

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 42
NUMBER 1
YEAR 2013

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

Ass. dr Boban Biševac

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 Slaviša Stanišić,
prof. dr Zdravko Vitošević, prof. dr Stojan Sekulić

DIZAJN I TEHNIČKI UREDNIK / DESIGN AND TECHNICAL EDITOR

Dr Raša Mladenović

LEKTOR ZA ENGLESKI 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 TRI PUTA GODIŠNJE, TIRAŽ: 500

ŽIRO RAČUN

41900-603-1-2799 sa naznakom:

Medicinski fakultet Priština - Mitrovica, pretplata za časopis.

ENGLISH**ORIGINAL ARTICLES**

- TRAUMATIC DENTAL INJURIES IN 3 TO 6 YEARSOLD CHILDREN - FREQUENCY, TYPES OF INJURY AND CAUSE ANALYSIS** / Cvetković A., Miljković S., Mitić A., Martinović B., Stošović-Kalezić I. 1-6
- BURNOUT SYNDROME** / Nenadović M., Janković, Katanić M., Đokić-Pješčić K., Malešević, Radulović S., Nenadović N., Grbić I. 7-11

SRPSKI**ORIGINALNI RADOVI**

- UČESTALOST FAKTORA RIZIKA ZA RAZVOJ RETINOPATIJE U PACIJENATA SA DIJABETESOM TIP 2 /** Novaković T., Žorić L., Inić-Kostić B., Jovičević Lj., Pajović S., Radovanić S., Milinić S., Mirković Z., Relić M., Timotijević Z. 13-19
- UTICAJ KAROTENOIDA NA MINERALNU GUSTINU KOSTIJU** / Nestorović V., Rašić J., Mirić D., Smilić Lj., Nestorović D., Stamenković D. 21-25

STRUČNI RADOVI

- FERTILITET: KVALITET SPERME POSLE OPERACIJE KRIPTORHIZMA U DETINJSTVU** / Ivović J., Kljakić D., Raičević S. 27-30
- DEBLJINA CEMENTNOG FILMA NAKON CEMENTIRANJA METALOKERAMIČKIH NADOKNADA U KORELACIJI SA VRSTOM DENTALNE LEGURE** / Mitić A., Mitić T., Cvetković A., Todić J., Staletović M. 31-35
- UTICAJ TROMBOFILIJ NA ISHOD TRUDNOĆE** / Cvetković S., Andrejević A. 37-42
- ZADNJA INTRAVAGINALNA SLING PROCEDURA (PIVS) U RJEŠAVANJU POREMEĆAJA ZADNJEG KOMPARTMENTA KARLICE** / Ivović J., Kljakić D., Raičević S. 43-46
- EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE MALIGNIH BOLESTI U SRPSKIM ENKLAVAMA KOSOVA I METOHIJE** / Parlić M., Ilić A., Milić M., Vukadinović Z., Stevanović J., Samardžić S., Grbić M. 47-51
- TRANZITORNI ISHEMIJSKI ATAK DIJAGNOSTIKOVAN DIGITALNOM SUBTRAKCIONOM ANGIOGRAFIJOM** / Nikolić S., Mijailović M. 53-57

PREGLEDNI ČLANCI

- POST-TRANSLACIONE MODIFIKACIJE PROTEINA U OKSIDATIVNOM STRESU** / Mirić D., Kisić B. 59-65
- OSNOVNA (BAZIČNA) PEDIJATRIJSKA KARDIORESPIRATORNA REANIMACIJA: PREPORUKE 2010.** / Drmončić-Putica J. 67-72

PRIKAZI SLUČAJA

- WEST NILE ENCEPHALITIS - PRVI DIJAGNOSTIKOVANI SLUČAJ U SRBIJI** / Milošev-Žilović D., Marković M., Katanić R., Jakovljević B., Maslak S., Vidić Z., Mijović Lj. 73-75
- LEFT VENTRICULAR NONCOMPACTION** / Halo O. 77-79
- OGROMNA OVARIJALNA CISTA U ADOLESCENTNOJ DOBI** / Grdinić A., Vukčević G., Bajmak A., Radović A., Marijanović G., Raičević S. 81-85
- SOLITARNE PERIFERNE PLUĆNE LEZIJE** / Mihailović B., Stolić R., Faertag M., Krdžić B., Mitić J. 87-90

TRAUMATIC DENTAL INJURIES IN 3 TO 6 YEARS OLD CHILDREN - FREQUENCY, TYPES OF INJURY AND CAUSE ANALYSIS

AUTHORS

Cvetković A.¹, Miljković S.², Mitić A.¹, Martinović B.¹, Stošović-Kalezić I.¹

¹ Stomatology clinic, Faculty of Medical Science University of Priština, Kosovska Mitrovica

² Health Centre Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Children are often exposed to injuries, among which dental injuries are very frequent. Frequency of traumatic dental injuries varies according to child age, therefore some age groups are considered to be more susceptible to dental injury occurrence. The objective of this study was to determine and analyse the frequency and distribution of traumatic dental injuries, types of dental injuries and the place and ways in which injuries occur. The study included 404 children (204 boys and 200 girls) at the age of 3 to 6 that were chosen by random sampling from kindergartens on the territory of Kosovska Mitrovica. Dental injuries were classified according to Andreasen classification based the World Health Organisation accepted system. Study results have shown that dental injuries are present in 14.11% of examined children and are most frequent at the ages of 3 (21.25%) and 4 (15.95%). Frequency of dental injury differed only between the groups of children of 3 and 6 years of age (chi-square test=3.49; $p=0.06$). Of all examined children, 15.69% of the boys and 12.50% of the girls had dental injury. Various types of dental injury were similarly distributed in children of different age, with uncomplicated enamel and dentine fracture being the most frequent (28.07%), then crack and fracture of the enamel of crown (24.56%). In 52.63% of the children, injury was caused by falling, while impact by a hard object caused dental injury in 29.82% of the children. In children aged 4, 5 and 6, there was a small difference in frequency between injuries that occurred when falling or at impact by a hard object. Most dental injuries happened in the yard (35.09%) or inside the house (33.33%). Based on the acquired study results we can conclude that there is a relatively high percentage of dental injury in examined children, considering their number and age, as well as that injuries are most frequent at the age of 3.

Keywords: traumatic dental injury, dental injury types, injury aetiology.

INTRODUCTION

In contemporary life conditions, children are increasingly exposed to injuries, among which dental injuries have an important place. Dental injury is described as damage of variable expression, intensity and severity, caused by force affecting a tooth during an accident and/or fight (1). Traumatic dental injury prevalence is relatively high in many countries. Some studies indicate a high prevalence of injuries of the permanent teeth, while milk teeth injuries are less frequent, whilst neglecting their treatment shows increased tendency (2,3). Significant increase of the dental injury incidence has also been proven, as well as the fact that the frequency of these injuries can be expected to increase in the future period (3,4,5,6). In children, traumatic dental injuries represent 18% of all injuries (7).

In present literature, dental injury prevalence varies with age, which is why some age groups can be considered more susceptible to their occurrence. Dental injury prevalence and incidence vary among and within countries and among different age groups (8, 9, 10, 12, 13). However, epidemiological studies differ significantly in

most tested parameters (12, 13, 14, 15). Some studies indicate that dental injuries are frequent in children (7, 16) and that they mostly occur at the age of two to four (4, 17). It is considered that dental injuries occur at this period because of intense psycho-physical development of children, when lack of motor coordination can lead to falls and dental injury (2, 8, 18). Also, preschool boys are more exposed to injury, due to the fact that they engage more in aggressive games (9, 10, 19, 20, 21). However, there are studies that indicate that there is no statistically significant difference between sexes at this age (8, 17, 22).

During the previous years, many attempts have been made to classify dental injuries (23). Comparing the data from various studies is exceptionally difficult when there are differences in definitions and classifications. Currently accepted classification is the classification according to Andreasen, based on the system accepted by the World Health Organization (23, 24). This classification refers to the injuries of hard dental tissue and supporting structure, it can be applied to both dentitions and allows minimal subjective interpretation in classification. Hard dental tissue injuries are divided in enamel crack and

dental fracture. Dental fractures include: enamel fracture, uncomplicated crown fracture (a fracture involving enamel and dentine without exposing the pulp), complicated crown fracture (a fracture involving enamel and dentine and exposing the pulp), uncomplicated crown-root fracture, complicated crown-root fracture, root fracture. Injuries of the supporting structures are divided in tooth luxation and traumatic tooth extraction (avulsion). Some sorts of injuries are typical for certain age groups, regarding the aetiology and manner of infliction (25). The most frequent are uncomplicated crown fractures involving only enamel, where upper incisors are affected by trauma, because their location and morphology make them susceptible to these injuries (6, 25). Aetiology of dental injury involves various causes. The most frequent causes for dental injury in children are falls and collision with an object, whereas most children are injured inside the house, in the yard or at the kindergarten (9, 4, 13).

Some predisposing factors, such as upper incisors protrusion with a short lip, large caries lesions, and some hypo-plastic forms of structural anomalies that facilitate tooth fracture at injuries, contribute to dental injury occurrence (25). Any degree of tooth tissue damage caused by injury disrupts the functions of chewing and speech, aesthetic appearance and can cause psychological trauma in children (1, 25, 28, 29). This damage represents a serious health issue, not only because of its high frequency in children, but also because its treatment is often neglected, which significantly affects the quality of life in children (26). Reviewing the available literature has shown that there are no published studies concerning this subject in children from the territory of Kosovska Mitrovica.

STUDY OBJECTIVE

The objective of this study was to determine and analyse the frequency and distribution of traumatic dental injuries, types of dental injuries as well as the place and ways in which injuries occur in children at the age of 3 to 6, from the territory of northern part of Kosovska Mitrovica.

MATERIAL AND METHODS

Considering the data showing that a large number of patients do not visit a dentist after a dental injury, this is a retrospective study, based on registering the teeth with signs of traumatic damage in children of 3 to 6 years of age, from kindergartens on the territory of northern part of Kosovska Mitrovica. Before we proceeded with the study, parents and teachers were introduced to objectives and significance of the research. After parent's/guardian's consent for their children's participation in the study was acquired, examinations were performed on kindergarten premises. For this research, the consent from the Ethical committee, Faculty of Medical Science, University of Priština located in Kosovska Mitrovica, has been granted.

Dental examinations were performed in 2012, following the criteria of the World Health Organisation (WHO). Data was collected by an experienced, calibrated researcher ($Kappa=0.87$) and recorded in dental injury records, designed for the purpose of this research. In-

jury aetiology research was also conducted by survey. The survey questionnaire, designed for this sort of research was filled in by one of the children's parents/guardians. The questionnaire was formulated to collect the following data: when, where and how has the injury occurred and the data about the treatment of the dental injury. The data acquired from the questionnaire (anamnesis) was entered into the dental injury record, designed for each child. Total of participants included 404 children at the age of 3 to 6, chosen from the kindergartens on the territory of northern part of Kosovska Mitrovica, by random sampling method. Traumatic dental injury classification was performed according to Andreasen classification, based on the system accepted by the World Health Organization (23, 24).

Statistical data analysis was performed using the computer programme Microsoft Excel 2010 for database and tables, SPSS for statistical analysis and Harvard Graphics for graphic processing. For statistical analysis chi-square test was applied. The acquired data is presented in tables and charts.

RESULTS

Of all examined children ($n=404$) between 3 and 6 years of age, in 347 (85.89%) children no traumatic dental injury was present, while 57 (14.11%) children have had some sort of dental injury. Dental injury percentages of the total children examined were: 4.20% at the age of 3, 3.71% at the age of 4, 2.97% at the age of 5 and 3.22% at the age of 6 (Chart 1). Traumatic injuries of maxillary incisors were dominantly present. Most frequently injured were left (41.90%) and right (33.90%) central incisors (Chart 2). In relation to age and number of the examined children at that age, relative frequencies of injuries were: 21.25% at the age of 3, 15.95% at the age of 4, 11.11% at the age of 5 and 10.65% at the age of 6. Significant difference in injury frequency was determined only between 3 years old and 6 years old children (chi-square test=3.49; $p=0.06$). There was also a difference between children at the ages of 3 and 5 (chi square test=2.88; $p=0.08$), but this was not statistically significant (Table 1). Of all examined children, 15.69% of the boys and 12.50% of the girls had dental injury. At the age of 3, 4 and 6 dental injuries were more frequent in boys and at the age of 5 more frequent in girls. No significant difference in dental injury frequency was determined between boys and girls, neither within the groups of children of the same age, nor among children of different ages (Table 2). Analysing the types of injuries in children with traumatic dental injury has shown that different types of injury were similarly distributed in children of different ages, with uncomplicated enamel and dentine fracture being the most frequent (28.07%) and crack and fracture of enamel of the crown being the second most frequent (24.56%). Complicated tooth fracture and luxation was present in a small number of children (Table 3). Analysing the most frequent causes for injury and ways in which injuries occurred showed that falling was the most frequent way of injury in children at the age of 3 (70.58%). In children at the age of 4, 5 and 6, there was a small difference in frequency between injuries that occurred due to falling and due to an impact with a hard object, while other injury causes were less frequent (Table 4). Most dental

injuries in children had occurred in the yard or inside the house. At the age of 3, in 41.17% of the children the injury occurred inside the house, while in the yard or at the kindergarten occurred 23.53% of the injuries. In 4 years old children (40.00%) and 5 years old children (50.00%) the most injuries occurred in the yard, and at the age of six inside the house (46.15%) (Table 5).

Table 1. Frequencies of dental injury in relation to child age

Age (years)	Children without dental injury		Children with dental injury		Total
	n	%	n	%	
3*	63	78.75	17	21.25	80
4	79	84.05	15	15.95	94
5	96	88.89	12	11.11	108
6*	109	89.35	13	10.65	122
3-6	347	85.89	57	14.11	404

* groups of 3-year olds and 6-year olds, chi-square test with Yates correction, p=0.06

Chart 1. Relative frequencies of dental injury at different age relative to the total number of examined children (n=404)

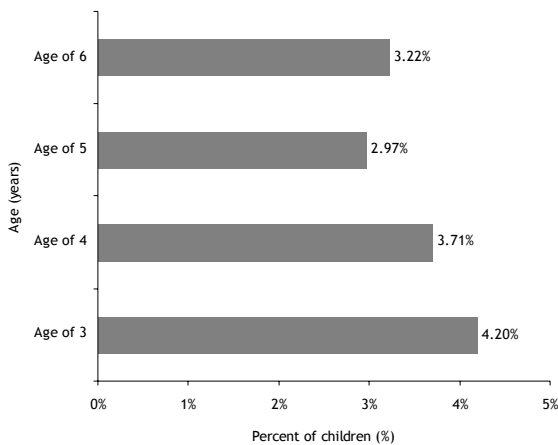
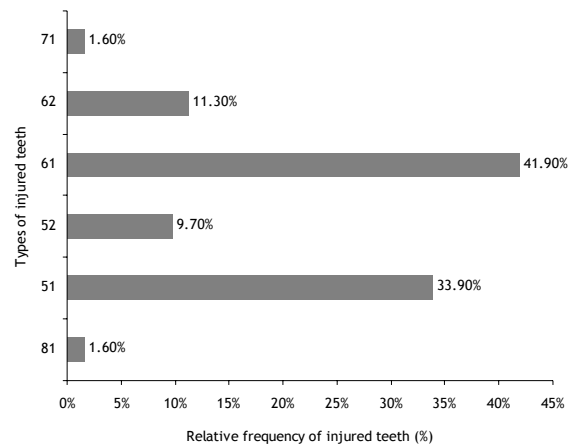


Chart 2. Relative frequencies of types of the injured teeth (n=57)



Types of injured teeth: 81 (1.6% lower right central incisor); 52 (9.7% upper right lateral incisor); 51 (33.9% upper right central incisor); 61 (41.9% upper left central incisor); 62 (11.3% upper left lateral incisor); 71 (1.6% lower left central incisor).

Table 2. Dental injury frequencies in relation to sex and age of the children

Age (years)	Sex	Total number of children	Children with dental injury		P*
			n	%	
3	Male	35	10	28.57	0,25
	Female	45	7	15.55	
4	Male	42	9	21.42	0,31
	Female	52	6	11.53	
5	Male	63	5	7.93	0,35
	Female	45	7	15.55	
6	Male	64	8	12.50	0,68
	Female	58	5	8.62	
3-6	Male	204	32	15.68	0,43
	Female	200	25	12.50	

*chi-square test (χ^2)

Table 3. Distribution of the types of injury according to child age

Type of dental injury	3 years		4 years		5 years		6 years		3-6 years	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Enamel crack	3	(17.64)	4	(26.67)	3	(25.00)	4	(30.76)	14	(24.56)
Enamel fracture	4	(23.53)	3	(20.00)	4	(33.33)	3	(23.07)	14	(24.56)
Enamel and dentine fracture (uncomplicated)	5	(29.41)	5	(33.33)	3	(25.00)	3	(23.07)	16	(28.07)
Enamel and dentine fracture (complicated)	3	(17.65)	2	(13.33)	1	(8.33)	1	(7.69)	7	(12.28)
Luxation	2	(11.76)	1	(6.66)	1	(8.33)	2	(15.40)	6	(10.52)

Table 4. Distribution of most frequent dental injury types in relation to child age

Age (years)	Falling		Hard impact		Other		Total
	n	%	n	%	n	%	
3	12	70.58	1	5.88	4	23.52	17
4	7	46.66	6	40.00	2	13.33	15
5	5	41.66	5	41.66	2	16.67	12
6	6	46.15	5	38.46	2	15.38	13
3-6	30	52.63	17	29.82	10	17.54	57

Table 5. Distribution of the places of injury occurrence in relation to child age

Age (years)	House		Kindergarten		Yard		Traffic		Other		Total
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
3	7	(41.17)	4	(23.53)	4	(23.53)	1	(5.88)	1	(5.88)	17
4	4	(26.67)	2	(13.33)	6	(40.00)	0	0	3	(20.00)	15
5	2	(16.67)	2	(16.67)	6	(50.00)	0	0	2	(16.66)	12
6	6	(46.15)	1	(7.69)	4	(30.77)	0	0	2	(15.38)	13
3-6	19	(33.33)	9	(15.79)	20	(35.09)	1	(1.75)	8	(14.03)	57

DISCUSSION

Current data on traumatic injury has shown a relatively high prevalence that varies, depending on age (2, 3, 7, 16). Published results from research conducted on various populations differ from 2.6% to 50% (12, 21, 27). Most authors state that dental injury frequency ranges from 12% to 20% and that dental injuries in children account for 18% of all injuries (7). Traumatic injury prevalence, at the age between 0 and 6, ranges from 11 to 30% (9, 29). In this study we have analysed dental injury frequency in 404 children at the age between 3 and 6, in relation to sex and age of children. Study results have shown that relative injury frequency was 14.11% which was similar to the findings of the cited authors. However, we should bear in mind, that comparing the acquired results with findings currently published in reference literature is difficult, regarding the fact that there is a significant difference in tested parameters among epidemiological studies (12, 13, 14, 15). These variations in study results are a consequence of different criteria applied to gather the data, different dental injury classifications used for research, and behavioural differences among populations in which research was conducted (21). Rodriguez (2007) published that traumatic dental injuries in children mostly occur during early childhood (16), which is confirmed by the studies of other authors (7, 16) as well as the fact that they occur mostly between the second and the fourth year of age (4, 17). Our study results show that dental injuries are most frequent in three and four years old children, which is consistent with the findings of these authors.

Also, a significant difference in dental injury frequency between children at the age of 3 and 6 has been determined. In their extensive epidemiological study of children between one and eight years of age, Skaare and Jacobsen (2) have established that the highest incidence of milk teeth injury in children was at the age of three and a half. This indicates that children are more exposed to injury at early age, which can be explained by intense psycho-physical child development, when, due to the insufficiently developed motor coordination, falls and dental injury occur (2, 8, 18).

Current researches of dental injury frequency in relation to the sex of children vary greatly. Thus, according to some authors, dental injuries are more frequent in boys (9, 10, 19, 20, 21), while other studies have shown an equal distribution of traumatic dental injury between boys and girls (8, 17, 22, 28). Although dental injuries were found to be more frequent in boys in this study, except at the age of 5, no significant difference in dental injury regarding sex was found, within the groups of children of the same age, as well as among children of different ages.

By analysing the types of injury it has been determined that various types of injury are similarly distributed at various child ages. Upper central incisor injuries are dominant, with uncomplicated enamel and dentine fractures and fracture of enamel of the crown being the most frequent, while complicated crown fracture and luxation were present in a small number of children. Such findings do not correspond to findings of the authors who state that, at these ages, luxation is the most frequent type of injury (6, 30, 31). Most injuries in examined children have occurred in the yard or inside the house. At the age of 4, 5 and 6, injuries mostly occur due to falling or due to an impact with a hard object, with falling being the dominant factor in 3-year old children. These results correspond to the findings of other authors.

CONCLUSION

Based on acquired research data, we can conclude that dental injuries in examined children are relatively frequent in relation to the number and age of the examined children, as well as that they are most frequent at the ages of 3 and 4, with uncomplicated enamel and dentine injuries and fractures of the enamel of the crown being the most frequent. These injuries most often occur when falling or by an impact with a hard object, inside the house or in the yard. Traumatic dental injuries belong to a specific group of injuries that cannot heal, which causes permanent consequences. Although modern treatment methods can quite successfully take care of teeth injured by trauma, replacing the lost part of the crown or the whole tooth is a very complex therapeutic procedure. Regardless of the success of these recuperations, the same level of tooth function as before the injury can never be achieved. For all the reasons stated, the significance of prevention measures is clear. These measures can be applied with a lot of success, regardless of many causes that lead to dental injuries. This sort of research enables us to understand the complexity and aetiology of dental injuries better and successfully apply preventive strategies to reduce the increase of trauma prevalence and incidence; therefore it is necessary to conduct more epidemiological studies on representing populations.

REFERENCES

1. Andresaen JO, Andreasen FM, Andersson L. Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth, 4th edn. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2007.
2. Skaare AB, Jacobsen I. Primary tooth injuries in Norwegian children (1-8 years). *Dent Traumatol* 2005; 21:315-319.
3. Oliveira LB, Marcenes W, Ardenghi TM, Sheiham A, Bonecker M. Traumatic dental injuries and associated factors among Brazilian preschool children. *Dent traumatol* 2007;23:76-81.
4. Flores MT. Traumatic injuries in the primary dentition. *Dent Traumatol* 2002;18:287-98.
5. Borsen A, Holm AK. Traumatic dental injuries in a cohort of 16-year-olds in northern Sweden. *Endod Dent Traumatol* 1997;13:276-80.
6. Glendor U. Epidemiology of traumatic dental injuries a 12 year review of the literature. *Dent Traumatol* 2008;24:603-11.
7. Petersson EE, Andersson L, Sörensen S. Traumatic oral vs non-oral injuries. *Swed Dent J*. 1997;21(1-2):55-68.
8. Jorge KO, Moyses SJ, Ferreira e Ferreira E, Ramos-Jorge ML, de Araújo Zarzar PM. Prevalence and factors associated to dental trauma in infants 1-3 years of age. *Dent Traumatol* 2009, 25:185-189.
9. Cunha RF, Pugliesi DM, De Mello Vieira AE. Oral trauma in Brazilian patients aged 0-3 years. *Dent Traumatol* 2001;17:210-212.
10. Granville-Garcia AF, De Menezes VA, De Lira PI. Dental trauma and associated factors in Brazilian preschoolers. *Dent Traumatol* 2006;22:318-322.
11. Rodriguez JG. Traumatic anterior dental injuries in Cuban preschool children. *Dent Traumatol* 2007;23:241-242.
12. Bastone EB, Freer TJ, McNamara JR. Epidemiology of dental trauma: A review of the literature. *Aust Dent J*, 2000; 45:2-9.
13. Blagojević D, Petrović B, Marković D. Mogućnosti prevencije povreda zuba- prospektivna studija. *Medicinski pregled*, 2005;58:567-571
14. Malikaew P, Watt RG, Sheiham A. Associations between school environments and childhood traumatic dental injuries. *Oral Health Prev Dent*, 2003; 1(4): 255-266.
15. Padilla R, Dorney B, Balikov S. Prevention of oral injuries. *J Calif Dent Assoc*, 1996; 24(3): 30-6.
16. Pugliesi DM, Cunha RF, Delbem AC, Sundefeld ML. Influence of the type of dental trauma on the pulp vitality and the time elapsed until treatment: a study in patients aged 0-3 years. *Dent Traumatol* 2004;20:139-142.
17. Kramer PF, Zemruski C, Ferreira SH, Feldens CA. Traumatic dental injuries in Brazilian preschool children. *Dent Traumatol* 2003;19:299-303.
18. Levine N. Injury to the primary dentition. *Dent Clin North Am* 1982, 26:461-480.
19. Robson F, Ramos-Jorge ML, Bendo CB, Vale MP, Paiva SM, Pordeus IA. Prevalence and determining factors of traumatic injuries to primary teeth in preschool children. *Dent Traumatol* 2009;25:118-122.
20. Gábris K, Tarján I, Rózsa N. Dental trauma in children presenting for treatment at the Department of Dentistry for Children and Orthodontics, Budapest, 1985-1999. *Dent Traumatol* 2001;17:103-108.
21. Sandalli N, Cildir S, Guler N. Clinical investigation of traumatic injuries in Yeditepe University, Turkey during the last 3 years. *Dent Traumatol* 2005;21:188-194.
22. Beltrão EM, Cavalcanti AL, Albuquerque SS, Duarte RC. Prevalence of dental trauma children aged 1-3 years in Joao Pessoa (Brazil). *Eur Arch Paediatr Dent* 2007;8:141-143.
23. Andreasen JO, Andreasen FM. Classification, etiology and epidemiology of traumatic dental injuries. In: Andreasen JO, Andreasen FM, eds. Textbook and Color Atlas of Traumatic Injuries to the Teeth, 3rd edn. Copenhagen: Munksgaard, 1993: 151-177.
24. Application of the International Classification of Diseases to Dentistry and Stomatology IDC-DA, 3rd edn. Geneva: WHO, 1995.
25. Beloica D: Povrede zuba, Kuća štampe, Beograd; 2007.
26. Lee J, Divaris K. Hidden consequences of dental trauma: The social and psychological effects. *Pediatr Dent* 2009;31(2):96-101.
27. Saroğlu I, Sönmez H. The prevalence of traumatic injuries treated in the pedodontic clinic of Ankara University, Turkey, during 18 months. *Dent Traumatol*. 2002;18(6):299- 303.
28. Cardoso M, de Carvalho Rocha MJ. Traumatized primary teeth in children assisted at the Federal Universty of Santa Catarina, Brazil. *Dent Traumatol* 2002; 18: 129-33.
29. Hargreaves JA, Cleaton-Jones PE, Roberts GJ, Williams S, Matejka JM. Trauma to primary teeth of South African pre-school children. *Endod DentTraumatol* 1999;15:73-6.
30. Von ArxT. Developmental disturbances of permanent teeth following trauma to the primary dentition. *Aust Dent J* 1993;38:1-10.
31. Caldas AF Jr, Burgos ME. A retrospective study of traumatic dental injuries in a Brazilian dental trauma clinic. *Dent Traumatol* 2001;17:250-3.

TRAUMATSKE POVREDE ZUBA U DECE UZRASTA 3 DO 6 GODINA - ANALIZA ZASTUPLJENOSTI, VRSTA POVREDA I UZROKACvetković A. ¹, Miljković S. ², Mitić A. ¹, Martinović B. ¹, Stošović-Kalezić I. ¹¹ Klinika za stomatologiju, Medicinski fakultet Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica.² Zdravstveni centar Kosovska Mitrovica**SAŽETAK**

Deca su sve češće izložena povredama među kojima su povrede zuba često zastupljene. Zastupljenost traumatskih povreda zuba varira u odnosu na uzrast dece, zbog čega se pojedine starosne grupe smatraju podložnijim za njihov nastanak. Cilj ovog rada je bio da se utvrdi i analizira zastupljenost i distribucija traumatskih povreda zuba, vrsta povreda zuba, kao i mesto i način nastanka povreda. Istraživanjem je obuhvaćeno 404 dece (204 dečaka i 200 devojčica) uzrasta 3 do 6 godina, koja su metodom slučajnog uzorka odabrani iz obdaništa na području severnog dela Kosovske Mitrovice. Povrede zuba su klasifikovane prema klasifikaciji Andreasena baziranoj na sistemu koji je prihvatila Svetska zdravstvena organizacija. Rezultati istraživanja su pokazali da su povrede zuba zastupljene kod 14,11% ispitivane dece i da su najzastupljenije u uzrastu 3 (21,25%) i 4 godine (15,95%). Zastupljenost povreda zuba se razlikovala samo između grupa dece uzrasta 3 i 6 godina (hi-kvadrat test =3,49; p= 0,06). Od ukupnog broja pregledane dece 15,69% dečaka i 12,50 devojčica je imalo povredu zuba. Različite vrste povreda zuba su bile slično distribuirane u različitim uzrastima dece, pri čemu su najzastupljeniji nekomplikovani prelom gleđi i dentina (28,07%), zatim naprsnuća i prelom gleđi krunice zuba (24,56%). Kod 52,63% dece pad je bio uzrok povrede zuba, dok je udarac u tvrd predmet uzrok povrede zuba kod 29,82% dece. U uzrastima dece 4, 5 i 6 godina, povrede nastale prilikom pada ili udaraca u tvrde predmete su zastupljene sa malom razlikom. Većina povreda zuba u dece se dogodila u dvorištu (35,09%) ili u kući (33,33%). Na osnovu dobijenih rezultata istraživanja možemo zaključiti da su povrede zuba u ispitivane dece zastupljene u relativno visokom procentu obzirom na broj i uzrast dece, kao i da su najčešće u uzrastu od 3 godine.

Ključne reči: traumatska povreda zuba, vrste povreda zuba, etiologija povreda.

BURNOUT SYNDROME

AUTHORS

Nenadović M.^{1,2}, Janković Z.¹, Katanić M.¹, Đokić-Pješčić K.¹, Malešević Z.¹, Radulović S.¹, Nenadović N.³, Grbić I.⁴

¹ Clinic for Mental Disorders "Dr Laza Lazarević", Belgrade

² Faculty of Medical Science University of Priština / Kosovska Mitrovica

³ Clinic for Psychiatry, Military Medical Academy, Belgrade

⁴ Clinic for Psychiatry, Clinical Hospital Centre Priština, Gračanica

SUMMARY

Professional burnout at work is a state of psychological and physical exhaustion. The complex phenomenon of professional burnout represents fatigue, where the attitude towards work reciprocates experiencing fatigue. This phenomenon has always been known to employees, and nowadays is increasingly the subject of research. The most important components of burnout syndrome are the feeling of emotional and physical exhaustion, reduced personal satisfaction with work, and in case of medical staff changing attitude towards patients. Burnout syndrome is a part of health care provision, especially in psychiatric institutions. In this paper, the level of emotional and physical exhaustion after work in the period 2010-2012 is presented, together with predictors that influence the burnout syndrome. The single most important predictor throughout the observation years for emotional (ranging from 9.6 - 17.0%) and physical (ranging from 8.2 - 13.6%) exhaustion after work, with the largest share contributing to the final model, was direct interaction with co-workers.

Key words: burnout syndrome, emotional and physical exhaustion, health professionals.

INTRODUCTION

Burnout syndrome phenomenon was first described in the 1970s by the psychologist Freudenberger. This syndrome was firstly used to describe the process of deterioration, which develops in professional interaction with the clients, namely patients, in medical, social and educational institutions. At first the syndrome was noticed in medical staff working in psychiatric hospitals, in intensive care units and among surgeons, only that it would be established later that all those who have professional interactions with people (doctors, nurses, psychologists, social workers, teachers, defectologists) can be affected by this syndrome. Hence, this syndrome is today described in relation to other professions as well. Various professionals are, in such situations, under continuous stress to respond in the best possible way to given tasks, which they sometimes are not capable to do. The consequence of such situations is a social and professional problem called the burnout syndrome (1, 2).

Burnout syndrome is a state of physical, psychological or psychophysical exhaustion as a consequence of excessive and prolonged workplace stress (3). Occurrence of burnout syndrome is explained by psychological characteristics of an individual (individual factors) and situational factors (2). Overly responsible, ambitious, unbalanced people, those who have set high expectations to themselves at work, who are too devoted to work and find the meaning of existence in the working environ-

ment, are more susceptible to burnout syndrome (4, 5). Generally, these are persons who experience frustrations more strongly than usual when they are not adequately rewarded for their work; hence they unnoticeably fall into the burnout syndrome.

According to available literature, burnout syndrome occurs very often at workplaces in health care services (23-50% of medical doctors are affected by this syndrome) because a doctor has to be faultless, always confident at the workplace, the patient is always most important to a doctor, he/she must not reveal (his/her) emotions, and must subject personal needs to the profession. It has been proven that every health care reform worsens the health condition of health professionals (6, 7). Research studies in England have shown a significantly higher degree of burnout syndrome among doctors after introduction of reform, because with every reform the amount of work, administrative tasks and duties increased, and less time remained for the patient, a situation which was a strong stress factor (8, 9).

STUDY OBJECTIVE

The main objective of the study is to determine the level of burnout syndrome of employees in the period 2010 - 2012. The secondary objective is to identify the predictors that influence burnout syndrome.

MATERIAL AND METHODS

A part of the questionnaire used for examining work satisfaction of employees in health care (using the methodology by the Institute of public health "Dr Milan Jovanovic - Batut"), that is, the parts related to general working conditions and to the so-called burnout syndrome has been processed. The survey was carried out over the staff members of the Special Clinic for Mental Disorders "Dr Laza Lazarevic" in Belgrade. In 2010, 200 staff members filled in the questionnaire, in 2011, 178 of them and in 2012, 283 staff members, who were at work on the day of the survey and wished to fill the questionnaire in.

The instrument of the research is an anonymous questionnaire consisting of: work conditions (equipment adequacy, organisation of work, salary); professional development opportunities; continuing education opportunities, autonomy in their work; relations with managerial staff (supervisors' support, possibility of presenting ideas to the supervisors); direct cooperation with co-workers and general satisfaction with work.

To analyse the acquired data, methods of descriptive statistics and multivariate analysis were used. Among the methods of descriptive statistics, measures of central tendency (mean), measures of variability (standard deviation) and relative numbers were used. For establishing correlation among the tested variables (dependent and independent) χ^2 -test of null hypothesis exact probability was used. Predictive power of identified factors that determine burnout syndrome (emotional and

physical exhaustion after work as a criterion variable) and series of independent (predictor) variables was tested using the method of multiple regression analysis. The database was created in SPSS 11.5, which was used for statistical data analysis.

RESULTS

When asked if they were experiencing work related exhaustion, in 2010 circa 40% of respondents responded that they sometimes felt emotionally and physically exhausted after work, and 19% of respondents sometimes felt tired from the very thought of going to work. One fifth of the respondents were often physically exhausted after work, and emotionally only 12.7%. And, between 12.2 and 15.8% of respondents stated that they were always emotionally and physically exhausted after work and felt tired on the very thought of working. In 2011 compared to the previous year, the number of respondents who were never emotionally (22.7%) nor physically exhausted (16.1%) had increased, but the number of those who felt tired when thinking of going to work (32.6%) had decreased. The results for 2012 showed similar percentage as the ones of the year before, except for the part that even fewer respondents were always emotionally (7.4%) and physically (9.2%) exhausted and less respondents (7.8%) felt tired at the thought of working (table 1).

Table 1. Work related exhaustion

Modalities	2010.			2011.			2012.		
	Emotional exhaustion (%)	Physical exhaustion (%)	Tiredness at the thought of working (%)	Emotional exhaustion (%)	Physical exhaustion (%)	Tiredness at the thought of working (%)	Emotional exhaustion (%)	Fizička iscrpljenost (%)	Tiredness at the thought of working (%)
No, never	12.7	7.5	39.1	22.7	16.1	32.6	22.1	15.1	30.3
No, rarely	18.4	16.3	17.3	10.2	16.1	22.0	17.3	19.7	27.7
Yes, sometimes	40.4	40.6	19.2	32.1	29.1	23.5	32.0	32.5	23.8
Yes, often	12.7	20.0	12.2	24.1	24.8	9.8	21.2	23.5	10.4
Yes, always	15.8	15.6	12.2	10.9	13.9	12.1	7.4	9.2	7.8
TOTAL	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Table 2. Comparative review of mean scores in exhaustion at work for 2010, 2011 and 2012.

QUESTION: To what extent are you satisfied?	2010.		2011.		2012.	
	Mean score	SD	Mean score	SD	Mean score	SD
I feel emotionally exhausted after work	3.00	±1.20	2.91	±1.30	2.74	±1.22
I feel physically exhausted after work	3.20	±1.12	3.04	±1.27	2.92	±1.18
I feel tired at the thought of going to work	2.41	±1.41	2.47	±1.36	2.38	±1.23

Work-related exhaustion (burnout syndrome) has decreased by all modalities from 2010 to 2012 (mean scores were lower: table 2).

