopycka-Kedzierawski DT, Nordfelt J. Accuracy of teledentistry examinations at predicting actual treatment modality in a pediatric dentistry clinic. *J Telemed Telecare*. 2017 Sep;23(8):710-715. doi: 10.1177/1357633X16661428.
25. Estai M, Kruger E, Tennant M. Perceptions of Australian dental practitioners about using telemedicine in dental practice. *Br Dent J*. 2016 Jan 15;220(1):25-9. doi: 10.1038/sj.bdj.2016.25.
26. Estai M, Kanagasingham Y, Xiao D, Vignarajan J, Bunt S, Kruger E, Tennant M. End-user acceptance of a cloud-based teledentistry system and Android phone app for remote screening for oral diseases. *J Telemed Telecare*. 2017 Jan;23(1):44-52. doi: 10.1177/1357633X15621847.
27. Boringi M, Waghray S, Lavanya R, Babu DB, Badam RK, Harsha N, Garlapati K, Chavva S. Knowledge and Awareness of Teledentistry among Dental Professionals - A Cross Sectional Study. *J Clin Diagn Res*. 2015 Aug;9(8):ZC41-4. doi: 10.7860/JCDR/2015/13303.6320.
28. Daniel SJ, Kumar S. Teledentistry: a key component in access to care. *J Evid Based Dent Pract*. 2014 Jun;14 Suppl:201-8. doi: 10.1016/j.jebdp.2014.02.008.
29. Miladinović M, Mladenović D, Mihailović B, Djndjić B, Mladenović S, Hadzibeti M, Vujčić B. Evaluation of telemedicine in the management of dentogenous infections. *Vojnosanit Pregl*. 2013 Jun;70(6):569-75.

ENGLISH

MOST RECENT ADVANCEMENTS IN TELEDENTISTRY

Miladinović Milan, Živković Dušan

Faculty of Medicine, University of Pristina

SUMMARY

Teledentistry is an applied discipline of telemedicine in dentistry. In recent years, this area has been in the focus of interest of researchers. Their studies predominantly deal with the reliability of the methods of teledentistry and their feasibility in various conditions and situations. The studies based on photography and communication of visual information via smart mobile phones have been especially popular. This paper represents a review of the studies about teledentistry published in the last several of years, discuss them and puts forward the recommendations for future research.

Keywords: Teledentistry, Telemedicine, Information Technology, Computerized Dentistry

HIPERINSULINEMIJA I KETOTSKE HIPOGLIKEMIJE KAO NAJČEŠĆI OBLICI HIPOGLIKEMIJSKIH STANJA U DECE

AUTORI

Marković-Jovanović Snežana 1, Jovanović Aleksandar 2, Odalović Dragica 1, Mitić Jadranka 1, Nikčević Vanja 3, Perić Vladan 2

1 Klinika za Pedijatriju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

2 Interna klinika, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

3 Infektivna klinika, Kliničko-Bolnički Centar Priština, Gračanica

SAŽETAK

Hipoglikemija se definiše kao niska vrednost glukoze u plazmi koja je dovoljna da dovede do neuroloških oštećenja. U novorođenakom uzrastu, incidenca se kreće 0.4-11.4%. Etiološki, niske vrednosti glukoze u plazmi, mogu nastati kao posledica hormonalnih, metaboličkih poremećaja; visokih doza insulina, trovanja lekovima, oboljenja jetre ili sistemskih poremećaja. Najčešći uzrok trajnih i produbljenih hipoglikemijskih stanja u neonatalnom uzrastu je kongenitalni hiperinsulinizam, nastao kao posledica hiperplazije i/ili adenoma ćelija pankreasa. U uzrastu između druge i pete godine života, kao najčešći oblik hipoglikemijskih stanja navodi se ketotska hipoglikemija sa ograničenom količinom supstrata. Dijagnostički kriterijumi obuhvataju biohemijsku povrdu niskih vrednosti glukoze u serumu i/ili visoke vrednosti insulina, hormonsko ispitivanje (epinefrin, kortizol, hormon rasta, glukagon), kao i metabolički skrining procesa glukoneogeneze, glikogenolize, poremećaj lipolize i oksidacije masnih kiselina. Terapija je usmerena na primenu supstrata i lekova za brzo postizanje normoglikemije (voćni sokovi, parenteralno glukoza, dextroza, glukagon, kortikosteroidna terapija; u stanjima hiperinsulinemije diazoksid i somatostatin.

Ključne reči: hipoglikemija, hiperinsulinemija, ketotska hipoglikemija, konvulzije

UVOD

Hipoglikemija se definiše kao niska vrednost glukoze u plazmi koja je dovoljna da dovede do neuroloških oštećenja [1]. U tom smislu, hipoglikemijom se smatraju vrednosti glukoze u serumu $< 2.75 \text{ mmol/l}$ (50 mg/dL) sa neuroglikopeničnim simptomima, ili vrednostima glikemije $< 2.22 \text{ mmol/l}$ (40 mg/dL) u odsustvu simptoma. U neonatalnom uzrastu nije dogovoren apsolutni minimum normalnih vrednosti glikemije, već je predložen nivo $30\text{--}45 \text{ mg/dL}$ ($1.66\text{--}2.50 \text{ mmol/l}$). Koristeći vrednosti $< 30 \text{ mg/dL}$ kao minimalne u novorođenčadi, procenjuje se da je incidenca hipoglikemija od 0.4% do 11.4% [2].

Sintezom i razgradnjom ugljenih hidrata, dobija se energija potrebna za većinu metaboličkih procesa u organizmu. Glukoza je glavni energetske supstrat kod ljudi. Njeno kontinuirano stvaranje iz unete hrane ili procesom glukoneogeneze ili glikolizom, omogućen je optimalan nivo glikemije u krvi.

Homeostaza glukoze kod odojčadi i dece proizilazi iz gastrointestinalne apsorpcije i deponovanja glikogena, kao i sinteze glukoze iz metaboličkih intermedijatora, masti i aminokiselina, pod kontrolom hormona i egzogenih faktora kao što su stres ili medikamenti [3].

Iz: Gardner G.D, Shoback D., Greenspans basic & clinical Endocrinology [4]

Hipoglikemijskim efektima insulina suprotstavlja se dejstvo kontraregulatornih hormona: glukagona, hormona rasta, kortizola i epinefrina; mehanizmom da aktiviraju glikogenolitičke enzime, a indukuju enzime glukoneogeneze, inhibiranjem preuzimanja glukoze od strane mišića ili procesom mobilizacije aminokiselina iz mišića za glukoneogenezu.

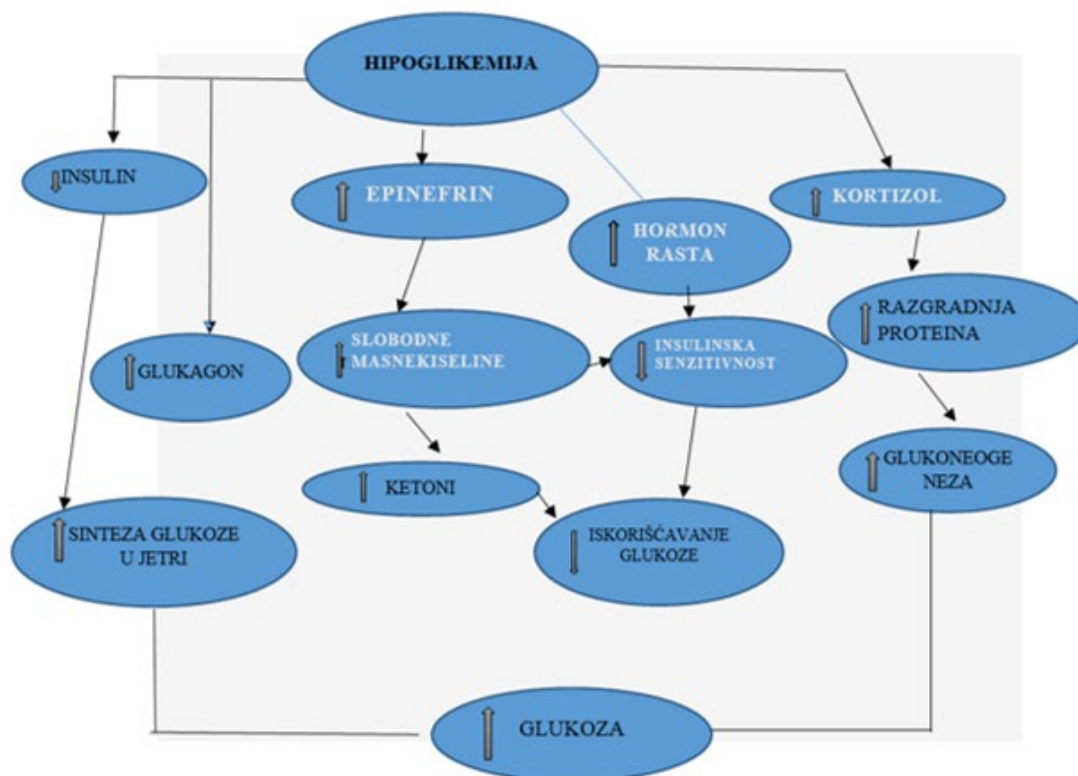
• KONGENITALNI HIPERINSULINIZAM

Hiperinsulinemijska hipoglikemija kod novorođenčadi predstavlja najčešći uzrok hiperinsulinizma u ranom detinjstvu. Prvi put je ovo stanje opisano 1938 god, kada je Laidlow terminom nesidoblastoza opisao fenomen umnožavanja ćelija pankreasa.

Naša prethodna studija [5] pokazala je da, kod dece, indeks telesne mase, antropometrijske mere, glikemija i nivo insulina u značajnoj meri ($p = 0.36$, $p < 0.05$) korelišu sa porodjajnom težinom. Porodjajna težina obrnuto je proporcionalna sa nivoom glukoze u krvi a direktno proporcionalna nivou insulina, što ukazuje na hiperinsulinizam kao etiološki činiac; ovi nalazi ukazuju da je hiperinsulinizam u dece u značajnoj meri hereditarno i kongenitalno uslovljen.

Kongenitalni hiperinsulinizam je sadašnji naziv koji obuhvata termine "idiopatska hipoglikemija detinjstva", nesidoblastoza, perzistentna hiperinsulinemijska hipoglikemija odojčadi (PHHO) [6].

Grafikon 1: Hormonalno-metabolički mehanizam održavanja euglikemijskog stanja



Iz: Gardner G.D, Shoback D., Greenspans basic & clinical Endocrinology[4]

Učestalost ovog poremećaja je 1/50000 novorođene dece, ali u područjima sa prisutnim konsangvinitetom incidenca je znatno veća - 1/2500.

Kongenitalni hiperinsulinizam je primarni defect pankreasnih β -ćelija koji dovodi do neadekvatne sekrecije insulina [7]. Povišene vrednosti insulina u serumu inhibišu glikogenolizu i glukoneogenezu, a stimulišu preuzimanje glukoze od strane mišića i adipocita.

Prema klasičnoj klasifikaciji, uzroci hiperinsulinemijske hipoglikemije kod odojčadi i dece obuhvataju nesidioblastozu (nesidion, grčka reč za ostrvce), hiperplaziju β -ćelija i adenom β -ćelija. Na osnovu etiopatogeneze, klasifikacija kongenitalnog hiperinsulinizma učinjena je na:

1. Kanalopatije

Afektirana je subjedinica KATP kanala koja se nalazi u plazma membrani β -ćelije. Procesom mogu biti zahvaćeni sulfonilurea receptor (SUR1) kodirana ABCC8 genomom kao i kalijumovi kanali (Kir6.2) određeni KCNJ11 genomom. Kada je zatvoren, KATPdepolarizuje plazma membranu i dovodi do insulinske sekrecije.

U ovoj grupi, opisuju se dva histopatološka entiteta: fokalni i difuzni oblik hiperinsulinizma (HI): fokalni HI je sporadični, dok je difuzni oblik određen autosomno-recesivnim oblikom nasleđivanja [8, 9].

Recesivni oblici HI su posledica homozigotnih mutacija SUR-1 gena (ABCC8) ili blisko i funkcionalno povezanog Kir 6.2 gena (KCNJ11) koji se nalazi na hromozomu 11p15.1. Oba gena nose genetski kod za KATP kanale uključene u glikozom posredovano oslobađanje insulina iz β -ćelija [10].

Nekontrolisano oslobađanje insulina posledica je poremećaja intracelularnih biohemijskih procesa unutar pankreasnih β -ćelija (koje stvaraju abnormalne signale za sekreciju insulina) ili poremećaja transporta katjona kroz ćelijsku membranu. Jasno definisani genetski poremećaji povezani su sa kontrolom sulfonil uree receptora (SUR-1) ili kalijumskih kanala (Kir6 ili KATP) membrane β -ćelija i otkrivaju se kod 30-50% bolesnika. Većina mutacija prenosi se autosomno-recesivnim putem, ali su opisani i dominantni putevi nasleđivanja. U formama sa genetskom modifikacijama otkriveno je 9 genetskih promena koje su u korelaciji sa kongenitalnim hiperinsulinizmom. Ova abnormalnost nastaje tokom embrionalnog razvoja u pojedinačnoj pankreasnoj ćeliji, rezultira proliferativnom monoklonskom lezijom. Kod ove dece utvrđena je visoka stopa porodičnog konsangviniteta [11].

Jedan od mogućih činilaca nastanka kongenitalnog hiperinsulinizma jeste defekt gena za hepatocitni nuklearni faktor 4, (NHF4A). NHF4A može da pomogne eksperesiju Kir6, koji u interakciji sa peroksizmalnim proliferativnim aktivirajućim receptorom-alfa (PPAR-alfa). Ovaj oblik HI se nasleđuje autosomno dominantno je diazoksid reaktivan. Kod bliskih rođaka može se manifestovati neki oblik MODY 1 oblik dijabetesa [12].

2. Enzimopatije

Enzimski poremećaji uključuju poremećaje glukokinaze kodirane GCK genomom, glutamat dehidrogenaze ili GDH određene GLUD1 genom (HI/HA sindrom) [13], L-3-hidroksiacil-CoA dehidrogenaze (SCHAD) kodirane HADH genom .

Glavni uzrok hipoglikemije u hiperinsulinizmu je povećana potrošnja glikemije u perifernim tkivima. Pored toga, hiperinsulinemija inhibiše razgradnju triglicerida i oksidaciju masnih kiselina što smanjuje stvaranje i dostupnost ketona. Na taj način se moždane ćelije kao i sve ostale ćelije u organizmu lišavaju alternativnih izvora energije. Stoga je hiperinsulinemijska hipoglikemija obično praćena teškim poremećajima funkcije nervnog sistema sa konvulzijama koje se često ponavljaju u relativno kratkom razmaku nakon obroka [14].

KLINIČKA SLIKA

Simptomi hipoglikemije zavise od uzrasta deteta i njegove reakcije na niske vrednosti glukoze u plazmi, krećući se od asimptomatskih stanja koja se dijagnostikuju rutinskom laboratorijskom obradom do nalazom niskih vrednosti glukoze u životno ugrožavajućoj komi ili epileptičkom statusu.

Tokom neonatalnog perioda, hipoglikemijska stanja se prepoznaju apatijom, apneom, hipotermijom, hipotonijom miškulature, tremorom prstiju. Teške hipoglikemije se manifestuju konvulzivnim napadama kod više od polovine pacijenata. Prva grupa simptoma nastaje zbog aktivacije autonomnog nervnog sistema i oslobađanja epinefrina: anksioznost, znojenje, tahikardija, bledilo, drhtavica, slabost, mučnina. Druga grupa simptoma nastaje kao posledica smanjenog iskorišćavanja glukoze u mozgu (cerebralna glikopenija) i obično je udružena sa sporim padom glukoze u krvi: simptomi su glavobolja, konfuzija, nemogućnost koncentrisanja, ataksija, letargija, somnolencija, vrtoglavice...

Dijagnostički kriterijumi hiperinsulinizma uključuju:

- Glikemija našte i/ili glikemija nakon obroka < 2.5 - 3 mmol/l
 - Neadekvatno visoke vrednosti insulina i C-peptida. Koncentracija insulina u plazmi veća od 10µJ/ml, udružena sa koncentracijom glikoze u krvi jednakoj ili nižoj od 2.22mmol/l. Stanje hiperinsulinizma karakteriše indeks između koncentracije glukoze (mg%) i insulina (µJ/ml) u krvi manji od 4, odnosno koncentracija insulina u plazmi veća od 10 µJ/ml, udružena sa koncentracijom glukoze u krvi jednakoj ili nižoj od 2.22mmol/l, (40mg%), jasno ukazuje na hiperinsulinemijsko stanje [15].
 - Povećanje nivoa glukoze više od 1.7 mmol/L (30 mg/dL) za 30 - 40 minuta nakon IM ili IV primene 1 mg glukagona. Insulin pospešuje deponovanje glikogena i sprečava njegovo korišćenje. Kada se primenom glukagona poveća nivo glukoze u krvi, to ukazuje na hepatičku razgradnju glikogenskih skladišta, uprkos tome što su ta skladišta prethodno trebalo da budu iscrpljena usled hipoglikemije. Ovo se dešava zbog toga što zajedno sa hipoglikemijom postoji i hiperinsulinemija, a insulin sprečava iskorišćavanje glikogenskih skladišta.
 - Niske vrednosti ketonskih tela u plazmi i urinu kao i nizak nivo slobodnih masnih kiselina u plazmi u stanjima hipoglikemije (insulin inhibiše lipolizu) [16].
- Najspeficifniji dijagnostički kriterijum hiperinsulinemije jeste stopa infuzije glukoze potrebna za održavanje nivoa glikemije iznad 3mmol/l. Primena infuzije glukoze veće od 10mg/kg za održavanje glikemije iznad 2.6-3mmol/l ukazuje na insulinom izazvanu hipoglikemiju. Ovaj prag infuzije se smanjuje s godinama: 7mg/kg/min u 5-oj godini života i 4mg/kg/min kod odraslih. Zaista, većina hormona (kortizol, hormone rasta,

glukoagon, adrenalin..) deluju na stimulaciju hepatičke glikogenolize i glukoneogeneze. Tako, ako hipoglikemija perzistira i prilikom primene 10mg/kg/min insulina, mogući mehanizam nastanka nižih vrednosti glikemije jeste povišen insulin u krvi. Arvin Sood i sar. u radu objavljenim 2003 god. [17], navode da u stanju hipoglikemije, postoje i drugi biohemijski poremećaji u obliku hipokalcemije, hipomagnezijemije i hiponatremije. U našoj studiji, na grupi od 60-oro gojazne dece, nalazimo niske vrednosti magnezijuma, a hiperglikemiju kod 36% ispitanvane dece [18].

Elektroencefalogramski zapis (EEG), kod dece koja su pretrpela hipoglikemijska stanja pokazuju karakteristične promene. Najveća oštećenja neurona su u površnom cerebralnom korteksu, nukleusu kaudatusu, zupčastom girusu kao i na nivou hipokampusa. Kliničke posledice se opisuju od diskretnih kognitivnih poremećaja do mikrocefalije, mentalne retardacije i produbljenih epileptičnih napada [19].

Genetska ispitivanja -omogućavaju diferencijaciju fokalne ili difuzne forme bolesti.

Dijagnoza difuzne forme bolesti je definitivna ukoliko se nađu dve mutacije u ABCC8 ili KCNJ11 genu, ili mutacija nekog drugog gena usklonu hiperinsulinizma.

Fokalni oblik bolesti je verovatan ukoliko se utvrdi mutacija ABCC8 ili KCNJ11 gena. Genetska ispitivanja u tom slučaju nisu dovoljna ako nedostaje sekundarna mutacija. Ukoliko je pacijent nosilac mutacije na KATP kanalu, neophodna je potvrda pozitronskom emisionom tomografijom (PET skenom), radi utvrđivanaj forme bolesti.

Antenatalna dijagnoza se preporučuje u porodicama sa čestim izolovanim hiperinsulinizmom, kada je mutacija identifikovana kod probanda. Testiranje se bazira na molekularnoj analizi biotiranih horionskih čupica ili aspiriranoj amnijskoj tečnosti [20].

8F-fluoro-L-DOPA (PET) dijagnostika

Pozitronska emisiona tomografija (PET) omogućava preciznu dijagnozu fokalnih lezija (u 75% pacijenata) i daje 100% pouzdanost lokacije promena. Ova metoda je sigurnija ukoliko se primenjuje sa CT-angiografijom [21].

Genetska ispitivanja kao i PET-sken dijagnoza su esencijalni u razlučivanju terapijskih pristupa kod pacijenta od kojih ne postoji dobar terapijski odgovor na primenu diazoksida.