The stepwise method of multiple linear regression was used to establish the predictors that determine the relation between the dependant (criterion) variable: emotional exhaustion after work and physical exhaustion after work and a set of independent (predictor) variables for 2010, 2011 and 2012. The subset of dominant predictors explaining professional burnout (emotional and physical exhaustion after work) by models is:

- Model 1: direct collaboration with co-workers
- Model 2: direct collaboration with co-workers, equipment adequacy
- Model 3: direct collaboration with co-workers, equipment adequacy, autonomy in work
- Model 4: direct collaboration with co-workers, equipment adequacy, autonomy in work, professional development opportunities
- Model 5: direct collaboration with co-workers, equipment adequacy, autonomy in work, professional development opportunities, salary

- Model 6: direct collaboration with co-workers, equipment adequacy, autonomy in work, professional development opportunities, salary, continuing education opportunities

- Model 7: direct collaboration with co-workers, equipment adequacy, autonomy in work, professional development opportunities, salary, continuing education opportunities, supervisors' support

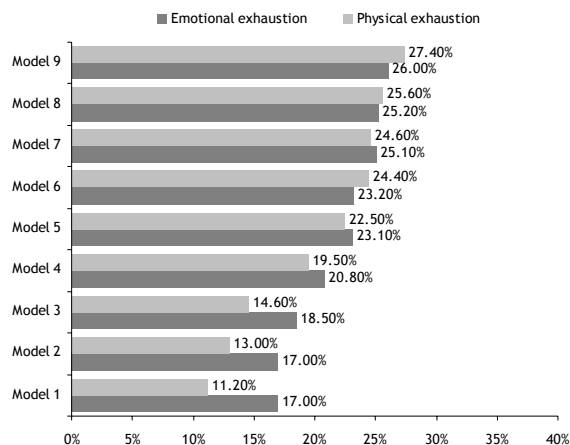
- Model 8: direct collaboration with co-workers, equipment adequacy, autonomy in work, professional development opportunities, salary, continuing education opportunities, supervisors' support, possibility to offer ideas

- Model 9: direct collaboration with co-workers, equipment adequacy, autonomy in work, professional development opportunities, salary, continuing education opportunities, supervisors' support, possibility to offer ideas, organization of work

YEAR 2010

- Emotional exhaustion after work: the first variable that singled out and has had common variance (or, the largest contributing share of all predictor variables compared to the criterion variable) with emotional exhaustion after work was direct collaboration with co-workers: $R=0.412$, that is, $R^2=0.170$ or 17.0% was the share contributing to the final model compared to the criterion variable (which was found to be highly statistically significant $p<0.001$). The next two variables that had the same contributing share, viz. had the same impact on emotional exhaustion after work were: opportunity for professional development: $R=0.456$, that is, $R^2=0.208$ or 2.3% was the share contributing to the final model relative to the criterion variable (which was found to be statistically significant $p<0.01$); and salary: $R=0.481$, that is, $R^2=0.231$ or 2.3% was the share contributing to the final model relative to the criterion variable (which was found to be statistically significant $p<0.01$).

Chart 1. Squared coefficient of multiple regression (R^2)*



- Physical exhaustion after work: the first variable that singled out and that had the most common variance (or, the largest contributing share of all predictor variables compared to the criterion variable) with physical exhaustion after work was direct collaboration with co-workers: $R=0.335$, that is, $R^2=0.112$ or 11.2% was the share contributing to the final model relative to the cri-

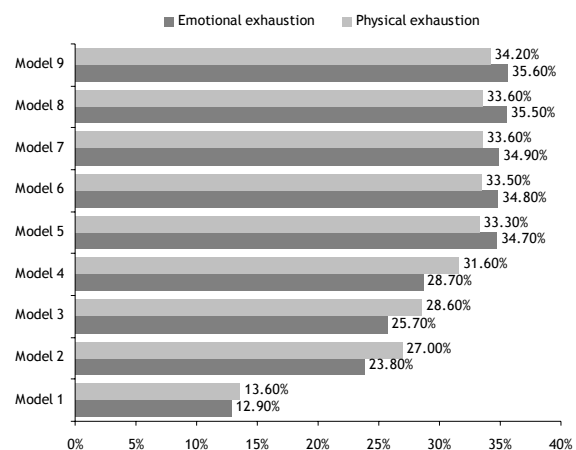
terion variable (which was found to be very highly statistically significant $p<0.001$). The second largest variable affecting physical exhaustion after work was: opportunity for professional development: $R=0.442$, that is, $R^2=0.195$ or 4.9% was the share contributing to the final model relative to the criterion variable (which was found to be very highly statistically significant $p<0.001$).

Chart 1 represents compared review of contributing shares (squared coefficient of multiple regression) of the predictors that explain respondents' professional burnout at work (emotional and physical exhaustion after work) for 2010.

YEAR 2011

- Emotional exhaustion after work: the first variable that singled out and has had the most common variance (or, the largest contributing share of all predictor variables compared to the criterion variable) with emotional exhaustion after work was direct collaboration with co-workers: $R=0.359$, that is, $R^2=0.129$ or 12.9% was the share contributing to the final model compared to the criterion variable (which was found to be very highly statistically significant $p<0.001$). The second largest variable that affected emotional exhaustion after work was equipment adequacy: $R=0.488$, that is, $R^2=0.238$ or 10.9% was the share contributing to the final model relative to the criterion variable (which was found to be very highly statistically significant $p<0.001$); and next salary: $R=0.589$, that is, $R^2=0.347$ or 6.0% was the share contributing to the final model relative to the criterion variable (which was found to be very highly statistically significant $p<0.001$).

Chart 2. Squared coefficient of multiple regression (R^2)*



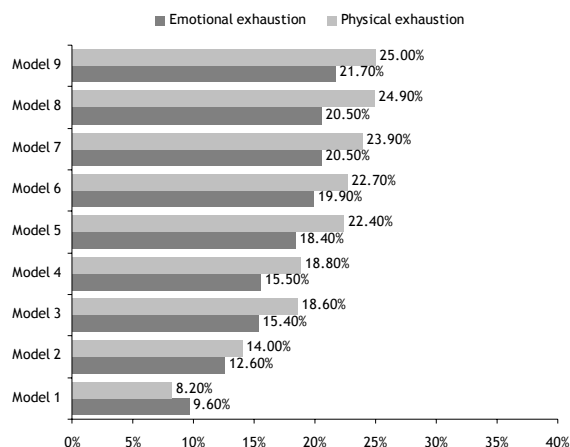
- Physical exhaustion after work: the first variable that singled out and that had the most common variance (or, the largest contributing share of all predictor variables compared to the criterion variable) with physical exhaustion after work was direct collaboration with co-workers: $R=0.369$, that is, $R^2=0.136$ or 13.6% was the share contributing to the final model relative to the criterion variable (which was found to be very highly statistically significant $p<0.001$). The second largest variable affecting physical exhaustion was equipment adequacy: $R=0.519$, that is, $R^2=0.270$ or 13.4% was the share contributing to the final model relative to the criterion variable (which was found to be very highly statistically significant $p<0.001$).

Chart 2 represents comparative review of contributing shares (squared coefficient of multiple regression) of the predictors that explain respondents' professional burnout at work (emotional and physical exhaustion after work) for 2011.

YEAR 2012

- Emotional exhaustion after work: the first variable that singled out and that had the most common variance (or, the largest contributing share of all predictor variables compared to the criterion variable) with emotional exhaustion after work was the direct collaboration with co-workers: $R=0.310$, that is, $R^2=0.096$ or 9.6% was the share contributing to the final model compared to the criterion variable (which was found to be very highly statistically significant $p<0.001$). The second largest variable that affected emotional exhaustion after work was equipment adequacy: $R=0.355$, that is, $R^2=0.126$ or 3.0% was the share contributing to the final model relative to the criterion variable (which was found to be very highly statistically significant $p<0.001$); and next salary: $R=0.429$, that is $R^2=0.184$ or 2.9% was the share contributing to the final model relative to the criterion variable (which was found to be very highly statistically significant $p<0.001$).

Chart 3. Squared coefficient of multiple regression (R^2)*



- Physical exhaustion after work: the first variable that singled out and that had the most common variance (or, the largest contributing share of all predictor variables compared to the criterion variable) with physical exhaustion after work was direct collaboration with co-workers: $R=0.286$, that is, $R^2=0.082$ or 8.2% was the share contributing to the final model relative to the criterion variable (which was found to be very highly statistically significant $p<0.001$). The second largest variable affecting physical exhaustion after work was equipment adequacy: $R=0.374$, that is, $R^2=0.140$ or 5.8% was the share contributing to the final model relative to the criterion variable (which was found to be very highly statistically significant $p<0.001$). And autonomy in work variable had a significant share contributing to the final model relative to the criterion variable: $R=0.432$, that is, $R^2=0.186$ or 4.6% was the share contributing to the final model relative to the criterion variable (which was found to be highly statistically significant $p<0.001$).

Chart 3 represents comparative review of contributing shares (squared coefficient of multiple regression) of the predictors that explain respondents' professional burnout at work (emotional and physical exhaustion after work) for 2012.

DISCUSSION

The frequency of the burnout syndrome varies largely in the world (depending on how this issue is considered): in Japan and Taiwan it is found in the range of 48 - 69%, in the USA in about 20%, in the countries member of the European union in about 28%, and in psychiatric hospital in Kenya even in 95% of respondents different levels of burnout syndrome have been recorded (10, 11). Also, a number of studies (met analysis) state a very strong correlation between the employee's satisfaction at work, health status and burnout syndrome ($\varsigma=0.478$) (12).

Survey conducted in Emergency medical care in Sremska Kamenica among health workers had established that 60% of the respondents of both sexes, with high school, bachelor or master degree suffered from burnout syndrome. Among health professionals in the Institute for neurology, psychiatry and mental health in Novi Sad it was found that 27% of employees were affected by burnout syndrome (2).

Our work results confirmed that 51% of the employees showed significant symptoms of burnout syndrome at work, while there was no statistically significant difference among various professions or levels of education, viz. all employees in psychiatric institutions were equally affected by this syndrome. By comparing the emotional burnout at work among nurses working in psychiatric ward and those working in surgical and internist wards Sahraian A. et al. (13, 14) found that respondents working in psychiatric wards had statistically significant higher score for emotional burnout at work, than those working in surgical and internist wards.

In a large number of studies in England, the USA and Europe, indicating the burnout syndrome among employees in psychiatric institutions, predictors, marked as possible causes of burnout syndrome (situation factors), were stated. These were: bad co-worker collaboration, low financial reimbursement (salary), bad managers' attitude, a lot of administrative tasks and bureaucracy, marginalizing of psychotherapy and of psychiatric patients (15, 16, 17).

In our research, when looking at emotional exhaustion after work, we found that the most important predictor variable (throughout all observed years) related to the criterion variable was direct collaboration with co-workers, that affected emotional exhaustion in significant percentage. This variable was very significant for providing health care, especially in psychiatric institutions. The next variable, also with significant percentage share in affecting emotional exhaustion, was working equipment adequacy. When observing physical exhaustion after work by year, it has been noted that the same variables were present in significant percentage: direct collaboration with co-workers and working equipment adequacy. Next, it was found that, by year, predictor variables of all modalities relative to emotional exhaustion and physical exhaustion after work (burnout syndrome) had decreasing share contributing to the criterion variable, i.e. the level of burnout syndrome decreased.

CONCLUSION

The survey has shown the presence of burnout syndrome, which is an expected consequence of working in psychiatric institutions. The single most important pre-

dictor in emotional and physical burnout at work is direct interpersonal collaboration with co-workers. This predictor, as an internal factor of staff operation, may be improved.

REFERENCES

1. Brody D.S. A physician's guide to personal stress management. *Compr Ther.* 2002; 28(2):160-4.
2. Dedić G.: Sindrom sagorevanja na radu; *Vojnosanitetski pregled*; 2005; 62(11):851-5.
3. Nenadović M.: Veština komuniciranja - autorizovana predavanja. Medicinski fakultet Univerziteta Priština / Kosovska Mitrovica. Bigraf, Beograd, 2008.
4. Vićentić S., Jovanović A. A., Dunjić-Kostić B., Pavlović Z., Nenadović M., Jašović-Gašić M.: Sindrom izgaranja kod psihijatarata i lekara opšte prakse. *Engrami.* 33 supl 1(4):78-9.
5. Kučukalić A., Nenadović M., Simonović P.: Sagorevanje zdravstvenih radnika tokom dežurstva u psihijatrijskoj bolnici. *Engrami.* 33 supl 1(4):226-7.
6. Klidonas N., Ljubojević T.: Burnout sindrom - sindrom reagovanja kod medicinskih sestara i tehničara. *Engrami.* 33 supl 1(4):202-3.
7. Šapić R., Krivokapić Ž., Nenadović M., Krivokapić M.: Uloga porodice u politoksikomaniji. *Praxis medica.* 2008; 36(1-2):27-32.
8. Kirwan M, Armstrong D.: Investigation of burnout in a sample of British general practitio. *Br J Gen Pract.* 1995;45(394):259-60.
9. Vićentić S. i ostali: Profesionalni stres kod lekara opšte prakse i psihijatarata - nivo psihičkog distresa i rizika od *burnout* sindroma; *Vojnosanitetski pregled*; 2010;67(9):741-6.
10. Maslach C., Schaufeli W.B., Leiter M.P.: Job burnout. *Annu Rev Psychol.* 2001; 52:397-422.
11. Ndeti D. M., Pizzo M., Maru H., Ongecha F. A., Khasakhala L. I., Mutiso V., et al.: Burnout in staff working at the Mathari psychiatric hospital. *Afr J Psychiatry (Johannesbg).* 2008; 11(3):199-203.
12. Faragher E.B., Cass M., Cooper C.L.: The relationship between job satisfaction and health: a meta-analysis. *Occup Environ Med.* 2005; 62(2):105-12.
13. Ćurčić Đ., Ćurčić M.: Sindrom izgaranja kod zaposlenih u Specijalnoj bolnici za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“; *Engrami*; 2009; 31(3-4):19-28.
14. Sahraian A., Fazelzadeh A., Mehdizadeh A. R., Toobae S. H.: Burnout in hospital nurses: a comparison of internal, surgery, psychiatry and burns wards. *Int Nurs Rev.* 2008;55(1):62-7.
15. Corrigan W. P. et al.: Staff Burnout in a Psychiatric Hospital: A Cross-Lagged Panel Design. *Jornal of Oraganization Behavior.* 1994; 15(1):64-74.
16. Fothergill A., Edwards D., Burnard P.: Stress, burnout, coping and stress management in psychiatrists: findings from a systematic review. *Int J Soc Psychiatry.* 2004;50(1):54-65.
17. Gundersen L.: Physician burnout. *Ann Intern Med.* 2001; 135(2):145-8.

SRPSKI

SINDROM PROFESIONALNOG SAGOREVANJA (BURNOUT SYNDROME)

Nenadović M.^{1,2}, Janković Z.¹, Katanić M.¹, Đokić-Pješčić K.¹, Malešević Z.¹, Radulović S.¹, Nenadović N.³, Grbić I.⁴

¹ Klinika za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“, Beograd

² Medicinski fakultet Univerziteta Priština / Kosovska Mitrovica

³ Klinika za psihijatriju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

⁴ Klinika za psihijatriju, KBC Priština - Gračanica

SAŽETAK

Profesionalno sagorevanje na poslu je stanje psihičke i fizičke iscrpljenosti. Kompleksni fenomen profesionalnog sagorevanja predstavlja umor gde je odnos prema radu recipročan doživljavanju umora. Ovaj fenomen je oduvak bio poznat zaposlenima, a danas je sve češće tema istraživanja. Najznačajnije komponente profesionalnog sagorevanja (burnout syndrome) jesu osećanje emocionalne i fizičke iscrpljenosti, smanjeno lično zadovoljstvo poslom, a kada je posredi medicinsko osoblje, i promenjen odnos prema bolesnicima. Sindrom profesionalnog sagorevanja na poslu je sastavni deo pružanja zdravstvene zaštite pacijentima, naročito u psihijatrijskim ustanovama. U radu je prikazan nivo emocionalne i fizičke iscrpljenosti nakon posla u periodu 2010-2012. godine, kao i prediktori koji utiču na profesionalno sagorevanje. Prediktor koji se u svim godinama posmatranja izdvojio kao najvažniji u emocionalnoj (u rasponu 9,6-17,0%) i fizičkoj (u rasponu 8,2-13,6%) iscrpljenosti nakon posla, s najvećim parcijalnim doprinosom u konačnom modelu, jeste neposredna saradnja s kolegama.

Ključne reči: profesionalno sagorevanje, emocionalna i fizička iscrpljenost, zdravstveni radnici.

UČESTALOST FAKTORA RIZIKA ZA RAZVOJ RETINOPATIJE U PACIJENATA SA DIJABETESOM TIP 2

AUTORI

Novaković T.¹, Žorić L.², Inić-Kostić B.³, Jovičević Lj.⁴, Pajović S.¹, Radovanić S.⁵, Milinić S.¹, Mirković Z.¹, Relić M.⁶, Timotijević Z.⁶

¹ Medicinski fakultet u Prištini, Interna klinika, Univerzitet u Kosovskoj Mitrovici

² Medicinski fakultet u Prištini, Klinika za očne bolesti, Univerzitet u Kosovskoj Mitrovici

³ Dom Zdravlja, Gračanica

⁴ Dom Zdravlja, Epidemiološka služba, Bar

⁵ Opšta bolnica Berane, Interno odeljenje

⁶ Medicinski fakultet u Prištini, Klinika za dermatologiju, Univerzitet u Kosovskoj Mitrovici

SAŽETAK

Dijabetesna retinopatija je najčešća mikrovaskularna komplikacija šećerne bolesti i jedna je od vodećih uzroka slepila kod odraslih uzrasta 20-74 godina. Učestalost mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa je jasno povezana sa trajanjem dijabetesa, kvalitetom metaboličke kontrole i sistolnim krvnim pritiskom. Cilj rada bio je da se utvrdi incidencija i odrede karakteristike faktora rizika za razvoj retinopatije kod bolesnika sa dijabetesom tip 2. Studija je obuhvatila 100 ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2, prosečne starosti 61,95±3, 98 godina. Pacijenti su podeljeni u dve grupe: pacijenti sa dijabetesom tip 2, na terapiji oralnim antidijabeticima, činili su grupu I, pacijenti sa dijabetesom tip 2 na kombinovanoj terapiji činili su grupu II. Analizirali smo anamnestičke podatke, stil života i porodičnu istoriju, štetne navike pre svega pušenje. Od kliničkih karakteristika utvrđena je telesna masa, visina, obim struka, arterijski pritisak, urađene su standardne biohemijske analize. Dijagnoza dijabetesne retinopatije postavljena je na osnovu modifikovane Međarodne klasifikacije retinopatija. Ispitanici studijske grupe II, imali su statistički značajno duže trajanje bolesti u odnosu na ispitanike kontrolne grupe ($p < 0,001$). U odnosu na antropometrijske karakteristike, ispitivane grupe se statistički nisu razlikovale (ITM, 27,28±8,28 kg/m² vs 28,72±5,75 kg/m²; $t=1,306$, $a=0,197$, obim struka 95,70±12,96 cm vs 94,58±12,96 cm). Srednje vrednosti sistolnog krvnog pritiska u studijskoj grupi II bile su 144,50±27,37 a dijastolnog 86,30±11,08 mmHg, a u grupi koja je bila na oralnim hipoglikemicima 137,00±27,37 mmHg za sistolni a dijastolnog 83,11±10,08 mmHg, $r=0,00$, $p=1,00$, nije bilo statistički značajne razlike među grupama. Bolesnici studijske grupe II nisu imali značajno veće vrednosti holesterola (6,02±1,59 vs 5,73±1,29 mmol/L; $p=0,501$), LDL holesterola (3,75±1,35 vs 3,94±1,21 mmol/L; $p=0,55$), HDL holesterola (1,14±0,61 vs 1,02±0,27 mmol/L; $p=0,005$), glikemije (10,2±8,15 vs 9,2±1,4 mmol/L; $p=0,183$), u odnosu na grupu I, dok su vrednosti triglicerida su bile značajno veće (2,49±2,03 vs 2,00±1,22 mmol/L; $p=0,01$). Poređenjem vrednosti HbA1c, statistički značajna razlika nije ustanovljena (8,8% vs 7,8%; $t=2,946$, $p=0,009$). Faktori rizika za razvoj retinopatije kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 bili su značajno zastupljeni u obe ispitivane grupe.

ključne reči: dijabetesna retinopatija, diabetes mellitus tip 2, faktori rizika.

UVOD

Diabetes mellitus (DM) je metabolički poremećaj multiple etiologije koji karakteriše apsolutni ili relativni manjak insulina sa posledičnom hiperglikemijom i poremećajem metabolizma masti i proteina, obuhvata grupu sličnih metaboličkih poremećaja koji se fenotipski ispoljavaju hiperglikemijom (1). Hronična hiperglikemija kod DM povezana je sa dugotrajnim oštećenjem, disfunkcijom i prestankom rada različitih organa, posebno retine (2).

Tokom trajanja šećerne bolesti praktično svaki segment oka može pretrpeti određene promene. Dijabetesna retinopatija (DR) je najčešća mikrovaskularna komplikacija šećerne bolesti i jedna je od vodećih uzroka

slepila u svetu. Prevalencija dijabetesne retinopatije povećava se trajanjem bolesti, pa nakon 20 godina bolesti gotovo svi bolesnici s tipom 1 i više od 60% bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti imaju neki oblik retinopatije.

Oftalmološke komplikacije DM uključuju promene na rožnjači, neovaskularizaciju dužice, kataraktu, neuropatije, kao i dijabetesnu retinopatiju (3, 4).

Posledice eksplozivnog porasta broja obolelih od dijabetesa predstavljaju ogromno opterećenje kako za pojedince tako i za celokupni zdravstveni sistem države. Smatra se da je u zemljama zapadnog sveta 12% slepila uzrokovano dijabetesom. U Sjedinjenim Američkim

Državama DR je vodeći uzrok novonastalog slepila među populacijom od 20 do 74 godine (5).

Retinopatija se u obolelih od tipa 2 dijabetesa može pojaviti već 5 do 7 godina pre postavljanja dijagnoze šećerne bolesti, dok u obolelih od tipa 1 u vreme postavljanja dijagnoze znakovi mikrovaskularnih komplikacija, pa tako i DR, nisu prisutni. U tih se bolesnika prvi znakovi retinopatije najčešće pojavljuju 5 do 10 godina nakon početka bolesti (5).

Faktori rizika za dijabetesnu retinalnu bolest su: loša kontrola glikemije, povećan krvni pritisak, dužina trajanja dijabetesa, mikroalbuminurija i proteinurija, povećani trigliceridi i smanjen hematokrit, trudnoća, serumski holesterol, za makularne eksudate i edem (nivoi HDL (High Density Lipoprotein) i LDL (Low Density Lipoprotein) holesterola predviđaju klinički značajan makularni edem i tvrde eksudate, ali ne i proliferativnu retinopatiju ili progresiju retinopatije), etničko poreklo i genetsko nasleđe (5,6).

Pored trajanja šećerne bolesti i dugotrajne hiperglikemije, najvažniji faktori rizika za razvoj dijabetesne retinopatije su oni na koje se može uticati tkz. promenjivi faktori poput hipertenzije, nefropatije, anemije, trudnoće, pušenja, socioekonomskog statusa. Promenjivi faktori predstavljaju osnovu prevencije dijabetesne retinopatije. Rezultati Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (7) pokazali su da je poboljšanje metaboličke regulacije glikemije izraženo sniženjem nivoa glikozilirajućeg hemoglobina (HbA1c) povezano sa značajnim usporavanjem razvoja DR i incidencije oboljenja. Smatra se da su pacijenti sa multiplim faktorima rizika pod visokim rizikom za nastanak dijabetesne retinalne bolesti (8).

Danas se koristi Međunarodna klasifikacija retinopatija (9), tokom trajanja dijabetesa promene na retini prolaze kroz sledeće faze:

- bez znakova za DR,
- srednja neproliferativna DR (NDPR) - prisustvo mikroaneurizmi sa manje od 20 intraretinalnih hemoragija u svakom kvadrantu, tvrdi eksudati, „cotton wool“, izvijugane vene u 1 kvadrantu na očnom dnu - NPDR,
- teška neproliferativna DR - mikroaneurizme i hemoragije u sva četiri kvadranta, venska izvijuganost u dva kvadranta, i postojanje mikrovaskularnih anomalija (IRMA) u jednom kvadrantu,
- proliferativna DR (PDR) - novoformirani krvni sudovi na očnom dnu i/ili retinalne i vitrealne hemoragije.

Glavni uzroci poremećaja vidne oštine u dijabetičara posledica su povećanja propusnosti zidova krvnih sudova retine posebno u području makule. Fiziološki faktori koji dovode do nastanka edema makule (EM) su jednaki onima uključenim u tkivni edem bilo gde u telu. Uzastopnim pregledima kod bolesnika sa DM ustanovljen je porast širine i dužine retinalnih krvnih sudova pre pojave EM (9). Dijabetesni makularni edem je najčešći uzrok pada vidne oštine, a proliferativna forma DR je odgovorna za gubitak vida (9, 10).

Rano prepoznavanje faktora rizika, dijagnostikovanje i pravovremena primena odgovarajućeg lečenja, sprečavaju napredovanje dijabetesne retinopatije i razvoj završnog stadijuma retinopatije i slepila.

CILJ RADA

Cilj rada bio je da se utvrdi incidencija i odrede karakteristike faktora rizika za razvoj dijabetesne reti-

nopatije kod bolesnika sa DM tip 2 lečenih medikamentnom terapijom ili/i kombinovanom terapijom.

MATERIJAL I METODE

U endokrinološkoj ambulanti Interne klinike KBC Prišina, u periodu od januara 2011 do januara 2012 godine, sprovedena je studija preseka u koju je bilo uključeno 100 ispitanika, prosečne starosti $61,95 \pm 3,98$ godina, kod kojih je potvrđena dijagnoza DM tip 2.

Ispitanici su razvrstani u dve grupe:

a) studijska grupa I (u kojoj su bili ispitanici koji su za postizanje optimalne glikoregulacije koristili oralne antihiperглиkemijske agense),

b) studijska grupa II (u kojoj su bili ispitanici koji su u terapiji DM tip 2 koristili pored oralnih antihiperглиkemijskih agenasa i insulinsku terapiju).

Prema unapred pripremljenom protokolu uzeti su anamnestički podaci i sprovedena su antropometrijska merenja u cilju procene stepena uhranjenosti, mase i distribucije masnog tkiva, izmerene su vrednosti krvnog pritiska, urađene standardne biohemijske analize (na aparatu Autoanalizator Expres 550). Od anamnestičkih podataka analizirani su porodična anamneza u pravcu kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa i gojaznosti, potom pušački status i podaci o aktuelnim oboljenjima. U studiji su analizirane demografske i antropometrijske karakteristike ispitanika: telesna masa (TM) u kg, telesna visina (TV) u cm, izračunavan je indeks telesne mase (ITM) prema formuli: količnik telesne težine izražene u kg i kvadrata telesne visine izražene u m². Telesna masa merena je medicinskom decimalnom vagom sa pokretnim tegovima, sa preciznošću merenja od 0,1kg, dok je telesna visina izmerena primenom Harpenden antropometra (Holtain Ltd, Crosswell, UK), sa preciznošću merenja od 0,1 cm. Vrednosti indeksa telesne mase $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ odgovarale su pothranjenosti, vrednosti između 18,5 i $24,9 \text{ kg/m}^2$ normalnoj uhranjenosti, vrednosti između 25 i $29,9 \text{ kg/m}^2$ prekomernoj telesnoj masi (predgojaznosti), a vrednosti preko 30 kg/m^2 gojaznosti (11). Specifična distribucija masnog tkiva, odnosno veličina abdominalnog masnog tkiva procenjena je na osnovu vrednosti obima struka. Obim struka meren je Holtain mernom trakom sa preciznošću merenja od 0,1cm, a procena veličine abdominalnih masnih depoa izvršena je na osnovu referentnih vrednosti datih od Svetske zdravstvene organizacije (11) vrednosti obima struka $\geq 80 \text{ cm}$ kod žena i $\geq 94 \text{ cm}$ kod muškaraca odgovarale su povišenom kardiovaskularnom riziku, dok su vrednosti $\geq 88 \text{ cm}$ kod žena i $\geq 102 \text{ cm}$ kod muškaraca odgovarale višestruko povišenom kardiovaskularnom riziku. Centralna gojaznost izražena kao vrednost obima struka zavisna od pola. Vrednosti krvnog pritiska merene su standardnim postupkom, primenom sfigmomanometra po Riva-Rocci-u. Povišenim vrednostima krvnog pritiska smatrane su vrednosti sistolnog krvnog pritiska iznad 140 mmHg, odnosno vrednosti dijastolnog krvnog pritiska iznad 90 mmHg (12). Kao mera za hiperglikemiju uzeta je vrednost $\geq 6,1 \text{ mmol/L}$. Kriterijumi za dijagnostiku dijabetesa podrazumevali su vrednosti glikemije našte $\geq 7 \text{ mmol/L}$, ili glikemiju u bilo kom slučajnom uzorku krvi $\geq 11 \text{ mmol/L}$ (13,14). Glikozilirani hemoglobin (HbA1c) je određivan prema standardnoj metodi hromatografskog odvajanja sa naknadnim fotometrijskim merenjem na 415 nm metodom krajnje tačke (Yugomedica dijagnostika). Od lipidnih parametara određivani su: ukupni holesterol, LDL-holesterol, HDL-

holesterol, i nivo triglicerida, a za ciljne vrednosti uzete vrednosti prema najnovijim preporukama Trećeg izveštaja ekspertske grupe o otkrivanju, evaluaciji i tretmanu povišene koncentracije holesterola u odraslih (Adult Treatment Panel III, ATP III), kliničkog vodiča Nacionalnog programa edukacije o holesterolu Sjedinjenih Američkih Država (National Cholesterol Education Program, NCEP) NCEP ATP-III (15). Istraživanje je sprovedeno poštujući etičke principe za klinička istraživanja na ljudima po Helsinškoj deklaraciji iz 1983 (16).

OFTALMOLOŠKI TRETMAN I PREGLED

Svi ispitanici su nakon pregleda endokrinologa upućivani oftalmologu. Pregled fundusa u midrijazi rađen je širokougaonim Maisterovim WF panfundoskopom. Na osnovu ovog nalaza pacijenti su razvrstani u četiri grupe, a prema kriterijuma Međunarodne klasifikacije (9): a) ispitanici bez promena u smislu retinopatije, b) ispitanici sa neproliferativnom retinopatijom, c) ispitanici sa proliferativnom retinopatijom, d) ispitanici sa prisutnim makularnim edemom.

STATISTIČKA OBRADA

Za statističku obradu podataka koristili smo program za tabličnu i grafičku obradu podataka Excel 5.0, Microsoft, SAD. Značajnost razlika u aritmetičkim sredinama pojedinih varijabli između dva nezavisna uzorka proveravana je Studentovim t-testom za nezavisne uzorke. Značajnost razlika u aritmetičkim sredinama pojedinih varijabli između dva zavisna uzorka proveravana je Studentovim t-testom za zavisne uzorke. Za proveru povezanosti nominalnih varijabli korišćen je Hi-kvadrat test. Za odluku o prihvatanju alternativne hipoteze o značajnosti razlika korišćen je uobičajeni nivo signifikantnosti od 0,05 (5%).

REZULTATI

Kliničke, antropometrijske i laboratorijske karakteristike ispitivanih grupa prikazane su na tabeli 1.

Tabela 1. Kliničke, antropometrijske i laboratorijske karakteristike ispitivanih

Parametri	Studijska grupa I (50) Xsr±SD	Studijska grupa II (50) Xsr±SD	t-test
Pol (n)	25/25	18/32	0.72
Starost (god)	63.71 ± 6.98	60.22±11.10	0.84
Dužina traj. bol. (god)	6.12 ± 4.24	13.08 ± 8.17	***
Pušenje (n/%)	9/2 18/4	7/3 14/6	0.62
Pozitivna porodična anamneza (n/%)	10/7 20/14	13/14 26/28	0.005
Indeks mase tela (kg/m ²)	27.82± 8.28	28.72± 5.57	0.197
Obim struka (cm)	95.70 ± 12.96	94.58±12.96	0.73
Jutarnja glikemija (mmol/L)	10.2	9.2	0.18
HbA1c (%)	8.8	7.8	0.009
Sistolni pritisak (mmHg)	144.50±27.37	137.64±27.37	0.01
Dijastolni pritisak (mmHg)	86.21±11.08	83.97±10.80	0.10
Ukupni holesterol (mmol/L)	5.73 ± 1.29	6.02±1.59	0.50
LDL holesterol (mmol/L)	3.94±1.21	3.75±1.35	0.55
HDL holesterol (mmol/L)	1.07±0.27	1.14±0.61	0.005
Trigliceridi (mmol/L)	2.00±2.03	2.49±2.03	**

***p<0,001, **p<0,01, * p<0,05, ns

Prosečna starost svih ispitanika bila je 61,95±3,98 god., ispitanici studijske grupe II, bili su stariji u odnosu na ispitanike studijske grupe I (63,71±6,98 god vs 60,22±11,10 god. p=0,84). Ispitanici grupe koja je u terapiji imala insulin, studijska grupa II, imali su statistički značajno duže trajanje bolesti u odnosu na ispitanike kontrolne grupe (p<0,001). U odnosu na antropometrijske karakteristike, ispitivane grupe se statistički nisu razlikovale (ITM, 27,28±8,28kg/m² vs 28,72±5,75kg/m²; t-1,306, a p=0,197, obim struka 95,70±12,96cm vs 94,58±12,96cm). Ispitujući učestalost hipertenzije u naših ispitanika ustanovili smo da su u grupi ispitanika koji su radi postizanja dobre glikoregulacije koristili pored oralnih hipoglikemika i insulin, srednje vrednosti sistolnog krvnog pritiska bile 144,50±27,37mmHg a dijastolnog 86,30±11,08mmHg, a u grupi koja je bila na oralnim hipoglikemicima 137,00±27,37±27,37mmHg za sistolni a dijastolni 83,11±10,08 mmHg, r=0,00, p=1,00, nije bilo razlike među grupama.

Bolesnici studijske grupe II nisu imali značajno veće vrednosti holesterola (6,02±1,59 vs 5,73± 1,29mmol/L; p=0,501), LDL holesterola (3,75±1,35 vs 3,94±1,21mmol/L; p=0,55), HDL holesterola (1,14±0,61 vs 1,02±0,27mmol/L; p=0,005), glikemije (10,2±8,15 vs 9,2±1,4mmol/L; p=0,18), dok su vrednosti triglicerida bile statistički značajno veće (2,49±2,03 vs 2,00±1,22 mmol/L; p=0,01), u odnosu na bolesnike koji su koristili oralne hipoglikemike (tabela 1). Poređenjem ispitanika u odnosu na vrednosti HbA1c, statistički značajna razlika nije ustanovljena, u obe ispitivane grupe vrednosti ispitivanog parametra bile su iznad poželjnih (8,8 % vs 7,8%; t-2,946, p=0,009).

Poređenjem ispitivanih grupa prema prisustvu retinopatije statistički značajna razlika ustanovljena je u grupi bolesnika na kombinovanoj terapiji (p<0,001). Na tabeli 2 prikazana je učestalost retinopatije u ispitivanim grupama.

Tabela 2. Usporedna analiza prisustva promena u smislu retinopatije

Retinopathia diabetic	Studijska grupa I (n=50)	Studijska grupa II (n=50)	UKUPNO (n=100)	χ^2	P
Bez promena	36	19	55		
Prisutna	14	31	45		
UKUPNO	50	50	100	14,2	<0,001

$$\chi^2=14,2, df=1, p<0,001$$

Tabela 3. Raspodela ispitanika prema prisustvu neproliferativne i proliferativne retinopatije i prema dužini trajanja bolesti

Dužina trajanja bolesti (god)	Neproliferativna DR		Proliferativna DR	
	Studijska grupa I (n=50)	Studijska grupa II (n=50)	Studijska grupa I (n=50)	Studijska grupa II (n=50)
≤ 5god				
Muškarci (n%)	2 (4,00%)	0 (0,00%)	1 (2,00%)	0 (0,00%)
Žene(n%)	1 (2,00%)	1 (2,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
5-10 god.				
Muškarci (n%)	2 (4,00%)	2 (4,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Žene (n%)	1 (2,00%)	4 (8,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
10-15 god.				
Muškarci (n%)	1 (2,00%)	6 (12,00%)	0 (0,00%)	1 (2,00%)
Žene (n%)	2 (4,00%)	7 (14,00%)	1 (2,00%)	2 (4,00%)
≥ 15 god.				
Muškarci (n%)	0 (0,00%)	5 (10,00%)	0 (0,00%)	2 (4,00%)
Žene (n%)	0 (0,00%)	4 (8,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)

Tabela 4. Raspodela ispitanika prema stepenu dijabetesne retinopatije

Retinopathia diabetica	Studijska grupa I (n=50)	Studijska grupa II (n=50)	UKUPNO (n=100)	χ^2	P
Non proliferativa	5 (5,00%)	10 (10,00%)	38 (38,00%)	11,80	0,01
Muškarci/Žene (n%)	7 (7,00%)	16 (16,00%)			
Proliferativa	1 (2,00%)	2 (1,00%)	7 (7,00%)	0,52	0,08
Muškarci/Žene (n%)	2 (2,00%)	2 (2,00%)			
Edema maculara	4 (4,00%)	3 (3,00%)	7 (14,00%)	2,51	0,08
Muškarci/Žene(n%)					
UKUPNO	19 (19,00%)	33 (33,00%)	52 (52,00%)		

$$\chi^2=11,8, df=1, p<0,001; \quad \chi^2=0,52, df=1, p=0,08; \quad \chi^2=2,51, df=1, p=0,08$$

Poznato je da se prevalencija dijabetesne retinopatije povećava sa trajanjem dijabetesa, na tabeli 3 prikazana je raspodela ispitanika obe grupe prema prisustvu promena na retini u odnosu na dužinu trajanja bolesti.

Poređenjem ispitanika obe grupe ustanovili smo da se retinopatija u grupi do 5 i grupi do 10 godina trajanja bolesti javljala značajno ređe u odnosu na ispitanike koji su imali duže trajanje dijabetesa. Proliferativnu retinopatiju kao najteži stepen oštećenja registrovali smo u 2,00% ispitanika muškog pola i 4,00% ispitanika ženskog pola lečenih oralnim hipoglikemicima a sa dužinom trajanja bolesti duže od 10 godina. Naše istraživanje je ustanovilo veću učestalost proliferativne retinopatije u osoba lečenih kombinovanom terapijom. Rezultati naše studije potvrdili su da je dužina trajanja bolesti povezana sa težim stepenom oštećenja na retini.

Na tabeli 4 prikazana je učestalost i raspodela ispitanika prema polu i prema stepenu promena na retini.

Prisustvo makularnog edema ustanovljeno je u 4 ispitanika odnosno 4,00% ispitanika grupe koja je koristila oralne hipoglikemike i 3 ili 3,00% ispitanika na kombinovanoj terapiji, poređenjem ispitivanih grupa nije ustanovljena statistički značajna razlika, $\chi^2=2,51, df=1, p=0,08$. Rezultati su prikazani na tabeli 4.

DISKUSIJA

Rezultati već puno puta citiranih Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (7) i United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (17) potvrdili su da je poboljšanje metaboličke regulacije glikemije izraženo sniženjem nivoa HbA1c povezano sa značajnim usporavanjem razvoja DR i incidencije proliferativne dijabetesne retinopatije. Dobra regulacije glikemije smanjuje rizik razvoja komplikacija u razdoblju dužem od trajanja optimalne kontrole glikemije, fenomen poznat kao metabolička memorija (18). To je razlog za preporučene ciljne vrednosti nivoa glukoze u krvi, od 5.0 do 7.2mmol/L preprandijalno, a manje od 10.0mmol/L postprandijalno, uz vrednosti HbA1c manje od 7% u bolesnika na insulinskoj terapiji odnosno manje od 6.5% u bolesnika koji se ne leče insulinom (19). Poznato je da postavljanju dijagnoze dijabetes tip 2 prethode godine neprepoznate hiperglikemije (20), da u vreme prve dijagnoze 8% pacijenata već ima kardiovaskularnu bolest, 37% ima mikroaneurizme ili teži oblik retinopatije na jednom oku, 18% retinopatiju na oba oka, 18% ima mikroalbuminuriju (21) Kontrola glikemije za sada predstavlja najdelotvorniji način prevencije i lečenja. Dobra metabolička kontrola glikemije neće sprečiti pojavu DR, ali

će značajno odložiti njen razvoj i usporiti njenu progresiju i kod tipa 1 i DM tipa 2 (17). Napori da se postigne što bolja glikoregulacija usloveli su da se velikom broju pacijenata sa DM tip 2 uvodi insulinska terapija, bilo samostalno ili u kombinaciji sa drugim farmakološkim agensima. Pored kombinovanja terapijskih režima nije došlo da zaustavljanja razvoja mikrovaskularnih komplikacija (21). Rezultati naše studije ukazuju da je hiperglikemija bila značajno zastupljen faktor rizika za razvoj DR. U obe ispitivane grupe nisu postignuti terapijski ciljevi, prosečne vrednosti glikemija našte su bile $10,2 \pm 8,15$ vs $9,2 \pm 1,4$ mmol/L; $p=0,183$, a prosečne vrednosti HbA1c $8,8\%$ vs $7,8\%$; $t=2,946$, $p=0,009$.

Rezultati našeg istraživanja potvrđuju činjenicu da se prevalencija DR povećava sa trajanjem šećerne bolesti, polovina ispitanika je imala neki oblik retinopatije a učestalost proliferativne retinopatije se povećavala sa dužim trajanjem bolesti. Studija FJ del Canizo Gómez i saradnika je ukazala da muškarci češće oboljevaju od žena (22), što nije u skladu sa rezultatima našeg istraživanja.

Budući da razlike u kontroli glikemije odnosno uticaju drugih faktora okoline ne mogu u potpunosti objasniti zašto neki bolesnici razvijaju proliferativni oblik retinopatije, a drugi ne, razlike bi mogle biti i posledica genetske predispozicije. Rezultati DCCT-a pokazali su da uz faktore okoline i genetski faktori takođe imaju uticaja na razvoj DR. Braća i sestre bolesnika s proliferativnim oblikom retinopatije imaju povećan rizik nastanka istog oblika retinopatije, uz veću učestalost te vrste komplikacija u pojedinim porodicama (7). Istraživanja koja su uključila blizance i različite etničke grupe takođe su potvrdile postojanje genetskog uticaja na razvoj DR (23). Prema anamnestičkim podacima uzetim u cilju procene genetske osnove naši rezultati pokazuju porodično opterećenje za razvoj dijabetesa kod više od trećine ispitanika.

Procene o učestalosti oštećenja vida kod dijabetičkih bolesnika utemeljene su na proučavanju a i najbolje su prikazane u Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy (WESDR) (24), prema rezultatima ove studije 3.6% bolesnika s tipom 1 i 1.6% bolesnika sa dijabetesom tip 2 je slepo. Takođe, ova studija je potvrdila da je prevalenca retinopatije bila je 8% nakon 3 godine trajanja dijabetesa, 25% nakon 5 godina, 60% nakon 10 godina, a 80% nakon 15 godina. Rezultati naše studije su potvrdili da trajanje dijabetesa najjači faktor rizika za razvoj DR i u skladu su sa rezultatima gore navedene (24) i rezultatima studija iz regiona (25, 26). Pored već citirane WESDR (24) studije o progresiji retinopatije u pacijenata sa DM tip 2 i Liverpool Diabetic Eye Studija (27), studija novijeg datuma je pratila incidencu DR, makulopatije i drugih opasnih po vid stanja u DM tip 2. Studija je pratila 4.770 pacijenata sa tek postavljenom dijagnozom DM tipa 2, narednih 6 godina i otkrila da se godišnja incidenca retinopatije ili po vid preteće makulopatije povećava sa 0,31% u toku prve godine na 1,8% tokom šeste godine a kumulativna incidenca posle 6 godina je 6,1%. Preporuke ove studije su da je 3 godišnji skrining bezbedan za osobe bez retinopatije ali da osobe koje imaju promene zahtevaju preglede jednom godišnje a ukoliko su one teže onda su oni potrebni i češće. Studija Jonesa i saradnika (28) pruža dodatne dokaze u prilog povećanja skrining intervala za DR više od godinu dana u pacijenata bez retinopatije, pod uslovom da se promenljivi faktori rizika smanje na minimum. Naši rezultati su u

skladu sa rezultatima Jarrett-a i Adlera, učestalost mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa jasno korelira sa trajanjem DM tip 2, kvalitetom metaboličke kontrole (HbA1c) i sistolnim krvnim pritiskom (29, 30).

Istraživanja WESDR (24) kao i UKPDS (17) potvrdile su da prisustvo hipertenzije povećava rizik razvoja DR, ubrzava progresiju i pospešuje razvoj težih oblika retinopatije. Istraživanja su pokazala da stroga kontrola krvnog pritiska sprečava i/ili usporava razvoj i progresiju retinopatije i oštećenja vida. Utvrđeno je da svako sniženje sistolnog krvnog pritiska za 10 mmHg smanjuje rizik razvoja mikrovaskularnih komplikacija za 13% nezavisno od kontrole glikemije (31, 32). Hipertenzija je bila značajan faktor rizika razvoja DR u populaciji naših ispitanika, što je u skladu sa rezultatima drugih istraživanja (25, 26, 31, 34).

Polazeći od činjenice, da je gojaznost je u korelaciji sa pogoršanjem metaboličke kontrole i prevalencijom hiperlipoproteinemija i hipertenzijom (31-33) za koje se smatra da su rizik faktori za mikrovaskularne komplikacije dijabetesa, ona zauzima značajno mesto među faktorima rizika za razvoj DR. Gojaznost se definiše kao višak telesne mase izražen preko ITM, bila je prisutna je kod ispitanika obe grupe ($27, 28 \pm 8,28$ kg/m² vs $28,72 \pm 5,75$ kg/m²; $t=1,306$, a $p=0,1975$). Abdominalna gojaznost, koja se kod muškaraca definiše kao obim struka >102 cm, a kod žena >88 cm najčešće je povezana sa metaboličkim faktorima rizika i značajno je karakterisala bolesnike obe studijske grupe naše studije ($95,70 \pm 12,96$ cm vs $94,58 \pm 12,96$, $p=0,73$).

Poznato je da je i pušenje rizik faktor za razvoj proliferativne retinopatije (35). Ima studija koje smatraju da pušenje nije faktor rizika za razvoj proliferativne retinopatije (36). Zastupljenost ovog faktora rizika u našoj studiji je veća u ispitanika sa medikamentnom terapijom ali bez statistički značajne razlike.

Hiperlipidemija je takođe potentan faktor rizika za progresiju DR. Povišen nivo lipida u krvi povećava rizik pojave tvrdih intraretinalnih lipidnih eksudata i subfoveolarne fibroze, a povezan je i sa slabljenjem vidne oštine (17, 25, 33). Bolesnici koji boluju od DR i imaju povećanu koncentraciju ukupnog i LDL holesterola ispoljavaju ubrzan razvoj DR (37-40). Kod pacijenata sa makularnim edemom od velike važnosti je korekcija glikemije, arterijske tenzije, lipidnog statusa i telesne težine (39-41). Podaci ukazuju na loš ishod lečenja makularnog edema kod pacijenata kod kojih postoji poremećeno metaboličko stanje (41). Značajno je naglasiti da su ispitanici obe grupe imali poremećen lipidni status ali je statistički značajna razlika potvrđena samo u nivoima triglicerida ($2,49 \pm 2,03$ vs $2, 29 \pm 1,22$ mmol/L; $p<0,01$).

ZAKLJUČAK

Ispitivani faktori rizika za razvoj retinopatije kod pacijenata sa DM tip 2 bili su značajno zastupljeni u obe ispitivane grupe, ali statistički značajnu razliku među grupama ustanovili smo u dužini trajanja bolesti i nivoima triglicerida. Veću učestalost dijabetesne retinopatije ustanovili smo u grupi koja je bila na kombinovanoj terapiji, ovo objašnjavamo činjenicom da su ispitanici ove grupe imali značajno duže trajanje DM a da je insulin uveden u terapiju sa zakašnjenjem, a poznato je i da se na našim prostorima kasni sa insulinizacijom (uglavnom zbog predrasuda o insulinskoj terapiji).

LITERATURA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35 (Suppl 1): S 64-S71.
2. Michael J. Fowler Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes *Clinical Diabetes* July 1, 2011 29:116-122; doi:10.2337/diaclin.29.3.116
3. Lovestam-Adrian M, Agardh CD, Torffvit O, Agardh E. Typ 1 diabetes patients with severe non-proliferative retinopathy may benefit from panretinal photocoagulation. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81: 221-225.
4. Basteau F, Mortemousque B, Verin P, Barac'h D, Dorot M, Chraïbi-Asseini K. Nouvelle technique de photocoagulation des retinopathies diabetiques non proliferatives severes. *J Fr Ophthalmol* 1998; 21(2): 83-93.
5. Fong DS, Aiello PL, Ferris FL, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004; 27: 2540-53.
6. Borch-Johnsen K. Epidemiology of microangiopathy in type 1 diabetes mellitus. A review. *Diabetes Metab* 1993; 19: 133-7.
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. ETDRS report number 2. *Ophthalmology*. 1987; 94:761-774.
9. Mavrikakis E, Lam WC, Khan BU. Macular edema, diabetic: treatment and management. Available from: <http://emedicina.medscape.com/article/1224138-overview> (updated October 10.2011; accessed March 2011).
10. Šarenac T. Savremeni principi lečenja dijabetičke retinopatije. *Medicinski časopis*. 2011; 45(3):27-31.
11. World Health Organisation, Obesity-Preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultations on obesity. *Geneve* 1997; 7-17.
12. Guidelines Subcommittee, World Health Organisation-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151-183.
13. World Health Organisation. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation Geneva, World Health Org., 2006.
14. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26 (Suppl 1): S5-S20.
15. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
16. Helsinška deklaracije koja je usvojena 1964. godine, dopunjavana je više puta: 1975, 1983, 1989, 1996, 2000. i 2006. godine. Tekst Deklaracije dostupan je na adresi, <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>, od 15.01.2012.
17. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonyureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-853.
18. L'Esperance FA. Ophthalmic laser: photocoagulation, photoradiation and surgery (2nd ed.). St. Luis: CV Mosby; 1982: 283-284.
19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-an extension of the modified Arlie House classification. ETDRS Report Number 10. *Ophthalmology* 1991; 98 (Suppl): 786-806.
20. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care*. 1992 Jul; 15 (7):815-9.
21. Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D., David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2008; 359:1577-1589.
22. FJ del Canizo Gómez et al. Microvascular complications and risk factors in patients with type 2 diabetes. *Endocrinol Nutr*. 2011. doi:10.1016/j.endonu.2011.01.006
23. Leslie RDG, Pyke DA. Diabetic retinopathy in identical twins. *Diabetes* 1982; 31:19-21.
24. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XVII the 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998; 105:1801-15.
25. Kaštelan S, Tomić M, Kuzmanović-Elabjer B, Rotkvić L. The role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetologia Croatica* 2007; 36:3-9.
26. Inić KB, Božanić L, Novaković T, Đokić N, Đokić A, Trajković S, Nedeljković Z, Samardžić S. Uticaj loše metaboličke kontrole na progresiju i razvoj dijabetičke retinopatije u insulin nezavisnom dijabetesu melitusu tip 2 (INDM). *Praxis medica*. 2011; 39(1-2):81-84.
27. Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study *The Lancet* - 18 January 2003; Vol. 361,195-200.
28. Jones CD, Greenwood RH, Misra A, Bachmann MO Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy During 17 Years of a Population-Based Screening Program in England *Diabetes Care*. 2012 Mar; 35(3):592-6.

29. Jarrett DR. Duration of non-insulin-dependent diabetes and development of retinopathy: analysis of possible risk factors. *DiabetMed* 1989; 38:1307-1313.
30. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR. et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321(7258):412.
31. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989; 149 (7):1514-20.
32. Wong TY, Klein R, Islam FM. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the U.S. *Am J Ophthalmol* 2006; 14:446- 55.
33. Ko SH, Cao W, Liu Z. Hypertension management and microvascular insulin resistance in diabetes. *Curr Hypertens Rep*. 2010 Aug; 12(4):243-51.
34. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61:1086-97.
35. Hove MN, Kristensen JK, Lauritzen T & Bek T. The relationships between risk factors and the distribution of retinopathy lesions in type 2 diabetes. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 619-623.
36. Moss SE, Klein R, Klein BE. Association of cigarette smoking with diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1991 Feb; 14 (2):119-26.
37. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy. A systematic review. *JAMA* 2007; 298: 902-16.
38. Mahar PS, Zahid Awan M, Manzar N, Saleh Memon M. Prevalence of type-II diabetes mellitus and diabetic retinopathy: the Gad-dap study, *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2010, Vol. 20 (8): 528-532.
39. Mavrikakis E, Lam WC, Khan BU. Macular edema, diabetic: treatment and management. Available from: <http://emedicina.medscape.com/article/1224138-overview> (updated October 10.2011; accessed March2011).
40. Novaković T. Statini-lekovi izbora za lečenje poremećaja metabolizma masti kod bolesnika sa dijabetesom tip-2. *Praxis medica*. 2005; 33(1-2):95-96.
41. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, et al. Association of elevated serum lipids with retinal hard exudates in diabetic retinopathy. Early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1079-84

ENGLISH

INCIDENCE RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT RETINOPATHY IN THE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Novaković T.¹, Žorić L.², Inić-Kostić B.³, Jovičević Lj.⁴, Pajović S.¹, Radovanić S.⁵, Milinić S.¹, Mirković Z.¹, Relić M.⁶, Timotijević Z.⁶

¹ Faculty of Medicine, Clinic for Internal Medicine, Clinical Center, Settlement Kosovska Mitrovica, Serbia

² Faculty of Medicine, Clinic for Eye Diseases, Clinical Center, Settlement Kosovska Mitrovica, Serbia

³ Health Centre Gracanica

⁴ Health Centre Bar, Department of Epidemiology, Bar, Montenegro

⁵ General Hospital Berane, Department of Internal medicine, Montenegro

⁶ Faculty of Medicine, Clinic for Dermatology, Clinical Center, Settlement Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

Diabetic retinopathy is the most frequent microvascular complication and cause of new cases of blindness among adults aged 20-74 years. The frequency of microvascular diabetic complications is clearly correlated to the duration of diabetes, quality of metabolic control and systolic blood pressure. The aim of this study was to analyze prevalence and characteristics risk factors for retinopathy in patients with type 2 diabetes. The study included 100 participants with type 2 diabetes, average age 61,95±3,98 years. The patients are divided into two groups: the patients with diabetes type 2 and therapy oral antidiabetics, were in group I, and the patients with diabetes and combined therapy, were in group II. We analyzed anamnesis data, life style and family history, habit smoking. Of clinical characteristics, there were determined body mass, height, waist circumference, arterial pressure. Routine biochemical analyses were carried out by a standard laboratory procedure. The diagnosis of diabetic retinopathy was based on the modified International classification retinopathy. The subjects of the study group II had significantly longer duration of disease compared with the study group I (p=0.001). The two groups did not differ according to body mass index (BMI, 27,28±8,28kg/m² vs 28,72±5,75kg/m²; t-1,306, a p=0,197, and waist circumference 95,70±12,96cm vs 94,58±12,96cm). Mean average systolic blood pressure in the study group II were 144,50±27,37 and for diastolic 86,30±11,08mmHg, in the group I systolic blood pressure 137±27,37mmHg, diastolic 83,11±10,08mmHg, r=0,00, p=1,00, it is was not significantly. The groups did not differ according to level cholesterol (6,02±1,59 vs 5,73± 1,29mmol/L; p=0,501), LDL cholesterol (3,75±1,35 vs 3,94±1,21mmol/L; p=0,55), HDL cholesterol (1,14±0,61 vs 1,02±0,27mmol/L; p=0,005), glycaemiae (10,2±8,15 vs 9,2±1,4mmol/L; p=0,183), we determined in the group II, significant increase triglycerides (2,49±2,03 vs 2,00±1,22 mmol/L; p=0,01). Compared level HbA1c into examined groups (8,8% vs 7,8%; t-2,946, p=0,009), we documented a significant increase this parameter. Our results indicate that patients with diabetes type 2, have of the significant increase risk factors for diabetic retinopathy.

Keywords: diabetic retinopathy, type 2 diabetes, risk factors.

UTICAJ KAROTENOIDA NA MINERALNU GUSTINU KOSTIJU

AUTORI

Nestorović V.¹, Rašić J.², Mirić D.³, Smilić Lj.⁴, Nestorović D.⁵, Stamenković D.⁶

¹ Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet u Prištini, Kosovska Mitrovica

² Institut za farmakologiju, Medicinski fakultet u Prištini, Kosovska Mitrovica

³ Institut za biohemiju, Medicinski fakultet u Prištini, Kosovska Mitrovica

⁴ Interna klinika, Medicinski fakultet u Prištini, Kosovska Mitrovica

⁵ Dom zdravlja „Medicus Universalis“, Kruševac

⁶ Opšta bolnica Pančevo

SAŽETAK

Ishrana je jedan od bitnih faktora koji može da dovede do ranijeg gubitka koštane gustine. Unos dovoljne količine voća i povrća, koje sadrže različite karotenoide (karoten, uključujući beta (β)-kriptoksantin, lutein, likopen, β-aroetin, astakantin i rutin), ima podsticajnu ulogu u osteogenezi. Eksperimenti in vitro ukazuju da jedan od karotenoida, β-kriptoksantin, ima dvostuku ulogu u homeostazi koštanog tkiva : inhibiše osteoklaste i na taj način smanjuje reapsorpciju koštanog tkiva, a sa druge strane stimulatивно deluje na osteoblaste i uvećava koštanu gustinu. Cilj našega rada je bio da utvrdimo da li postoji korelacija između nivoa koštane gustine i nivoa karotenoida. Uradili smo ostodenzitometriju kod 52 žene, izmerili smo ukupni skor karotenoida u ljudskoj koži in vivo pomoću Ramanove spektroskopije. Nakon obrade dobijenih podataka našli smo značajnu negativnu korelaciju između stepena gubitka koštane gustine i nivoa karotenoida ($p < 0,05$). nivoa karotenoida u koži (Skin carotenoid scor) je posledica oksidativnog stresa koja ima reperkusije i na koštano tkivo jer dolazi do povećanja reapsorpcije koštanog tkiva i do povećanja stepena gubitka koštane gustine.

ključne reči: karotenoidi, osteoblasti, osteoklasti, osteoporoz, osteodenzitometrija.

UVOD

Kost je dinamično metabolično tkivo koje daje potporu organizmu, čuva unutrašnje organe od mehaničkog oštećenja i omogućava osobi da se kreće. Kost održava homeostazu koštanog tkiva uspostavljajući ravnotežu između stvaranja koštanog tkiva (preko osteoblasta) i razgradnje koštanog tkiva (preko osteoklasta). Pri tome se menja arhitektura koštanog tkiva i u toku 8 do 10 godina zameni se koštano tkivo celog skeleta. Osteoporoz, koja se javlja sa gubitkom koštane mase, predstavlja veliki zdravstveni problem (1), pogotovu kod žena u menopauzi. Najdramatičnija komplikacija gubitka koštane gustine je prelom proksimalnog femura, a rizik za tu komplikaciju osteoporoz se povećava iz godine u godinu (2).

Noviji radovi sugerišu da biološki dodaci ishrani (BDI) i izbalansirana ishrana imaju preventivni efekat na gubitak koštane mase. Studije na životinjskom modelu osteoporoz kao i kliničke studije su pokazale da primena BDI zaustavlja proces osteoporoz tako što indukuje osteoblaste i dovodi do poboljšanja osifikacije i povećanja koštane gustine (4, 3). Provitamini karotenoidi su tamno obojeni pigmenti koji se nalaze u namirnicama biljnog porekla i mogu se konvertovati u vitamin A. Karotenoidi koji se nalaze u hrani su beta-karoten, alfa-karoten, lutein, zeaksantin, likopen i kriptoksantin. Od ukupno 563

identifikovanih karotenoida, manje od 10% su prekursori vitamina A. Alfa-karoten i beta-kriptoksantin konvertuju se u vitamin A, ali to konvertovanje je upola manje u odnosu na beta-karoten. Likopen, lutein i zeaksantin su grupa karotenoida koji nemaju aktivnost vitamina, ali imaju druge efekte u organizmu, moduliraju svetlosnu energiju, ponašaju se kao antioksidansi (5).

Karotenoidi imaju anabolički efekat na metabolizam kosti. Vitamin A (retinol, retinal i retinoična kiselina), koji se nalazi kod životinja i ljudi, ima ulogu u regulaciji koštanih ćelija i može imati anabolički efekat na kost (6, 7).

Raniji radovi su ustanovili da hipervitaminoza A dovodi do oštećenja koštanog tkiva i povećanog stepena preloma (8, 9). U eksperimentima na životinjama, hipervitaminoza A ubrzava eroziju koštanog tkiva i dovodi do osteoporoz i njenih komplikacija (8). Karotenoidi iz biljaka, kao što je beta (β)-kriptoksantin, imaju potencijalan anabolički efekat na kost (10, 11). Hrana i BDH mogu imati preventivnu ulogu u nastanku osteoporoz kod žena u menopauzi. Karotenoid β-kriptoksantin ima dvostruki anabolički efekat na koštano masu zbog indukcije osteoblasta na formiranje koštanog matriksa, sa jedne strane, i inhibicije osteoklasta, sa druge strane (12, 13). β-kriptoksantin moduliše gen osteoblasta koji utiče na sintezu različitih proteina, a koji učestvuje u formiranju kostiju. β-kriptoksantin inhibiše osteoklaste i

tako smanjuje koštanu resorpciju (14). Dopunski unos β -kriptoksantina i karotenoida u većim dozama može imati farmakološku ulogu u terapiji osteoporoze (15, 16). Karotenoidi se na osnovu različitih spektralnih karakteristika mogu detektovati optičkim metodama. Međutim, na površini kože, pri visokim koncentracijama drugih pigmentata kao što su melanin i hemoglobin, metoda nije referentna jer dolazi do mešanja talasnih dužina drugih pigmentata lociranih u koži i mogu se kvantifikovati Ramanovom spektrometrijom (17-21).

Nivo karotenoida odražava ukupan nivo antioksidativne odbrane ljudskog organizma i stepen oksidativnog stresa. Karotenoidi su dobar pokazatelj antioksidativnog statusa ili oksidativnog stresa (22). Rezultati su pokazali da ljudi generalno koji imaju nizak nivo karotenoida kože, imaju visok oksidativni stres (23).

CILJ RADA

Cilj našeg rada je bio da pratimo skor karotenoida iz kože biofotoničnim skenerom kod pacijenata sa dijagnostikovanom osteoporozom i da uporedimo stepen gubitka koštane gustine sa dobijenim skorom karotenoida. Sledeći cilj je bio da pratimo markere osteoklasne aktivnosti kod pacijenata sa dijagnostikovanom osteoporozom i dobijene rezultate uporedimo sa dobijenim skorom karotenoida i time utvrdimo da li je stepen oksidativnog stresa uzrok različitog stepena nastanka osteoporoze.

MATERIJAL I METODE

Ovom prospektivnom studijom su obuhvaćene 52 žene, prosečne starosti 67.6 godina (raspon 30-79 godina) kod kojih je dijagnostikovana postmenopauzalna osteoporoza. Ispitivane osobe nisu bile na terapiji bisfosfonatima, vitaminom D, ni na supstitucionoj hormonalnoj terapiji. Nivo karotenoida je određivan neinvazivnom in vivo metodom uz pomoć biofotoničnog skenera, koji koristi Ramanovo spektroskopsko rasejanje za određivanje karotenoida u ljudskoj koži.

Metoda je precizna, tačna, specifična i osetljiva. Biofotonični skener se sastoji od "Ramanove sonde", koja šalje svetlosni snop poreklom iz argon lasera. Snop se usmerava i fokusira preko vlakana i objektivna, laserskog filtera na površinu kože u predelu hipotenara šake ispitivane osobe.

Snop se odbija od kože ispitivane osobe pod uglom od 180° i vraća nazad prema objektivu biofotoničnog skenera, gde se preusmerava kroz snop hologramskih filtera i spektrografski analizira. Dobijeni spektri se beleže na termoelektričnoj kameri (Model ST-6, Santa Barbara, Inc, USA). Sva merenja su dobijena sa laserskom snagom od 10 mV i vremenom ekspozicije od 20s. Ceo proces je u potpunosti automatizovan i na računaru se pojavljuju dobijene vrednosti predstavljene kvantitativno alfanumerički i shematski. Dobijene vrednosti su prezentovane u vidu internacionalnih jedinica (IJ).

Gustina koštanog tkiva je određivana ultrazvučnim osteodenzitometrom marke DBM Sonic 1200 (IGEA, Italy) u predelu metafiza proksimalnih falangi šake, i to od II do V prsta, kao i u predelu proksimalnih intraartikularnih zglobova, i to od II do V zgloba šake.

Na osnovu dobijenog T skora sve su pacijentkinje podeljene na četiri grupe, i to: prva grupa (n=26) sa T

skorom 2.50 do 2.80; druga grupa (n=12), gde je T skor iznosio 2.81 do 3.00; treća grupa (n=8) sa T skorom 3.01 do 3.50, i četvrta grupa (n=6) gde je T skor je iznosio >3.50.

Koncentraciju serumskog markera osteoklasne aktivnosti, beta C-terminalnog unakrsno povezanog kolagena (B-CrossLaps; CTX), smo određivali elektrohemiluminescentnom imunometodom na Elecsys 2010 sistemu (Roche Elecsys 2010), dok je koncentracija osteocalcina u serumu određivana standardnom imunoradiološkom metodom (IRMA).

Distribucija frekvencije i homogenost uzorka su testirani Kolmogorov-Smirnov testom. Rezultati su prikazani kao srednja vrednost \pm SD ili kao frekvencija. Razlika između grupa je testirana jednosmernom analizom varijanse (ANOVA) i Studentovim t-testom, kao i hi-kvadrat testom.

REZULTATI

Osnovne kliničke i demografske karakteristike ispitivane grupe su prikazane na Tabeli 1. Kao što je prikazano, hipertenzija je bila često komorbidno stanje kod pacijenata ove studije, dok su ostali faktori rizika bili manje zastupljeni (Tabela 1).

Na osnovu denzitometrijskih nalaza merenja u predelu metafiza proksimalnih falangi šake formirane su 4 grupe, kao što je opisano u Materijalu i Metodama. Rezultati su prikazani na Tabeli 2. Naši rezultati pokazuju da su Ramanovi spektri dobijeni biofotoničnim skenerom kao mera karotenoidnog skora kože (Skin carotenoid score; SCS) kod osteoporoze utoliko niži ukoliko je veći T-skor (Tabela 2; Grafik 1). Pored navedenog, određivana je i koncentracija biomarkera osteoklasne aktivnosti u serumu (B-CrossLaps i osteocalcin). Rezultati su prikazani na Tabeli 3 i Grafiku 2.

Analizirajući nivo B-CrossLapsa u odnosu na formirane grupe prema verifikovanom T-skoru pokazali smo da postoji blag ali konstantan porast koncentracije ovog markera osteoklasne aktivnosti u grupama sa većim T-skorom (Tabela 3). Slično tome, koncentracija osteocalcina u serumu se povećavala direktno proporcionalno T-skoru (Grafikon 2).

Tabela 1. Osnovne kliničke i demografske karakteristike pacijenata

Varijabla	Vrednost
Starost (godine)	67.6 (30 - 79)
Fraktura u mladosti (%)	16.2
Hipertenzija (%)	67.2
Pušenje cigareta (%)	25.6
Histerektomija sa ovariektomijom	18.7

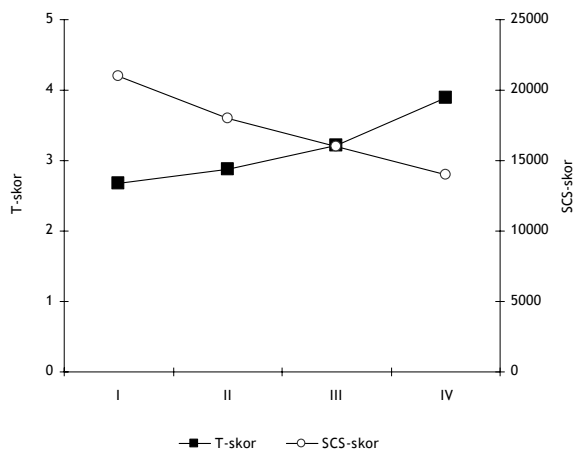
Tabela 2. Vrednost T skora u predelu metafiza proksimalnih falangi šake i SCS skora u predelu hipotenara desne šake kod ispitivanih pacijentkinja

Grupa	Broj ispitanika	T-skor	SCS skor (IJ)
I	16	2.68 \pm 0.11	21 000 \pm 1000
II	12	2.88 \pm 0.07	18 000 \pm 2000
III	8	3.22 \pm 0.10	16 000 \pm 1000
IV	6	3.90 \pm 0.23	14 000 \pm 1000

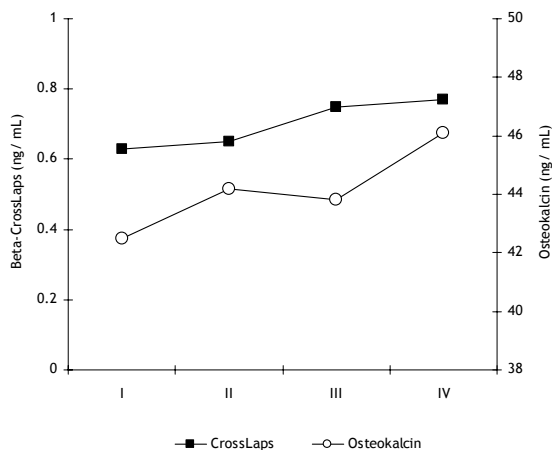
Tabela 3. Koncentracija markera osteoklastne aktivnosti kod osteoporoze u odnosu na T-skor

Grupa	Broj ispitanika	B-CrossLaps (ng/ mL)	Osteokalcin (ng/ mL)
I	16	0.63±0.12	42.5±0.1
II	12	0.65±0.11	44.2±9.1
III	8	0.75±0.14	43.8±12.1
IV	6	0.77±0.11	46.1±12.6

Grafikon 1. Odnos koštane gustine i nivoa karotenoida u serumu kod osteoporoze. Koncentracija karotenoida u serumu je određivana biofotoničnim skenerom kao karotenoidni skor kože (SCS) čija je koncentracija izražena u internacionalnim jedinicama (IJ).



Grafikon 2. Promena koncentracije markera osteoporoze u zavisnosti od gustine koštane mase



DISKUSIJA

Mnogobrojni su faktori koji utiču na homeostazu koštano tkiva. Kada se naruši homeostaza između osteoblastne i osteoklastne aktivnosti u korist osteoklasta, javlja se smanjena koštana gustina. Fizička aktivnost i pravilna ishrana su faktori koji usporavaju nastanak senilne osteoporoze. Svaka treća osoba posle 50- te godine života ima smanjenu koštano gustinu. Starenje i brojni patofiziološki mehanizmi, način života, ishrane, konzumiranje velike količine alkohola, unošenje kofeina, gaziranih pića, smanjena fizička aktivnost, povećavaju resorpciju koštano tkiva, dovodeći do povećanog gubitka koštano tkiva, što dovodi do osteopenije i osteoporoze (1). Procenat obolelih od osteoporoze se sa zrelih godi-

nama uvećava. U našoj studiji 72.4% pacijentkinja kod kojih je dijagnostikovana osteoporoza bila je starija od 60 godina života. Prosečna starost pacijentkinja u našoj studiji bila je 67.6 g. (od 30 do 79 godina.). Postojala je značajna korelacija između stepena osteoporoze i životnog doba obolele osobe. Pored toga u našoj studiji je postojala značajna korelacija između stepena osteoporoze i nivoa karotenoida, mereno kao SCS skor, kod pacijentkinja sa značajnim gubitkom koštane gustine uz analizu Ramanove spektrofotometrije biofotoničnim skenerom (Grafikon 1; $p < 0,05$). Karotenoidi iz biljaka, što se pokazuje u eksperimentima na životinjama, imaju anabolički efekat na koštane komponente u pacova in vitro i in vivo (24). U grupu karotenoida spada i kriptoksantin koji se pretvara u retinol, pa može da spreči dejstvo slobodnih radikala i oštećenja ćelijske DNK, kao i da stimuliše reparaciju oksidativnog oštećenja DNK (25). Karotenoidi (β -kriptoksantin) ispoljavaju dvostruko antiosteoporotično dejstvo na koštano tkivo: oni stimulišu koštano formaciju i mineralizaciju u osteoblastima. β -kriptoksantin se vezuje za receptore u jezgri osteoblasta i stimuliše gensku ekspresiju proteina koštanih formacija (26). β -kriptoksantin takođe stimuliše nuklearne transkripcione aktivnosti posredovane aktivacijom protein kinaze C (PKC) ili mitogen-aktivirane protein kinaze (MAPK) u osteoblastima (27, 28). Brojni su dokazi da je primena BDH koji sadrže karotenoidne, dobijene iz voća i povrća, zajedno sa drugim hranljivim faktorima i u kombinaciji sa oligoelementima, bitan faktor u održavanju homeostaze kostiju i smanjenju gubitka koštane mase (15, 16).

Drugi molekularni antiosteoporotični mehanizam karotenoida (β -kriptoksantin), ogleda se u supresivnom efektu na zrele osteoklaste. β -kriptoksantin inhibira stvaranje osteoklasta iz mononuklearnih osteoblasta koji su posredovani uz pomoć receptorskog aktivatora za nuklearni faktor κ B ligand (RANKL). RANKL preko signalnog kompleksa TNF receptor-asocirani faktor (TRAF) 6 deluje na ekspresiju gena osteoklasta i povećava stvaranje cisteinproteaze Caspase-3 koja ubrzava apoptozu osteoklasta. Drugi mehanizam je u ekspresiji gena za smanjenu sintezu proteinskog regulatora apoptoze Bcl-2 (29). Pored toga, β -kriptoksantin direktno inhibiše gene za sintezu cistein proteaze katepsina K, a koja smanjuje količinu reaktivnih kiseoničnih vrsta TRAP-a, smanjuje koncentraciju vodonikovih jona u okolini koštano tkiva i na taj način smanjuju efekat osteoklasta na koštano tkivo (30). Naši rezultati pokazuju da postoji obratni odnos između gustine koštano tkiva i koncentracije karotenoida kod osoba sa osteoporozom. U našem je radu proučavana upotreba Ramanove spektrometrije kao metode kvantifikovanja serumskih karotenoida kod osoba sa osteoporozom. Do sada korišćene hemijske metode - hromatografija (HPLC Likuid) i masena spektrometrija su takođe bitne metode za detekciju karotenoida, ali za razliku od optičkih metoda, one su invazivne jer se uzorkuju tkiva iz kojih određujemo karotenoidne. Novom metodom, biofotoničnim skenerom, meri se bioški skor karotenoida na površini kože uz korišćenje optičkih Ramanovih signala (17, 18, 19, 20). Ovi signali identifikuju jedinstvenu molekularnu strukturu karotenoida, omogućavajući njihovo merenje bez ometanja od strane drugih molekula supstanci. Postoji korelacija između koncentracija karotenoida u koži određenih putem biofotoničnog skenera i karotenoida u krvi i drugim tkivima određenih na HPLC (21).