TERAPIJA

Glukagon je terapijski izbor u hitnom tretmanu ozbiljnih hipoglikemijskih stanja, ali nije lek izbora za dugotrajnu upotrebu. Primenjuje se intramuskularno, intravenski. ili supkutano, kao i preko centralnog venskog katetera za kontinuiranu glukoznu infuziju. Kontinuiranani i.v. glukagon (1 do 2 mg) može biti dodat u terapiji, kada i pored maksimalne brzine infuzije glukoze postoji nestabilna vrednost glikemije u serumu [22].

Diazoksid je antihipertenziv i antidiuretik iz grupe benzotiazidina. Mehanizam njegovog dejstva je da otvara KATP kanale čime inhibira sekreciju insulina. Početna doza je je 5-15mg/24časa (kod novorođenadi) ili 3-8mg/kg/24časa [23]. Neželjeni efekat ovog leka je hipertrihoza koja se javlja kod manjeg broja korisnika. U vrlo malom procentu, a pre svega kod novorođenčadi može da se razije plućna hipertenzija i/ili srčana insuficijencija, kao posledica primene diazoksida [24].

Analozi somatostatina: Oktreotid se preporučuje kod pacijenata sa neadekvatnim terapijskim odgovorom na primenu diazoksida. Preporučene doze leka su 15-50 µg/kg/pro dosis Tahifilaksa može da ograniči upotrebu ovog leka; najčešće se javlja 24-48 sati od početka njegove primene. Ostali neželjeni efekti njegove primene su povraćanje, dijareja, abdominalna distenzija. Simptomi najčešće spontano prestaju [25].

Hirurško lečenje se preporučuje u slučaju fokalnih oblika bolesti kada su medikamenti nedovoljni za održavanje stanja normoglikemije. Polovina pacijenata sa fokalnim oblikom bolesti može se izlečiti hirurškom resekcijom obolelog dela pankreasa [26].

Difuzni oblik hiperinsulinizma zahteva skoro potpuno pankreatektomiju, ostavljajući samo mali trougao pankreasnog tkiva koje se proteže od duodenuma do zajedničkog žučnog kanala. Kod više od polovine operisanih pacijenata i pored operacije perzistira uporna hipoglikemija, a kod 20 % operisanih pacijenata nastaje insulin zavisni dijabetes. Posle operacije, neophodna je doživotna supstitucija enzima egzokrinog pankreasa.

KETOTSKE HIPOGLIKEMIJE (sa ograničenom količinom supstrata)

Etiologija ketotskih hipoglikemija može biti defekt na bilo kom nivou katabolizma proteina, oksidativne deaminacije amino kiselina, transaminacije, ili poremećaj na nivou sinteze alanina. Retko, urođeni poremećaj metabolizma masnih kiselina prezentuje se kao ketotska hipoglikemija [27].

Danas se smatra da u osnovi "ketotske hipoglikemije" ne postoji nikakva specifična abnormalnost u metabolizmu glikoze, nego ona predstavlja jedan kraj normalne distribucije tolerancije na gladovanje u opštoj populaciji dece [28]. Stresom indukovana sekrecija kortizola i kateholamina dovodi do povećanog oslobađanja slobodnih masnih kiselina iz tkivnih depoa (pre svega iz visceralnog masnog tkiva) i njihovo iskorišćavanje za dobijanje energije u hepatocitima [29] pri čemu nastaju ketonska tela.

Tabela 1. Uzroci hipoglikemije sa ketozom

Bolest deponovanja glikogena (GSD Tip I, III, VI, and IX)	Poremećaji glukoneogeneze (deficit fruktozo 1,6-bifosfat)
Fanconi-Bickel sindrom (GSD XI)	
Adrenalna insuficijencija	Hipopituitarizam
Deficit acetoacetyl CoA tiolaze	
Deficit sukcinil-CoA:3-oksoacid CoA-transferaze	Deficit glikogen sintetaze (GSD 0)
Galaktozemija	Ketonurija bočno granatih amino-kiselina

Preuzeto iz *Indian Journal of Emergency Pediatrics* Leena Priyambada et al. [30] (Idiopathic) Ketotic hypoglycemia in children

Hipoglikemija udružena sa endokrinim deficitom obično je uzrokovana adrenalnom insuficijencijom sa ili bez udruženog deficita hormona rasta. Hipoglikemija u ovom poremećaju može biti izazvana smanjenjem enzima glukoneogeneze, povećanom potrošnjom glukoze zbog odsustva antagonističkih efekata hormona rasta na

insulinsku aktivnost, ili sniženom nivou supstrata endogene glukoneogeneze kao što su alanini laktat.

Ketonurija bočno granatih amino kiselina (bolest sa mirisom urina na javorov sirup) se karakteriše epizodama hipoglikemije koje nastaju kao posledica visokih vrednosti leucina, a smanjene produkcijom alanina kao supstrata za glukoneogenezu.

Bolest skladištenja glikogena je nasledni metabolički poremećaj koji uzrokuje jedan ili više enzima (glukoza-6-fosfataza, heptična fosforilaza-B kinaza...) uključenih u proces sinteze glikogena. Do sada je opisano 12 oblika glikogena, sa strukturnim poremećajem sintetisanog glikogena [31].

Ketotska hipoglikemija zbog ograničenog supstrata je najčešći oblik hipoglikemije u uzrastu malog deteta, koja se odlikuje relativnom nesposobnošću održavanja normoglikemije tokom produženog gladovanja. Obično se ispoljava u periodu između 18 meseci i 5 godina starosti deteta. Iako može postojati od rođenja, poremećaj se najčešće manifestuje u vreme kada je dete izloženo stresu (infekcije, intenzivna fizička aktivnost...) ili periodu restrikcije unosa kalorija. Spontana remisija se dešava u uzrastu 8-9 godine deteta i može da se objasni povećanjem mišićne mase, čiji je rezultat porast snabdevanja endogenim substratom i relativno smanjenjem potrebom za glukozom.

Ova deca su uglavnom, niske visine, smanjene mišićne mase; najveći broj je rođen sa malom porođajnom težinom a u neonatalnom uzrastu su imali neki oblik hipoglikemijskih stanja [32]. U klasičnim opisima bolesti dobijaju se podaci da dete ima loš apetit ili u potpunosti izostavi večernji obrok, teško se budi narednog jutra, da bi već u prepodnevnom satima ispoljilo poremećaj svesti i/ili konvulzije. Kod te dece, obično je za nastanak hipoglikemije, dovoljno da gladuju 12-18 sati, a kod zdravog deteta, obično je potrebno izostavljanje obroka 36 sati [14]. Nivo ketona u krvi je, u najvećem broju slučajeva samo umereno povišen, ali u slučaju izraženog dejstva kontraregulatornih hormona u intenzivnom stresnom stanju, može nastati i prava ketoacidoza. Ketoacidoza kod dece i adolescenata može biti povezana sa ketoacidozom [33].

Preporučena ishrana ove dece su peciva od raži, celog crna žitarica i pirinča, krompir, sve vrste povrća i voća, jogurt sa 3.2% masti, posna mesa (pileće, teleće, ćureće) što je ishrana koja se preporučuje i deci obolele od tipa I šećerne bolesti [34].

DIJAGNOZA

Klinička dijagnoza se zasniva na tri kriterijuma:

1. Serumska hipoglikemija
2. Prisustvo ketonskih tela u krvi i urinu
3. Vrednosti alanina u plazmi

Nivo alanina u plazmi je značajno smanjen kod dece sa ketotskom hipoglikemijom. Alanin je jedina aminokiselina koja je značajno snižena kod ove dece. Parenteralnom primenom alanina dolazi do brzog porasta koncentracije glukoze bez promena u nivoima laktata i piruvata. Ovo ukazuje da postoji defict u procesu glukoneogeneze [35].

Za vreme potvrđene hipoglikemije postoje udružene ketonurija i ketonemija; koncentracija insulina u plazmi očekivano je niska, 5-10 µU/ml ili manje, pa se time isključuje hiperinsulinemija. Ketogena provokativna di-

Tabela 2. Terapijski pristup u hipoglikemijskim stanjima

Đus (narandža/jabuka)	10-20 mL/kg po/ng
Dextroza	
Bolus	
novorođenče:	D ₁₀ W 5-10 mL/kg iv/io
Detete:	D ₂₅ W 2-4 mL/kg iv/io
Glukoza	6-8mg/kg/min iv 8-15mg/kgmin cvk; uvk
Glukagon	
Novorođenče:	0.3 mg/kg iv/im/sc
Odojčće/Predškolsko/Školsko dete:	1 mg iv/im/sc
Diazoksid	
Novorođenče:	3-5 mg/kg po/iv (za 30 min.)
Detete:	1-3 mg/kg po/iv (za 30 min.)
Adolescent:	300 mg po/iv (za30 min.)
Oktreotid	
15-50 µg/kg/pro dosis/na 6 h; sc	
Hidrokortizon	
2.5 mg/kg iv (maximum 100 mg)	
Pronizon	
1-2mg/kg/24h	
Legenda	
<i>Iv</i> =intravenski	<i>im</i> =intramuskularno
<i>Po</i> =peroralno	<i>Cvk</i> =centralni venski kateter
<i>Sc</i> =subkutano	<i>Uvk</i> =umbilikalni venski kateter
<i>Io</i> =intraosnalno	<i>Ng</i> =nazogastrične sonde

jeta, ranije korišćena kao dijagnostički test, nije neophodna za postavljanje dijagnoze, jer i samo gladovanje provocira epizode hipoglikemije sa ketonurijom i ketonemijom unutar 12-18 sati kod osjetljivih osoba.

Dijagnoza ovog oblika hipoglikemija se bazira na kliničkoj slici, kao i isključivanju ostalih metaboličkih i hormonalnih uzroka niskih vrednosti glikemije sa ketozom. Test tolerencije glukoze, nivo insulina, C-peptida, alanina, vrednost kortizola kao i somatotropnog hormona su neophodni za isključivanje drugih uzroka hipoglikemije.

TERAPIJA

Terapija ketotske hipoglikemije se započinje pravilnim načinom ishrane. U odojačkom uzrastu, neophodni su češći podoji/ mlečni obroci. U detinjstvu, poslednji obrok sa dovoljno ugljenih hidrata daje se neposredno pre odlaska na spavanje deteta. U toku infekcije deteta neophodan je pregled urina na ketonska tela, čije prisustvo prethodni nastanku hipoglikemijskih stanja.