ZAKLJUČAK

U zaključku, možemo reći da je pad nivoa karotenoida u koži verovatno posledica hroničnog oksidativnog stresa koja ima reperkusije i na koštano tkivo jer dolazi do povećanja reapsorpcije koštanog tkiva i do povećanja stepena gubitka koštane gustine. Merenje nivoa karotenoida u organizmu metodom Ramanove spektroskopije, izraženo kao SCS skor, je korisna metoda čija validacija na većem broju pacijenata bi mogla biti koristan alat u proučavanju etiologije, patogeneze i epidemiologije osteoporoze.

LITERATURA

1. Vasić A, Relić G.; Nestorović V. „Osteoporoza“ Univerzitet u Prištini Kosovska Mitrovica 2011.g.
2. Johnell O, Kanis JA: An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006, 17:1726-1733.
3. Bonjour J-P, Schurch M-A, Rizzoli R: Nutritional aspects of hip fracture. *Bone* 1996, 18:1395-1445.
4. Yamaguchi M: Role of nutritional zinc in the prevention of osteoporosis. *Mol Cell Biochem* 2010, 338:241-254.
5. Barker Fm, 2nd (2010). "Dietary supplementation: effects on visual performance and occurrence of AMD and cataracts." *Current medical research and opinion* 26 (8): 2011-
6. Williams JA, Kondo N, Okabe T, Takeshita N, Pilchak DM, Koyama E, Ochiai T, Jensen D, Chu M-L, Kane MA, Napoli JL, Enomoto-Iwamoto M, Ghyselinck N, Chambon P, Pacifici M, Iwamoto M: Retinoic acid receptors are required for skeletal growth, matrix homeostasis and growth plate function in postnatal mouse. *Dev Biol* 2009, 328:315-327
7. Conaway HH, Persson E, Halén M, Granholm S, Svensson O, Pettersson U, Lie A, Lerner UH: Retinoids inhibit differentiation of hematopoietic osteoclast progenitors. *FASEB J* 2009, 23:3526-3538 Caire-Juvera G, Ritenbaugh C, Wactawski-Wende J, Snetelaar LG, Chen Z: Vitamin A and retinol intakes and the risk of fractures among participants of the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr* 2009, 89:323-330.
8. Ribaya-Mercado JD, Blumberg JB: Vitamin A: is it a risk factor for osteoporosis and bone fracture? *Nutr Rev* 2007, 65:425-438.
9. Yamaguchi M, Uchiyama S: Effect of carotenoid on calcium content and alkaline phosphatase activity in rat femoral tissues in vitro: the unique anabolic effect of β -cryptoxanthin. *Biol Pharm Bull* 2003, 26:1188-1191
10. Yamaguchi M, Uchiyama S: β -Cryptoxanthin stimulates bone formation and inhibits bone resorption in tissue culture in vitro. *Mol Cell Biochem* 2004, 258:137-144
11. Uchiyama S, Sumida T, Yamaguchi M: Anabolic effect of β -cryptoxanthin on bone components in the femoral tissues of aged rats in vivo and in vitro. *J Health Sci* 2004,
12. Uchiyama S, Yamaguchi M: Oral administration of β -cryptoxanthin prevents bone loss in ovariectomized rats. *Int J Mol Med* 2006, 17:15-20
13. Wang Y, Hodge AM, Wluka AE, English DR, Giles GG, O'Sullivan R, Forbes A, Cicuttini FM: Effect of antioxidants on knee cartilage and bone in healthy, middle-aged subjects: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2007, 9:R66
14. Yamaguchi M, Igarashi A, Uchiyama S, Sugawara K, Sumida T, Morita S, Ogawa H, Nishitani M, Kajimoto Y: Effect of β -cryptoxanthin on circulating bone metabolic markers: Intake of juice (Citrus unshiu) supplemented with β -cryptoxanthin has an effect in menopausal women. *J Health Sci* 2006, 52:758-768.
15. Sahni S, Hannan MT, Blumberg J, Cupples LA, Kiel DP, Tucker KL: Protective effect of total carotenoid and lycopene intake on the risk of hip fracture: a 17-year follow-up from the Framingham osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 2009, 24:1086-1094.
16. Yang Z, Zhang Z, Penniston KL, Binkley N, Tanumihardjo SA: Serum carotenoid concentrations in postmenopausal women from the United States with and without osteoporosis. *Int J Vitm Nutr Res* 2008, 78:105-110
17. Louis B. Cady, M.D., Founder and CEO „The Validity of the Pharmanex BioPhotonic Scanner and a Review of The Literature“- The Cady Wellness Institute, Newburgh, IN 2008.
18. Packer L. Human Health, Carotenoids and the Pharmanex® BioPhotonic Scanner“ Member Pharmanex® Scientific Advisory Board, December 20, 2002
19. Ermakov IV, Sharifzadeh M, Ermakova M, Gellermann W. Resonance Raman detection of carotenoid antioxidants in living human tissue. *J Biomed Opt* 10; 2005 doi: 10.1117/1.2139974.
20. Peng Y.M., Peng Y.S., Lin Y., Moon T., Roe D.J., Ritenbaugh C. Concentrations and plasma-tissue-diet
21. relationships of Carotenoids, Retinoids, and Tocopherols in humans. *Nutr Cancer* 1995; 23:233-46

22. Smidt C.R, Shieh D. Non-invasive biophotonic assessment of skin careotenoids as a biomarker of human antioxidant status. *FASEB J* 17: A1115; 2003.
23. Joseph J Carlson; Shayn Stavens; Richard Holubkav; Jeffrey Zidichouski; Angela Mastaloudis;Carsten Smidt; Eldon W Aske. Associations of Antioxidant Status, Oxidative Stress, with Skin Carotenoids Assessed by Raman Spectroscopy (RS)“.University of Utah, HPR N Rm 214, Salt Lake City, UT, 84112, Div Sports Medicine, Radiology Dept., Michigan State University, 184 Radiology Blding, E. Lansing, MI, 48824,Pharmanex Research Institute, 75 W center Street, Provo, UT, 84601, 2008
24. Uchiyama S, Sumida T, Yamaguchi. Oral administration of beta-cryptoxanthin induces anabolic effects on bone components in the femoral tissues of rats in vivo. *Biol Pharm Bull.* 2004 Feb;27(2):232-5.
25. Uchiyama S, Yamaguchi M (2006) β -Cryptoxanthin stimulates apoptotic cell death and suppresses cell function in osteoclastic cells: change in their related gene expression. *J Cell Biochem* 98:1185-1195.
26. Yamaguchi M, Uchiyama S (2004) Receptor activator of NF- κ B ligand-stimulated osteoclastogenesis in mouse marrow culture is suppressed by zinc in vitro. *Int J Mol Med* 14:81-85.
27. Sahni S, Hannan MT, Blumberg J, Cupples LA, Kiel DP, Tucker KL. Inverse association of carotenoid intakes with 4-yr change in BMD in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:416-424.
28. Pasco JA, Henry MJ, Wilkinson LK, Nicholson GC, Schneider HG, Kotowicz MA. Antioxidant vitamin supplements and markers of bone turnover in a community sample of nonsmoking women. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15:295-300.
29. Kim Y, Lian F, Yeum KJ, Chongviriyaphan N, Choi SW, Russell RM, Wang XD. The effects of combined antioxidant (beta-carotene, alpha-tocopherol and ascorbic acid) supplementation on antioxidant capacity, DNA single-strand breaks and levels of insulin-like growth factor-1/IGF-binding protein 3 in the ferret model of lung cancer. *Int J Cancer.*;120:1847-1854. 2007
30. Landi F, Capoluongo E, Russo A, Onder G, Cesari M, Lulli P, Minucci A, Pahor M, Zuppi C, Bernabei R. Free insulin-like growth factor-I and cognitive function in older persons living in community. *Growth Horm IGF Res.*;17:58-66. 2007

ENGLISH

EFFECTS OF CAROTENOIDS ON BONE MINERAL DENSITY

Nestorović V.¹, Rašić J.², Mirić D.³, Smilić Lj.⁴, Nestorović D.⁵, Stamenković D.⁶

¹ Institute of Physiology, Faculty of Medicine in Pristina, Kosovska Mitrovica

² Institute of Pharmacology, Faculty of Medicine in Pristina, Kosovska Mitrovica

³ Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine in Pristina, Kosovska Mitrovica

⁴ Clinic for Internal Medicine, Faculty of Medicine in Pristina, Kosovska Mitrovica

⁵ Health Centre „Medicus Universalis“, Kruševac

⁶ General hospital Pancevo

SUMMARY

Improper nutrition is one of the most important factors that could lead to early loss of bone mineral density. Dietary intakes of sufficient amounts of fruits and vegetables containing a variety of carotenoids (carotin and xanthophyllis, including beta (β) - cryptoxanthin, lutein, lycopene, β -carotin, astaxanthin and rutin), β -cryptoxanthin, have stimulating roles in osteogenesis. In vitro experiments indicate that one of the carytenoids β -cryptoxanthin has a dual role in the homeostasis of bone tissue: inhibits osteoclasts and thereby reduce bone resorbtion, on the other hand has a stimulating effect on osteoblasts and increases bone mineral density. The goal of our study was to determine whether there is a correlation between bone density and levels of carotenoids. We performed osteodensimetry in 52 female patients with osteoporosis, coupled by measurement of total score of carotenoids in human skin in vivo using Raman spectroscopy. After processing of the data, we found a significant negative correlation between the degree of bone density and levels of carotenoids ($p < 0.05$). The decline in the level of carotenoids in the skin (scin carotenoid score) is a consequence of oxidative stress, which has repercussions on bone tissue reactions due to increased reabsorption of bone tissue and an increase in the degree of bone density.

Keywords: carotenoid, osteoblasts, osteoclasts, osteoporosis, densitometry.

FERTILITET: KVALITET SPERME POSLE OPERACIJE KRIPTORHIZMA U DETINJSTVU

AUTORI

Ivović J.¹, Kljakić D.¹, Raičević S.²

¹ Opšta bolnica Bar, Bar, Crna Gora.

² Klinički centar Crne Gore, Podgorica, Crna Gora.

SAŽETAK

Fertilitet je zajedničko interesovanje i ginekologa i urologa. Kriptorhizam je patološko stanje definisano kao poremećaj spuštanja testisa u skrotum. Cilj naše studije je analiza kvaliteta sperme i fertilne sposobnosti ljudi koji su u detinjstvu bili podvrgnuti operaciji na nespuštenom testisu. Klinički materijal čine pacijenti koji su u svojoj mladosti bili podvrgnuti operaciji jednostranog ili obostranog nespuštenog testisa. Prema starosnom dobu u kojem su operisani, pacijenti su razvrstani u različite vremenske grupe, podvrgnuti kliničkom ispitivanju i analizi spermograma. Normalan nalaz spermograma nađen je kod 36,9% od ukupnog broja pacijenata operisanih od jednostranog ili obostranog kriptorhizma. Najveći procenat normalnog nalaza spermograma od 73,9% bio je u grupi pacijenta koji su operisani od jednostranog kriptorhizma do kraja navršene druge godine života. Uprkos vremenu kada je urađena operacija kriptorhizma, mogući poremećaji spermatogeneze su očekivani.

Gljučne reči: fertilitet, kriptorhizam, nespušten testis, spermogram, orhidopeksija.

UVOD

Kriptorhizam je urođena anomalija muških genitalija i javlja se kod 2% do 5% novorođenih muškaraca i krajem trećeg meseca po rođenju ovaj procenat spontano opada na 1% do 2% (1). U etiologiji kriptorhizma učestvuje mnogo čimlac ukljućujući edokrinu regulaciju i poremećaje gena. Klinička ispitivanja otkrivaju da se testis ne nalazi u skrotumu. Najčešća lokalizacija kriptorhidnog testisa je ingvinalni kanal (63%), zatim ekotopićne lokalizacije (11%), spoljašnji ingvinalni otvor (9%) i intraabdominalna pozicija (2%) (2). Kriptorhizam je dobro poznati uzročnik muškog infertiliteta, umanjuje spermatogenetske procese (3). Kriptorhizam je udružen sa oslabljenom spermatogenezom (1, 4) i povećanom incidencijom testikularnog karcinoma (5).

CILJ RADA

Ovaj rad traži odgovore na sledeća pitanja:

1. Ima li muškarac posle operacije jednostranog ili obostranog kriptorhizma oplodnu moć?
2. Zavis li oplodna moć muškarca operisanog od kriptorhizma od starosne dobi u kojoj je operisan?

MATERIJAL I METODE

Klinički materijal se sastoji od muškaraca koji su u različitim periodu svoje mladosti operisani od jed-

nostranog ili obostranog kriptorhizma, i koji su podvrgnuti kliničkom ispitivanju i analizi spermograma.

Od ukupno 84 pacijenta koji su podvrgnuti ispitivanju 46 je imalo jednostrani, a 38 obostrani kriptorhizam. Prema starosnoj dobi u kojoj su operisani, pacijenti su podeljeni u tri grupe:

1. Operisani do kraja druge godine života.
2. Operisano od 2. do kraja 7 godine života.
3. Operisani pole 7. godine života.

Kod svih pacijenata su uzeta tri uzorka spermograma i za analizu je izdvojen najkvalitetniji uzorak.

Svi uzorci su urađeni u istoj laboratoriji. Uzorci semena pacijenata tritiranih od kriptorhizma su uzeti masturbacijom posle 3 do 5 dana seksualne apstinencije i ispitivani posle likvefakcije od 30 minuta na 370S. Koncentracija i pokretljivost su procenjeni prema preporuci Svetske Zdravstvene Organizacije (6).

Uzorci su podeljeni u sledeće grupe:

1. Normalan nalaz
2. Oligospermija (<20x10⁶/ml)
3. Teška oligospermija (<5x10⁶/ml)
4. Azospermija.

REZULTATI

Normalan nalaz spermograma je nađen kod 31 (36,90%) pacijenta od ukupno 84. Najveći broj normalnih nalaza spermograma je nađen kod pacijenata operisanih od jednostranog kriptorhizma u periodu do kraja druge godine života.

Oligospermija je nađena kod 24 (28.57%) ispitanika, dok je teška oligospermija nađena kod 18 (21.42%) pacijenata operisanih od kriptorhizma. Azospermija je nađena kod 11 (13.09%) od ukupno 84 ispitanika.

Primenom t-testa nalazi se statistički signifikantna razlika između prve i druge grupe ($p=0.001$), između prve i treće grupe ($p=0.008$) i između prve i četvrte grupe ($p=0.014$).

U pogledu na starosne grupe i stranu kriptorhizma, normalan nalaz spermograma je najčešći kod pacijenata operisanih od jednostranog kriptorhizma do kraja druge godine života (73,9%). (Tabela 1.)

Od 46 operisanih sa jedne strane, 22 (47,8%) ispitanika imalo je normalan spermogram. Od 38 operisanih sa obe strane od kriptorhizma, normalan nalaz spermograma je imalo je 9 (23,6%) ispitanika.

Tabela 1. Normalan spermogram

Starosne grupe	N° kriptorhizma			Normalan spermogram			% normalnog spermograma					
	U	B	Σ	U	B	Σ	Horizontalan			Vertikaln		
							U	B	Σ	U	B	Σ
0-2	23	16	39	17	7	24	73.9	43.7	61.5	36.9	18.4	28.5
2-7	14	14	28	3	2	5	21.4	14.2	17.8	6.52	5.26	5.95
Preko 7	9	8	17	2	0	2	22.2	0	11.7	4.34	0	2.38
Ukupno	46	38	84	22	9	31	47.8	32.6	36.9	47.8	23.6	36.9

U-unilateralni; B-bilateralni; Σ- ukupno

Tabela 2. Varijable ispitivanja u prvom koraku (Step 1): godine; jednostrano-obostrano

Step 1	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Godine	.038	.012	10.208	1	.001	1.039
Unilateralno		.542	4.923	1	.026	3.325
Bilateralno	1.202					
Constant	-2.578	.901	8.195	1	.004	.076

B = koeficijenti; S.E. - standardna greška koeficijenata;
Wald (koristi se da se provjeri značajnost koeficijenata u modelu);
Sig. (p=); Exp(B) = eB

Najveći procenat pojave normalnog spermograma 73,9% je nađen u strosnoj grupi operisanih od jednostranog kriptorhizma do kraja druge godine života. Kod operisanih od jednostranog kriptorhizma imamo dva puta više normalnih nalaza nego kod obostrano operisanih (22 nasuprot 9). Kod operisanih od obostranog kriptorhizma, normalan nalaz spermograma je najčešći u starosnoj grupi operisanih do kraja druge godine života i iznosi 43,77%, dok u drugima starosnim grupama imamo jako opadanje procenta normalnog nalaza spermograma kod ispitanika operisanih od obostranog kriptorhizma (14,2% i 0%).

Nalazi se statistički signifikantna razlika ($p=0,018$) u pojavi normalnih vrednosti spermograma između pacijenata podvrgnutih tretmanu jednostranog ili obostranog kriptorhizma. Binarna logistička regresija ispituje zavisnost nalaza (normalan-nenormalan) od vremena kada je urađena operacija i jednostranosti ili obostranosti kriptorhizma. Nalaz zavisi od starosti ($p=0.001$), i od toga dali je kriptorhizam jednostran ili obostran ($p=0.026$). (Tabela 2.)

Ako se starost poveća za jedan mjesec, rizik (odds ratio) da nalaz ne bude normalan se povećava za 3,9%. (komentar: ako se poveća, na primjer, za 10 mjeseci rizik se povećava za 39%). Ako je kriptorhizam obostran, rizik da nalaz ne bude normalan se povećava 3,32 puta (u odnosu na jednostrani kriptorhizam).

DISKUSIJA

Kriptorhizam ima velike posledice na spermatogenezu. Uprkos vremenu u kojem je urađeno spuštanje testisa, poremećaj spermatogeneze je moguć!

Danas se smatra da u 40% slučajeva krivicu za neplodnost snosi žena, 40% muškarac, a u preostalim 20% za

neplodnost su odgovorni i muškarac i žena. Infertilitet, zbog svoje učestalosti, nije samo problem bračnih drugova, već u izvesnoj meri i čitavog društva. Procenat sterilnih brakova kreće se i do 15%. U rješavanju problema infertiliteta uključeni su multidisciplinarno, ginekoloz i urolozi. Neplodnost postaje sve veći problem sa kojim se susreću mladi parovi. Neplodnost je rezultat problema koji mogu imati muški ili ženski partner ili oboje istovremeno.

Unazad 20 godina žena je smatrana odgovornom za svaki bračni sterilitet. Od tada je učinjen napredak, pa se sa terapijom bračne neplodnosti ne počinje pre učinjenog spermograma. Terapija bračnog steriliteta zahteva multidisciplinarn pristup u kome je nezaobilazan i androlog u čijoj je nadležnosti ispitivanje i terapija muškog infertiliteta i koji je kao takav pandan ginekologu. Andrologija ne postoji kao samostalna disciplina već je deo urologije.

Kriptorhizam se javlja se u oko 4% dječaka, dolazi do zaostajanja u spuštanju testisa iz trbušne šupljine u mošnje. Neplodnost nastupa usljed oštećenja zametnog epitela povišenom temperaturom u trbušnoj šupljini. Kod kriptorhizma, u zavisnosti od poremećenosti funkcije testisa često su povišene vrednosti FSH. Stepenn hormonskog poremećaja je indikator oštećenosti testisa i moze se koristiti kao prognostički faktor.

Poremećaj spermatogeneze je mnogo teži kod pacijenata sa obostranim kriptorhizmom u upoređenju sa jednostranim (7). Zajedničko objašnjenje za nizak kvalitet sperme kod infertilnih muškaraca koji su bili operisani od nespuštenog testisa je nepovratno oštećenje tubularnog prostora uprkos orhidopeksiji (8), verovatno u korelaciji sa vremenom u kojem je urađena hirurška korekcija.

Sutura testisa je moguć nezavistan uzročnik infertiliteta među muškarcijma koji su bili podvrgnuti hi-

urškoj korekciji nespuštenog testisa (9). Nespušten testis izgleda manji od normalnog do 6 mjeseca po rođenju, ali raste istom brzinom posle godinu dana (10). Parametri spermograma su često poremećeni kod pacijenta sa istorijom kriptorhizma (11). Kriptorhidni dečaci starosti 8 ili 9 meseci, sa testisom u abdomenu ili u kanalu, imaju kritično nizak spermatogeni indeks; to sugeriše da je hirurška intervencija prikladnija pre tog vremena, za testise koji se nalaze u tako visokoj poziciji (12). U poslednjim godinama pretpostavlja se postojanje korelacije između kriptorhizma i poremećaja na Y hromozomu (4, 13).

Yavetz (14) analizirajući veliku seriju muškaraca sa poremećenim spuštanjem testisa u skrotum, izvještava o opštoj oligoteratoastenopriji i oštećenju spermatogeneze čiji je stepen izraženiji kod obostranog nego kod jednostranog kriptorhizma. Teška oštećenja u semenoj tečnosti kod obostranog kriptorhizma su takođe izveštavana i od strane drugih autora (2, 15, 16).

Oplodna moć posle operacije kriptorhizma značajno zavisi od vremena kada je spuštanje testisa izvedeno. Obostrani kriptorhizam 3,32 puta više umanjuje fertilnu sposobnost nego jednostrani.

ZAKLJUČAK

Kriptorhizam ima ogromne reperkusije na spermatogenezu.

Oštećenja spermatogeneze su mnogo izraženija kod pacijenata sa obostranim u poređenju sa jednostranim kriptorhizmom.

Možemo se složiti sa zaključkom Kortesa i ostalih (Cortes D. et al.) (17): "Preporučujemo hirurško lečenje kriptorhizma pre 15-18. meseca jer: a) gubitak germinalnih ćelija je vrlo redak ranije, i b) gubitak germinalnih ćelija je udružen sa kasnijim rizikom od infertiliteta".

LITERATURA

1. Dohle GR, Colpi GM, Hargreave TB, Papp GK, Jungwirth A, Weidner W. The EAU Working Group on male infertility. EAU guidelines on male infertility. *Eur Urol.* 2005;48: 703 -711.
2. Gracia J, Sanchez Zalabardo J, Sanchez Garcia J, Garcia G, Ferrandez A. Clinical, physical, sperm and hormonal data in 251 adults operated on for cryptorchidism in childhood. *BJU Int.* 2000; 85: 1100 -1103.
3. Mieusset R, Bujan LE, Massat G, Mansat A, Pontonnier F (1997): Inconstant ascending testis as a potential risk for spermatogenesis in infertile men with no history of cryptorchidism. *Hum Reprod* 12:974-979
4. Dada R, Gupta NP, Kucheria K. Case report. Cryptorchidism and AZF microdeletion. *Asian J Androl.* 2002; 4: 148 .
5. Holm M, Hoei-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Increased risk of carcinoma in situ in patients with testicular germ cell cancer with ultrasonic microlithiasis in the contralateral testicle. *J Urol.* 2003;170: 1163 -1167.
6. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interactions. 4th ed. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 1999 .
7. Caroppo E, Niederberger C, Elhanbly S, Schoor R, Ross L, D'Amato G. Effect of cryptorchidism and retractile testes on male factor infertility: a multicenter, retrospective, chart review. *Fertil Steril.* 2005;83: 1581 -1584.
8. Toppari J, Kaleva M. Maldescendus testis. *Horm Res.* 1999;51: 261 -269.
9. Coughlin MT, Bellinger MF, LaPorte RE, Lee PA: Testicular suture: a significant risk factor for infertility among formerly cryptorchid men. *J Pediatr Surg.* 1998;33:17901793
10. Cendron M, Keating MA, Huff DS, et al: Cryptorchidism, orchiopexy and infertility: a critical long-term retrospective analysis. *J Urol.* 1989;142:559562; discussion, 572.
11. Hadziselimovic F, Herzog B. Importance of early postnatal germ cell maturation for fertility of cryptorchid males. *Horm Res.* 2001; 55:6-10
12. Hadziselimovic F. Cryptorchidism, its impact on male fertility. *Eur Urol.* 2002;41: 121 -123.
13. Ferlin A, Bettella A, Tessari A, Salata E, Dallapiccola B, Foresta C. Analysis of the DAZ gene family in cryptorchidism and idiopathic male infertility. *Fertil Steril.* 2004; 81: 1013 -1018.
14. Yavetz H, Harash B, Paz G, Yogev L, Jaffa AJ, Lessing JB, Homonnai ZT. Cryptorchidism: incidence and sperm quality in infertile men. *Andrologia.* 1992; 24: 293 -297.
15. Vinardi S, Magro P, Manenti M, Lala R, Costantino S, Cortese MG, Canavese F. Testicular function in men treated in childhood for undescended testes. *J Pediatr Surg.* 2001; 36: 385 -388.
16. Lee PA. Fertility after cryptorchidism: epidemiology and other outcome studies. *Urology.* 2005; 66: 427 -431.
17. Cortes D, Thorup JM, Visfeldt J. Cryptorchidism: aspects of fertility and neoplasms. *Horm Res.* 2001; 55:21-27.

FERTILITY: SEMEN QUALITY AFTER ORCHIDOPEXY IN THE CHILDHOODIvović J.¹, Kljakić D.¹, Raičević S.²¹ Hospital Bar, Bar, Montenegro.² Clinical Center of Montenegro, Podgorica, Montenegro.**SUMMARY**

Fertility is a common interest and gynecologists and urologists. Cryptorchidism is a pathological condition defined as the failure of the testis to descend into the scrotum. The aim of this study was to analyze semen quality and fertile ability of men who underwent orchidopexy during childhood. The clinical material consists of the patients who are in a different period of their youth were operated by a unilateral or bilateral cryptorchidism and were subjected to clinical physical examination and the findings spermograma. Normal findings of the spermgram was found in 36.9% of the total number operated patients of the unilateral and bilateral cryptorchidism. The highest percentage of occurrence of normal spermograma 73.9%, found in the group of patients operated on by unilateral cryptorchidism by the end of the second year of life. Despite of the time when cryptorchidism surgery was done, damage to spermatogenesis are possible.

Keywords: fertility, cryptorchidism, undescended testes, sperm quality, orchidopexy.

DEBLJINA CEMENTNOG FILMA NAKON CEMENTIRANJA METALOKERAMIČKIH NADOKNADA U KORELACIJI SA VRSTOM DENTALNE LEGURE

AUTORI

Mitić A.¹, Mitić T.¹, Cvetković A.¹, Todić J.¹, Staletović M.¹

¹ Stomatološki odsek, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Najbitniji uslovi za jedan protetski rad, sa biološkog i funkcionalnog aspekta je njegovo uklapanje u dinamiku tkiva sa kojima je u neposrednom odnosu. Kada se govori o fiksnoj zubnoj protezi moraju se ispoštovati svi principi jednog mikro hirurškog rada. Brušenjem zuba stvara se patrljak određenog oblika. Gledna supstanca se uklanja i stvara se prostrana dentinska rana koja mora u daljem postupku da se zaštiti i spreči prodor inzulta prema pulpi zuba. Pored toga, mora se obratiti posebna pažnja na granično područje prema parodoncijumu sa ciljem da se sačuva integritet parodoncijuma i spreči nastajanje konsektivnih oboljenja.

Ključne reči: pukotinasti zazor, dentalni cementi, dentalne legure.

UVOD

Kvalitet fiksnih zubnih proteza u mnogome zavisi i od upotrebljenog građivnog protetskog materijala. Za stomatoprotetske legure je važna međusobna rastvorljivost sastojaka legure, što je čini homogenom, a rad napravljen od takve legure odlikuje se elektrohemijom postojanošću i mehaničkom otpornošću. Legure zlata su najčešće primenjivani materijali za izradu svih vrsta fiksnih nadoknada. U živoj sredini najbolje bi se ponašale nadoknade od čistog zlata, ali pod uslovom da tamo nisu izložene većim mehaničkim opterećenjima. Sistem metal-keramika predstavlja dobru osnovu za izradu kvalitetne stomatološke nadoknade. Metalna konstrukcija obezbeđuje nadoknadi potrebnu čvrstoću, a keramika elektrohemijom postojanost, trajno lep izgled i otpornost na abraziju.

Legure paladijuma za metal-keramiku sadrže paladijum u visokom procentu. Odlikuju se relativno visokim temperaturama topljenja. Otporne su na korozivna delovanja žive sredine. Kobalt, hrom, molibden, titan legure za metal-keramiku po svom osnovnom sastavu liče na Co Cr Mo - legure ali se razlikuju u dodacima koji treba da obezbede kvalitetan metalo-keramički spoj i prilagode svojstva legure keramici. Pored građivnih materijala značajno mesto u izradi fiksnih zubnih proteza zauzimaju sredstva za fiksaciju. Trajno vezivanje fiksnih nadoknada podrazumeva očuvanje integriteta cementnog sloja u toku dugog niza godina uprkos svim silama koje na njega deluju u nadoknadi i u zubi kao rezultat naprezanja tokom oralnih funkcija i ataka oralnih tečnosti. Cementni sloj ne samo da vezuje nadoknadu za zbrušeni zub već ima ulogu zavoja, što znači da štiti pre-parisani zub od bakterija, termičkih i hemijskih iritacija.

Idealan vezivni materijal trebalo bi da poseduje sledeća svojstva:

- Da je bio kompatibilan
- Da ostvaruje dobru vezu sa tvrdim zubnim tkivima i unutrašnjom površinom zubne nadoknade
- Da ima zadovoljavajuću mehaničku otpornost
- Da se ne rastvara i razlaže u pljuvački i oralnim tečnostima
- Da daje što manju debljinu cementnog sloja (filma) koji neće kompromitovati marginalnu adaptaciju fiksne zubne nadoknade.

CILJ RADA

Uspesno uklapanje fiksne zubne nadoknade u dinamičke i biološke procese stomatognatnog sistema je u stvari njen preventivni i terapijski učinak. U vezi sa tim apostrofira se značaj sloja cementa koji kao vezivo mora imati zaštitnu ulogu, izolujući površine zuba od hemijskih, bakterijskih i termičkih uticaja i na taj način sprečava nastanak karijesa, infekcije i inflamacije pulpe.

Na žalost, ni jedan od raspoloživih cemenata ne ispunjava ove zahteve u potpunosti. Razlozi leže u mikropropustljivosti i nepostojanosti cemenata u oralnim tečnostima. Shodno tome, cilj istraživanja ovog rad je: da se utvrdi postojanje razlike u marginalnoj diskrepanci rubnog dela krune u zavisnosti od upotrebljene legure i vrste dentalnog cementa upotrebljenog za trajno fiksiranje fiksne zubne nadoknade.

MATERIJAL I METODE

Da bi se došlo do određenih zaključaka i odgovorilo na pitanja koji su to činioci koji direktno utiču na

kvalitet rubnog zatvaranja veštačke krunice, za ispitivanje su korišćeni ekstrahirani humani zubi.

Na zbrušeni zubima su urađene metalne kapice od tri različite stomatoprotetske legure:

- Od neplemenite legure za metal-keramiku (legura čelika)

- Od legure paladijuma
- Od legure zlata

Merenje diskrepance ruba krunice i demarkacije preparacije vršeno je duž obima zuba na svakih 1mm pomoću metaluškog mikroskopa. Nakon cementiranja pukotinasti zazor je ponovo meren, a dobijene vrednosti su upoređivane sa predhodnim merenjem. Nakon statističke obrade rezultati su tabelarno i grafički prikazani u rezultatima istraživanja. Cementi koji su korišćeni su:

- Cink fosfatni cement (Cegal, normalvezujući - ICN Galenika)

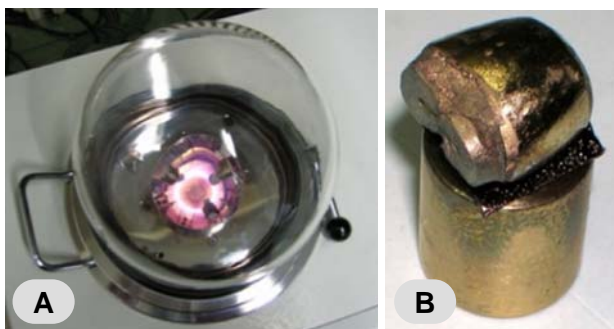
- Cink polikarboksilatni cement (Harvard Dental GmbH)

- Glas jonomer cement (Meron-VOCO)

Treći deo istraživanja obuhvata skening elektronsko mikroskopsko posmatranje ruba krunice u odnosu na demarkacionu zonu zbrušenog zuba.

Da bi uzorak, tj. zbrušeni zub sa urađenom metalnom kapicom, mogao da se posmatra elektronskim mikroskopom on mora da bude provodan tj. da bude presvučen tankim slojem provodnog materijala u ovom slučaju zlata. Debljina zlata je mala, deseti deo nanometra, a napanje zlatom vršeno je u vakuum evaporatoru. Svi uzorci su stavljeni na mesingane nosače i zalepljeni ugljenikovim trakama jer je traka takođe provodna.

Nakon napanja zlatom, vršena je opservacija svih uzoraka i njihovo fotografisanje na skening elektronskom mikroskopu SEM Jeol Japan 2000. Istraživanje je realizovano na Institutu za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta u Nišu.



Slika 1. (A, B) Vakuum evaporator sa uzorkom

REZULTATI

UTICAJ IZBORA TIPa CEMENTA NA DEBLJINU CEMENTNOG FILMA ZA ZLATO KAO GRADIVNI MATERIJAL

Tabela 1. Osnovni deskriptivni parametri debljine cementnog filma (μm) prema korišćenom tipu cementa za zlato kao gradivni materijal

Tip cementa	H	SD	CV	Min	Maks
Cink-fosfatni	75.25	28.65	38.07	55.63	108.13
Glas-jonomer	89.63	45.56	50.83	59.13	142.00
Polikarboksilatni	97.34	23.56	24.21	78.88	123.88
Ukupno	87.41	30.94	35.40	55.63	142.00

Anova F=0.33, p=0.7328

U slučaju zlata kao gradivnog materijala najveća srednja vrednost debljine cementnog filma dobijena je za polikarboksilatni, a najmanja za cink fosfatni. One way Anovom nije utvrđena statistički značajna povezanost srednjih vrednosti debljine cementnog filma u odnosu na korišćeni tip cementa odnosu F=0.33, p=0.7328.

Tabela 2. Rezultati Studentovog t-testa pri međusobnom poređenju srednjih vrednosti debljina cementnog filma uz korišćenje različitih tipova cementa za zlato kao gradivni materijal

Poređeni tipovi cementa		Studentov-t test	p
Cink-fosfat	Glas-jonomer	0.46	0.6677
Cink-fosfat	Polikarboksilat	1.03	0.3608
Glas-jonomer	Polikarboksilat	0.26	0.8075

Studentovim t-testom nije utvrđena statistički značajna razlika srednjih vrednosti debljine cementnog filma poređenjem korišćenih cementa u slučaju zlata kao gradivnog materijala.

Tabela 3. Osnovni deskriptivni parametri debljine cementnog filma (μm) prema korišćenom tipu cementa za palador kao gradivni materijal

Tip cementa	X	SD	CV	Min	Maks
Cink-fosfatni	80.00	5.83	7.28	73.50	84.75
Glas-jonomer	115.05	66.06	57.42	45.63	177.13
Polikarboksilat	98.88	38.55	38.98	54.38	122.00
Ukupno	97.97	41.25	42.10	45.63	177.13

Anova F=0.47, p=0.6458

U slučaju paladora kao gradivnog materijala najveća srednja vrednost debljine cementnog filma dobijena je za glasjonomer, a najmanja za cink fosfatni cement One way Anovom nije ni u ovom slučaju utvrđena statistički značajna povezanost srednjih vrednosti debljine cementnog filma u odnosu na korišćeni tip cementa. F=0.47, p=0.6458.

Tabela 4. Rezultati Studentovog t-testa pri međusobnom poređenju srednjih vrednosti debljina cementnog filma uz korišćenje različitih tipova cementa za palador

Poređeni tipovi cementa		Studentov t-test	p
Cink-fosfatni	Glas-jonomer	0.92	0.4118
Cink-fosfatni	Polikarboksilatni	0.84	0.4488
Glas-jonomer	Polikarboksilatni	0.37	0.7328

Ni Studentovim t-testom nije utvrđena statistički značajna razlika srednjih vrednosti debljine cementnog filma poređenjem korišćenih cementa u slučaju paladora kao gradivnog materijala.