U stanjima hipoglikemije sa razvijenom kliničkom simptomatologijom, primenjuje se parenteralno dekstroza u dozi od 0.2g/kg (2ml/kg 10% rastvora dekstroze) u toku jednog minuta. Nivo glukoze u serumu treba

proveriti 15 minuta od početka terapije. Ako hipoglikemija perzistira, terapiju nastaviti sa 5ml/kg, 25% rastvora dextrose[36].

Tabela 2: Terapijski pristup u hipoglikemijskim stanjima

ZAKLJUČAK

ipoglikemije su stanja iz domena urgentne medicine, sa polimorfnom kliničkom slikom i velikom stopom učestalosti u uzrastu novorođenog deteta i odojčadi. Kada se posumnja na hipoglikemiju, terapijski ciljevi su uspostavljanje euglikemijskog stanja, dijagnostička evaluacija i sprečavanje ponovnih hipoglikemijskih epizoda koje mogu dovesti do ozbiljnih neuroloških sekvela u vidu mentalne retardacije ili rekurentnih epileptičnih napada.

LITERATURA

1. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:709-28
2. Hoe FM. Hypoglycemia in infants and children. *Adv Pediatr* 2008;55:367-384.
3. Robert A. Felter, Ron D. Waldrop: Hypoglycemia in Infants and Children, <https://www.ahcmedia.com/articles/18827-hypoglycemia-in-infants-and-children>
4. Gardner G.D, Shoback D., Greenspan's basic & clinical Endocrinology; Hypoglycemic Disorders, 19 Chapner, p. 748-770

5. Markovic-Jovanovic S, Stolic R, Jovanovic A: The Reliability of Body Mass Index in Diagnosis of Obesity and Metabolic Risk in Children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(5-6):515-23. doi: 10.1515/jpem-2014-0389
6. Aynsley -Green A., Soltesz G., Hypoglycaemia in infancy and childhood. In: Chambers T., Aynsley Green D., eds. *Current Reviews in Pediatrics.* London Churchill- Living stone, 1985; 29
7. Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, Aynsley-Green A, Lindley KJ: Hyperinsulinism in infancy from basic science to clinical disease. *Physiol Rev.* 2004, 84: 239-275.
8. Otonkoski T, Kaminen N, Ustinov J, Lapatto R, Meissner T, Mayatepek E, Kere J, Sipilä I: Physical exercise-induced hyperinsulinemic hypoglycemia is an autosomal-dominant trait characterized by abnormal pyruvate-induced insulin release. *Diabetes.* 2003, 52: 199-204.
9. Højlund K, Hansen T, Lajer M, Henriksen JE, Levin K, Lindholm J, Pedersen O, Beck-Nielsen H: A novel syndrome of autosomal-dominant hyperinsulinemic hypoglycemia linked to a mutation in the human insulin receptor gene. *Diabetes.* 2004, 53: 1592-1598.
10. Pinney Se., Macmullen C., et al. Clinical Characteristics and biochemical Mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP Channel mutations. *J Clin Invest.* 2008 Aug;118(8):2877-86.
11. Congenital Hyperinsulinism; Robert S Gillespie, Stephan Kemp. <http://emedicine.medscape.com/article/923538-overview#a0156>
12. Wolfsdorf JI. Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr* 132:1, 1998
13. Clayton PT, Eaton S, Aynsley-Green A, Edginton M, Hussain K, Krywawych S, Datta V, Malingre HE, Berger R, van den Berg IE: Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of beta-oxidation in insulin secretion. *J Clin Invest.* 2001, 108: 457-465
14. Zdravković S. Dragan: Klinička pedijatrijska endokrinologija XIV poglavlje: metabolizam ugljenih hidrata I hipoglikemija, str. 481-514, 2000 god
15. Cryer PE. Glucosae homeostasis. In: Wilson JD, Fostrer DW, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, Philadelphia: saunders, 1992:1223
16. Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal hypoglycemia, Part II: Pathophysiology and therapy. *Clin Pediatr* 1998;37:11-16.
17. Arvind Sood, Neelam Grover, Roshan Sharma; Biochemical abnormalities in neonatal seizures; *The Indian Journal of Pediatrics*, volume 70, 2003, 221-224,
18. Marković-Jovanović Snežana, Perić M., Odalović D., Jovanović A. Vrednosti magnezijuma, cinka i hroma u gojazne dece I njihova povezanost sa distribucijom potkožnog masnog tkiva I sekrecijom insulin, *Praxis medica*, 2012; 40 (1-2) 11-16)
19. Gold AE, Deary IJ, Frier, BM. Recurrent severe hypoglycemia and cognitive function in type 1 diabetes. *Diabetic Med* 1993;10: 503-508.
20. Jean-Baptiste Arnoux, Virginie Verkarre, et.al Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2011, 6:63
21. Hardy O, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR, Scheuermann JS, Ernst LM, Freifelder R, Zhuang H, MacMullen C, Becker S, Adzick NS, Divgi C, Alavi A, Stanley CA: Accuracy of [¹⁸F]Fluorodopa Positron Emission Tomography for Diagnosis and Localizing Focal Congenital Hyperinsulinism. *J Clin Endo Metab.* 2008 92 (12): 4706-4711
22. Huypens P, Ling Z, Pipeleers D, Schuit F. Glucagon receptors on human islet cells contribute to glucose competence on insulin release. *Diabetologia.* 2000;44:1012-1019.
23. Panten U, Burgfeld J, Goerke F, Rennie M, Schwanstecher M, Wallasch A, Zütkler BJ, Lenzen S. Control of insulin secretion by sulfonylureas, meglitinide and diazoxide in relation to their binding to the sulfonylurea receptor in pancreatic islets. *Biochem Pharmacol.* 1989;38(8):1217-1229.
24. Yildizdas D, Erdem S, Küçükosmanoglu O, Yilmaz M, Yüksel B: Pulmonary hypertension, heart failure and neutropenia due to diazoxide therapy. *Adv Ther.* 2008, 25 (5): 515-519.
25. de Lonlay-Debeney P, Poggi-Travert F, Fournet JC, Sempoux C, Vici CD, Brunelle F, Touati G, Rahier J, Junien C, Nihoul-Fékété C, Robert JJ, Saudubray JM: Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med.* 1999, 556-568
26. Touati G, Poggi-Travert F, Ogier de Baulny H, Rahier J, Brunelle F, Nihoul-Fekete C, Czernichow P, Saudubray JM: Long-term treatment of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy with diazoxide: a retrospective review of 77 cases and analysis of efficacy-predicting criteria. *Eur J Pediatr.* 1998, 157: 628-633.
27. Santosh Yadav1 , Prashant Nigwekar., *International Journal of Medical Research & Health Sciences.*, Volume 2 Issue 4, 2013
28. Senior BSadeghi-Nejad A., hypoglycaemia; A pathiphysiologic approach. *Acta Paeditr. Scand* 352 (Suppl):1, 1989
29. Jovanovic A, Markovic-Jovanovic S, Peric V, Stolic R: Distinctive Characteristics and Specific Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients with Acute Myocardial Infarction, Stroke and Renal Failure. In Escher A, Li A: *Type 1 Diabetes.* In *Te-chOpen.* Ch12:313-326
30. Leena Priyambada et al. *Indian Journal of Emergency Pediatrics.* (Idiopathic) Ketotic hypoglycemia in children, October-December 2009; Vol. 1 No. 2
31. Behraman Richard, Kliegman Robert, Jenson Hal., *Udžbenik Pedijatrije, Poremećaj metabolizma ugljenih hidrata*, 2008, 505-517

32. Kochar IS, Hussain K. From hyperinsulinaemic hypoglycaemia to ketotic hypoglycaemia: the range of glucose abnormalities in patients born with intrauterine growth retardation. *Eur J Pediatr* 2007;166(10):1003-7.
33. Jovanovic A, Stolic R, Markovic-Jovanovic S, Rasic D, Peric V. Stroke and diabetic ketoacidosis - some diagnostic and therapeutic considerations. *Vascular Health and Risk Management*, 2014;10. p201-204
34. Snežana Marković-Jovanović. Type I Diabetes, edit by Alan eshler and Alice Li in *Nutritional Management in Type I Diabetes Mellitus*, 2013, 469-489).
35. Stanley C.A. (2006) in Miriam Ciljakova, Milos Jesenak, Miroslava Brndiarova and Peter Banovcin *Management Approach to Hypoglycemia; Diabetes - Damages and Treatments*, 2011; 2007-23
36. Langdon D. et al. in Sperling M., *Pediatric Endocrinology*, Chapter 11, Hypoglycemia in the infant and child, 442 -450.

ENGLISH

HIPERINSULINEMIA AND KETOTIC HYPOGLYCEMIA AS THE MOST COMMON FORMS OF HYPOGLYCEMIC STATES IN CHILDHOOD

Marković-Jovanović Snežana 1, Jovanović Aleksandar 2, Odalović Dragica 1, Mitić Jadranka 1, Nikčević Vanja 3, Perić Vladan 2
 1 Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica
 2 Health Center Pristina, Gracanica

SUMMARY

Hypoglycemia is defined as plasma glucose level sufficiently low to result in neurological damage. In the new-born age, the incidence of hypoglycemia ranges from 0.4-11.4%. Etiologically, low levels of plasma glucose can result from the hormonal or metabolic disorders; high doses of insulin, drug poisoning, liver disease or systemic disorders. The most common cause of severe and permanent hypoglycemia in the neonatal age group is congenital hyperinsulinism - the result of pancreatic cells hyperplasia and/or adenoma. Between two and five years of age, the most common form of hypoglycemic state is ketotic hypoglycemia of childhood, caused by limited amount of substrate. Diagnostic criteria include biochemical confirmation of low of glucose and/or high insulin levels, blood hormone testing (epinephrine, cortisol, growth hormone, glucagon levels), as well as metabolic screening for gluconeogenesis, glycolysis, and lipolysis disorders and disarrangements of fatty acid oxidation. Therapy is directed towards the substrate supplementation and the application of medications and fuels aiming at rapid attainment of normoglycemia (fruit juices, parenterally applied glucose and dextrose, glucagone, corticosteroid therapy); diazoxide and somatostatin therapy is indicated for patients with hyperinsulinemia.