Tabela 5. Osnovni deskriptivni parametri debljine cementnog filma (μm) prema korišćenom tipu cementa za čelik kao gradivni material

Tip cementa	X	SD	Cv	Min	Maks
Cink-fosfatni	125.75	34.82	20.10	148.00	165.63
Glas-jonomer	171.00	68.10	39.32	241.63	143.63
Polikarboksilatni	111.00	5.53	3.19	117.25	241.63
Ukupno	135.92	46.94	15.65	241.63	241.63

Anova F=1.50, p=0.2970

I u slučaju čelika kao gradivnog materijala najveća srednja vrednost debljine cementnog filma dobijena je

za glasjonomer, ali je najmanja dobijena za polikarboksilatni cement. One way Anovom nije utvrđena statistički značajna povezanost srednjih vrednosti debljine cementnog filma u odnosu na korišćeni tip cementa, $F=1.50$, $p=0.2970$.

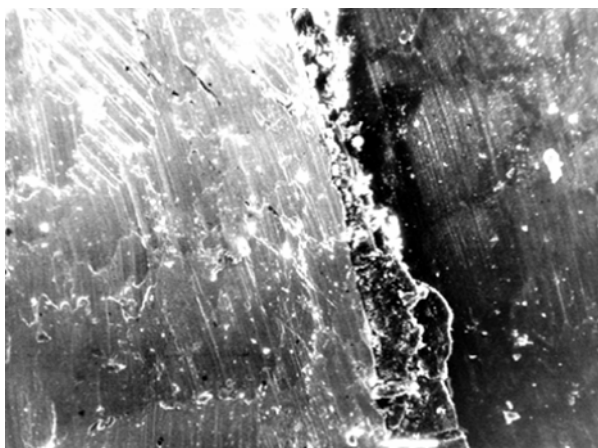
Tabela 5. Rezultati Studentovog t-testa pri međusobnom poređenju srednjih vrednosti debljina cementnog filma uz korišćenje različitih tipova cementa za čelik

Poređeni tipovi cementa		Studentov t-test	p
Cink-fosfatni	Glas jonomer	1.02	0.3634
Cink-fosfatni	Polikarboksilatni	0.72	0.5087
Glas jonomer	Polikarboksilatni	1.52	0.2029

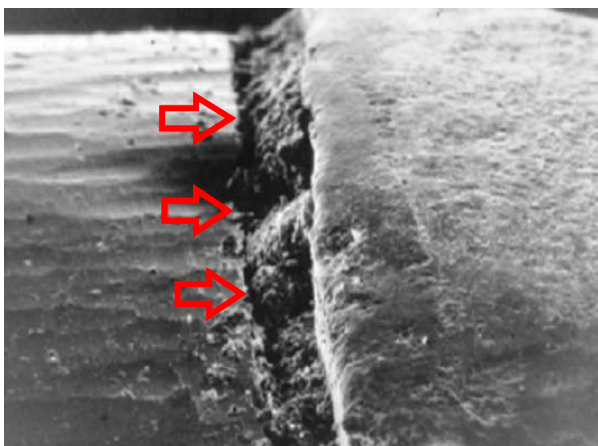
Ni Studentovim t-testom nije utvrđena statistički značajna razlika srednjih vrednosti debljine cementnog filma poređenjem korišćenih cementa u slučaju čelika kao gradivnog materijala.

MIKROGRAFIJE DOBIJENE ELEKTRONSKIM MIKROSKOPOM

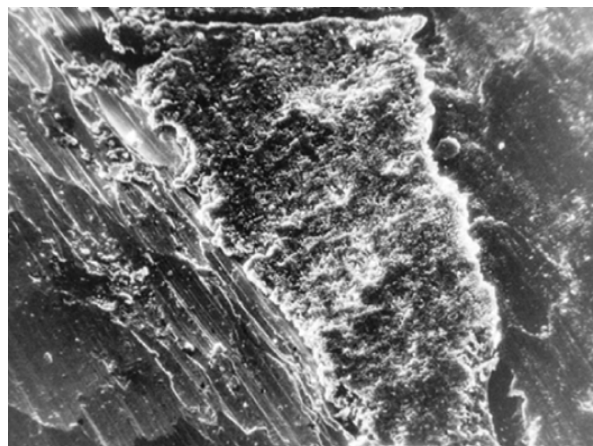
Ono što smo dobili merenjem metalurškim mikroskopom potvrdila je elektronska mikroskopija (1:500) a to je da idealnog rubnog zatvaranja nema.



Slika 2. Zlato/stepenik demarkacija/polikarboksilatni cement



Slika 3. Čelik/stepenik demarkacija/fosfatni cement



Slika 4. Palador/linijska demarkacija/glas-jonomer cement

DISKUSIJA

Marginalna diskrepanca je predmet izučavanja brojnih naučnih, stručnih i kliničkih istraživanja. Rezultati pokazuju velike varijacije jer se koriste različiti termini da se opišu suštinski identična merenja.

Kada analiziramo rezultate dobijene kod cementiranih uzoraka dolazimo do zaključka da kod većine cementiranih uzoraka krunica u toku cementiranja nije zauzela svoj definitivni položaj na patrljku. Ovo se može protumačiti činjenicom da se u toku cementiranja krunica ponaša kao zatvorena hidraulična komora ispunjena viskoznom sadržajem. To otežava oticanje viška cementa i omogućava zaostajanje zarobljenog vazduha, što indikuje akumulaciju hidrostatskog pritiska u okluzalnom delu brušenog zuba, zbog čega nastaje otpor, koji sprečava da krunica dosegne do demarkacije preparacije.

Na nepotpuno naleganje krunice na patrljak utiče više različitih faktora, pre svega dizajn preparacije, vrsta vezivnog materijala, kao i tehnika cementiranja. U studiji Tjana i Sarkissiana prezentirana je dobra marginalna adaptacija kada je primenjen dinamički pritisak u toku cementiranja, u poređenju sa statičkim opterećenjem koji se uglavnom koristi u in vitro.

Pokušali smo da našim istraživanjima damo doprinos i došli do saznanja da postoji korelacija između upotrebljenog gradivnog materijala i debljine cementnog filma. Najmanju srednju vrednost debljine cementnog filma dobili smo pri korišćenju zlata kao gradivnog materijala, a najveću debljinu cementnog filma izmerili smo kod eksperimentalnih kruna izrađenih od čelika.

Najveća širina zone eksponiranog cementa u našem eksperimentu zabeležena je kod polikarboksilatnog cementa, što se poklapa sa najvećim procentom marginalne nepodudarnosti zabeležene kod ovih cementa. Poznato je da je smeša polikarboksilatnih cementa viskozna, ali da se pod uticajem sila smicanja koje se razvijaju u toku postavljanja krunice na zbrušeni zub povećava njena protočnost i stvaraju uslovi za formiranje sloja cementa male debljine. Međutim, u ovom eksperimentu i pored ove osobine, prosečna debljina zone eksponiranog cementa je bila statistički značajno veća od prosečne širine zone eksponiranog cink fosfatnog cementa i glas jonomer cementa.

ZAKLJUČAK

Dobijeni rezultati ukazuju na sledeće zaključke:

- Izrada fiksnih zubnih proteza predstavlja složen medicinski i tehnološki zahvat. Pored estetike i funkcije mora se obezbediti i preventivna uloga fiksne zubne proteze. Ona mora da deluje stimulatивно na potporna tkiva, pre svega parodoncijum, s čime se stvara barijera nastajanja patoloških promena.

- Najmanje srednje vrednosti pukotinastog zazora ili marginalne diskrepance utvrđene su kod korišćenja zlata kao gradivnog materijala, dok je najveća vrednost utvrđena u slučaju gde je gradivni materijal čelik.

- I kod cementiranih uzoraka najmanju marginalnu diskrepancu, tj. debljinu cementnog filma dobili smo pri korišćenju zlata kao gradivnog materijala a najveću kod uzoraka izrađenih od čelika.

- Najveća prosečna debljina cementnog filma utvrđena je kod korišćenja glas jonomer cementa, a najmanja pri korišćenju cink fosfatnog cementa.

LITERATURA

1. Trifunović D. M., Vujošević Lj.: Stomatološka protetika, fiksne nadoknade, Evropski centar za mir i razvoj, Beograd, 1998.
2. Kosovčević M., Vujošević M., Radlović S., Penava H., Tasić S.: Nadražajna recesija gingive nakon intervencija u gingivalnom sulkusu. S.G.S. 284-286, 1986.
3. Kosovčević M., Radlović S.: Stanje parodoncijuma nosača veštačke krunice, VIII Kongres stomatologa Jugoslavije, Vrnjačka Banja, 1984.
4. Medić Z., Ivančević-Medić V.: Merenje konvergencije na zubima brušenim za fiksne nadoknade. Zbornik radova III Kongresa stomatologa Jugoslavije, Novi Sad, 20-23 septembar 2000.
5. Davenport JC., Basker RM., Heath JR., Ralph JP., Glantz Po., Hammond P., Tooth preparation Br Dent 2001; 190: 288-94
6. Krunić N.: Uticaj hrapavosti brušenih zuba na retenciju livenih krunica. Zbornik radova III Kongresa stomatologa Jugoslavije, Novi Sad 20-23 septembar 2000.
7. Sutton AF., Mc Cord JF.: Variations in tooth preparations for resinbonded all- ceramic crowns in general dental practice. Br DentJ. 191: 667-81 2001.
8. Wolfart S., Wegner S.M., Al- Halabu A., Kern M.: Clinical evaluation of marginal fit of new experimental all- ceramic system before and cementation, Int. J Prosthodont 2003; 16: 587-592.
9. Mitić A.: Odnos fiksnog protetskog rada i stanja parodoncijuma evaluiran parodontalnim parodontalnim indeksima. Priština 1992. Magistarski rad.
10. Shilinburg Herbert T.: Preparation design and margin distortion in porcelain-fused-to-metal restorations. J. Prosthet Dent 89: 6, 2003.
11. Mitić A.: Položaj rubnog dela krune u zavisnosti od izbora legure i materijala za fiksiranje zubne proteze. Kosovska Mitrovica 2007. Doktorska disertacija.
12. Effects of tooth preparation burs and luting cement types on the marginal fit of extracoronary restorations. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19054303>
13. Ayad MF. J Prosthodont. 2009 Feb; 18(2):145-51. doi: 10.1111/j.1532- 849X.2008.00398.x. Epub 2008 Nov 18.
14. Dental cements for definitive luting: a review and practical clinical considerations. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17586148>
15. Hill EE. Dent Clin North Am. 2007 Jul; 51(3):643-58, vi. Review.
16. Influence of resin cements and aging on the fracture resistance of IPS e.max press posterior crowns. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22259793>
17. Abou-Madina MM, Özcan M, Abdelaziz KM.
18. Int J Prosthodont. 2012 Jan-Feb; 25(1):33-5. Retraction in: Int J Prosthodont. 2012 Mar-Apr; 25(2):109. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22553859>
19. Porosity of different dental luting cements. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860859>
20. Milutinović-Nikolić AD, Medić VB, Vuković ZM.
21. Dent Mater. 2007 Jun; 23(6):674-8. Epub 2006 Jul 24.
22. Ščepanović Lj., Kojović D., Mitić A.: Gingiva i njen uticaj na planiranje fiksne zubne proteze: XX Stomatološka nedelja Srbije- Zbornik radova 227-230; 1994.

**THICKNESS OF CEMENT FILM AFTER CEMENTATION OF METAL-CERAMIC RESTORATIONS
IN CORRELATION WITH THE TYPE OF DENTAL ALLOYS**

Mitić A.¹, Mitić T.¹, Cvetković A.¹, Todić J.¹, Staletović M.¹

¹ Department of Dentistry, Faculty of Medicine, Prishtina, Mitrovica

SUMMARY

The most important conditions for a restoration, from biological and functional aspects, are its integration into the dynamics of the tissue with which is in direct relation. When it comes to fixed dental prosthesis there must be respected all the principles of a micro-surgical work. Grinding teeth creates a stub of a particular form. Enamel substance is removed, and spacious dentin wound is created which need to be protected in further procedure, and also we need to prevent the penetration of the stroke to the pulp. Nevertheless, we need to pay special attention on border area to periodontal in order to preserve the integrity of periodontal disease and prevent the formation of consecutive illness.

Keywords: gap clearance, dental cements, dental alloys.

UTICAJ TROMBOFILIJE NA ISHOD TRUDNOĆE

AUTORI

Cvetković S.¹, Andrejević A.¹

¹ Medicinski Fakultet Priština-Kosovska Mitrovica, Kliničko-bolnički centar Priština, Ginekološko-akušerska klinika

SAŽETAK

Trombofilija, urođena ili stečena, tokom trudnoće, može dovesti do spontanog pobačaja, intrauterinog zastoja u rastu ploda koji može biti rani ili kasni, do preeklampsije i eklampsije kao i do prevremenog odlublivanja posteljice. Tokom trudnoće, fiziološki se razvija hiperkoagulacija zbog normalnih promena u zgrušavanju krvi i fibrinolize. Ovakvo stanje u krvi trudnice ima potencijal da reaguje sa promenama u zgrušavanju krvi koje se javljaju kod trombofilije i potencijalno prouzrokovati neželjene komplikacije koje mogu ugroziti kako plod tako i trudnicu. Ispitivanja ka potencijalnoj trombofiliji, treba tražiti kod pacijantkinja kod kojih se ponavlja loš ishod trudnoće, intrauterini zastoj u rastu, fetalna smrt, preeklampsija.

Ključne reči: trombofilija, preeklampsija, intrauterini zastoj.

UVOD

Trombofilija predstavlja skup poremećaja u procesu zgrušavanja krvi koji su povezani sa arterijskim i venskim trombozama.

U održavanju fluidnosti krvi, odnosno minimizacije koagulacije i aktivacije trombocita u fiziološkim uslovima učestvuju: 1) supstance na spoljašnjem delu membrane endotelnih ćelija (trombomodulin, heparini i ADPaza) i 2) supstance koje se oslobađaju iz endotelnih ćelija (PGI₂, NO i tPA). Prema tome, postoji složen i snažan sistem molekularne odbrane narušavanja fluidnosti i protoka krvi u zdravih ljudi. Trombin i neki drugi faktori koagulacije (faktor Xa) bivaju neutralisani antitrombinom III (ATIII) sa heparinom kao kofaktorom. Trombin se takođe neutrališe vezivanjem za trombomodulin. Aktivnost trombocita je suprimirana kontinuiranom endotelnom proizvodnjom PGI₂ i NO. U slučaju oštećenja zida krvnog suda PGI₂ ima mali direktni efekat na inhibiciju adhezije trombocita, ali potencira inhibitorni efekat aktivnosti NO. S druge strane, NO pored regulacije vaskularnog tonusa učestvuje i u potencijaciji antiagregacione aktivnosti PGI₂ (Mujović VM, 1987/1997). Isti autor postavilja poseban koncept o značaju balansa između PGI₂ i TXA₂ u održavanju fluidnosti i protoka krvi, kao i u homeostazi hemostaze i prevenciji nastanka tromboze. Homeostatski mehanizmi koji limitiraju koagulaciju i aktivaciju trombocita bili bi sledeći:

PGI₂ i NO deluju u pravcu redukcije aktivacije, sekrecije i agregacije trombocita.

- EktoADP-aza prevodeći ADP u AMP inhibira agregaciju trombocita.

- NO i PGI₂ u bidirekcionoj kooperaciji inhibišu adheziju i agregaciju trombocita.

- Heparinu slični molekuli na membrani endotelnih ćelija su kofaktori antitrombinske aktivnosti.

- Trombomodulin u membrani endotelnih ćelija vezivanjem trombina stvara kompleks koji aktiviranjem proteina C razlaže faktore koagulacije Va i VIIIa.

- Višak fibrina se ultimativno razlaže katalitičkim dejstvom tPA na fibrinolizu.

U svakom slučaju, otkriće ovih homeostatskih mehanizama na molekularnom nivou olakšava profesionalnost u radu i bolji strateško-terapijski pristup mnogim oboljenjima kardiovaskularnog sistema (1).

Stanje hiperkoagulabilnosti u trudnoći, udruženo sa trombofilijom, može dovesti do nastanka plućne embolije koja u visoko razvijenom zemljama predstavlja najčešći uzrok maternale smrti.

Uzroci nastanka trombofilije mogu se podeliti na urođene i stečene.

Kod urođenih oblika trombofilije, radi se o nedostatku antikoagulantnih proteina, antitrombina, proteina C, proteina S, abnormalnosti prokoagulantnih faktora V Leiden, kao i homozigotnost mutacije gena za enzim S677 T, koja u slučaju smanjenog unosa vitamina B u hrani dovodi do povećanog vaskularnog rizika.

Prisustvo antifosfolipidnih antitela glavni je patološki supstrat kod stečenih oblika trombofilije u šta spadaju lupus antikoagulans i antikardiolipinska antitela.

ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM (APS), SISTEMSKI LUPUS ERITEMATODES (SLE) I IMUNOLOŠKA TROMBOCITOPENIJA

Kliničari dele antifosfolipidni sindrom na primarni i sekundarni. Primarni se javlja kao posebni entitet dok je sekundarni antifosfolipidni sindrom najčešći pratilac sistemskog lupusa kao i drugih reumatskih bolesti.

Zbog intrauterine patnje ploda (nastale zbog uteroplacentarne insuficijencije kod antifosfolipidnog sindroma i zbog hipertenzivnog sindroma kod sistemskog lu-

pusa) manifestovane početnom asfiksijom često je potrebno trudnoću završiti prevremeno.

Poslednjih godina se posebna pažnja usmerava upravo na istraživanje imunoloških činilaca u reproduktivnim neuspesima. U osnovi velikog broja patoloških zbivanja u graviditetu leži autoimuno oboljenje majke. Uticaj ovih bolesti na tok i ishod trudnoće manifestuje se spontanim pobačajem, prevremenim porođajem, ali i poremećajem funkcije i građe fetusa.

Trudnoća predstavlja najveće imunološko opterećenje majke sa ciljem da toleriše fetusne aloantigene kodirane antigenima oca. Lokalni faktori na mestu maternalno-fetalnog kontakta neophodni su da obezbede imunološku toleranciju i preživljavanje konceptusa. Adaptivni imuni odgovor regulisan je prirodnim imunim sistemom.

Poremećaj prirodnog imunog odgovora ili njegovih regulatora dovodi do aktivacije komplementa i spontanog pobačaja. Aktivacija kaskade komplementa generiše fragmente komplementa koji se vezuju za tkiva, započinju inflamaciju i dovode do oštećenja. Na trofoblastu su prisutni u velikim količinama komplement inhibišući proteini koji kontrolišu komplementomuzrokovano oštećenje. Nedostatak komplement inhibišućih proteina dovodi do depozita komplementa i aktivacije proinflatornih citokina, prodora neutrofila, makrofaga, NK ćelija, trombocita, oslobađanje reaktivnih oksidanasa, proteolitičkih enzima, hemokina i trombogenih činilaca i razvoja inflamatornog procesa u trofoblastnom tkivu. Zavisno od stepena oštećenja nastaje ili smrt embriona fetusa ili restrikcija rasta. Aktivacija komplementa i infiltracija neutrofila su osnovni prirodni imuni odgovor aktivisan antifosfolipidnim antitelima prisutnim u trofoblastnom tkivu u slučajevima antifosfolipidnog sindroma. Verovatno da i uterusne NK ćelije imaju sličan mehanizam aktivacije komplementa koristeći neki drugi mehanizam aktivacije.

Aktivacija komplementa i oštećenje tkiva može biti indukovano i tumor nekrotišućim faktorom α (TNF- α). Žene sa spontanim pobačajem imaju veće koncentracije TNF- α u serumu. Aktivacija imunih ćelija i sinteza citokina u decidui može biti i pod direktnim i indirektnim uticajem hormonskog miljea.

Sistemska imuna aktivacija u ranoj trudnoći može dovesti do aktivacije citokina i drugih medijatora koji blokiraju receptivnost ovarijuma na gonadotropne hipofizne hormone, pada sinteze progesterona i dolazi do spontanog pobačaja bez lokalnog inflamatornog oštećenja.

Ispitivanja pokazuju da NK ćelije (natural killer cells) imaju ulogu u implantaciji i održavanju trudnoće. Najnovija ispitivanja pokazuju da su NK ćelije prisutne u uterusu u velikom broju u ranoj trudnoći, u vreme implantacije. U bliskom su kontaktu sa ekstravilusnim trofoblastom koji vrši invaziju okolnih tkiva. Regulišu rast i razvoj placente i možda imaju pozitivan efekat na trofoblast. Sekretijom citokina regulišu dubinu trofoblastne invazije. Prisutne su u ranoj gestaciji, malobrojne oko 20. n.g. i potpuno nestaju u terminskoj decidui. Žene sa reproduktivnim neuspesima imaju veću koncentraciju NK ćelija i njihovu veću aktivnost u perifernoj krvi i u uterusu.

Autoimune bolesti majke dovode do prevremenog završavanja trudnoće u različitom procentu, u zavisnosti od tipa autoimune bolesti. Prema podacima iz literature kod skoro jedne trećine žena sa antifosfolipidnim sindromom trudnoća se završava do 34 nedelje gestacije.

Istraživanja su usmerena i na lupus antikoagulant i antikardiolipinska antitela koja se u reproduktivnoj populaciji sreću između 2.7% i 8%. Njihovo prisustvo nosi tri do devet puta veći rizik neuspeha trudnoće. Žene sa tri i više spontanih pobačaja i prisutnim antifosfolipidnim antitelima imaće spontani pobačaj u prvom trimestru u više od 90% ukoliko nemaju adekvatnu terapiju.

Antifosfolipidna antitela dovode do arterijske i venske tromboze, inhibišu proliferaciju trofoblasta i dovode do poremećaja implantacije. Različita je placentalna patologija. Najčešće su prisutni infarkti, uteroplacentni trombi, perivilozni depoziti fibrina i hronične inflamatorne lezije. Anexin-V, antikoagulant fosfolipid vezujući protein prisutan je u normalnim placentalnim vilusima, smanjen je u prisustvu antifosfolipidnih antitela i možda je osnov patoloških zbivanja.

U osnovi svih ovih etioloških činilaca sreće se krvarenje u decidu bazalis, koje uzrokuje nekrozu i inflamaciju na mestu implantacije. Usled toga dolazi do delimičnog ili potpunog odlubljanja trofoblasta, praćeno materičnim kontrakcijama, širenjem cervikalnog kanala i ekspulzijom ploda.

Rezultati istraživanja pokazuju da uteroplacentarna insuficijencija, preeklampsija i intrauterini zastoj u rastu ploda povećavaju rizik od jatrogenog prevremenog porođaja u 35 % slučajeva.

Osim navedenih oblika trombofilije treba pomenuti i tzv.kombinovanu trombofiliju, koja je u stvari kombinacija urođenih i stečenih oblika bolesti.Ovde spada poremećaj faktora VIII I VIIIc, hiperhomocistinemija, kao i otpornost na aktivirani protein S (2,3).

Poremećaji u trudnoći do kojih dolazi zbog trombofilije se pre svega odnose na stvaranje trombova u krvnim sudovima posteljice pa kao posledica tog patofiziološkog poremećaja, dolazi do pojave ranih ili kasnih spontanih pobačaja, pojave abrupcije posteljice i razvijanja preeklampsije.

Kao što smo već pomenulu, trudnoća je sama po sebi hiperkoagulabilno stanje, koje kada se udruži sa poremećajem u zgrušavanju krvi uzrokovanog trombofilijom dovodi do potencijalnih komplikacija u trudnoći.

U svakoj fizioloskoj trudnoći dolazi do porasta koncentracije fibrinogena kao i faktora koagulacije II, VII, VIII, X i XII, kao i povećanja koncentracije trombina.Ovaj trend rasta kogulanata ne prati rast antikoagulanata.Uz već postojeći porast prokoagulantnih faktora, trudnoća kao stanje je opterećena i venskom stazom koja je uslovljena gravidnim uterusom kao i mikrooštećenjima malih krvnih sudova.Ispunjena su dakle sva tri uslova Virhovljeve triade : hiperkoagulabilnost, staza, vaskularno oštećenje.Glavna posledica je pojava venskog tromboembolizma koji je glavni uzrok mortaliteta i morbiditeta u trudnoći sa trombofilijom.

TROMBOFILIJA I ABRUPCIJA POSTELJICE

Fiziološki, cirkulacija u posteljici uslovljena je niskim pritiskom i niskim brzinama protoka krvi pa je sledstveno tome veoma osetljiva na poremećaje u zgrušavanju krvi do kojih dolazi kod trombofilije.

Krvarenje u decidui dovodi do aktivacije koagulacione kaskade i stvaranja trombina i aktivacije inflamatorne kaskade. Trombin uzrokuje povećanu produkciju enzima koji dovode do rupture decidue i plodovih ovo-

jaka. Pored toga trombin se vezuje za miometrijske receptore i stimuliše uterušne kontrakcije.

U nastanku uterušne kontrakcije učestvuje faktor - aktivacije trombocita (PAF) (platelet-activated factor). PAF predstavlja familiju fosfolipida. Njegova alkil grupa može menjati dužinu od 12 do 18 C-atoma, ne deponuje se u ćelijama već se sintetiše na dejstvo različitih signalnih mehanizama, jedan od njih je trombin.

Zbog toga se kod trudnica sa naslednim ili stečenim trombofilijama često se javlja prevremeni porođaj zbog aktivnosti metileterhidrofolat-reduktaze (MTHFR) kod uteroplacentalnih vaskularnih lezija ili fetalna smrt usled abrupcije placente ili uteroplacentalne tromboze. Kompromitovana uteroplacentalna cirkulacija (visoka rezistencija uz tešku restrikciju protoka) uslovljava fetalni zastoj rasta i kasnu fetalnu smrt.

Abrupcija placente je jedan od vodećih uzroka perinatalnog morbiditeta i mortaliteta. Javlja se u oko 1 na 120 porođaja i smatra se da je odgovorna za oko 15% perinatalnog mortaliteta. Često je udružena sa drugim riziko-faktorima kao što su: hipertenzija, horioamnionitis, prevremeno prsnuće plodovih ovoja i dr, što sa svoje strane doprinosi nepovoljnom perinatalnom ishodu. Loš neonatalni ishod je pre svega povezan sa prevremenim rađanjem i nezrelošću, kao i niskom porođajnom telesnom masom. Visoka prevalenca niskog Apgar skora u 5 minutu, pogotovo kod prevremeno rođene dece, može da ukaže na loš neonatalni ishod.

Premda se abrupcija, kao uzrok prevremenog porođaja javlja u praksi retko, manje od 0,5% svih porođaja, na nju treba obratiti posebnu pažnju radi pravovremenog otkrivanja, prepoznavanja i svrsishodne reakcije.

TROMBOFILIJA I PREEKLAMPSIJA I EKLAMPSIJA

U kliničkoj praksi, primećena je povezanost teških oblika preeklampsije i trombofilije. Preeklampsija predstavlja multisistemski poremećaj nepoznatog uzroka koji se odlikuje neadekvatnim razvojem posteljice sa pratećim promenama u utero-placentalnoj cirkulaciji koje za posledicu imaju povećanje vaskularne rezistencije i agregacije trombocita kao i aktivaciju koagulacionog sistema sa disfunkcijom ćelija vaskularnog endotela. Preeklampsija se može ispoljiti kroz maternalni (hipertenzija sa proteinurijom sa ili bez multisistemskih poremećaja) ili fetalni sindrom (zastoj u rastu, smanjena količina plodove vode, poremećaj oksigenacije). U kliničkoj praksi postoje značajne razlike između preeklampsije koja se javlja u terminskim trudnoćama i preeklampsije koja se manifestuje u ranijoj trudnoći i koja je praćena poremećajem dinamike fetalnog rasta i prevremenim porođajem.

I pored ostvarenog napretka u perinatalnoj zaštiti nije međutim došlo do značajnijeg smanjenja učestalosti preeklampsije niti su pak stvorene mogućnosti unapređenja metoda predikcije i prevencije ovog sindroma. Upotreba biohemijskih markera kao prediktora razvoja preeklampsije, bazirana na specifičnim patofiziološkim abnormalnostima prisutnim u ovom sindromu kao što su placentalna i endotelijalna disfunkcija, aktivacija koagulacionog sistema i sistemska inflamacija, nije se pokazala kao prihvatljiva iz razloga što su mnogi od markera nedovoljno specifični ili pak nemaju dovoljan prognostički značaj da bi se mogli primeniti u kliničkoj praksi.

Kao značajni prediktori nepovoljnog perinatalnog ishoda izdvojeni su oni faktori koji su u korelaciji sa težinom maternalnog sindroma (neregulisana tenzija, visoka proteinurija) odnosno oni koji su korespondirali sa stepenom ugroženosti ploda (protoci i non-stres test).

Eklampsija, klinički najteži oblik bolesti se javlja u 0,03 do 0,9 % trudnoća. Manifestuje se napadima tonično-kloničnih grčeva koji se mogu pojaviti izolovano ili se nadovezuju jedni na druge uvodeći pacijentkinju u eklamptični status. Komplikacije preeklampsije su kardiorpulmonalne, neurološke, hematološke, renalne, infektivne, akušerske i druge i signifikantno doprinose ukupnom maternalnom morbiditetu i mortalitetu.

HELLP sindrom je teška forma preeklampsije i predstavlja kombinaciju hemolizne anemije, povećane koncentracije enzima jetre i trombocitopenije. Najčešće se otkriva u trećem trimestru, mada se može javiti i postpartalno i, takođe, predstavlja značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta.

Prema podacima iz literature, neurološke komplikacije su etiolški faktor u 50,3% smrtnih ishoda uzrokovanih preeklampsijom, a najčešće neurološke komplikacije HELLP sindroma su intraventrikularna hemoragija i eklampsija. Imajući ovo u vidu istice se značaj kontinuiranog intrapartalnog i neposrednog postpartalnog monitoringa svih pacijentkinja sa prepoznatim poremećajem. Treba istaci da se eklampsija može prvi put manifestovati posle porođaja u 26% slučajeva, pa je stoga veoma važan i adekvatan peripartalni monitoring kod svake trudnice, odnosno porodilje. Faktor V Leiden mutacija, nađena kod 4%-25% pacijentkinja sa teskom preeklampsijom, HELLP sindromom ili eklampsijom. Preporučuje se testiranje trudnica na antifosfolipidna antitela (aPL-a), terapija bi trebala da se daje kod svih trudnica koje su pozitivne na ove testove kako u akutnoj trudnoći tako i u sledećim trudnoćama (4,5,6).

TROMBOFILIJA I INTRAUTERINI ZASTOJ RASTA (IUZR)

Incidenca rađanja novorođenčadi sa IUZR-a u razvijenim zemljama sveta iznosi oko 7%.

Najčešći uzroci zastoja u rastu su: maternalni, placentalni i fetalni. Dosadašnja saznanja o povezanosti intruterinog zastoja u rastu (IUZR) ploda i trombofilije su nedovoljna i još uvek su na nivou pretpostavki. Osim povećane prevalencije trombofilije kod pacijentkinja sa intruterinim zastojem rasta, još uvek nemamo jasne dokaze kako tromboembolija dovodi do IUZR-a. Sigurno je da u mehanizmu nastanka IUZR-a kao i kod ostalih komplikacija u II i III trimestru imaju tromboze placentalnih krvnih sudova i sledstvene komplikacije koje nastaju.

TROMBOFILIJA I SMRT PLODA

Oko 10% trudnoća, završi se ranom smrću ploda (pre 20 nedelje trudnoće) i oko 0,5% se završi smrću ploda u periodu (od 20 nedelje) do termina za porođaj. Patofiziološki mehanizmi koji dovode do nastanka rane smrti ploda sa trombofilijom su nedovoljno poznati. Najverovatnije je poremećena placencijacija posledica patološkog nivoa Tromboxan/prostaciklin-a u gestacijskom tkivu, aktivacije komplementa na decidui, inhibicije diferencijacije ekstravilusnog trofoblasta od strane antifosfolipidnih antitela, neadekvatne aktivacije kaskade

koagulacije ili dejstva aktiviranih krvnih faktora na inhibiciju trofoblasta. Osim toga, u trudnoći i pri porođaju plod vrši pritisak na vensku cirkulaciju, pa ako postoji i neki urođeni poremećaj cesce dolazi do tromboze i svih komplikacija koje iza toga slede. Analizom je utvrđeno da do smrti ploda pre svega dolazi kod pacijentkinja sa antifosfolipidnim sindromom. Radi se o jakoj trombozi krvnih sudova posteljice koja dovodi do uteroplacentarne insuficijencije i do smrti ploda. Trudnice koje su nosioci

faktora V Leiden ili mutacije protrombina, izložene su većem riziku od iznenadne smrti ploda. (7,8)

PROFILAKSA I TERAPIJA PACIJENTKINJA SA TROMBOFILIJOM

Incidenca rađanja novorođenčadi sa IUZR-a u razvijenim zemljama sveta iznosi oko 7%.

Tabela 1. Antikoagulacijska profilaksa za prevenciju nepovoljnog ishoda trudnoće

Autor	Broj žena	Antikoagulant	Prethodni ishod trudnoće	Sadašnji ishod trudnoće
Riyazi et all	26	LMWA, LDA	Uteroplacentarna insuf.	Smanjenje sklampsije, sa 85 na 35%
Brener et all	50	LMWH	3 spontana pob. u I trim.	Viša stopa žive dece, sa 25 na 75%
Ogueh	24	UFH	Porodica trombofilija, VTE	Bez znakova poboljšanja
Kupfermanc	33	LMWH, LDA	Pobačaji, IUGR ili eklampsija	3% recidiva eklampsije
Grandone	25	UHF, LMWH	Pobačaji, HELLP, IUGR	90.3% uspešnih trudnoća
Paidas	158	UHF, LMWH	IUGR, abrupcija, eklampsija	80% smanjenja nepovoljnog ishoda trudnoće

LMWH - niskomolekularni heparin; UFH - nefrakcionirani heparin; LDA - niska doza acetilsalicilne kiseline; APS - antifosfolipidni sy -neuspesan ishod trudnoće

DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Trombofilije predstavljaju važan etiološki faktor u nastanku i ranih i kasnih komplikacija trudnoće. Imajući u vidu da su urođene trombofilije prisutne u oko 15% evropske populacije, kao i činjenicu da je njihova dijagnostika sve zastupljenija, jasno je da je njihov značaj u perinatologiji sve veći. Kod izvesnog broja trudnica sa urođenom trombofilijom, trudnoća prolazi asimptomatski pa zbog toga i protokoli za profilaksu nisu do kraja utvrđeni. Kod ginekologa i hematologa postoji dogovor da se kod pacijentkinja kod kojih u anamnezi postoji trombofilija i izgubljene trudnoće uvede profilaksa.

Na osnovu ograničenih literaturnih podataka kliničarima se savetuje tromboprofilaksa ženama sa dva i više spontanih pobačaja ili smrću fetusa ukoliko je dokazana trombofilija ili antifosfolipidni sindrom. Niskomolekularni heparin je podjednako efikasan kao i heparin, može se davati jednom dnevno i ima manje neželjenih efekata u trudnoći, kao što su heparinom indukovana trombocitopenija, krvarenje majke i fetusa i osteoporoza. Kombinacija niskomolekularnog heparina (LMWH) i aspirina smanjuju verovatnoću spontanog pobačaja za 54%. Intravenski imunoglobulini sa ili bez heparina i aspirina su daleko manje uspešni od kombinacije heparina i aspirina.

Medjutim, korist od antikoagulantnog tretmana kod žena sa urođenom trombofilijom i ponavljanim pobačajima ili drugim komplikacijama trudnoće je još uvek podložna raspravama. Mali je broj randomiziranih kliničkih studija koje ispituje efikasnost antikoagulantne terapije u prevenciji maternalnih i fetalnih komplikacija, naročito kada su u pitanju urođene trombofilije. Dobro sprovedene randomizirane studije pokazuju porast živorođenosti kod žena sa ponavljanim pobačajima uzrokovanih APS-omom nakon primene kombinacije LMWH i malih doza aspirina u poređenju sa aspirinom, dok neadekvatno sprovedene studije ne potvrđuju ovaj efekat. Postoje dokazi npr. o opasnosti primene prednizona i intravenskih imunoglobulina kod SLE. Dok se ne stekne više saznanja o ulozi NK ćelija u normalnoj trud-

noći ne savetuje se njihov testiranje kod žena s reproduktivnim neuspesima (9,10)

Možemo da zaključimo da su trombofilije važan faktor povećanja učestalosti komplikacija trudnoće (rano nastala teška preeklampsija, HELLP sindrom, težak rani intrauterusni zastoj u rastu ploda (IUZR), smrt morfološki normalnih fetusa u II i III trimestru, abrupcija posteljice i uzastopni spontani pobačaji pre 10. nedelje gestacije). U našoj populaciji najčešće su antifosfolipidni sindrom, homozigot mutacije MTHFR i faktor V Leiden mutacija. Stepenn živo-rođenosti je značajno veći, a učestalost komplikacija trudnoće značajno niža u trudnoćama u kojima je primenjivana terapija niskomolekularnog heparina. Iako kontraverzna u slučajevima bez podataka o prethodnim trombozama ili komplikacijama trudnoće, primena niskomolekularnog heparina i/ili aspirina poboljšava ishod trudnoće kod žena sa trombofilijom i anamnezom tromboze. Isto tako treba istaci da za sada ne postoji pouzdani skrining model za odabir pacijentkinja koje će biti tretirane profilaksom. Rizik od komplikacija postoji tokom cele trudnoće ali je nešto veći u drugom i trećem trimestru. Kod trombofilije i preeklampsije upotreba biohemijskih markera kao prediktora razvoja preeklampsije, bazirana na specifičnim patofiziološkim abnormalnostima prisutnim u ovom sindromu kao što su placentalna i endotelijalna disfunkcija, aktivacija koagulacionog sistema i sistemska inflamacija, nije se pokazala kao prihvatljiva iz razloga što su mnogi od markera nedovoljno specifični. Isto tako treba imati u vidu da sr trombofilija se može naći u čak 20% trudnoća sa normalnim ishodom, bez ikakve terapije. Rutnski skrining svih trudnica zbog toga nije racionalan, cost benefit nije povoljan i ne preporučuje se. Za sada se preporučuje da se profilaksa daje samo kod selektiranih slučajeva kod pacijentkinja kod kojih je potvrđena trombofilija i kod kojih postoji višestruki, neobjašnjivi gubitak trudnoće (11, 12, 13,14).

- Najveća prosečna debljina cementnog filma utvrđena je kod korišćenja glas jonomer cementa, a najmanja pri korišćenju cink fosfatnog cementa.

LITERATURA

1. VM Mujović, Ljiljana Jovanović, Zvezdan Milanović i Goran Relić: Prostaglandini i drugi eikosanoidi: biosinteza, fiziologija i primena u ginekologiji i medicini. U: Goran Relić: Savremena tokolitička terapija i prevremeni porodjaj; Monografija, K. Mitrović 2007; 36-78.
2. Barbous LA, Tromboembolism in pregnancy, ACOG Practice Bull 2000.19.
3. Robertson L, Wu O, Langhorne P et al : Thrombophilia in pregnancy ; a systematic review. Br J Haematol. 2006 .132-171
4. Alfirević Z, Roberts D, Matthew V, : How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome. Eur Gyn&obs Reproduct. Biol 2002
5. Van Pampus EC: High prevalence of hemostatic abnormalities in women with history of severe preeclampsia. Am. J Obstet Gynecol 1999 146-50
6. Dizon-Townson D: The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia; Am. J Obstet. Gynecol 1996; 902-5
7. Kujovich JL, Thrombophilia and pregnancy complication; Am. J Obst. Gynecol 2004, 412-424
8. Silver RM, Waren JE, : Preconception counseling for women with thrombophilia. Obst. Gyn 2006; 906-19
9. Željko Miković, Vesna Mandić, Amira Egić, Dejan Filimonović, Nikola Cerović: Uticaj primene terapije kod trudnica sa trombofilijom na ishod trudnoce. Zbornik radova "52. Ginekološko-akuserska nedelja SLD", Beograd 2008; 1-8.
10. Folkeringa N, Brouwer JL, Kortweg FJ, Veeger NJ, Erwich JJ, Holm JP. Reduction of high fetal loss rate by anticoagulant treatment during pregnancy in antitrombin, protein C or protein S deficient women. Br Reprod, 2002; 17: 442-5
11. Goran Relić: Savremena tokolitička terapija i prevremeni porodjaj; Monografija, K. Mitrović 2007;
12. Walker ID, Greaves M, Preston FE. On behalf of the haemostasis and thrombosis task force British Committee for standards in haematology. Investigation and management for heritable thrombophilia. Br J Haematol 2001; 114: 512-28.
13. Greer IA. Thrombophilia: implication for pregnancy outcome. Thromb Res 2003; 109: 73-81.
14. Lockwood CJ. Inherited thrombophilia in pregnant patients: detection and treatment paradigm. Obstet Gynecol 2002; 99: 333-41.
15. Aisch MS, Gandrille J, Emmerich A: A review of Mutations Causing Deficiencies of Antitrombin, Protein C and Protein S Thromb. Haemost. 1995 (1) 81-89
16. Bauer KA, Roseberg RD Control of coagulation reactions in Williams Haematology, 5th Edition by Beutler E. et al, New York, Mc Graw Hill Inc 1995 1239-52
17. Bertina RM, Broekmans AW, Van der Linden IK, Mertens K.: Protein C deficiency in Dutch family with thrombotic disease. Thrombotic Haemost. 1982; 48-1-5.
18. Chan WP, Lee CK, Kwong YL, Lam CK, Liang R: A novel mutation of Arg 306 of factor V gene In H. Kong Chinese Blood 1998; 369: 54-7
19. Mirković D, Majkoc N, Ignjatović S: Homocistein, hemija, metabolizam i uloga u patofiziološkim procesima; Jugoslovenska medicinska biohemija 22, Beograd 2003
20. Mudd SH, Levy HL, Skvobly F: The metabolic basis of inherited disease. New York; Mc Graw Hill, 1989.
21. Vodnik T, Ignjatović S, Majkic N, Singh: parametri hemostaze kao pokazatelji hiperkoagulabilnosti u trudnici; Jugoslovenska medicinska biohemija 22, Beograd 2003
22. Rozen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia : deficiency of methylene - tetrahydrofolate reductase. Thromb. Haemost. 1997. 78(1) 527-31
23. Selhub J, Angelo A.: Hyperhomocysteinemia and thrombosis : acquired condition Thromb. Haemost. 1997, 78(1) 523-526
24. Taylor M et al : genetic consideration in thrombotic disorder. Genetic drift. 2002, 20; 1-17
25. Guideline: The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis Br. Journal Haematol 2002, 119; 295-309
26. Triplet DA, : Protein S deficiency In: Goodnight SH Jr & Hathaway WE (eds) Disorders of Haemostasis and thrombosis , New York : Mc Graw -Hill , 2001b, 374-80
27. Tripodi A, Manucci PM: Laboratory investigations of thrombophilia . Clin Chem. 2001; 47; 2597-606; Bertina RM. Molecular risk factors for thrombosis. Thromb. Haemost. 82; 601-9
28. Stoeber D, Naurdi M, Karpatkin M: Protein S in the first year of life . Br. J. Haematol. 1989; 72; 424-8
29. Greaves M: Antiphospholipid antibodies and thrombosis; Lancet 1999. 353. 1348-53
30. Chan AK, de Veber G : Prothrombotic disorders and ischemic stroke in children Semin. Pediatric . Neurol. 2000; 7(4): 301-8

FERTILITY: SEMEN QUALITY AFTER ORCHIDOPEXY IN THE CHILDHOODCvetković S. ¹, Andrejević A. ¹¹Medical Faculty of Pristina, Clinical Hospital Centre Pristina, Gynecology and Obstetrics**SUMMARY**

Trombophilia is the pathophysiological process underlying miscarriage, IUGR and pre-eclampsia. Pregnancy is a hypercoagulable state, due to the physiological changes in the coagulation and fibrinolytic system, that has a potential for the interaction with thrombophilia and to cause adverse outcome. Screening for a finding thrombophilic disease in patients with adverse problems such as recurrent miscarriage, intrauterine death, intrauterine growth retardation and pre-eclampsia are not generally advisable for all of them. It is important to select a women with fetal loss after exclusion of other causes.

Keywords: trombophilia, pre-eclampsio, IUGR.

ZADNJA INTRAVAGINALNA SLING PROCEDURA (PIVS) U RJEŠAVANJU POREMEĆAJA ZADNJEG KOMPARTMENTA KARLICE

AUTORI

Ivović J.¹, Kljakić D.¹, Raičević S.²

¹ Opšta bolnica Bar, Bar, Crna Gora.

² Klinički centar Crne Gore, Podgorica, Crna Gora.

SAŽETAK

Zadnja intravaginalna sling procedura (The posterior intravaginal sling procedure, PIVS) predstavlja jednu od savremenih hirurških operativnih procedura za tretman prolapsa zadnjeg zida vagine ili descenzusa materice. PIVS se obično kombinuje sa sling procedurama podizanja mokraćne bešike i uretre, ili, kao što je u našem slučaju pokazano, sa operacijom vaginalne Histerektomije i TOT slinga. Prikazujemo slučaj 64.godišnje pacijentkinje, kod koje smo, nakon sprovedene vaginalne histerektomije i plasiranja transopturatornog slinga u cilju korekcije Cistocele i Stres inkontinencije, pristupili rješavanju poremećaja zadnjeg dijela karličnog dna savremenom metodom PIVS. Navedenom operativnom tehnikom, transvaginalnim pristupom, plasirali smo monofilamentu traku širine oko 1 cm, kroz sakrospinalne ligamente obostrano i na taj smo način postigli dobar rezultat u rješavanju problema. Uvođenje novih operativnih procedura predstavlja imperativ, u smislu lakšeg i bržeg izvođenja operacija, uštede šavnog materijala i bržeg postoperativnog oporavka pacijenata.

Ključne reči: zadnja intravaginalna sling procedura, PIVS, specifična operativna tehnika, transvaginalni pristup.

UVOD

Uvođenje novih operativnih procedura predstavlja imperativ, u smislu uspješnijeg, lakšeg i bržeg izvođenja operacija, uštede šavnog materijala, te bržeg postoperativnog oporavka pacijenata.

Jedna od takvih tehnika je sve više protežirana i u našem radu opisana tehnika posteriornog intra vaginalnog slinga (PIVS) plasiranjem polipropilenskog grafta, u cilju korekcije poremećaja zadnjeg dijela karličnog dna.

Zadnja intravaginalna sling procedura (The posterior intravaginal sling procedure, PIVS) predstavlja jednu od savremenih hirurških operativnih procedura za tretman prolapsa zadnjeg zida vagine ili descenzusa materice. Ovu tehniku je prvi opisao Petros 1997. godine i smatra se manje invazivnom upoređujući je sa klasičnim hirurškim procedurama (1).

Poremećaji statike ženskih genitalnih organa su često udruženi sa različitim stepenima poremećaja mikcije. S tim u vezi, primijenjivane su različite operativne tehnike transvaginalne hirurgije, za rješavanje ovih problema, te preporuke za modifikacijama mnogobrojnih i zastarjelih operativnih tehnika.

PIVS se obično kombinuje sa nekom od operativnih tehnika za rešavanje cistocele i stres inkontinencije urina ili, kao što je u našem slučaju pokazano, sa operacijom vaginalne histerektomije i TOT slinga (3).

CILJ RADA

Cilj rada je bio da ukažemo na novu tehniku rješavanja poremećaja statike zadnjeg kompartmenta karlice, plasiranjem polipropilenskog semirigidnog grafta, specifičnom intravaginalnom sling procedurom, koju smo mi uveli kao rutinsku proceduru u svakodnevnu kliničku praksu.

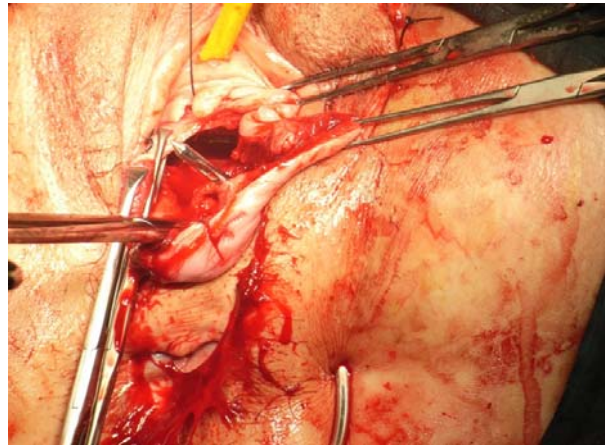
PRIKAZ SLUČAJA

Prikazujemo slučaj 64.godišnje pacijentkinje, kod koje smo, nakon sprovedene vaginalne histerektomije i plasiranja transopturatornog slinga u cilju korekcije cistocele i urinarne Stress inkontinencije, pristupili rješavanju statičkih poremećaja zadnjeg dijela karličnog dna metodom intravaginalnog slinga (PIVS).

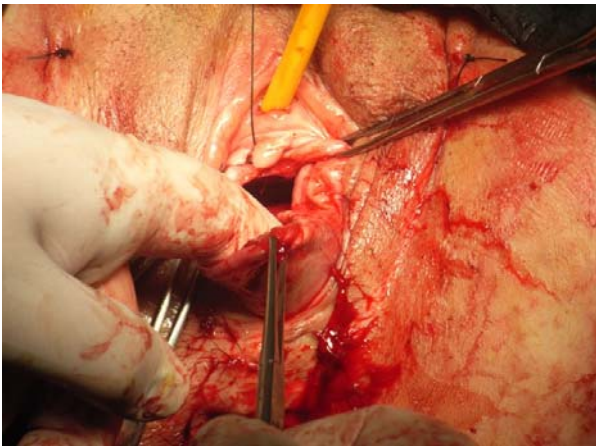
Plasirali smo monofilamentu semirigidnu traku kroz sakrospinalne ligamente obostrano i na taj smo način postigli dobar rezultat u rješavanju problema. Radi se o jednoj od najmodernijih operativnih tehnika rješavanja problema rekto i enterocele.

Nakon podminiranja zadnjeg zida vagine fiziološkim rastvorom, odvoji se sluzokoža zadnjeg vaginalnog zida, od rektuma. Otvore se levatorske lože obostrano. Ispod levatornih mišića se uđe kažiprstom lijeve ruke, prvo sa lijeve, a zatim i sa desne strane, prođe se kažiprstom, polako i oprezno, tik uz spine ishijadike, i dođe se do sakrospinalnog ligamenta (Slika 1).

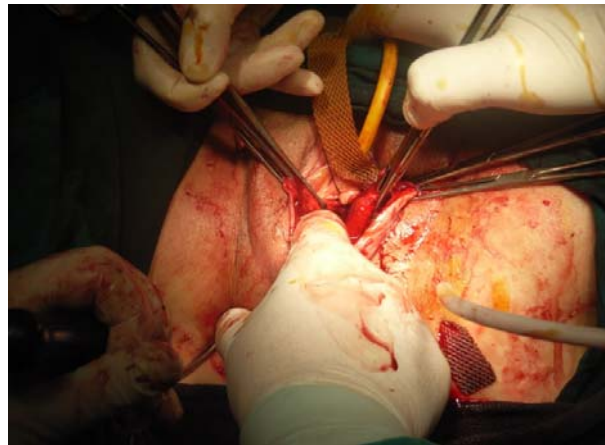
Zatim se, sa spoljne strane, na koži glutealnog predjela, 4-5 cm lateralno od čmara zasiječe koža, te se krivom, velikom Deschamp-ovom iglom uđe kroz napravljeni otvor do vrha kažiprsta na sakrospinalnom ligamentu (Slika 2) i prateći vrh prsta koji se izvlači, istim putem, kroz levatorske lože, prođe se iglom, do iznad rektuma (Slika 3). Na vrh igle, koji je izašao suprarektalno, postavi se i zakači semirigidna, polipropilenska mrežica, a potom se igla izvuče polako, istim putem, kuda je i ušla, ponovo kroz kožu glutealnog predjela i sa njom se zajedno izvuče i jedan kraj mrežice (Slike 4 i 5). Ista procedura se uradi i sa desne strane, te se, nakon toga, sa blagom trakcijom, namjesti postavljena mrežica suprarektalno, u širini od oko 4-5 cm. Preko mrežice se, klasičnom tehnikom, sa tri šava ušiju levatorski mišići. Zatim slijedi kontrola hemostaze, koja je korektna, te ušivanje zadnjeg vaginalnog zida, produžnim šavom Vikril-a 2-0, bez predhodne redukcije vagine.



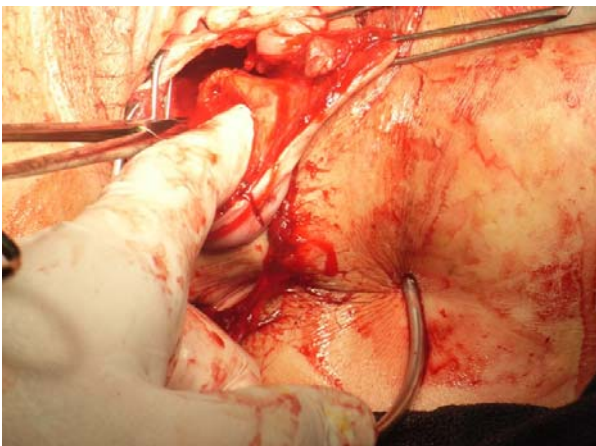
Slika 3. Prikaz nakon potpunog provlačenja igle , vidljiv je njen vrh



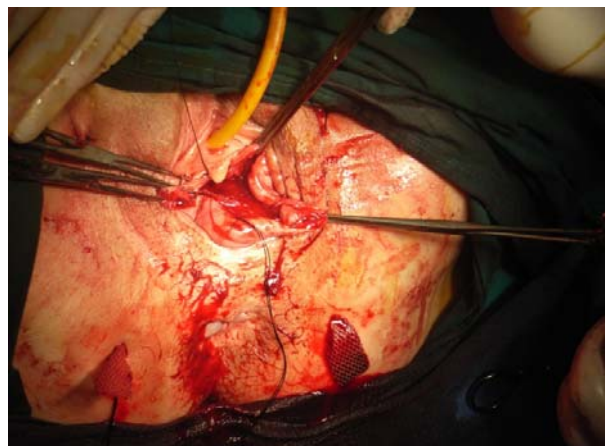
Slika 1. Prolazak kažiprstom lijeve ruke, kroz lijevu levatorsku ložu pacijentkinje



Slika 4. Za vrh igle se prikači mrežica, igla se izvlači istim putem , kuda je i uvučena , zajedno sa jednim krajem mrežice. Time je mrežica provučena kroz sakrospinalni ligament i dalje na kožu glutealnog predjela



Slika 2. Dolazi se do sakrospinalnog ligamenta iznutra, zatim se koža zarezuje skalpelom spolja i kroz učinjeni rez se provlači Deschampova igla, do vrha kažiprsta, koji je na sakrospinalnom ligamentu, prođe se iglom kroz njega, te prateći pravac izvlačenja vrha kažiprsta i igla se plasira kroz levatorsku ložu sve do iznad rektuma



Slika 5. Posle provlačenja mrežice, obostrano se vide krajevi mrežica lateralno od čmara



Slika 6. Prikaz nakon završene operacije: kateter plasiran u bešiku, drugi je dren iz Douglasovog špaga, plasiran nakon prije PIVS urađene vaginalne Histerektomije

DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Do sada smo, u cilju rješavanja i preveniranja recidiva poremećaja statike zadnjeg kompartmenta karličnog dna, u glavnom koristili klasične operativne tehnike, kao što su postavljanje „McCall“ šavova, (obično dva, spoljašnjeg i unutrašnjeg, kojima obuhvatamo i sakrouterine ligamente, skraćujemo ih i prevezujemo za zadnji zid vagine), kao i tehniku preparisanja i miofrafije levatornih mišića karličnog dna, što nam u većini slučajeva nije dalo zadovoljavajuće rezultate.

U literaturi postoji naglašena sugestija za modifikovanjem i uvođenjem novih tehnika, koje se u glavom baziraju na „sling“ procedurama, te unapređivanjem postojećih tehnika sakrospinalnog slinga (po Nichols-u, npr...), kao korisnijih metoda u preveniranju postoperativne enterocele.

Tehniku opisanu u našem radu smo primijenili kod 8 naših pacijentkinja, u postmenopauzi. Kod 6 pacijentkinja se radilo o subtotalnom prolapsu uterusa, a kod dvije o totalnom prolapsu.

Na kontrolnom pregledu nakon šest mjeseci, konstatuju se uredni nalazi, kako ginekološki, tako i urološki. Kao i kod svih hirurških procedura, evidentna je mogućnost intra i postoperativnih komplikacija. Najznačajnija intraoperativna komplikacija je krvarenje, kao i perforacija rektuma (srećom rijetka), dok su najvažnije postoperativne komplikacije groznica, cistitis, hematomi, te kasne: rekurentni prolaps, problemi sa mokrenjem i inkontinencijom, kao i kasna erozija slinga (3-6).

Smatramo da je u slučaju postojanja udruženog poremećaja statike genitalnih organa i poremećaja mikcije, u smislu stres inkontinencije urina, neophodan multidisciplinarni pristup problemu, tj. saradnja urologa i ginekologa, u cilju što optimalnijeg rješavanja navedenih problema.

Sve operacije poremećaja statike genitalnih organa smo uradili u regionalnoj anesteziji, obzirom na neohodnost saradnje urologa i ginekologa sa pacijentom, tokom operacije, u smislu provjeravanja funkcije sfinktera uretre. Drugi, ne manje značajan razlog je i taj, što se pacijenti izvjesno vrijeme nakon operacije osjećaju zaista komforno, bez bola su i lakše podnose neposredni postoperativni period.

Koristeći navedenu operativnu tehniku, Petros definiše prestanak subjektivnih tegoba kod liječenih pacijentkinja za 50 ili više procenata (1). Prema ovoj definiciji nalazi da izlječenje kod tretmana PIVS-om iznosi 91%. Farnsworth koristeći istu definiciju nalazi da kod tretmana PIVS-om, osjećaj izlječenja prolapsa iznosi 91%, izlječenja urgentne mikcije 79%, nokturije 82%, a za bol 78% (2).

Prema rezultatima upitnika, zadovoljstvo pacijentkinja je vrlo visoko: uspjeh procedura na ranije postojeće žalbe bodovan je sa 4,8 poena od mogućih 5 za zadovoljstvo tretmanom i 4,6 od 5 poena za efikasnost (3).

LITERATURA

1. Dohle GR, Colpi GM, Hargreave TB, Papp GK, Jungwirth A, Weidner W. The EAU Working Group on male infertility. EAU guidelines on male infertility. Eur Urol. 2005;48: 703 -711.
2. Gracia J, Sanchez Zalabardo J, Sanchez Garcia J, Garcia G, Ferrandez A. Clinical, physical, sperm and hormonal data in 251 adults operated on for cryptorchidism in childhood. BJU Int. 2000; 85: 1100 -1103.
3. Mieusset R, Bujan LE, Massat G, Mansat A, Pontonnier F (1997): Inconstant ascending testis as a potential risk for spermatogenesis in infertile men with no history of cryptorchidism. Hum Reprod 12:974-979
4. Dada R, Gupta NP, Kucheria K. Case report. Cryptorchidism and AZF microdeletion. Asian J Androl. 2002; 4: 148 .
5. Holm M, Hoei-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Increased risk of carcinoma in situ in patients with testicular germ cell cancer with ultrasonic microlithiasis in the contralateral testicle. J Urol. 2003;170: 1163 -1167.
6. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interactions. 4th ed. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 1999 .
7. Caroppo E, Niederberger C, Elhanbly S, Schoor R, Ross L, D'Amato G. Effect of cryptorchidism and retractile testes on male factor infertility: a multicenter, retrospective, chart review. Fertil Steril. 2005;83: 1581 -1584.
8. Toppari J, Kaleva M. Maldescendus testis. Horm Res. 1999;51: 261 -269.
9. Coughlin MT, Bellinger MF, LaPorte RE, Lee PA: Testicular suture: a significant risk factor for infertility among formerly cryptorchid men. J Pediatr Surg. 1998;33:17901793
10. Cendron M, Keating MA, Huff DS, et al: Cryptorchidism, orchiopexy and infertility: a critical long-term retrospective analysis. J Urol. 1989;142:559562; discussion, 572.

11. Hadziselimovic F., Herzog B. Importance of early postnatal germ cell maturation for fertility of cryptorchid males. *Horm Res.* 2001; 55:6-10
12. Hadziselimovic F. Cryptorchidism, its impact on male fertility. *Eur Urol.* 2002;41: 121 -123.
13. Ferlin A, Bettella A, Tessari A, Salata E, Dallapiccola B, Foresta C. Analysis of the DAZ gene family in cryptorchidism and idiopathic male infertility. *Fertil Steril.* 2004; 81: 1013 -1018.
14. Yavetz H, Harash B, Paz G, Yogev L, Jaffa AJ, Lessing JB, Homonnai ZT. Cryptorchidism: incidence and sperm quality in infertile men. *Andrologia.* 1992; 24: 293 -297.
15. Vinardi S, Magro P, Manenti M, Lala R, Costantino S, Cortese MG, Canavese F. Testicular function in men treated in childhood for undescended testes. *J Pediatr Surg.* 2001; 36: 385 -388.
16. Lee PA. Fertility after cryptorchidism: epidemiology and other outcome studies. *Urology.* 2005; 66: 427 -431.
17. Cortes D, Thorup JM, Visfeldt J. Cryptorchidism: aspects of fertility and neoplasms. *Horm Res.* 2001; 55:21-27.

ENGLISH

POSTERIOR INTRAVAGINAL SLING PROCEDURE (PIVS) IN RESOLVING OF THE POSTERIOR COMPARTMENT OF THE PELVIS

Ivović J.¹, Kljakić D.¹, Raičević S.²

¹ Hospital Bar, Bar, Montenegro.

² Clinical Center of Montenegro, Podgorica, Montenegro.

SUMMARY

The posterior intravaginal sling procedure, PIVS, is one of the modern surgical operating procedures for prolapse of vagina posterior wall or uterine prolapse treatment. PIVS technique is usually combined with sling procedures lifting bladder and urethra, or, as shown in our case, the operation of vaginal hysterectomy and TOT sling. We report a case of a 64-year-old patient, in whom we performed - after vaginal hysterectomy and placing transobturator sling to correct cystocele and stress incontinence - access to solving the disorder of posterior part of the pelvic floor with a modern method of PIVS. With the specified operating technique, transvaginal approach, we placed monofilament strip of about 1 cm width, through sacrospinous ligaments bilaterally and in this way, we achieved good results in solving the problem. The introduction of new operational procedures is imperative, in terms of easier and faster execution of the operation, suture material savings and faster postoperative recovery of patients.

Keywords: posterior intravaginal sling procedure, PIVS, specified operating technique, transvaginal approach

EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE MALIGNIH BOLESTI U SRPSKIM ENKLAVAMA KOSOVA I METOHIIJE

AUTORI

Parlić M.¹, Ilić A.¹, Milić M.¹, Vukadinović Z.², Stevanović J.¹, Samardžić S.¹, Grbić M.³

¹ Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

² Zavod za javno zdravlje Priština, Kosovska Mitrovica

³ Tematska grupa Ujedinjenih Nacija za HIV i AIDS, Beograd

SAŽETAK

Osnovni cilj rada je identifikacija najvažnijih epidemioloških karakteristika malignih bolesti u opštinama severnog dela kosovskomitrovačkog okruga. U radu je korišćena epidemiološka metoda studija preseka (cross sectional). Kao materijal za izradu rada i izvođenje zaključaka korišćeni su podaci iz Registra za hronične nezarazne bolesti Zavoda za javno zdravlje Priština sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici. U periodu od 2004-2011. godine na Kosovu i Metohiji (srpske enklave) prijavljeno je 913 obolelih od malignih bolesti. U strukturi obolelih prevladaju osobe muškog pola 545 (60 %). Bolest je registrovana u 14 naselja. Vodeće lokalizacije obolelih od malignih tumora kod muškaraca su karcinom pluća i bronha sa učešćem od 44,4% u ukupnoj strukturi lokalizacija obolelih, zatim slede karcinom laringsa (7,7%), kolorektalni karcinom (6,8%), maligni tumori želuca (6,1%) i prostate (5,3 %). Maligni tumori dojke (24,7%), pluća i bronha (17,4%), grlića materice (8,2%), kolorektalni karcinom (6,8 %) i ovarijalni karcinom (5,4%) su najčešće lokalizacije kod žena. Učestalost malignih bolesti pluća i bronha je statistički značajna u starosnoj dobi od 55-64 godina kod osoba muškog pola. Kod žena je najčešće javljanje malignih obolenja dojke u starosnoj dobi od 45-59 godina (45%). U analiziranom periodu najveći broj obolelih muškaraca 125, (22,9%) registrovan je u opštini Leposavić. Najveća učestalost obolevanja kod žena registrovana je u opštini Kosovska Mitrovica (84 (22,8%). Na osnovu jednačine linije trenda za muški pol ($y=68,125 +0,64 x$), broj novoobolelih osoba pokazuje pozitivan trend sa porastom broja obolelih. Pozitivan trend rasta broja obolelih je prisutan i u ženskoj populaciji što pokazuje jednačina linije trenda za ženski pol ($y=46+0,13 x$). U posmatranom periodu od malignih bolesti je umrlo 673 lica (390 muškaraca i 283 žena). Na osnovu jednačine linije trenda za muški pol ($y=65+1,73x$), broj umrlih osoba pokazuje pozitivan trend, dok jednačina linije trenda za ženski pol ukazuje na negativan trend sa stagnacijom, i u kasnijem periodu blagim padom broja umrlih ($y=47,17+0,13x$). Vodeća lokalizacija umrlih od malignih tumora kod muškaraca je karcinom pluća i bronha 33,3%. Kod žena je karcinom dojke vodeći uzrok smrtnosti od malignih bolesti sa učešćem u strukturi umrlih od 20,8%. U cilju potpunijeg sagledavanja značaja i prevencije malignih bolesti, neophodno je objediniti podatke za celokupnu teritoriju Kosova i Metohije, organizovati skrining programe za rano otkrivanje malignih bolesti, kao i ažurniju dostavu relevantnih podataka Zavodu za javno zdravlje, naročito o umrlim osobama.

Ključne reči: maligne bolesti, srpske enklave, Kosovo i Metohija.

UVOD

Nekoliko stotina bolesti različitih lokalizacija, morfologije, kliničke slike i sa različitom prognozom, čine tumori ili neoplazme, koji mogu biti dobroćudni (benigni) i zloćudni (maligni). Maligne neoplazme karakterišu se progresivnim, nekontrolisanim rastom strukturalno i funkcionalno izmenjenih ćelija, razaranjem tkiva u kome nastaju i kasnijim rasejavanjem putem krvi i limfe u druge organe.

Preko 24 miliona ljudi u svetu živi sa malignim oboljenjima. Svake godine se registruje oko deset miliona novoobolelih i više od šest miliona umrlih od malignih bolesti u svetu, od toga blizu 60% u zemljama u razvoju (1).

Evidentan je trend rasta obolevanja od malignih tumora u mnogim zemljama koji je povezan sa povećanjem broja starijih osoba, smanjenjem umiranja od zaraznih i kardiovaskularnih bolesti kao i sa rastućom incidencijom pojedinih malignih tumora, pre svega karcinoma pluća (1).

Posle kardiovaskularnih bolesti, maligne bolesti predstavljaju najveći javno zdravstveni problem u Republici Srbiji (1).

Pokrajina Kosovo i Metohija, prema preambuli Ustava Republike Srbije je sastavni deo teritorije Republike Srbije, ima položaj suštinske autonomije u okviru suverene države Republike Srbije.

U Pokrajini živi oko 1,9 - 2,2 miliona stanovnika (Albanaca 88%, Srba 7%, ostalih 5%).

Kosovo i Metohija je najsiromašnije područje u regionu, sa nedovoljno razvijenim industrijskim sektorom, slabim elektroenergetskim kapacitetima, visokom stopom nezaposlenosti.

Nizak kvilitet obrazovanja, zabrinjavajuće socijalno stanje stanovništva, česti etnički sukobi, netolerancija prema drugim etničkim zajednicama su neke od karakteristika područja.

Tokom devedesetih godina dvadesetog veka, Kosovo i Metohija je bilo poprište oružanih sukoba između dela etničkih Albanaca i oružanih snaga Republike Srbije, a marta meseca 1999. godine snage NATO alijanse su bombardovale tadašnju Saveznu Republiku Jugoslaviju..

Nakon prestanka bombardovanja u junu 1999. godine, pokrajinom Kosovo i Metohijom upravljaju Ujedinjene Nacije, a kasnije organi privremene samouprave jednostrano proglašavaju nezavisnost. Sa juga Kosova i Metohije proterano je više od 200.000 Srba i drugih nealbanaca. Severni deo Kosovske Mitrovice je napustio jedan broj Albanaca, tako da je sada sever Pokrajine pretežno naseljen Srbima, a južni, izuzev srpskih enklava u centralnom delu Kosova, pretežno Albancima. Granica između ova dva dela pokrajine postala je reka Ibar.

Multietnički karakter Pokrajine nakon ovih događaja je narušen.

Život u srpskim enklavama odvija se pod stresnim uslovima i sa različitim socio-ekonomskim mogućnostima. Život u ovako nestabilnom politički-bezbedonosnom području svakako utiče i na zdravlje svih stanovnika.

Do 1999 godine postojali su jedinstveni populacioni registri za praćenje malignih bolesti za teritoriju Republike Srbije, a nakon toga za Kosovo i Metohiju ne postoji jedinstveni registar.

CILJ RADA

Osnovni cilj rada je identifikacija najvažnijih epidemioloških karakteristika malignih obolenja u srpskim enklavama Kosova i Metohije kroz:

- analizu kretanja obolelih i umrlih od malignih obolenja u što dužem vremenskom periodu
- utvrđivanje i analizu, demografske, topografske i hronološke distribucije i frekvencije obolelih i umrlih od malignih obolenja
- mogućnost da izvedeni zaključci omoguće definisanje potencijalnih mera prevencije malignih bolesti.

MATERIJAL I METODE

Kao materijal za izradu rada i izvođenje zaključaka korišćeni su podaci iz Registra za hronične nezarazne bolesti Zavoda za javno zdravlje Priština sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici.

U radu je korišćena epidemiološka metoda studija preseka (cross sectional).

Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode i metode za testiranje statističkih hipoteza. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćeni su relativni brojevi. Za testiranje hipoteze o razlici učestalosti korišćen je hi-kvadrat test a razvojna tendenca pojava analizirana je linearnim trendom. Statističke hipoteze testirane su na nivou statističke značajnosti od 0.05 i 0.01. Za statističku analizu podataka korišćen je MedCalc.

REZULTATI I DISKUSIJA

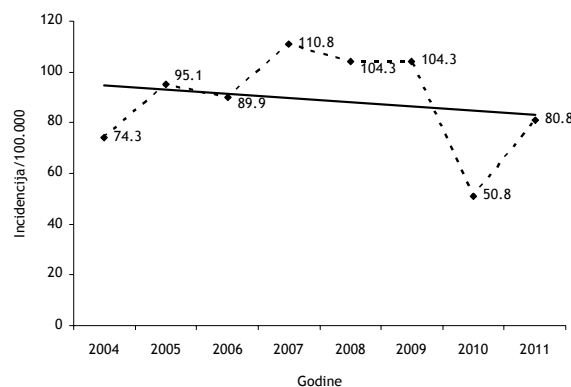
U periodu od 2004-2011. godine na Kosovu i Metohiji (srpske enklave) Prijavljeno je 913 obolelih od malignih bolesti. U strukturi obolelih prevladaju osobe muškog pola 545 (60%) (Tabela 1). Bolest je registrovana u 14 naselja. Najveći broj obolelih (134) registrovan je 2007. godine.

Tabela 1. Broj novoobolelih osoba od malignih bolesti prema polu u srpskim enklavama Kosova i Metohije u periodu od 2004. do 2011. godine

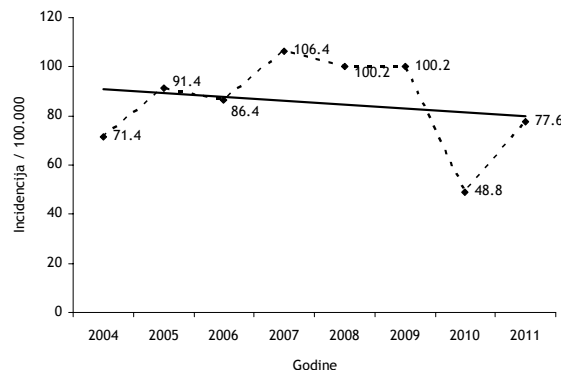
Pol	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Ukupno
Muškarci	57	73	69	85	80	80	39	62	545
Žene	27	56	52	49	50	51	44	39	368
Ukupno	84	129	121	134	130	131	83	101	913

Najviše nestandardizovane (sirove) stope incidencije kod osoba muškog pola (110,8/100.000) a kod žena (106,4/100.000) zabeležne su 2007. godine (Grafikoni 1 i 2).

Grafikon 1. Incidencija malignih tumora u srpskim enklavama Kosova i Metohije, 2004-2011. godina (muškarci)



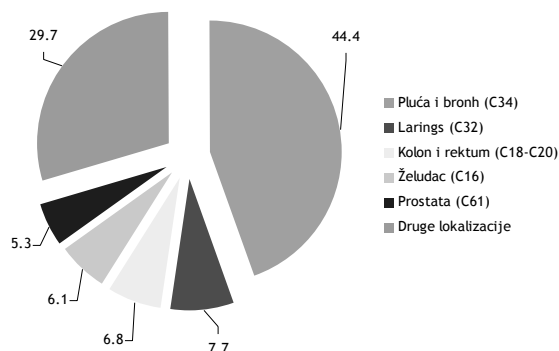
Grafikon 2. Incidencija malignih tumora u srpskim enklavama Kosova i Metohije, 2004-2011. godina (žene)



Vodeće lokalizacije obolelih od malignih tumora kod muškaraca su karcinom pluća i bronha sa učešćem od 44,4% u ukupnoj strukturi lokalizacija obolelih, zatim slede karcinom laringusa (7,7%), kolorektalni karcinom

(6,8%), maligni tumori želuca (6,1%) i prostate (5,3 %) (Grafikon 3). Ako izuzmemo kategoriju „druge lokalizacije” koje pojedinačno imaju male apsolutne vrednosti, zapažamo da učestalost najčešćih lokalizacija malignih bolesti kod muškaraca pokazuje statistički značajnu razliku ($\chi^2=447,640$; $DF=4$; $p<0,01$). Karcinom pluća i bronha su statistički značajno učestaliji u odnosu na druge lokalizacije malignih bolesti (63,2 % prema 36,8%), ($\chi^2=26,234$; $DF=1$; $p < 0,01$).