Key words: hypoglycemia, hiperinsulinemia, ketotic hypoglycemia, convulsions

CONCENTRATIONS OF SODIUM 3 α , 7 α -DIHYDROXY-12-OXO 5 β CHOLANATE IN BIOLOGICAL MATERIAL AFTER ITS INTRAVENOUS AND INTRANASAL APPLICATION

AUTHORS

Snežana Stević 1, Momir Mikov 2, Zorica Stanojević-Ristić 1, Julijana Rašić 1, Leonida Vitković 3

1 Institute for Pharmacology&Toxicology, Medical Faculty Priština- Kosovska Mitrovica, Serbia

2 Department of Pharmacology, Toxicology&Clinical Pharmacology, Medical Faculty Novi Sad, Serbia

3 Institute for Histolog&Embryology, Medical Faculty Priština- Kosovska Mitrovica, Serbia

CORRESPONDENT

SNEŽANA STEVIĆ

1Institute for
Pharmacology&Toxicology, Medical
Faculty Priština- Kosovska
Mitrovica, Serbia

✉ s.hadzistevic@med.pr.ac.rs

SUMMARY

Newly synthesized derivative of bile acid, sodium salt of 3 α , 7 α -dihydroxy-12-oxo 5 β cholanic acid (monoketo-cholanate) expressed a good characteristic as intranasal transport enhancer of xenobiotics. The aim of our study was to explore if it has an influence on bile metabolism and to measure its concentration in blood and bile after intravenous and intranasal administration.

The experiment was performed in vivo on adult male Wistar rats. The determination of monoketocholanate (MKCh) in rats blood and bile, was carried out by high-performance liquid chromatography (HPLC), on an HP ODS2 column, using methanol/acetonitrile/acetate buffer as mobile phase. Absorbances were measured at 210 nm. Blood samples were taken from the prepared right axillary artery in 0, 1, 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120 and 180 minutes from the beginning of the experiment. Bile was collected in a half an hour intervals, during the three hour period. The results showed that MKCh changed the amount of excreted bile depending on the way of application. Intranasal application increased the bile volume and the MKCh concentration, both in blood and bile compared to the intravenous application ($p < 0.05$).

Distribution of MKCh through animal organism depends on the way of application of the substance, which probably determines its characterisation as the transport promotor of applied xenobiotics. HPLC has proved as a relatively simple, fast and effective method for the determination of synthetic bile acid, MKCh in these biological materials.

key words: bile acids and salts, HPLC method, intranasal and intravenous administration, rats

INTRODUCTION

Bile acids and their salts have found many applications in medicine, agriculture and pharmacy [1, 2, 3]. They are very attractive for substance transport researches, according to their chemical properties and detergent-like action [4]. Some scientists have reported that bile acids can be used in the monitoring of the phylogenetic origin of vertebrates [5]. As far as chemical structure is concerned, keto (oxo) derivatives of natural bile acids have been detected as metabolites, named "tertiary bile acids". As is known, the hydroxy derivative of cholanoic acid is found only in human bile and some amounts of cholanoic acid metabolite is found only in human feces [6]. The main intermediates in the process of reduction of cholic to chenodeoxycholic acid are 3 α ,7 α -dihydroxy-12-keto-5 β cholanoic acid and its esters [7]. Monoketocholanate, its sodium salt, has been synthesized from 3 α ,7 α -trihydroxy-12-keto-5 β cholanoic acid

[8]. This salt appeared to be an effective promoter of intranasal resorption of insulin [9, 10, 11], as well as salicylates or morphine transport through the brain endothelial cells [12, 13].

The aim of this work was to examine the possible influence of MKCh on bile secretion by measuring the amount of excreted bile. Another challenge was to determine, for the first time, the MKCh concentration in blood and bile, after intravenous and intranasal applications of MKCh in experimental rats.

STUDY OBJECTIVE

The aim of this work was to examine the possible influence of MKCh on bile secretion by measuring the amount of excreted bile. Another challenge was to determine, for the first time, the MKCh concentration in

blood and bile, after intravenous and intranasal applications of MKCh in experimental rats.

MATERIAL AND METHODS

Experiments were carried out *in vivo* on white Wistar male rats (body weight 200-300 g) in three hour time interval. The animals had free access to water and food (with a 12-hour succession of light and dark periods), and then starved for eight hours prior to the experiment. Experiment described in study, complied with ethical principles according to standards of Good Laboratory Practice.

The doses of administered substances were calculated on the basis of animal's body weight.

MKCh was used in the form of its sodium salt (cholanate), which was synthesized in the Department of Chemistry, Faculty of Sciences Novi Sad. Substance was applied intravenously or intranasally to experimental animals, in the dose of 4 mg/kg b.w. Concentrations of MKCh were measured on a Hewlett-Packard 1090, Series II HPLC instrument, using an HP ODS2 (10 cm·2.1 mm) 5 μ m column, with methanol/acetonitrile/buffer (pH 7.4) as mobile phase, and a flow rate of 1.0 mL/min.

Experimental groups

Animals were divided into the following groups:

- Control groups - animals received intravenously or intranasally physiological solution and blood was taken after that. Blood samples were taken from the prepared right axillary artery in 0, 1, 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120 and in 180 minutes from the beginning of experiment;

- Test groups - animals received 4 mg/kg b.w. of MKCh intravenously (MKCh-iv) or intranasally (MKCh-in) and MKCh concentration was measured in blood at ten time points

- Control groups - animals received physiological solution intravenously or intranasally and bile was collected after that in six time intervals (0-30 min, 31-60 min, 61-90 min, 91-120 min, 121-150 min and 151-180 min);

- Test groups received 4 mg/kg b.w. of MKCh intravenously (MKCh-iv) or intranasally (MKCh-in) and bile was measured in six time intervals

Methods

Rats were previously anesthetized by intraperitoneally injected urethane (0.75 mg/kg b.w.)

MKCh solution was applied to rats through the prepared left jugular vein (2.0 mL/kg) or intranasally (0.2 mL/kg). A blood volume of 0.15 mL, was taken with a micropipette, then centrifuged and prepared for the high-performance liquid chromatography (HPLC) experiment, following the procedure developed in the course of this work. The MKCh kinetics in rat's blood after applying it intranasally through the left nostril, was monitored by collecting blood at the determined time intervals.

Bile concentrations of MKCh in the course of time were measured in bile, also after the intravenous (iv) and intranasal (in) application. Cannula for bile collecting was inserted to the immobilized ductus choledochus. Then, MKCh solution was injected intravenously or intranasally during 10 s. The excreted bile was collected in

30-min intervals for 180 min. After measuring a total amount of collected bile, 20 μ L of the liquid were taken and prepared for the further biochemical analysis, with 40 μ L of acetonitrile.

MKCh absorbances were measured on HPLC at 210 nm. Separation of MKCh in the animal bile lasted 15 min. Quantification was carried out by a computerized procedure of measuring the area under the peak and their comparison with MKCh standards of different concentrations.

Statistical analysis

The data analysis included mean values with standard deviations, Area under the curve (AUC) of MKCh in blood and bile, percentages (%) of excreted MKCh in biological materials. All data were analyzed by the Student's T-test, Analysis of variance (ANOVA) and the probabilities of less than 5% were considered statistically significant.

RESULTS

The very first chromatographic records of monocholocate in blood is presented in figure 1 and its presence in bile is given in figure 2.

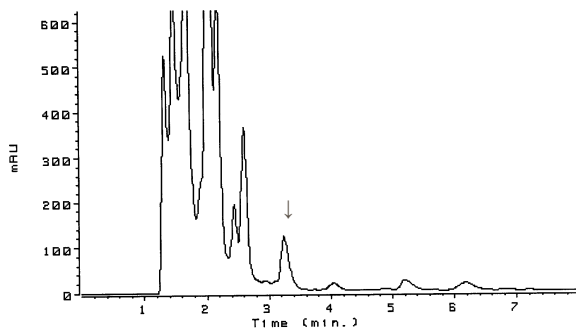
The results obtained by measuring the volumes of secreted bile in control and treated groups in the course of three hours are presented in the Graf 1.

In the case of intravenous application, the bile volume was reduced by 50% already in the 60th minute ($p < 0.01$), and it was significantly lower in all time intervals, according to initial time ($p < 0.05$). Compared to controls volume of excreted bile was also much lower, but significantly only in the last measured period ($p < 0.05$). On the other hand, the intranasal application of MKCh resulted in an increased bile volume, according to controls and iv application. It was statistically significant beginning from the 60th to 120th minute and in the last measured period ($p < 0.05$) compared to i.v. administration, but not compared to controls. Also, the value of AUC bile volume for MKChin was higher than AUC of MKChiv in three hours observing time ($p = 0.05$).

The results of measuring time changes of MKCh concentration in blood samples are presented in Graph 2.

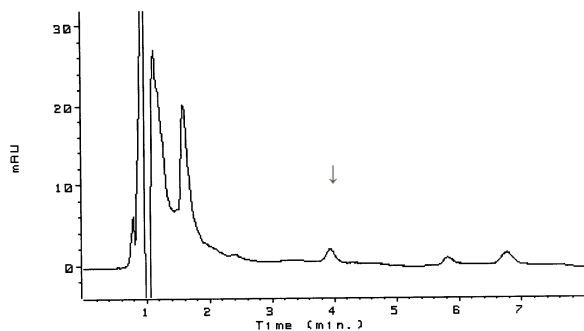
As can be seen, there was a statistically very significant difference in MKCh concentration after its intravenous and intranasal application. In the first 10 min, the MKCh-iv concentration was much higher ($p < 0.001$), whereas in the 120th min the MKCh-in concentration exceeded the MKCh-iv value ($p < 0.01$). The overall amount of excreted MKCh-iv was 248.61 μ g and it was significantly higher ($p < 0.01$) compared to the excreted concentration of MKCh-in (70.58 μ g). However, by comparing the area under the curve (AUC), it can be seen that the difference was not statistically significant (Table 1).

Maximal MKCh concentration in bile was measured in all treated animals in first 30 min, (Graph 3).