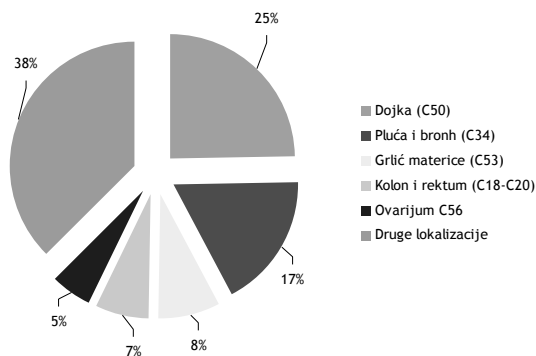
Grafikon 3. Vodeće lokalizacije u obolevanju od malignih bolesti u srpskim enklavama Kosova i Metohije, 2004-2011. godine (muškarci)



Vodeća lokalizacija kod obolelih muškaraca u Centralnoj Srbiji je takođe karcinom pluća i bronha, za razliku od Evropskog regiona gde je karcinom prostate na prvom a karcinom pluća i bronha na drugom mestu. (4,3)

Maligni tumori dojke (24,7%), pluća i bronha (17,4%), grlića materice (8,2%), kolorektalni karcinom (6,8%) i ovarijalni karcinom (5,4%) su najčešće lokalizacije kod žena (Grafikon 4). Učestalost najčešćih lokalizacija malignih bolesti kod žena pokazuje statistički značajnu razliku, ($\chi^2=80,913$; $DF=4$; $p<0,01$). Karcinom dojke i karcinom pluća i bronha su statistički značajno učestaliji u odnosu na druge lokalizacije malignih bolesti (67,4% prema 32,6%), ($\chi^2=10,017$; $DF=1$; $p<0,01$), kada izuzmemo kategoriju „druge lokalizacije”.

Grafikon 4. Vodeće lokalizacije u obolevanju od malignih bolesti u srpskim enklavama Kosova i Metohije, 2004-2011. godine (žene)



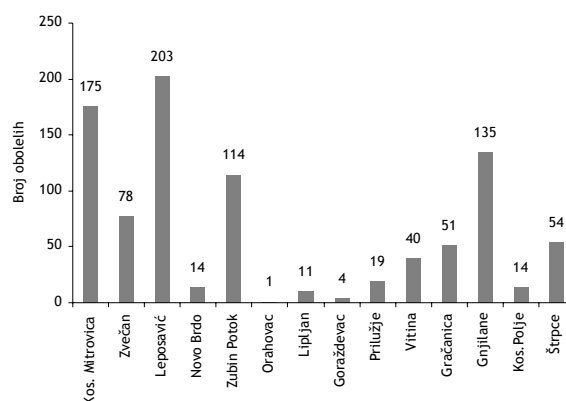
U Centralnoj Srbiji i Evropskom regionu karcinom dojke je takođe najučestaliji maligni tumor kod žena (4,3).

Učestalost malignih bolesti pluća i bronha je statistički značajna u starosnoj dobi od 55-64 godina kod osoba muškog pola ($\chi^2=3,872$; $DF=1$; $p<0,05$).

Kod žena je najčešće javljanje malignih obolenja dojke u starosnoj dobi od 45-59 godina (45%), sa statističkom značajnošću ($\chi^2=8,941$; $DF=1$; $p<0,01$).

U strukturi obolelih od malignih bolesti prema lokalizaciji po opštinama, na prvom mestu je Leposavić sa 22,2%, zatim slede Kosovska Mitrovica 19,2%, Gnjilane 14,8%, Zubin Potok 19,5% i Zvečan sa 8,75% obolelih (Grafikon 5).

Grafikon 5. Ukupan broj obolelih od malignih tumora u srpskim enklavama Kosova i Metohije, 2004-2011. godine



Obolevanje od malignih bolesti kod osoba muškog pola pokazuje statistički značajnu razliku u odnosu na distribuciju po opštinama u srpskim enklavama Kosova i Metohije. U analiziranom periodu najveći broj obolelih muškaraca 125, (22,9%) registrovan je u opštini Leposavić ($\chi^2=485,166$; $DF=13$; $p<0,01$).

Najveća učestalost obolevanja kod žena registrovana je u opštini Kosovska Mitrovica (84 (22,8%)), što takođe predstavlja statističku značajnu razliku u odnosu na distribuciju obolelih po opštinama ($\chi^2=80,913$; $DF=4$; $p<0,01$). ($\chi^2=307,749$; $DF=11$; $p<0,01$).

Na osnovu jednačine linije trenda za muški pol ($y=68,125+0,64x$), broj novoobolelih osoba pokazuje pozitivan trend sa porastom broja obolelih.

Positivan trend rasta broja obolelih je prisutan i u ženskoj populaciji što pokazuje jednačina linije trenda za ženski pol ($y=46+0,13x$),

U posmatranom periodu (nedostaju podaci o umrlim osobama za 2004, i 2005. godinu), od malignih bolesti je umrlo 673 lica (390 muškaraca i 283 žena) (Tabela 2).

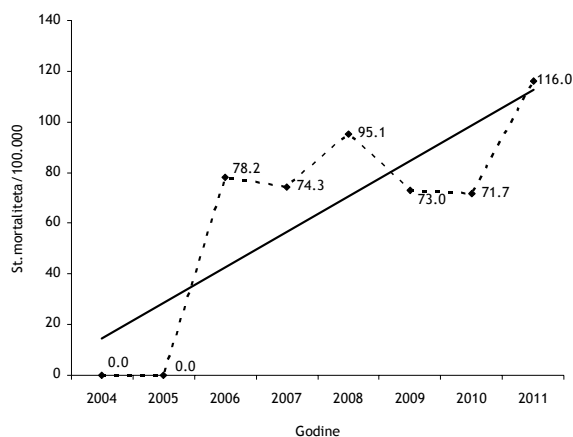
Tabela 2. Broj umrlih osoba od malignih bolesti prema polu u srpskim enklavama Kosova i Metohije u periodu od 2004. do 2011. godine

Pol	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Ukupno
Muškarci		0	60	57	73	56	55	89	390
Žene		0	52	42	47	48	47	47	283
Ukupno		0	112	99	120	104	102	136	673

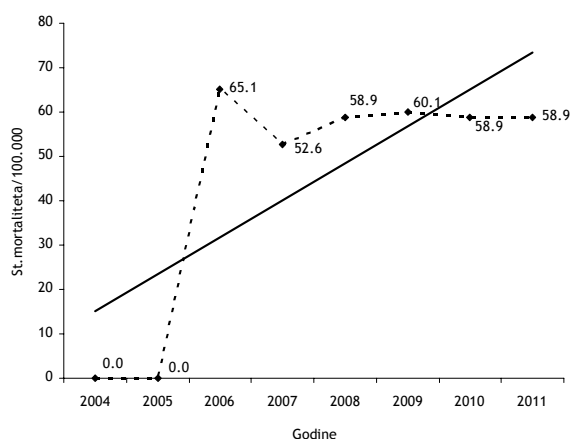
U strukturi umrlih prevladavaju osobe muškog pola 390 (58%).

Najviše nestandardizovane (sirove) stope mortaliteta kod osoba muškog pola (95,1/100.000) zabeležne su 2008, a kod žena (65,1/100.000) 2006. godine (Grafikoni 6 i 7).

Grafikon 6. Mortalitet od malignih tumora u srpskim enklavama Kosova i Metohije, 2004-2011. godina (muškarci)



Grafikon 7. Mortalitet od malignih tumora u srpskim enklavama Kosova i Metohije, 2004-2011. godina (žene)



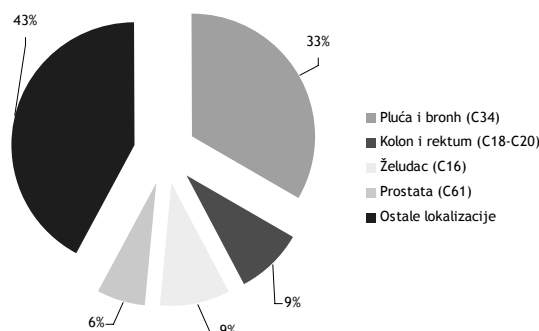
Na osnovu jednačine linije trenda za muški pol ($y=65+1,73x$), broj umrlih osoba pokazuje pozitivan trend, dok jednačina linije trenda za ženski pol ukazuje na negativan trend sa stagnacijom, i u kasnijem periodu blagim padom broja umrlih ($y=47,17+0,13x$).

Vodeća lokalizacija umrlih od malignih tumora kod muškaraca je karcinom pluća i bronha 33,3%, zatim slede karcinom želuca 9,2%, kolorektalni karcinom 9,0%, karcinom prostate 6,4% (Grafikon 8). Ako izuzmemo "druge lokalizacije" tumora, učestalost najčešćih lokalizacija u umiranju od malignih bolesti kod muškaraca pokazuje statistički značajnu razliku ($\chi^2=111,234$; $DF=3$; $p<0,01$).

Kod žena je karcinom dojke vodeći uzrok smrtnosti od malignih bolesti sa učešćem u strukturi umrlih od 20,8%, zatim slede karcinom pluća i bronha 14,1% i kolorektalni karcinom 9,5% (Grafikon 9). Najčešća smrtnost od malignih bolesti kod muškaraca u Centralnoj Srbiji je takođe karcinom pluća i bronha, a kod žena karcinom dojke. (4). Takođe, i kod ženske populacije učestalost najčešćih lokalizacija u umiranju ukazuje na

statističku značajnu razliku, ako izuzmemo „druge lokalizacije“, tumora ($\chi^2=112,333$; $DF=2$; $p<0,01$), sa karcinomom dojke kao najučestalijom lokalizacijom uzroka smrti sa 46,8%.

Grafikon 8. Vodeće lokalizacije u umiranju od malignih bolesti u srpskim enklavama Kosova i Metohije, 2004-2011. godine (muškarci)



Grafikon 9. Vodeće lokalizacije u umiranju od malignih bolesti u srpskim enklavama Kosova i Metohije, 2004-2011. godine (žene)

ZAKLJUČAK

Vodeće lokalizacije obolelih od malignih tumora kod muškaraca su karcinom pluća i bronha sa učešćem od 44,4% u ukupnoj strukturi lokalizacija obolelih, zatim slede karcinom laringsa (7,7%), kolorektalni karcinom (6,8%), maligni tumori želuca (6,1%) i prostate (5,3%). Maligni tumori dojke (24,7%), pluća i bronha (17,4%), grlića materice (8,2%), kolorektalni karcinom (6,8%) i ovarijski karcinom (5,4%) su najčešće lokalizacije kod žena.

Učestalost malignih bolesti pluća i bronha je statistički značajna u starosnoj dobi od 55-64 godina kod osoba muškog pola. Kod žena je najčešće javljanje malignih obolenja dojke u starosnoj dobi od 45-59 godina (45%).

U analiziranom periodu najveći broj obolelih muškaraca 125, (22,9%) registrovan je u opštini Leposavić. Najveća učestalost obolevanja kod žena registrovana je u opštini Kosovska Mitrovica 84 (22,8%).

Na osnovu jednačine linije trenda za muški pol ($y=68,125+0,64x$), broj novoobolelih osoba pokazuje pozitivan trend sa porastom broja obolelih. Pozitivan trend rasta broja obolelih je prisutan i u ženskoj populaciji što pokazuje jednačina linije trenda za ženski pol ($y=46+0,13x$).

U posmatranom periodu od malignih bolesti je umro 673 lica (390 muškaraca i 283 žena).

Na osnovu jednačine linije trenda za muški pol ($y=65+1,73x$), broj umrlih osoba pokazuje pozitivan trend, dok jednačina linije trenda za ženski pol ukazuje na negativan trend sa stagnacijom, i u kasnijem periodu blagim padom broja umrlih ($y=47,17+0,13x$).

Vodeća lokalizacija umrlih od malignih tumora kod muškaraca je karcinom pluća i bronha 33,3%. Kod žena je karcinom dojke vodeći uzrok smrtnosti od malignih bolesti sa učešćem u strukturi umrlih od 20,8%.

PREDLOG MERA

U cilju potpunijeg sagledavanja značaja i prevencije malignih bolesti, neophodno je objediniti podatke za celokupnu teritoriju Kosova i Metohije, organizovati skrining programe za rano otkrivanje malignih bolesti, kao i ažurniju dostavu relevantnih podataka Zavodu za javno zdravlje, naročito o umrlim osobama.

LITERATURA

1. Vlajinac. H, Jarebinski M, i sar: Epidemiologija, Medicinski fakultet, Beograd, 2006.
2. Parlić M. i saradnici: Javno zdravlje, Medicinski fakultet Priština sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Kosovska Mitrovica, 2011.
3. Globcan 2008, fast stats. Who europe region (euro)
4. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović - Batut": Incidencija i mortalitet od raka u Centralnoj Srbiji 2008, Beograd 2010.
5. Zavod za javno zdravlje Priština sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici: Izveštaji o kretanju hronični nezaraznih bolesti na Kosovu i Metohiji (srpske sredine), 2004-2011.

ENGLISH

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MALIGNANT DISEASES IN SERBIAN ENCLAVES ON KOSOVO AND METOHIA

Parlić M.¹, Ilić A.¹, Milić M.¹, Vukadinović Z.², Stevanović J.¹, Samardžić S.¹, Grbić M.³

¹ Medical faculty University in Pristina, Kosovska Mitrovica

² Institute of Public Health Pristina, Kosovska Mitrovica

³ United Nations thematic group for HIV and AIDS, Belgrade

SUMMARY

The main objective of study is identification of the epidemiological characteristics of malignant diseases in the Serbian enclaves of Kosovo and Metohija. Epidemiological method used in this paper is cross-sectional study. During the period from 2004 to 2011 913 cases of malignant disease were reported. The leading localization of malignancies in men are lung and bronchus cancer (44.4%), followed by cancer of larynx (7.7%), colorectal cancer (6.8%), gastric carcinoma (6.1%) and prostate (5.3%). Malignant tumors of the breast (24.7%), lung and bronchus (17.4%), cervix (8.2%), colorectal cancer (6.8%) and ovarian cancer (5.4%) are the most frequent localization of tumors for women. The increasing trend of the number of patients is present in the male such as in the female population. In the observed period, from malignant disease 390 men and 283 women were died. Leading localization of malignant diseases deaths from in men are lung and bronchus Leading localizations of malignant disease deaths in men's were lung cancer and bronchial cancer (33.3%) and for female breast cancer (20.8%). In order to fully recognition the importance and prevention of malignant disease, it is necessary to consolidate the data for the entire territory of Kosovo and Metohia, organize screening programs for early detection of malignant disease, and organize more updated delivery of relevant data to the Institute of Public Health, especially about deaths.

Keywords: malignant disease, Serbian enclave of Kosovo and Metohija.

TRANZITORNI ISHEMIJSKI ATAK DIJAGNOSTIKOVAN DIGITALNOM SUBTRAKCIONOM ANGIOGRAFIJOM

AUTORI

Nikolić S.^{1,2}, Mijailović M.^{3,4}

¹ Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica

² KBC Priština - Gračanica

³ Fakultet Medicinskih nauka - Kragujevac

⁴ Centar za rendgen dijagnostiku KC Kragujevac

SAŽETAK

Uvod: Cerebralna angiografija predstavlja najprecizniju i najsveobuhvatniju metodu za ispitivanje krvnih sudova mozga. To je funkcionalna i morfološka metoda pregleda koja obezbeđuje uvid u hemodinamiku cirkulacije. Angiografski nalaz omogućava prikaz intra ili ekstra kranijalne lokalizacije stenoze, okluzije i tromboembolije. Uticaj faktora rizika i godina starosti na tačnost nalaza digitalne subtraktione angiografije (DSA). Evaluacija senzitivnosti angiografije u dijagnostici tranzitornog ishemijskog ataka (TIA). U vremenskom intervalu od 10 meseci pregledano je 49 pacijenata. Urađena je DSA kod pacijenata kod kojih se prvi put pojavio TIA. Pozitivan DSA nalaz, prema binarnoj logističkoj regresiji, zavisi od hipertenzije ($r=0,029$), hiperlipidemije ($r=0,022$) i pušenja ($r=0,035$). Ispitanici sa hipertenzijom imaju oko 25 puta veću šansu da DSA nalaz bude pozitivan ($OR=25,867$, $p=0,029$). Ispitanici sa hiperlipidemijom imaju oko 22 puta veću šansu da DSA nalaz bude pozitivan ($OR=22,316$, $p=0,035$). Ispitanici koji puše imaju oko 80 puta veću šansu da DSA nalaz bude pozitivan ($OR=0,012$, $p=0,035$). Pozitivnost nalaza DSA u velikoj je zavisnosti od faktora rizika koji su karakteristični za podneblje u kome se istraživanje radi. Najveća senzitivnost DSA je u starosnoj dobi oko 40 godina. DSA sa slikom visoke rezolucije je i dalje zlatni standard u dijagnostici patoloških promena na krvnim sudovima mozga.

Ključne reči: digitalna subtraktiona angiografija, tranzitorni ishemijski atak, faktori rizika, senzitivnost.

UVOD

Tranzitorni ishemijski atak (TIA) se definiše kao fokalni neurološki deficit, naglog početka, traje maksimalno do 60 minuta i povlači se u roku od 24 časa (1,2,3,4). Kliničke manifestacije zavise od zahvaćenosti odgovarajuće vaskularne teritorije i hemisfere mozga. Prezentovane se paleta neurovaskularnih sindroma. Najčešći klinički znaci su prolazne hemipareza ili senzitivni poremećaji na suprotnoj strani tela, afazija ukoliko je zahvaćena dominantna hemisfera i poremećaj ponašanja, nespretnost, slabost, oduzetost (5,6).

Cerebralna angiografija je endografska radiološko dijagnostička procedura za snimanje arterija i vena mozga. To je funkcionalna i morfološka metoda pregleda koja obezbeđuje uvid u hemodinamiku cirkulacije. Ateroskleroza je najčešća bolest velikih krvnih sudova. Uticaj na ekstrakranijalne krvne sudove jedan od glavnih uzroka većine prolaznih ishemičnih napada i moždanog udara (7).

CILJ RADA

Uticaj faktora rizika i godina starosti na tačnost nalaza digitalne subtraktione angiografije.

Evaluacija senzitivnosti angiografije u dijagnostici tranzitornog ishemijskog ataka.

MATERIJAL I METODE

U vremenskom intervalu od 10 meseci pregledano je 49 pacijenata. Urađena je prospektivna medicinska studija kod pacijenata kod kojih se prvi put pojavio TIA. Studija je sprovedena u Centru za rendgen dijagnostiku i u saradnji sa Klinikom za neurologiju Kliničkog centra u Kragujevcu. Digitalna suptraktiona angiografija (DSA) je rađena na Siemens aparatu sa flet panelom i matriksom slike 1024x1024.

Parametri koji su bili praćeni starost i pol. Zatim prisustvo faktora rizika kao što su hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes, pušenje, svakodnevno konzumiranje alkohola i oralna kontracepcija. Na osnovu dobijenih rezultata testirali smo senzitivnost DSA u odnosu na prisustvo faktora rizika.

REZULTATI

Prospektivnom studijom obuhvaćeno je 49 pacijenata od kojih je 22 (44,9%) osobe ženskog pola dok je 27 (55,1%) osoba muškog pola.

Tabela 1. Pozitivan nalaz DSA

DSA	Frekvencija	%
Ne	16	32,7
Da	33	67,3
Ukupno	49	100,0

Pozitivan nalaz na DSA u smislu postojanja arteriosklerotičnih promena (stenoza, okluzija) je bio prisutan kod 67,3% (Tabela 1, Slike 1, 2, 3)

Testirajući primenom Fišerovog testa prisustvo zavisnosti pozitivnog DSA nalaza i prisustva određenih faktora rizika dobili smo sledeće rezultate (Tabele 2, 3, 4):

Tabela 2. Zavisnost pozitivnog DSA nalaza i hipertenzije

DSA	Hipertenzija		Ukupno
	Ne	Da	
Ne	12	4	16
Da	5	28	33
Ukupno	17	32	49

Pozitivan DSA nalaz i prisustvo hipertenzije su zavisni ($p=0,000$).

Tabela 3. Zavisnost pozitivnog DSA nalaza i hiperlipidemije

DSA	Hiperlipidemija		Ukupno
	Ne	Da	
Ne	12	4	16
Da	4	29	33
Ukupno	16	33	49

Pozitivan DSA nalaz i prisustvo hiperlipidemije su zavisni ($p=0,000$).

Tabela 4. Zavisnost pozitivnog DSA nalaza i uzimanja oralnih kontraceptiva

DSA	Kontracepcija		Ukupno
	Ne	Da	
Ne	8	8	16
Da	29	4	33
Ukupno	37	12	49

Pozitivan DSA nalaz i per os unos kontraceptivnih sredstava su zavisni ($p=0,006$).

Tabela 5. Zavisnost DSA nalaza od faktora rizika

Faktor rizika	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Pol	2,452	1,253	3,831	1	0,050	11,611	0,997	135,269
Hipertenzija	3,253	1,487	4,786	1	0,029	25,867	1,403	476,868
Hiperlipidemija	3,105	1,352	5,272	1	0,022	22,316	1,576	316,079
Pušenje	-4,403	2,093	4,424	1	0,035	0,012	0,000	0,741
Godine	-0,112	0,064	3,068	1	0,080	0,894	0,788	1,013
Constant	5,046	3,243	2,420	1	0,120	155,339		

Pozitivan DSA nalaz, prema binarnoj logističkoj regresiji, zavisi od hipertenzije ($r=0,029$), hiperlipidemije ($r=0,022$) i pušenja ($r=0,035$) (Tabela 5).

Starost ispitanika kretala se od 27 do 73 godine. Različitim statističkim testovima ispitivali smo da li godine ispitanika utiču na tačnost nalaza DSA (Tabela 6, 7, Grafikon 1).

Tabela 6. Odnos tačnosti DSA nalaza i godine starosti

N (49)		Godine
Normal Parameters	Mean	49.9592
	Std. Deviation	12.9678
Most Extreme Differences	Absolute	.070
	Positive	.070
	Negative	-.065
Kolmogorov-Smirnov Z		.492
Asymp. Sig. (2-tailed)		.969

Test Kolmogorov-Smirnov pokazuje da promenljiva GODINE ima normalnu raspodelu ($r=0,969$).

Grafikon 1. Senzitivnost i specifičnost DSA nalaz

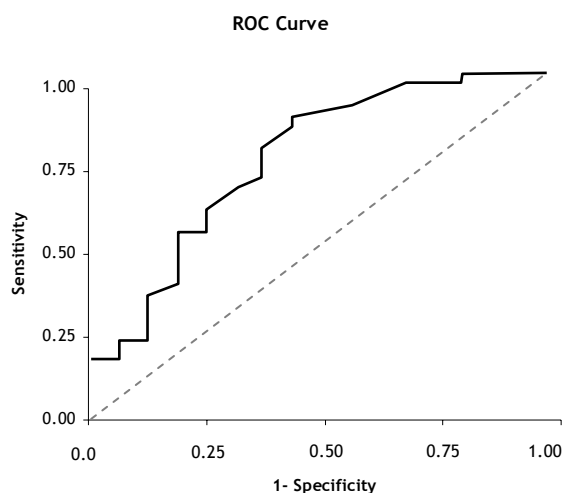


Tabela 7. Godine starosti kao tačnost DSA nalaza

Area	Std. Error	Asymptotic Sig.	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.756	0.077	0.004	0.604	0.907

Rezultat pokazuje da godine starosti mogu da budu marker za tačnost DSA nalaza (area=0,756; p=0,004). Optimalna presečna tačka (cut off) je 44 godine. Kod pacijenata koji su stariji od 44 godine DSA nalazi su znatno tačniji.

DISKUSIJA

Prospektivnom studijom je obuhvaćeno 49 pacijenata i raspodela po polu je bila skoro ravnomerna, odnosno muški pol je bio nešto zastupljeniji 55%. Sa aspekta našeg istraživanja uticaj polne raspodele nije imao značajnu ulogu.

Hipertenzija je bila prisutna kod 65%, hiperlipidemija kod 67%, dijabetes kod 69%, upotreba per os kontraceptivnih sredstava kod 25% osoba ženskog pola, alkohol je konzumiralo 47% (7,8,9). Iz navedenih rezultata dobijamo približno isti procenat zastupljenosti hipertenzije, hiperlipidemije i dijabetesa kao uzroka nastanka TIA. U analizama rađenim u Americi populaciono-karakteristična frakcija (population-attributable fraction PAF) za hipertenziju je bila oko 35%, dijabetes 26,3%, pušači 22% (6). U velikim studijama rađenim u Velikoj Britaniji, Holandiji kao Evropska karotidno hirurška proba (ECST) povećan krvni pritisak je označen kao glavni faktor rizika (8,10). Zato smatramo da razmatranjem faktora rizika treba uzeti u obzir tradicionalne i netradicionalne faktore rizika koji su karakteristični za područje na kojem se radi istraživanje.

Rezultati dobijeni našim istraživanjem koji zavise od prisustva faktora rizika u odnosu na pozitivan DSA nalaz govore da ispitanici sa hipertenzijom imaju oko 25 puta veću šansu da DSA nalaz bude pozitivan (OR=25,867, p=0,029). Ispitanici sa hiperlipidemijom imaju oko 22 puta veću šansu da DSA nalaz bude pozitivan (OR=22,316, p=0,035). Ispitanici koji puše cigarete imaju oko 80 puta veću šansu da DSA nalaz bude pozitivan (OR=0,012, p=0,035) (Tabela 5). Dobijeni rezultati se kreću u pravcu do sada izvršenih istraživanja. „Istorija simptoma je u odnosu sa umanjenjem kognitivnog statusa nakon podešavanja za godine starosti, pola, rase i obrazovanja ali nije podešena za slabo zdravstveno ponašanje, rizičnim vaskularnim faktorima i depresivnim simptomima. Preimućstvo saznanja simptoma uvećava se za 35% sa svakim promenljivim faktorom (hipertenzija, diabetes, pušenje, nevezbanja, depresivnog sindroma) i izgledi kognitivnog smanjenja rastu za naknadnih 12% sa svakim promenljivim faktorom“ (5).

Poremećaj u količini i kvalitetu krvi koja dospeva u mozak izaziva promene najpre u funkcionalnom a zatim i u morfološkom smislu (11). „Svake godine u Evropskoj Uniji desi se oko 1 milion moždanih udara, od kojih 80% čini ishemijski udari, 15% su intracerebralne hemoragije i 5% su suarahnoidalne hemoragije“ (1,12). Shodno tome u toku ispitivanja bolesnika neuroimidžing metode moraju da daju odgovor: da li se kod bolesnika radi o vaskularnoj bolesti mozga (AMU ili TIA), da li se radi o ishemijskoj ili hemoragijskoj bolesti, razlikovati arterijski od venoznog infarkta i razlikovati zahvaćenost arterija karotidnog ili vertebrobazilarnog sliva (2, 9).

Cerebralna angiografija predstavlja najprecizniju i najsvobuhvatniju metodu za ispitivanje krvnih sudova mozga. To je funkcionalna i morfološka metoda pregleda koja obezbeđuje uvid u hemodinamiku cirkulacije. Angiografski nalaz omogućava prikaz intra ili ekstra krani-

jalne lokalizacije stenozе, okluzije i tromboembolije (13,14). „Angiografska evaluacija okluzivnog oboljenja se obično izvodi kao pomoć operativnom planiranju u prevenciji ili oslobađanju cerebralne ishemiје, pre endarterektomije, bajpas procedure ili angioplastike“ (3).

„Indikacije za angiografku evaluaciju okluzivnog oboljenja uključuje sledeće: 1) jedan ili više TIA u karotidnoj distribuciji, 2) amaurosis fugax, 3) slab ili osrednji ostatak predhodnog moždanog udara u karotidnoj distribuciji, 4) prisustvo asimptomatičnog karotidnog zvuka, sa duplom konstantnom procenom sa visokosteptom stenotičkom lezijom iste karotide i 5) angiografsku korelaciju MRA nalaza značajne stenotičke lezije“ (3).

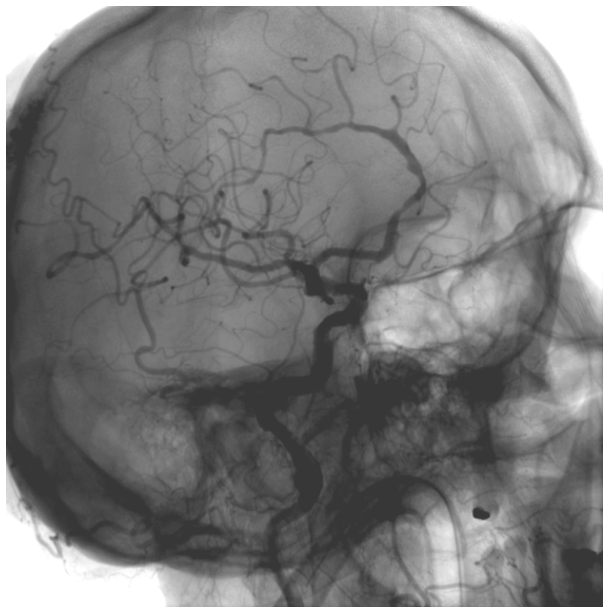


Slika 1. DSA ulcerozni plak u postbulbarnom segmentu ACI

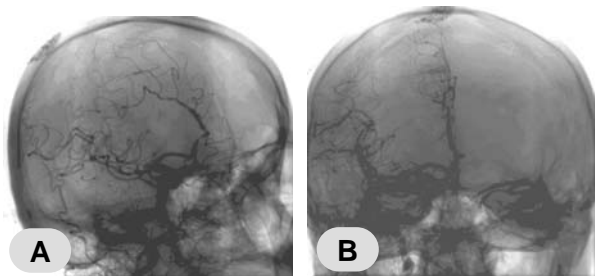
DSA je rađena u angio sali klasičnom kateterizacionom tehnikom i selektivnom aplikacijom kontrastnog sredstva u obe arterije karotis interne i vertebralnu arteriju i dobijeni rezultati u smislu arteriosklerotičnih promena na arterijama mozga, prisustvo signifikantnih stenozа i akutnih okluzija je bilo zastupljeno kod 67%, što neminovno nameće zaključak o veoma visokoj senzitivnosti metode (Slike 1, 2). Problem je što se ova dijagnostička tehnika može primeniti samo u hospitalnim uslovima i u visoko specijalizovanim ustanovama, tako da je standardna primena u zvaničnom algoritmu pregleda nemoguća. Nameće se pitanje upoređenja ispitivane metode sa drugim imidžing metodama u medicini, naročito sa komputerizovanom tomografijom (CT) i magnetnom rezonancijom (MRI) (15,16).

Ono što bi smo možda naglasili je da prilikom selektivne katetrizacije tehnike u odnosu na sve ostale radiološke dijagnostičke procedure, postoji mogućnost i primene odgovarajućih medikamenata intraarterijski direktno u inkriminisanu zonu mozga sa ciljem sprečavanja ili rešavanja problema pojave spazma krvnog suda, zatim aplikacija trombolitičke terapije, kao i eventualna angioplastika i stenting arteriosklerotičnog krvnog suda u mozgu. Na taj način se dijagnostička procedura konvertuje u terapijsku proceduru sa ciljem potpune rekanalizacije, što nije moguće na KT ili MR (13,17).

„Mada restenoza stentom pomoću angioplastike izgleda bolja nego prethodno izvedena primarna balon angioplastika, stopa komplikacije je i dalje visoka. Izabrano stenovanje je jedna alternativna terapijska metoda za sprečavanje sekundarnog ishemičkog udara i udara kod pacijenata sa stenozom MCA, ... „ (14).



Slika 2. DSA mozga, sagitalna projekcija, aterosklerotične promene a. pericalosi



Slika 3. (A, B) DSA mozga. Koronarna i polukosa projekcija. Aterosklerotične promene na a. pericalosi

DSA je proizašla kao metod iz fotografske subtrakcije. Savremeni rendgen aparati imaju mogućnost digitalizacije slike, a princip je da se pravi maska od pozitivna koja se postavlja preko digitalizovane slike negativna. Ovako dobijena slika omogućava brisanje koštanih struktura i mekog tkiva a ostaje samo prikaz krvnih sudova ispunjenih kontrastnim sredstvom (13). Prednost digitalizovane slike ogleda se u sledećem: mogućnost praćenja na monitoru, automatsko vraćanje određenih sekvenci, „zamrzavanje“ slike, mogućnost promene filtera i automatski izbor najoptimalnijih uslova snimanja, nezavisni biranje „maske“, dobijanje više snimaka na jednom snimku, lako arhiviranje i dobijanje kvantifikacionih parametara (Slike 2, 3) (14).

Za sada ostaje osnovni i veoma veliki problem a to je što je dijagnostička procedura DSA nedostupna velikom broju naše populacije, jer su ovakvi uređaji za sada locirani samo u velikim kliničkim centrima, a faktor vreme od pojave prvih simptoma do primene ovih dijagnostičkih procedura je krucijalan, tako da su ove procedure rezervisane samo za veoma mali broj pacijenata koji žive u četiri naša velika grada koji imaju kliničke centre.

ZAKLJUČAK

pozitivnost nalaza DSA u velikoj je zavisnosti od faktora rizika koji su karakteristični za podneblje u kome se istraživanje radi.

Najveća senzitivnost DSA je u starosnoj dobi oko 40 godina. Senzitivnost ove metode je veoma visoka, ali je procedura visoko sofisticirana, malo je edukovanog kadra za izvođenje ove procedure, pregled je invazivan, tako da su sve to limitirajući faktori.

DSA sa slikom visoke rezolucije je i dalje zlatni standard u dijagnostici patoloških promena na krvnim sudovima mozga, pogotovu ako je moguće primeniti rotacionu angiografiju, gde dobijamo vizuelizaciju krvnih sudova mozga u 3D sa jednom aplikacijom kontrastnog sredstva.

LITERATURA

1. Muir K.W., Santosh C. Imaging of acute stroke and transient ischaemic attack. J Neurol Neurosurg and Psychiatry, 2005; 76(3):iii19-iii28.
2. Akutni ishemijski moždani udar Nacionalni vodič. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Republička komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi. Medicinski fakultet u Beogradu, Beograd, 2004.
3. Brown M. Identification and management of difficult stroke and tia syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001; 70(1):17-22.
4. Inatomi Y., Kimura K., Yonehara T., et al. DWI abnormalities and clinical characteristics in TIA patients. Neurology, 2004; 62:376-380.
5. Wadley V.G., McClure L.A., Howard V.J., et al. Cognitive status, stroke symptom reports, and modifiable risk factors among individuals with no diagnosis of stroke or transient ischemic attack in the Reason for Geographic and Racial Difference in Stroke (REGARDS) study. Stroke, 2007; 38: 1143.
6. Ohira T., Sharar E., Chambless L.E., et al. Risk factors for ischemic stroke subtypes. Stroke, 2006; 27. 2493.

7. Mullard A.J., Reeves M.J., Jacobs B.S., et al. Lipid testing and lipid-lowering therapy in hospitalized ischemic stroke and transient ischemic attack patients: result from a Statewide stroke Registry. *Stroke*, 2006; 37(1): 44-49.
8. Cuffe R.L., Howard S.C., Algra A., et al. Medium-term variability of blood pressure and potential underdiagnosis of hypertension in patients with previous transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke*, 2006; 37: 2776.
9. Rizos E., Mikhailidis D.P. Are high density lipoprotein (HDL) and triglyceride levels relevant in stroke prevention? *Cardiovascular research*, 2001; 52(2): 199-207.
10. Howaer S.C., Rothwell P.M. Regression dilution of systolic and diastolic blood pressure in patients with established cerebrovascular disease. *Journal of clinical epidemiology*, 2003; 56(11): 1084-1091.
11. Nederkoorn P.J., van der Graaf Y., Hunink M. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis. *Stroke*, 2003; 34: 1324.
12. Warlow C.P., Dennis M.S., van Gijn J., et al. What caused this transient or persisting ischaemic event? In: *Stroke: a practical guide to management*. Oxford: Blackwell Science, 2001:223-300.
13. Qureshi A.I., Suri M.F.K., Siddiqui A.M., et al. Clinical and angiographic result of dilatation procedures for symptomatic intracranial atherosclerotic disease. *Journal of neuroimaging*, 2005; 15(3): 240-249.
14. Kim J.L., Ahn J.Y., Lee B.H., et al. Elective stenting for symptomatic middle cerebral artery stenosis presenting as transient ischemic deficits or stroke attacks: short term arteriographic and clinical outcome. *Journal of neurology and neurosurgery and psychiatry*, 2004; 75: 847-851.
15. Nikolić S., Mijailović M., Jovanović T.: Tranzitorni ishemijski atak dijagnostikovani kompjuterizovanom tomografijom, *Praxis Medica*, Vol. 40, broj 1-2, 55-61, 2012.
16. Nikolić S., Mijailović M., Jovanović T.: Senzitivnost i specifičnost CT i MR u dijagnostici TIA, Kongres radiologa Srbije, Zbornik radova, 43, Zlatibor, 2011.
17. Hanks H., Miloslavsky E., Lowens S., et al. Treatment of intracranial atherosclerotic stenoses with balloon dilatation and self-expanding stent deployment (WingSpan). *Neuroradiology*, 2005; 47(3): 222-228.