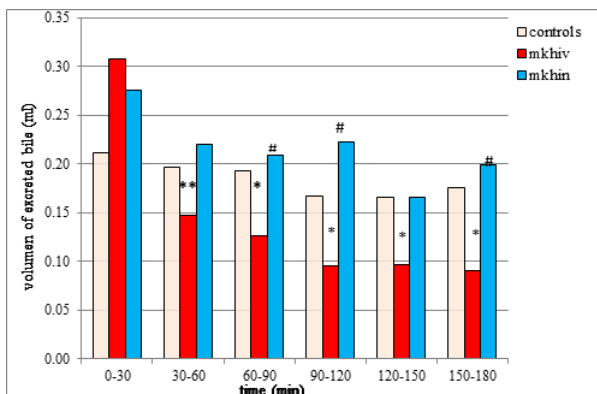
Bile sample after IV applying of 4mg/kg MKCh

Figure 1. Chromatographic peaks of MKCh in blood after intranasal administration of 4 mg/kg of MKCh



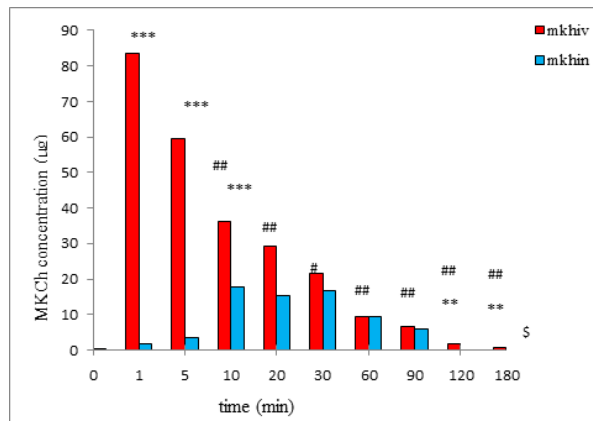
Blood sample after IN applying of 4 mg/kg MKCh

Figure 2. Chromatographic peaks of MKCh in bile after intravenous administration of 4 mg/kg of MKCh



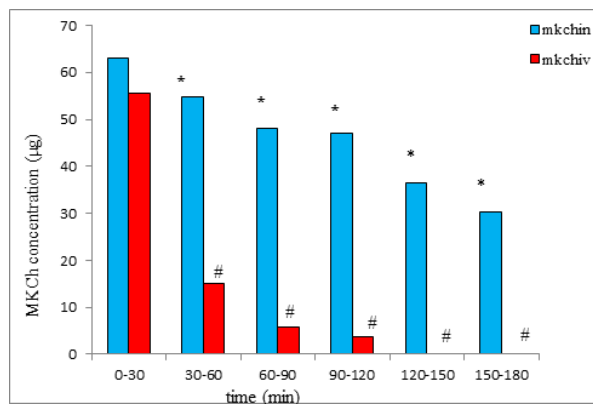
statistical significance (iv/in): $p < 0.05$ (#)
t-test/0-30 min): $p < 0.05$ (*); $p < 0.01$ (**)

Graf 1. Volumes of excreted bile after intravenous (MKChiv) and intranasal (MKChin) application of MKCh



Statistical significance (MKChiv/MKChin): $p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**), $p < 0.001$ (***)
Student T test/1min (MKChiv): $p < 0.05$ (#), $p < 0.01$ (##), $p < 0.001$ (###)
Student T test/1min (MKChin): $p < 0.05$ (\$)

Graph 2. Time changes of MKCh concentration in rats serum after intravenous ((MKChiv)) and intranasal (MKChin) application



Statistical significance of differences:
Student T-test (0-30 min): $p < 0,05$ (#)
significance (iv:in): $p < 0,05$ (*)

Graph 3. Time changes of MKCh concentration in rat bile after intravenous (MKChiv) and intranasal application

After 60 min, the MKCh-iv value dropped almost quadruple ($p < 0.05$) and continued to fall until the end of the experiment. The presence of MKCh was not registered after 120th min. Compared to the initial period (0-30 min), it was determined a strong decrease of MKCh-iv ($p < 0.05$), which was not in the case of intranasal application of MKCh. The MKCh-in concentration in rats' bile were higher than the MKCh-iv ones, in all measuring intervals and, except in the first and the last half an hour, it was statistically significant ($p < 0.05$). Compared to the first collected period, MKCh-in concentration was, also, significantly higher in all time intervals, ($p < 0.05$). Statistical significance between AUC of MKChiv and MKChin was noted ($p < 0.05$) and presented in table 1.

There was no statistically significant difference between the groups in respect of the overall amount of applied substance (Table 2), nor were differences in the animal body weights (not presented). There is an evident difference ($p < 0.05$) in the amount of excreted bile after intravenous compared to collected bile after intranasal

Table 1. MKCh concentration after intravenous and intranasal administration of 4 mg / kg MKCh expressed as AUC in blood and bile within the 3 hours interval

Area under the curve	Area under the curve in rat serum		Area under the curve in rat bile	
	AUCiv ($\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$)	AUCin ($\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$)	AUCiv ($\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$)	AUCin ($\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$)
$\bar{x}\pm\text{SD}$	34.29 \pm 8.53	26.09 \pm 19.94	26.19 \pm 21.09	116.47 \pm 65.94
Student T test (AUCiv/AUCin)	p=0.47; p>0.05		p=0.017; p<0.05	

Table 2. Total amount of MKCh (%) secreted in bile after intravenous (MKChiv) and intranasal (MKChin) administration within 3 hours

	Total amount of MKCh applied to g) animals (Total amount of MKCh excreted g) in bile (% of MKCh in excreted bile
MKChiv	916 \pm 238.95	80.18 \pm 56.96	8.30 \pm 4.09
MKChin	902 \pm 67.4	279.62 \pm 150.88*	31.0 \pm 15.81*
Student T-test mkchiv:mkchin	p = 0.89 p>0,05	p = 0.022 p<0,05 (*)	p = 0.014 p<0,05 (*)

application of MKCh. Thus, the percent of the excreted MKCh after the intranasal application (30.05%) was more than a 3.5 times higher than the percent of the substance excreted after the intravenous application (8.3%).

Bile acids may increase the solubility of slightly soluble drugs [13]. It might be of importance in view of the fact that bile acid derivatives have already been used for the treatment of various diseases and enhanced transport through biological barriers [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19]. Knowing the kinetics of these synthetic derivatives can help in finding simple methods in the application of drugs. This could provide an efficient mode for future bile acid research and, at the same time, the medical praxis in prevention and therapy.

DISCUSSION

Nasal epithelium acts as a barrier for high molecular compounds such as desmopressin, insulin, human growth hormone, etc [14, 15]. On the other way, the intranasal route has been already known as noninvasive way of drug administration for systemic therapy [16]. Earlier studies confirmed the benefits associated with bile salts characteristics to promote drug transport through intranasal routes [17, 18]. Monoketocholanate (MKCh) was synthesized by selective oxidation of cholic acid in several steps, in aim to obtain the sodium salt of 3 α , 7 α - dihydroxy-12 - oxo- 5 β cholanic acid [8]. MKCh, investigated towards its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, was applied through the intravenous and intranasal route to experimental rats. The bile volume, expressed as area under the curve of total amount of excreted bile in observed period of three hours, had no statistical difference compared to controls for both ways of application (p>0.05). According to that result, we assumed that MKCh bioavailability is good for the intranasal administration.

However, it is not clear yet what is the reason of enhancing in bile secretion caused by intranasal application of MKCh. Compared to the first collected period, it was significantly higher in all time intervals. It also remains unclear what could be the possible pathways of distribution and metabolism of MKCh after its intranasal application, which yielded so high MKCh's concentration in the bile. We did not measure the concentration of MKCh in other biological material (feces for example),

that could be eventually explained the route of MKCh kinetics. One of the possible answers could be the interactions of the MKCh with the physiological environment based on its chemical properties (MKCh is the hydrophilic bile salt). Obviously, the organism reacted to additional amount of bile acid and MKCh distribution took place via penetration to other compartments.

Bile acid derivatives have already been used for the treatment of various diseases and enhanced transport through biological barriers due to their physicochemical properties. They can influence on membrane fluidity, mucus viscosity or on enzyme limitation. They can inhibit the enzymatic activity in the membrane and thus improve the bioavailability of drugs. One of the important mechanisms for improving nasal bioavailability lies in their ability to open the tight junction of nasal epithelium [24, 25, 26, 27].

There is an evidence that MKCh can promote the absorption of many substances [9-12, 28, 29, 30]. MKCh can affect membrane fluidity and improve passive diffusion. Also, MKCh is less toxic than other bile salts [31]. Critical micelle concentrations (CMC) is one of the factors responsible for cytotoxic effects. Essentially, more hydrophobic bile salts cause hemolysis below their CMC [32, 33, 34]. Hydrophilic ones can cause hemolysis above their CMC. MKCh is supposed to induce hemolysis at a concentration higher than its CMC, due to position of keto group [30, 31]. So, it can be another benefit of using this bile acid derivative in promoting drug penetration through the nasal route.

Chemical transformations of bile acids and determination in biological materials have challenged researchers to pay attention on their biosynthesis or develop various analytical methods [19, 20, 21, 22, 23]. The HPLC method is quite simple and punctilious. It does not require too much time for sample preparation. HPLC is a very convenient for qualitative identification and precise quantitative determination of this originally synthesized bile acid in biological materials. As relatively inexpensive method, it might be commonly used for the determination of other novel synthetic bile acids and contribute to future research of bile acids.

CONCLUSION

Summary, knowledge of the kinetics of this and other synthetic derivatives can help in finding simpler methods in the application of physiologically active de-

rivatives, which may have a medical application. This could provide an effective way of investigating bile acids as well as their medical use in prevention and therapy. In addition, since intranasally given monoketocholate has greatly influenced the volume of the bile, it could be the basis for exploring potentially new cholagogues.

ACKNOWLEDGEMENT

We would like to thank prof. dr Ksenija Kuhajda and prof. dr Stevan Kevresan, Faculty of Natural Science, who kindly provided the synthesized substances for the experiment.

No specific funding was received for this study

Competing interests: none to declare.

This paper is the part of dissertation

REFERENCES

- Zimber A, Gespach C. Bile acids and derivatives, their nuclear receptors fxr, pxx and ligands: role in health and disease and their therapeutic potential. *Anti-Cancer Agent Med Chem* 2008; 8: 540-63.
- Cabezas G R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial. *Rev Clin Esp* 2004;204:632-5.
- Hirai S, Yashiki T, Mima H. Mechanisms for the enhancement of the nasal absorption of insulin by surfactants. *Int J Pharm* 1981; 9:173-184
- Cravotto G, Boffa L, Turello M, Parenti M, Barge A. Chemical modifications of bile acids under high-intensity ultrasound or microwave irradiation. *Steroids* 2005; 70: 77-83.
- Russel D W. The enzymes, regulation and genetics of bile acid biosynthesis. *Ann Rev Biochem* 2003;72:137-74
- Marion J. Sheltawy; M. S. Losowsky. Determination of faecal bile acids by an enzymic method. *Clinica Chimica Acta*, 1973; 64(2): 127-132
- H Sobotka, and E Bloch. *The Steroids. Annual Review of Biochemistry* 1943 12:1, 45-80
- Kuhajda K, Kantrač J, Mikov M, ur. Biosinteza žučnih kiselina u jetri sisara. *Žučne kiseline, određivanje, hemijske transformacije, farmakološko dejstvo*. Novi Sad; Ortomedics 1999;
- Stević S, Stajić D, Stanojević Z, Bukumirić Z, Mikov M, Kuhajda K, Kevrešan S. Intranasal application of bile acids and insulin can affect blood glucose levels in rats. *Medicina danas* 2009; 8(1-3): 87-91
- Mikov M, Boni NS, Al-Salami H, Kuhajda K, Kevresan S, Golocorbin-Kon S, Fawcett JP. Bioavailability and hypoglycemic activity of the semisynthetic bile acid salt, sodium 3alpha, 7alpha-dihydroxy-12-oxo-5beta-cholanate, in healthy and diabetic rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2007; 32(1): 7-12
- Mikov M, Fawcett JP, Kuhajda K, et al. Pharmacology of bile acids and their derivatives: Absorption promoters and therapeutic agents. *Eur J Drug Metabol Pharmacokinet* 2006;31:237-251
- Baščarević S, Vasović V, Mikov M, Kuhajda K, Kevrešan S. Salicylates transport into the rat brain under the influence of monoketocholic acid. *Exp. Toxicol. Pathol.* 1998;59(2):91
- Chein YW, Su KS, Chang SF. *Nasal systemic drug delivery*. 2nd ed. New York: Dekker; 1989. p. 26.
- Kissel T, Werner U. Nasal delivery of peptides: an in vitro cell culture model for the investigation of transport and metabolism in human nasal epithelium. *J Control Rel* 1998;53:195-203.
- Ken-Ishi H, Hiroyuki K, Hideshi N, Kenji S, Yasunori M. Evaluation of enhancers to increase nasal absorption using chamber technique. *Biol Pharm Bull* 1994; 17(2): 316-22
- Costantino HR, Illum L, Brandt G, Johnson PH, Quay SC. Intranasal delivery: Physicochemical and therapeutic aspects. *Int. J. Pharm.* 2007; 337:1-24.
- Y.W. Chien. *Transnasal Systemic Medications*. 1st ed. New York: Elsevier Science Publishing Co. Inc; 1985. p. 100-6
- Talegonkar S, Mishra PR. Intranasal delivery: An approach to by pass the blood brain barrier. *Ind J Pharmacol* 2004;36:140-7.
- Meaney CM, O'Driscoll. CMA Comparison of the permeation enhancement potential of simple bile salt and mixed bile salt: fatty acid micellar systems using the CaCo-2 cell culture model. *Int J Pharm* 2000;207:21-30
- Mañkka A, Murtomañki L, Urtti A, et al. Drug permeation in biomembranes: in vitro and in silico prediction and influence of physicochemical properties. *Eur J Pharm Sci* 2004;23:13-47.
- Coca E, Ribas B, Trigueros G. A method for quick determination of bile acids in bile of patients with biliary lithiasis. *J Liquid Chromatogr* 1994; 17: 1349-63

22. Jones ML, Chen H, Ouyang W, Metz T, Prakash S. Method for bile acid determination by high performance liquid chromatography. *J Med Sci* 2003; 23 (5): 277-80
23. Kuhajda K, Kandrac J, Kevresan S, Mikov M, Fawcett JP. Structure and origin of bile acids: An overview. In: Mikov M, Fawcett JP, editors. *Chemistry, Biosynthesis, Analysis, Chemical and Metabolic Transformations and Pharmacology*. Geneva: Mediset-Publishers; 2007. p. 17-31
24. Gordon GS, Moses AC, Silver RD, Flier JS, Carey MC. Nasal absorption of insulin: Enhancement by hydrophobic bile salts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 7419-23
25. Mithani SD, Bakatselou V, TenHoor CN, et al. Estimation of the increase in solubility of drugs as a function of bile salt concentration. *Pharm Res* 1996;13:163-7.
26. Kushwaha KS, Keshari RK, Rai AK, Advances in nasal trans-mucosal drug delivery, *JAPS* 2011;01 (07): 21-28.
27. Liu X, Testa B, Fahr A. Lipophilicity and its relationship with passive drug permeation. *Pharm Res* 2011;28:962-77.
28. Yang, L, Zhang H, Fawcett JP, Mikov M, Tucker I G. Effect of bile salts on the transport of morphine-6-glucuronide in rat brain endothelial cells. *J Pharm Sci* 2011; 100: 1516-24. doi: 10.1002/jps.22390
29. Al-Salami H, Butt G, Tucker I, et al. Influence of the semisynthetic bile acid MKC on the ileal permeation of gliclazide in healthy and diabetic rats. *Pharmacol Rep* 2008;60:532-41.
30. Yang L, Zhang H, Mikov M, and Tucker IG. Physicochemical and biological characterization of monoketocholic acid, a novel permeability enhancer. *Molecular Pharmaceutics* 2009;6 (2): 448-456 DOI: 10.1021/mp800143w
31. Kuhajda KN, Cvjetičanin SM, Djurendić EA, Sakač MN, Penov Gaši KM, Kojić VV, Bogdanović GM. Synthesis and cytotoxic activity of a series of bile acid derivatives. *Hem Ind* 2009; 63 (4): 313-18
32. Rodriguez CM, Fan G, Wong PY, Kren BT, Steer CJ. A novel role for ursodeoxycholic acid in inhibiting apoptosis by modulating mitochondrial membrane perturbation. *J Clin Invest* 1998; 101(12): 2790-9.
33. Kim ND, Im EO, Choi YH, Yoo YH. Synthetic bile acids: novel mediators of apoptosis. *J Biochem Mol Biol* 2002; 35: 134-41
34. Carubbi, F.; Guicciardi, M. E.; Concaro, M.; Loria, P.; Bertolotti, M.; Carulli, N. Comparative cytotoxic and cytoprotective effects of taurohyodeoxycholic acid (THDCA) and tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) in HepG2 cell line. *Biochim. Biophys. Acta* 2002, 1580, 31-9

SRPSKI

KONCENTRACIJA NA 3 α , 7 α --DIHIDROKSI-12-KETO 5 β HOLANATA U BIOLOŠKOM MATERIJALU POSLE INTRAVENSKE I INTRANAZALNE APLIKACIJE

Snežana Stević 1, Momir Mikov 2, Zorica Stanojević 1, Julijana Rašić 1, Leonida Vitković 3

1 Institut za Farmakologiju sa toksikologijom, Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

2 Zavod za Farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

3 Institut za Histologiju sa embriologijom, Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Novosintetisani derivat žučne kiseline, natrijumova so 3 α , 7 α -dihidroksi 12 - keto 5 β holanske kiseline (monoketoholanat) ispoljio je osobinu da može da poveća transport intranazalno aplikovanih ksenobiotika.

Cilj naše studije bio je da ispitamo da li ova supstanca utiče na metabolizam žuči, kao i da izmerimo njenu koncentraciju u krvi i u žuči posle intravenske i intranazalne aplikacije.

Eksperiment je urađen u uslovima *in vivo*, na odraslim pacovima soja Wistar, muškog pola. Koncentracije monoketoholanata (MKH) u krvi i u žuči eksperimentalnih životinja, određene su metodom tečne hromatografije viske rezolucije (HPLC) na koloni HP ODS2 i pokretnom fazom metanol/acetanitril/acetatni pufer. Ekstinkcije su merene na dužini od 210 nm. Uzorci krvi uzimani su iz preparisane desne pazušne arterije u 0, 1, 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120 i u 180 minutu od početka eksperimenta. Žuč je sakupljana u polusatnim intervalima u trajanju od tri sata. Rezultati su pokazali da je MKH uticala na količinu izlučene žuči u zavisnosti od načina aplikacije. Intranazalna aplikacija smanjila je volumen žuči, kao i koncentraciju MKH u krvi i u žuči u odnosu na kontrolu. Kod intranazalnog davanja MKH, povećana je količina izlučene žuči i izmerena statistički značajno viša koncentracija monoketoholanata ($p < 0,05$).

MKH se različito distribuira u organizmu u zavisnosti od načina na koji se aplikuje, što verovatno i određuje njene osobine kao promotora transporta aplikovanih ksenobiotika. HPLC metod se pokazao kao relativno jednostavan, brz i efikasan metod za određivanje MKH u ovom biološkom materijalu.

ključne reči: žučne kiseline i soli, HPLC metod, intravenska i intranazalna aplikacija, pacovi

U broju 46 (3/4) za 2017 godinu, tehničkom greškom, prilikom obrade teksta štampan je rad PROBLEMI KOJI PRATE TERAPIJU HRONIČNE HIPERURIKEMIJE U REPUBLICI SRBIJI autora Miloš N Milosavljević, Milica N Milosavljević, koji je već štampan u broju 45 (3/4) za 2016. godinu. Zato se isti rad povlači iz broja 3,4 volume 46, 2017 godine. Izvinjavamo se autorima na nastaloj grešci i zahvaljujemo na saradnji.

UPUTSTVO AUTORIMA

OPŠTA UPUTSTVA

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

PRVA STRANICA

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

POSEBNA STRANICA

Kratak sadržaj (100-250 reči)

Originalan rad:

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

Prikaz bolesnika:

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

Ostali tipovi radova:

- nema segmenata

TEKST RADA

Originalan rad (do 5.000 reči):

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

Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):

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

Pregled literature, saopštenje, rad iz istorije medicine, rad za "Jezik medicine"

(do 5.000 reči):

- Uvod
- Odgovarajući podnaslovi
- Zaključak
- (Zahvalnica)
- Literatura (Vankuverski stil, pet autocitata)

POSEBNA STRANICA

- Naslov rada na engleskom
- Puna imena i prezimena autora
- Zvaničan naziv ustanova na engleskom, mesto, država

POSEBNA STRANICA

Summary (100-250 words)

Original article:

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

Case report:

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

Articles for other columns:

- nema segmenata

PRILOZI

Tabele (Word):

- Tabela 1. (srpski)
- Table 1. (English)

Grafikoni (Excel, link u Word):

- Grafikon 1. (srpski)
- Graph 1. (English)

Slike (original, skenirano)

- Slika 1. (srpski)
- Figure 1 (English)

Sheme (CorelDraw ili Adobe Illustrator)

- Shema 1. (srpski)
- Scheme 1. (English)

OSTALO

- skraćenice u latinici podvući
- decimalni brojevi u srpskom tekstu sa zarezom, u engleskom i priložima sa tačkom
- jedinice SI

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

Koristiti kratke i jasne rečenice. Prevod pojmova iz strane literature treba da bude u duhu srpskog jezika. Sve strane reči ili sintagme za koje postoji odgovarajuće ime u našem jeziku zameniti tim nazivom. Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u oblim zagradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova i brojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr. ^{99}Tc , IL-6, O₂, B₁₂, CD8).

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

Rukopis rada dostaviti odštampan jednostrano na beloj hartiji formata A4 u tri primerka. S obzirom na to da se rad kuca latinicom, a članak u časopisu štampa ćirilicom, važno je da se u jednom primerku rukopisa koji se predaje za štampu crvenom olovkom podvuku reči (frazе, nazivi, skraćenice itd.) koje će ostati u latinici (npr. jedinice mera, nazivi lekova, hemijske formule, skraćenice koje potiču od stranih izraza i slično).

Klinička istraživanja. Klinička istraživanja se definišu kao istraživanja koja se odnose na ispitanike obuhvaćene jednom zdravstvenom intervencijom ili više njih, radi ispitivanja uticaja na zdravstveni ishod. Registarski broj istraživanja treba da se navede u poslednjem redu Kratkog sadržaja.

Etička saglasnost. Rukopisi o humanim medicinskim istraživanjima ili istorijama bolesti pacijenata treba da sadrže izjavu u vidu pisanog pristanka ispitivanih osoba u skladu s Helsinškom deklaracijom, odobrenje lokalnog etičkog odbora da se istraživanje može izvesti i da je ono u skladu s pravnim standardima. Eksperimentalna istraživanja na humanom materijalu i ispitivanja vršena na životinjama treba da sadrže izjavu etičkog odbora institucije i treba da su u saglasnosti s lokalnim pravnim standardima.

Izjava o sukobu interesa. Uz rukopis se prilaže izjava svih autora kojom se izjašnjavaju o svakom mogućem interesu ili izjava da nemaju sukob interesa. Za dodatne informacije o različitim vrstama sukoba interesa videti na internet stranici Svetskog udruženja urednika medicinskih časopisa (*World Association of Medical Editors - WAME*; <http://www.wame.org>) pod "Politika izjave o sukobu interesa".

Autorstvo. Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da je učestvovao dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za celokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Autorstvo se zasniva samo na: bitnom doprinosu koncepciji rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata; planiranju rukopisa ili njegovoj kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja; u završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje.

Autori treba da prilože opis doprinosa u rukopisu za svakog koautora pojedinačno. Finansiranje, sakupljanje podataka ili generalno nadgledanje istraživačke grupe sami po sebi ne mogu opravdati autorstvo. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u zahvalnici s opisom njihovog rada, naravno, uz pisani pristanak.

Naslovna strana. Na posebnoj, prvoj stranici rukopisa treba navesti sledeće: naslov rada bez skraćenica; puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima; zvaničan naziv ustanova u kojima autori rade, mesto i državu (redosledom koji odgovara indeksiranim brojevima autora); na dnu stranice navesti

ime i prezime, adresu za kontakt, broj telefona, faksa i *e-mail* adresu autora zaduženog za korespondenciju.

Kratak sadržaj. Uz originalni rad, saopštenje, pregled literature, prikaz bolesnika, rad iz istorije medicine, rad za rubriku "Jezik medicine" i rad za praksu, na posebnoj stranici treba priložiti kratak sadržaj rada obima 100-250 reči. Za originale radove kratak sadržaj treba da ima sledeću strukturu: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Zaključak; svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti. Za prikaze bolesnika kratak sadržaj treba da ima sledeće: Uvod, Prikaz bolesnika, Zaključak; segmente takođe pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Za ostale tipove radova kratak sadržaj nema posebnu strukturu.

Ključne reči. U Ključnim rečima ne treba da se ponavljaju reči iz naslova, a treba da budu relevantne ili opisne. Ispod kratkog sadržaja navesti ključne reči (od tri do šest). U izboru ključnih reči koristiti *Medical Subject Headings - MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

Prevod na engleski jezik. Na posebnoj stranici priložiti naslov rada na engleskom jeziku, puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima, zvaničan naziv ustanova na engleskom jeziku, mesto i državu. Na sledećoj posebnoj stranici priložiti sažetak na engleskom jeziku (*Summary*) sa ključnim rečima (*Keywords*), i to za radove u kojima je obavezan kratak sadržaj na srpskom jeziku, koji treba da ima 100-250 reči. Za originalne radove (*Original articles*) sažetak na engleskom treba da ima sledeću strukturu: *Introduction, Objective, Methods, Results, Conclusion*; svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Za prikaze bolesnika (*Case reports*) sažetak na engleskom treba da sadrži sledeće: *Introduction, Case outline, Conclusion*; segmente takođe pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Prevesti nazive tabela, grafikona, slika, shema, celokupni srpski tekst u njima i legendu.

Treba se pridržavati jezičkog standarda *BritishEnglish*. Radovi koji se u celini dostave na engleskom jeziku imaju prioritet u objavljivanju.

Struktura rada. Svi podnaslovi se pišu velikim slovima i boldovano. Originalni rad treba da ima sledeće podnaslove: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura. Pregled literature čine: Uvod, odgovarajući podnaslovi, Zaključak, Literatura. Autor preglednog rada mora da navede bar pet autocitata (reference u kojima je bio prvi autor ili koautor rada) radova publikovanih u časopisima sa recenzijom. Koautori, ukoliko ih ima, moraju da navedu bar jedan autocitat radova takođe publikovanih u časopisima sa recenzijom. Prikaz bolesnika čine: Uvod, Prikaz bolesnika, Diskusija, Literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika ili inicijale, brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama. Prikazi bolesnika ne smeju imati više od sedam autora.

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

Decimalni brojevi. U tekstu rada na srpskom decimalne brojeve pisati sa zarezom, a u tekstu na engleskom, u tabelama, na grafikonima i drugim priložima, budući da se i u njima navodi i prevod na engleskom jeziku, decimalne brojeve pisati sa tačkom (npr. u tekstu će biti 12,5±3,8, a u tabeli 12.5±3.8). Kad god je to moguće, broj zaokružiti na jednu decimalu.

Jedinice mera. Dužinu, visinu, težinu i zapreminu izražavati u metričkim jedinicama (metar - *m*, kilogram - *kg*, litar - *l*) ili njihovim delovima. Temperaturu izražavati u stepenima Celzijusa ($^{\circ}C$), količinu supstance u molima (*mol*), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (*mm Hg*). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu prema Međunarodnom sistemu jedinica (*SI*).

Obim rukopisa. Celokupni rukopis rada - koji čine naslovna strana, kratak sadržaj, tekst rada, spisak literature, svi prilozi, odnosno potpisi za njih i legenda (tabele, slike, grafikoni, sheme, crteži), naslovna

strana i sažetak na engleskom jeziku - mora iznositi za originalni rad, saopštenje, rad iz istorije medicine i pregled literature do 5.000 reči, a za prikaz bolesnika, rad za praksu, edukativni članak i rad za "Jezik medicine" do 3.000 reči; radovi za ostale rubrike moraju imati do 1.500 reči.

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

Tabele. Svaka tabela treba da bude sama po sebi jasno razumljiva. Naslov treba otkucati iznad tabele, a objašnjenja ispod nje. Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku (*Table*). Tabele raditi isključivo u programu *Word*, kroz meni *Table-Insert-Table*, uz definisanje tačnog broja kolona i redova koji će činiti mrežu tabele. Desnim klikom na mišu - pomoću opcija *Merge Cells* i *Split Cells* - spojati, odnosno deliti ćelije. U jednu tabelu, u okviru iste ćelije, uneti i tekst na srpskom i tekst na engleskom jeziku - nikako ne praviti dve tabele sa dva jezika! Kucati fontom *Times New Roman*, veličinom slova 12 pt, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja teksta. Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele na srpskom i engleskom jeziku. Svaku tabelu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka tabele za rad koji se predaje).

Slike. Slike se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku (*Figure*). Za svaku sliku dostaviti tri primerka ili tri seta u odvojenim kovertama. Primaju se isključivo originalne fotografije (crno-bele ili u boji), na sjajnom (glatkom, a ne mat) papiru, po mogućstvu formata 9×13 cm ili 10×15 cm. Na poleđini svake slike staviti nalepnicu sa rednim brojem slike i strelicom koja označava gornji deo slike. Voditi računa da se fotografije ne oštete na bilo koji način. Slike snimljene digitalnim fotoaparatom dostaviti na CD i odštampane na papiru, vodeći računa o kvalitetu (oštrini) i veličini digitalnog zapisa. Rezolucija treba da bude 300dpi, format slike 10×15 cm, a format zapisa .JPG ili .TIFF. Ukoliko autori nisu u mogućnosti da dostave originalne fotografije, treba ih skenirati kao *Grayscale* rezoluciji 300 dpi i u originalnoj veličini i snimiti na CD.

Slike se mogu objaviti u boji, ali dodatne troškove štampe snosi autor.

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

Sheme (crteži). Sheme raditi u programu *Corel Draw* ili *Adobe Illustrator* (programi za rad sa vektorima, krivama). Svi podaci na shemi kucaju se u fontu *Times New Roman*, na srpskom i engleskom jeziku (*Scheme, Drawing*), veličina slova 10 pt. Korišćene skraćenice na shemi treba objasniti u legendi ispod sheme na srpskom i engleskom jeziku. Svaku shemu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka za rad koji se predaje).

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

Literatura. Spisak referenci je odgovornost autora. Citirani članci treba da budu lako pristupačni čitaocima časopisa. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u pregledu literature, u kojem je dozvoljeno da ih bude do 50. Broj citiranih originalnih radova mora biti najmanje 80% od ukupnog broja referenci, odnosno broj citiranih knjiga, poglavlja u knjigama i preglednih članaka manji od 20%. Ukoliko se domaće monografske publikacije i članci mogu uvrstiti u reference, autori su dužni da ih citiraju. Većina citiranih naučnih članaka ne treba da bude starija od pet godina. Izbegavati korišćenje apstrakta kao reference, a apstrakte

starije od dve godine ne citirati. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu treba označiti kao "u štampi" (*in press*) i priložiti dokaz o prihvatanju rada.

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

Propratno pismo. Uz rukopis obavezno priložiti:

- Odobrenje etičkog komiteta ustanove u kojoj je zapošljen autor rada,
- Odobrenje uprave ustanove u kojoj je zapošljen autor,
- Svojeručni potpisi autora i koautora, i izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, te izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

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

E-mail: praxismedica@med.pr.ac.rs

Internet adresa: <http://med.pr.ac.rs>

FOTO: De anatomische les van Dr Nicolas Tulp, Rembrandt Van Rijn, 1632