ENGLISH

TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK DIAGNOSED BY DIGITAL SUBTRACTION ANGIOGRAPHY

Nikolić S.^{1, 2}, Mijailović M.^{3, 4}

¹ Medical faculty Priština - Kosovska Mitrovica

² Clinical Center Priština - Gračanica

³ Faculty of Medical Sciences - Kragujevac

⁴ Center for Diagnostic X-Ray Center Kragujevac

SUMMARY

Cerebral angiography represents the most precise and most universal method of brain blood vessels examination. It is a functional and morphological method of examination that provides an insight into hemodynamics of cranial location of stenosis, occlusions and thromboembolism. The impact of the risk factor and the age on precise digital subtraction angiography (DSA) findings. Sensitivity evaluation of angiography in transient ischemic attack (TIA) diagnosis. There were 49 patients examined in 10 months. DSA was processed with those patients in whose findings TIA occurred for the first time. Positive DSA findings, according to the binar logistic regression, depends on hypertension ($r=0,029$), hyperlipidemia ($r=0,022$) and smoking ($r=0,035$). The possibility of the positive DSA findings is 25 times higher for the examined with hypertension (OR=25,867, $p=0,029$). The chances for positive DSA findings are 22 times bigger for those with hyperlipidemia (OR=22,316, $p=0,035$). The chance for positive DSA findings is about 80 times bigger for examined smokers (OR=0,012, $p=0,035$). Positivity of DSA findings depends a lot on risk factors that are characteristics of the researched region. DSA sensitivity occurs at the age of about 40. So far and furthermore, DSA with high resolution picture is the golden standard in diagnostics of pathological changes of brain blood vessels.

Keywords: digital subtraction angiography, transient ischemic attack, risk factors, sensitivity.

POST-TRANSLACIONE MODIFIKACIJE PROTEINA U OKSIDATIVNOM STRESU

AUTORI

Mirić D.¹, Kisić B.¹

¹ Institut za Biohemiju, Medicinski fakultet Priština (Kosovska Mitrovica), Srbija

SAŽETAK

Oksidativni stres predstavlja disbalans u homeostazi egzogenih i endogenih oksidanasa. Prisustvo povećanih koncentracija oksidanasa u ćelijama i ekstracelularnim tečnostima dovodi do spontanih post-translacionih modifikacija proteina i utiče na njihove hemijske, biološke, fizičke i imunogene osobine, i predstavlja deo molekularnih mehanizama mnogih bolesti. Do sada su opisane brojne post-translacione modifikacije proteina u uslovima oksidativnog stresa. Pored direktnog oksidantnog dejstva kiseonikovih i azotnih slobodnih radikala, i brojni drugi oksidansi učestvuju u post-translacionim modifikacijama proteina. Tako se glikacijom i glikosidacijom stvaraju AGE (advanced glycation end-products), reakcijom sa lipidnim aldehidima i ketonima ALE (advanced lipoxidation end-products), oksidacijom i polimerizacijom AOPP (advanced oxidation protein products), a reakcijom sa ureom i/ ili izocijanskom kiselinom nastaju produkti karabmoilacije proteina. U ovom preglednom članku dat je opis hemijskih modifikacija proteina sa posebnim osvrtom na značaj u patogenetskom mehanizmu razvoja pojedinih bolesti kod čoveka.

Cljučne reči: Proteini, oksidativni stres, AGE, AOPP, karbamoliacija.

UVOD

Brojni su razlozi zbog kojih proteini predstavljaju idealne mete za dejstvo oksidanasa. Kao prvo, proteini su veoma zastupljena i heterogena grupa organskih jedinjenja, prisutna u svim ćelijama i ekstracelularnim tečnostima. Drugo, bočne grupe aminokiselinskih ostataka, kao na primer sulhidrična, fenol ili imidazol grupa, lako primaju ili predaju elektrone. Treće, proteini se vrlo često nalaze baš na mestima gde se stvaraju slobodni radikali i drugi oksidansi. Primer za to su kristalini sočiva, proteini mitohondrijalnog respiratornog lanca, kolagen, globinski lanci hemoglobina, albumin, apolipoproteini i mnogi, mnogi drugi.

S obzirom na njihove brojne metaboličke, regulatorne i transportne funkcije u ćeliji i van nje, oksidativna modifikacija proteina može imati različite, ponekad katastrofalne posledice. Oksidativna modifikacija transkripcionih faktora, na primer, izaziva promenu genske ekspresije jednog ili većeg broja proteina, doprinoseći razvoju različitih patoloških stanja, uključujući i onkogenezu. Tako je pojačana oksidativna modifikacija proteina nađena u tumorima, aterosklerozi, akutnoj i hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji, degenerativnim, metaboličkim, imunološkim, kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim bolestima, akutnim i hroničnim intoksikacijama, šoku, u pre-eklampsi, eklampsi i mnogim drugim bolestima.

Oksidativno izmenjeni protein ne samo da gubi prvobitna biološka svojstva, zbog čega dolazi do defekta u metaboličkom putu, kontrolnom ili signalnom mehanizmu u kome učestvuje, već modifikovani protein zadržava neka nova antigena i reaktivna svojstva. U ovom će

radu biti ukratko prezentovani biohemijski aspekti oksidativne modifikacije proteina, sa osvrtom na produkte ovog procesa koji se u istraživanjima najčešće određuju u tkivima ili telesnim tečnostima.

PROTEINI KAO METE DEJSTVA OKSIDANASA

Oksidacija proteina se praktično odigrava u toku čitavog života i postaje intenzivnija sa starenjem. Tako sa starenjem raste obim oksidativne modifikacije i inaktivacije mnogih enzima, na primer, glutamin sintetaze, akonitaze, adenin nukleotid translokaze, glukozo-6-P dehidrogenaze, kao i antioksidantnih enzima, strukturnih i drugih proteina (1). Oštećeni proteini često grade agregate, a tipičan primer je sočivo koje je u toku života izloženo snažnim oksidansima. Strukturni proteini sočiva, kristalini, koji ne mogu biti reparirani ili razgrađeni podležu procesu agregacije, a stvoreni makromolekulski kompleksi neujednačeno prelamaju svetlost i ubrzavaju razvoj katarakte.

Oksidativna modifikacija proteina se dakle permanentno odvija u svim živim ćelijama, zbog čega se pretpostavlja da je 0.01-5% ukupnih proteina u normalnim uslovima oksidativno modifikovano (2). Kod starijih organizama je čak 30% ćelijskih enzima neaktivno zbog oksidativne modifikacije (3). Tako smo i mi zapazili da u sočivu koncentracija solubilnih proteina i aktivnost antioksidantnih ali i pro-oksidantnih enzima, opada sa starenjem (4). S obzirom na minimalni metabolizam proteina u ovom avaskularnom organu, navedeni nalaz ukazuje da je oksidativna modifikacija proteina direktno proporcionalna dužini izlaganja oksidansima.

Oksidativno oštećenje proteina je najčešće ireverzibilno, a samo je oksidacija cisteina i metionina donekle reverzibilan proces. U tom slučaju se stvoreni disulfidni mostovi i sulfenska kiselina redukuju pomoću reparacionih agenasa i enzima u koje spadaju glutaredoksin, metionin sulfoksid reduktaza, glutation/ glutation reduktaza i tioredoksin/ tioredoksin reduktaza. Izoaspartil rezidue, koje nastaju spontano u proteinima, se pomoću protein-L-izoaspartat metil transferaze izomerizuju u aspartat i asparagin. Odvajanje fruktozamina od modifikovanog proteina katalizuje enzim fruktozamin-3-kinaza, nakon čega sledi disocijacija nestabilnog intermedijera fruktozamin fosfata (5). Većina oksidativno izmenjenih belančevina se ipak ne može regenerirati, pa nakon markiranja oštećenog (misfolded) proteina ubikvitinom podleže procesu intracelularne digestije u lizozomima i proteazomima. Poremećaj u degradaciji oksidativno izmenjenih belančevina se dovodi u vezu sa starenjem organizma, ali i sa brojnim patološkim stanjima (1). Neke od posledica oksidativne modifikacije proteina su:

- Gubitak strukture i funkcije
- Izmenjena antigeničnost proteina
- Inhibicija ubikvitinacije i formiranja proteazoma
- Nagomilavanje oštećenih (misfolded) proteina
- Sintaza pro-inflamatornih medijatora
- Mutacije gena
- Indukcija apoptoze ili nekroze

U toku oksidacije nativni protein najčešće gubi svoje slobodne sulfhidrilne i neke druge bočne grupe a dobija karbonilne grupe, zbog čega je sve češće u upotrebi termin karbonilni sters. Step en oksidativne modifikacije proteina umnogome zavisi od zastupljenosti osetljivih aminokiselina, zatim od vrste i količine oksidanasa i, naravno od lokacije proteina, prisustva antioksidanasa i sistema reparacije. Oksidativno oštećenje proteina može biti primarno, izazvano direktnim dejstvom reaktivnih metabolita kiseonika, azota i hipohlorne kiseline, i sekundarno, kada je oksidans, odnosno modifikujući agens neko jedinjenje (radikal) stvoreno prethodnim oštećenjem lipida ili šećera.

PRODUKTI PRIMARNOG OKSIDATIVNOG OŠTEĆENJA PROTEINA

Pri direktnom dejstvu slobodnih radikala kiseonika, peroksnitrita i hipohlorita na proteine, najčešće dolazi do oksidacije aminokiselina histidina, metionina, cisteina, leucina, fenilalanina, tirozina i triptofana. Iako se oksidacijom većine aminokiselina dobijaju hidroperoksidi, proces je prepoznatljiviji po specifičnim oksidacionim produktima. Tako se oksidacijom leucina stvara nekoliko vrsta hidroksileucina, triptofan se oksidiše do N-formilkinurenina, kinurenina i drugih degradacionih produkata, dok oksidacijom histidina nastaju 2-oksohistidin, aspartat i asparagin (6). Oksidacijom tirozina takođe mogu nastati razni produkti, kao što su 3, 4-dihidroksifenilalanin (DOPA), ditirozin, 3-hlorotirozin i 3-nitrotirozin, dok oksidacijom fenilalanina nastaju orto- i meta-tirozin.

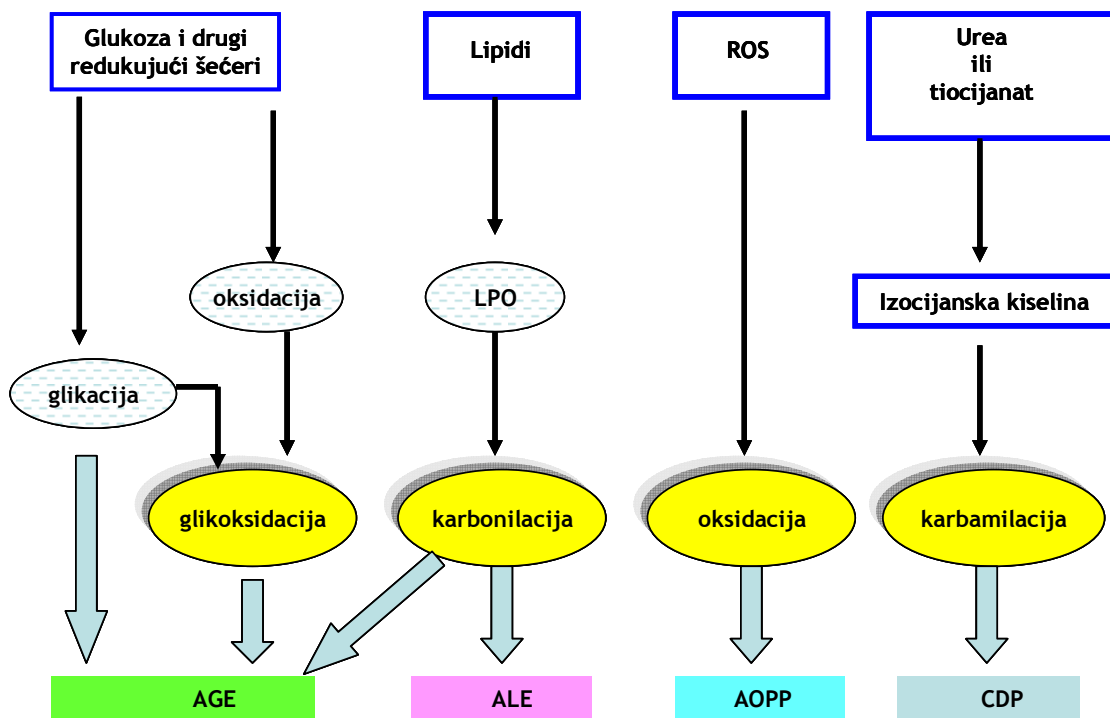
Produkti oksidacije bočne sulfhidrilne grupe metionina zavise od vrste oksidansa. Tako se dvoelektronskom redukcijom dobija metionin sulfoksid, dok jednoelektronskom redukcijom nastaje metionin radikal, koji je veoma reaktivan i dalje daje različite oksidacione produkte (5, 7). Oksidacija sulfhidrilne grupe cisteina može dovesti do formiranja sulfenske, sulfinske ili sulfonske kiseline kao i intra i inter-molekulskih disulfidnih mostova u polipeptidu. Poseban biološki značaj oksidacije sulfhidrilnih grupa proteina počiva na činjenici da su ove grupe najčešće strukturni deo aktivnih centara enzima, te da se zbog njihove oksidativne modifikacije gubi enzimska aktivnost i kompromituje metabolički put u kome se enzim nalazi.

Posebno je interesantan slučaj tzv. ishemijom modifikovanog albumina (IMA). Na osnovu eksperimenta Bar-Ora došlo se do zaključka da ako albumin pretrpi modifikaciju jedne ili više aminokiselina iz tandema aspartat-alanin-histidin-lizin blizu N-terminalnog dela polipeptidnog lanca, putem koga se inače transportuju bakar, kobalt i nikel, dolazi do stvaranja ishemijom modifikovanog albumina (8). Smatralo se da IMA predstavlja odraz vaskularne disfunkcije za vreme nestabilne angine pektorisa i miokardnog infarkta. Ubrzo su međutim stigli dokazi o povećanoj koncentraciji IMA-e kod mnogih patoloških stanja kod kojih se u nekom trenutku patofiziološkog mehanizma razvija endotelna disfunkcija ili reperfuziona ozleda, tako da je vrlo verovatno da IMA nije marker lokalnog procesa, već biološki produkt globalnog odgovora na oksidacioni insult (9)

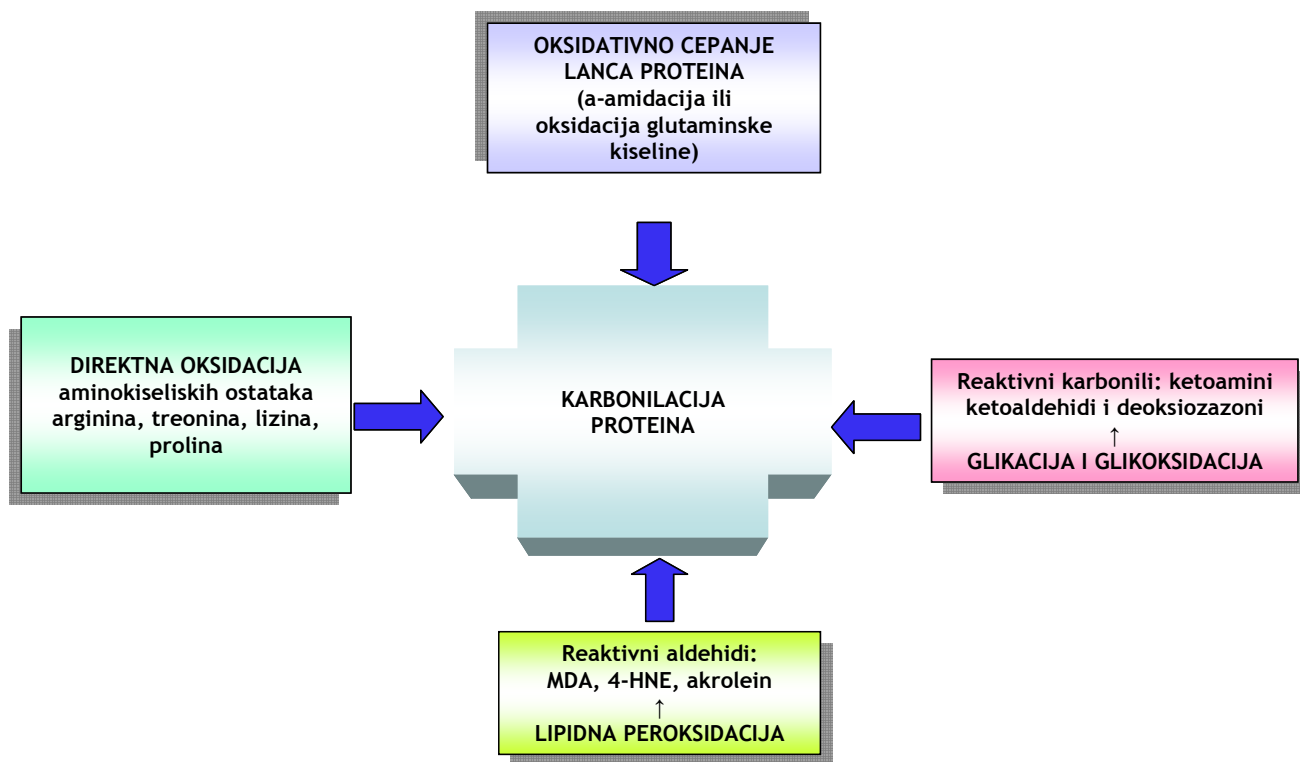
MODIFIKACIJA PROTEINA SEKUNDARNIM OKSIDANSIMA

Modifikacija proteina sekundarnim oksidansima najčešće podrazumeva uvođenje karbonilnih jedinjenja (aldehida i ketona) u proteine. Karbonilacija proteina se može odvijati na više načina. Prvo, direktnom oksidacijom bočnih lanaca aminokiselina, kada od prolina nastaje 2-pirolidon, od arginina i prolina glutamat semialdehid, od lizina semialdehid α -aminoadipinske kiseline i od treonina 2-amino-3-ketobuterna kiseline. Drugi način je oksidativno cepanje polipeptidnog lanca putem α -amidacije ili oksidacije bočnih lanaca glutamina. Treći i biološki najznačajniji način je kada nukleofilni ostaci lizina, histidina i cisteina reaguju sa jedinjenjima nastalim u toku lipidne peroksidacije (LPO), ili produktima koji nastaju u hroničnoj hiperglikemiji i hroničnoj uremiji (Shema 2). Zbog toga se dešava da se koncentracija primarnih produkata LPO u nekom tkivu smanjuje, kao na primer konjugovani dani u sočivu za vreme sazrevanja kataraktnih promena (10), a povećava se koncentracija produkata post-translacione modifikacije. Produkti post-translacione modifikacije proteina su:

- krajnji produkti glik(oksid)acije (AGE; advanced glycation end products)
- produkti lipoksidacije (ALE; advanced lipoxidation end products)
- produkti uznapredovale oksidacije proteina (AOPP; advanced oxidation protein products)
- produkti karbamoilacije (CDP; carbamoylation derived products)



Shema 1. Post-translacione modifikacije proteina dovode do stvaranja AGE (krajnji produkti glikacije), ALE (krajnji produkti lipoksidacije), AOPP (produkti uznapredovale oksidacije proteina) i CDP (produkti karbamoilacije). Ove modifikacije se mogu istovremeno odvijati na nekom proteinu



Shema 2. Mogući putevi uvođenja karbonilnih grupa u proteine

Krajnji produkti glikacije proteina (AGE)

AGE nastaju spontanom glikacijom i glikoksidacijom proteina. Glikacija proteina je najčešća post-translaciona modifikacija kojom dolazi do uvođenja karbonilne grupe u proteine i odvija se mehanizmom ne-enzimske adicije glukoze ili nekog drugog redukujućeg šećera na molekul proteina. Glikaciju treba razlikovati od glikozilacije proteina, koja je enzimom kontrolisani proces post-translacione modifikacije i normalno se odvija pri sintezi ćelijskih i ekstracelularnih glikoproteida i proteoglikana. Sa biohemijskog aspekta stvaranje AGE se bazira na Mailardovim reakcijama koje počinju vezivanjem šećera, najčešće sa ϵ -amino grupom lizina proteina, i formiranjem nestabilnog produkta, Šifove baze. Reakcija se odvija u toku nekoliko sati (11) a glavna Šifova baza je fruktozil-lizin.

Do ove faze hemijske reakcije su reverzibilne i adirani produkti se mogu odvojiti od proteina posredstvom enzima deglikacije, u koje spadaju: fruktozamin oksidaza, fruktozamin-3-kinaza i fruktozolizin 6-fosfat deglikaza (5). Kako kod oksidacionog stresa dolazi do nagomilavanja Šifovih baza na proteinu, dolazi do njihove interakcije i unutarmolekularnog preuređenja kada se stvaraju stabilni ketoamini, poznati kao Amadorijevi produkti. Ove reakcije su nešto sporije i traju nekoliko dana. Amadorijevi produkti takođe trpe višestruke reakcije preuređenja i hidrolize, uz stvaranje jako reaktivnih karbonil derivata, u koje spadaju glioksal, metilglioksal i 3-deoksiglukozon, koji dalje oksiduju i cikliziraju protein, stvarajući pri tome u toku više nedelja i meseci brojne kondenzacione produkte, poznate kao AGE (11).

Izvesni AGE produkti nastaju nezavisno od Amadorijeve reakcije direktnim vezivanjem reaktivnih karbonilnih jedinjenja (glioksal, metilglioksal, 3-deoksiglukozon) fruktozo-3-fosfata, metabolita nastalih autooksidacijom acikličnog oblika glukoze, glikolaldehida i glicerolaldehida (5). Na mestima inflamacije AGE mogu nastati i dejstvom oksidansa oslobođenih iz fagocitne NADPH oksidaze i MPO (12).

AGE su hemijski veoma raznorodna jedinjenja i njihova identifikacija je u toku. Do sada je hemijski identifikovano nekoliko AGE produkata, u koje spadaju pentozidin, $N\epsilon$ (karboksimetil)-lizin (CML), pirlalin, glioksal-lizil dimeri (GOLD), argpirimidin, metilglioksal-lizil dimeri (MOLD), kroslin, glukozepan i neki drugi. Pojedini AGE produkti imaju fluorescentna svojstva, pa se ta osobina koristi za fluorimetrijsko određivanje njihove koncentracije, što smo i primenili u nekim našim studijama (13, 14). U AGE sa fluorescentnim osobinama spadaju na primer pentozidin, vesperlizini A, B i C i argpirimidin, i mogu se naći u brojnim ćelijskim i krvnim proteinima, kao što su hemoglobin, albumin, kristalini, kolagen, mijelin i β 2-mikroglobulin (15). Generalno gledano, AGE imaju tendenciju nagomilavanja u tkivima (5). Intracelularna digestija AGE je spora i odvija se u lizozomima proteolitičkim dejstvom katepsina D (16). Proteolizom se iz AGE oslobađaju glikozilisane, oksidovane ili nitrovane aminokiseline koje se nazivaju slobodni produkti glikacije, oksidacije ili nitracije (2). Ovi produkti se zatim izlučuju urinom.

Glikacioni hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) i fruktozamin su produkti glikacije koji se u praksi najčešće određuju. HbA_{1c} je tipičan produkt Amadorijeve reakcije. Nastaje vezivanjem glukoze za N-terminalni valin u β lancima

hemoglobina i omogućava retrospektivan uvid u kontrolu glikemije unazad 6-8 nedelja. Međutim u izvesnim stanjima, kao što su anemije, transfuzija krvi ili prisustvo nekih alelskih varijanti hemoglobina kliničko određivanje HbA_{1c} u evaluaciji glikemijske kontrole nije pouzdano. U tom slučaju se određuju koncentracije fruktozamina i glikacionog albumina, što zbog kraćeg poluživota albumina od oko 21 dana, kao i njegovih AGE derivata daje uvid u kontrolu glikemije samo u zadnjih 2-3 nedelja (17). Kod albumina je glikacija najčešće na pločaju lizina 525, a daleko ređe na lizinu 199, 281 ili 489 (18).

AGE nisu samo marker oksidacionog stresa već i njegov medijator. Endocitoza AGE je relativno dobro proučena i odvija se posredstvom više različitih receptora, što zavisi od tipa ćelije. Postoji više vrsta AGE-receptora i to: RAGE (receptor za AGE), CD36 receptor (pripada familiji B skevendžer receptora), makrofagni skevendžer receptori AI i AII (pripadaju familiji A skevendžer receptora) i receptorski kompleks koga čine p60, p90 i galektin-3 (19). Neki od ovih receptora učestvuju u endocitozi dok drugi imaju sasvim specifičnu funkciju. Na primer, skevendžer receptor CD36 posreduje u endocitozi AGE-modifikovanog albumina i drugih oksidovanih supstrata, a u makrofagima sličnu funkciju ima makrofagni receptor A. Za razliku od toga, vezivanje za RAGE receptore dovodi do proinflatornog odgovora mnogih ćelija uključujući tu endotelne ćelije i makrofage.

Vezivanje liganda za RAGE aktivira signalne puteve posredovane ERK kinazom, p38MAPK kinazom, JNK kinazama i nuklearnim faktorom κ B (20). Posledice toga su pojačana transkripcija gena za citokine i faktore rasta (TNF- α , IL-1, PDGF, IGF1, interferon γ i athezione molekule (ICAM-1, VCAM-1), stimulacija proliferacije ćelija, pojačana vaskularna propustljivost, indukcija migracije makrofaga, stimulacija sinteze endotelina-1, pad sinteze trombomodulina, pojačana sinteza kolagena IV, fibronektina i proteoglikana, pojačana sinteza prokoagulantnih tkivnih faktora i drugo (21).

Produkti uznapredovale oksidacije proteina (AOPP)

AOPP su prvi put bihemijski i imunoheмиjski dokazani od strane Vitko-Sarsat u plazmi pacijenata na hroničnoj hemodijalizi (22). Tada je utvrđeno da su ovi višestruko prepovezani proteini u direktnoj korelaciji sa klirensom kreatinina, zbog čega su smatrani direktnim dokazom da uremija ispoljava svoje toksično dejstvo na organizam izazivajući oksidacioni stres. AOPP je u tesnoj vezi sa neopterinom, markerom aktivacije makrofaga, što ukazuje da glavni serumskog AOPP zapravo čini albumin modifikovan oksidansima koje stvara MPO (23). Sa hemijskog aspekta AOPP čine veoma raznorodni molekularni agregati oksidativno izmenjenih belančevina. Izolovane su dve frakcije AOPP: jedna sa molekularskom masom od 60 kDa, nazvana niskomolekularni AOPP, i druga sa masom od oko 600 kDa, nazvana visokomolekularni AOPP (22). U AOPP produktima dominiraju 3-hlorotirozin, ditirozin i 3-nitrotirozin modifikacije, što potvrđuje pretpostavku da in vivo AOPP nastaje dejstvom hipohlorne kiseline i hloramina kao rezultat MPO aktivnosti.

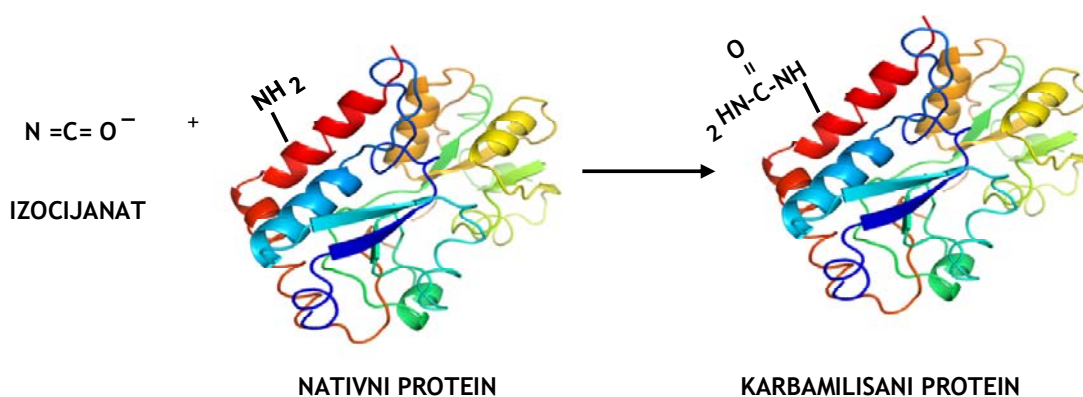
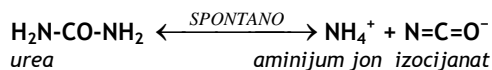
Oksidacionim promenama podležu kako polipeptidni lanac tako i njegove bočne grupe stvarajući karbonilna jedinjenja. Povećana koncentracija AOPP je nađena u mnogim patološkim stanjima, uključujući dijabetes,

reperfuzionu ozledu, hroničnu bubrežnu insuficijenciju, reumatske, respiratorne, infektivne, neurodegenerativne i mnoge druge bolesti (24, 25). AOPP je kao i AGE ne samo odraz oksidacionog stresa već i njegov medijator i ispoljava toksično dejstvo nakon vezivanja za RAGE. Za razliku od AGE, vezivanje AOPP za RAGE izaziva daleko intenzivniji inflamatorni odgovor. Zbog toga se u novije vreme pojavila ideja da je AOPP daleko bolji marker akutne inflamacije, dok bi AGE zapravo bio marker hronične inflamacije (26). U prilog tome govore i rezultati nekih novijih istraživanja kojim je pokazano da se AOPP prvenstveno stvara oksidacijom fibrinogena (3). Zbog izraženije hidrofobnosti AOPP produkti bi u cirkulaciji mogli formirati hidrofobne veze sa triglicidima i ostalim lipidima što bi mogao biti razlog dobre korelacije između AOPP i lipoproteida.

Produkti karbamolacije (karbamilacije) proteina

Karbamoilacija (karbamilacija) proteina predstavlja poseban oblik modifikacije u kojoj se protein vezuje sa donatorom karbamoil ostatka. Najčešće je to izocijanska kiselina (HNCO; H-N=C=O) koja vodi poreklo od uree, premda i karbamoil fosfat može biti donator u reakcijama intracelularne karbamolacije (27). Najnovija istraživanja pokazuju da i sagorevanjem (pirolizom) fosilnih goriva, biomase, duvana kao i mnogih organskih jedinjenja, na primer u toku termičke obrade hrane, nastaju relevantne količine izocijanata, što se povezuje sa razvojem različitih patoloških stanja kod čoveka (28).

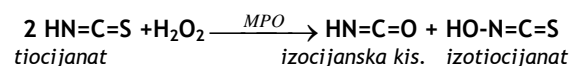
Urea se nagomilava u organizmu čoveka kod akutne i hronične bubrežne insuficijencije i ispoljava višestruka toksična dejstva. Između ostalih efekata urea izaziva modifikaciju proteina i dovodi do gubitka njihovih bioloških funkcija. Princip ovog vida toksičnog dejstva bazira se na činjenici da urea u vodenim rastvorima, čak i pri pH i temperaturi ljudskog organizma, vremenom disosuje na amonijum jon i jon izocijanata:



Shema 3. Reakcija izocijanske kiseline sa amino grupom i karbamolacija proteina

Zapravo već više od jedne decenije se izocijanska kiselina smatra jednim od glavnih uremijskih toksina. Dok je u krvnoj plazmi zdravih osoba koncentracija izocijanske kiseline oko 50nmol/L, dotle je kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom često veća i od 150nmol/L (29). Dobijen rezultati su međutim oko 1000 puta niži od teoretski mogućih, izračunatih na bazi konstante disocijacije uree u uslovima ljudskog organizma. Zbog ireverzibilnog vezivanja sa proteinima lokalna koncentracija izocijanske kiseline pada, što favorizuje disocijaciju novih molekula uree i stvaranje novih molekula izocijanske kiseline, vodeći tako u jedan začarani krug koji potencira reakcije karbamolacije a istovremeno održava koncentraciju izocijanske kiseline u gore navedenim okvirima.

Izocijanska kiselina takođe nastaje dejstvom mijeloperoksidaze (MPO) na tiocijanate tako da se karbamolacija proteina odigrava i u inflamatornim reakcijama i doprinosi razvoju ateroskleroze. Dejstvom na tiocijanate vodonik peroksid i MPO grade izocijansku kiselinu i izotiocijanat po formuli:



U uslovima in vitro izocijanska kiselina reaguje sa amino, tiol, karboksil i fenil grupama proteina i aminokiselina, a ne reaguje sa hidroksilnim grupama. Najveću reaktivnost izocijanska kiselina ispoljava prema tiol i fenil grupama, ali je reakcija reverzibilnog karaktera tako da ima ograničen uticaj na konformacionu strukturu i funkciju proteina (27). Za razliku od toga, reakcija sa amino grupama proteina i slobodnih aminokiselina je ireverzibilna, i oko 100 puta brža sa α -amino nego sa ϵ -amino grupama, što automatski usmerava izocijansku kiselinu ka sasvim određenoj molekularnoj meti (Shema 3). Karbamolacijom ϵ -amino grupe nastaje homocitrulin, menja se antigeničnost molekula i dovodi do stvaranja auto-antitela.

U principu, karbamoilacijom mogu biti modifikovani praktično svi proteini, uključujući kristaline sočiva, hemoglobin, albumin, apolipoproteine, aktin, kolagen, hormone i druge proteine. Karbamoilacija α -kristalina sočiva ubrzava razvoj katarakte zato što promena sekundarne strukture kristalina dovodi do ekspimiranja prvobitno sakrivenih sulfhidrilnih grupa, koje se dalje modifikuju doprinoseći stvaranju makromolekulskih agregata (30). I naši rezultati pokazuju da postoji obrnuto proporcionalan odnos između stepena замуćenosti sočiva i aktivnosti enzima glutation-peroksidaza 3 u krvnoj plazmi pacijenata sa kataraktom (13). Inače, glutation-peroksidaza 3 krvne plazme se sintetizuje u bubregu, tako da navedeni nalaz naše studije sugeriše da postoji uska poveznost između bubrežne funkcije i održavanja homeostaze sočiva.

Karbamoilacija kolagenih fibrila onemogućava polimerizaciju u zrela kolagena vlakna, a slično se ponaša i modifikovani aktin (27). Strukturne promene indukovane karbamoilacijom takođe utiču na biološke funkcije enzima i hormona. Karbamoliacija insulina čak za 80% smanjuje brzinu oksidacije glukoze (glikolizu), kao i njen transport u ćeliju (29). Karbamoliacija eritropoetina u hroničnoj uremiji može biti razlog njegovog neočekivano slabog dejstva na eritropoezu kod bubrežnih

bolesnika (31), iako hormon zadržava citoprotektivna svojstva. Karbamoilisani albumin izaziva proliferaciju glomerularnih ćelija, aktivaciju mezangijalnih ćelija i sintezu kolageana, što možda predstavlja patofiziološki supstrat fibroze bubrežnog parenhima (32). Novija istraživanja dovode u vezu karbamoilaciju proteina i aterosklerozu, Alchajmerovu bolest i reumatoidni artritis, ali značaj ove modifikacije u navedenim patološkim stanjima još nije potpuno jasan.

ZAKLJUČAK

Na osnovu iznetih podataka može se zaključiti da u toku oksidacionog stresa proteini podležu znatnim posttranslacionim modifikacijama, što menja njihov sastav i biološko dejstvo i izaziva nagomilavanje modifikovanih produkata koji su često toksični. Ovakve promene u krajnjem slučaju dovode do iscrpljivanja antioksidantnog odgovora, doprinoseći razvoju različitih patoloških stanja.

LITERATURA

1. Chondrogianni N, Petropoulos I, Grimm S, Georgila K, Catalgol B, Friguet B, Grune T, Gonos ES. Protein damage, repair and proteolysis. *Mol Asp Med* 2012; <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2012.09.001>
2. Rabbani N, Thornalley PJ. Quantitation of markers of protein damage by glycation, oxidation and nitration in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2009; 29(S2):S51-S56.
3. Breusing N, Grune T. Biomarkers of protein oxidation from a chemical, biological and medical point of view. *Exp Gerontol* 2010; 45:733-737.
4. Mirić D, Kisić B, Zorić L, Mitic R, Mirić B, Dragojević I. Xanthine oxidase and lens oxidative stress markers in diabetic and senile cataract patients. *J Diabet Complic* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdia.comp.2012.09.005>
5. Popova EA, Miranova RS, Odjakova MK. Non-enzymatic glycosylation and deglycating enzymes. *Biotechnol Biotechnol Eq* 2010; 24:1928-1935.
6. Uchida K, Kawakishi S. 2-Oxo-histidine as a novel biological marker for oxidatively modified proteins. *FEBS Lett* 1993; 332:208-210.
7. Schoneich C, Pogocki D, Hog GI, Bobrowski K. Free radical reactions of methionine in peptides: mechanisms relevant to beta-amyloid oxidation and Alzheimer's disease. *J Am Chem Soc* 2003; 125:13700-13713.
8. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. Novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia - a preliminary report. *J Emerg Med* 2000; 19:311-315.
9. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49:177-184.
10. Kisić B, Mirić D, Žorić L, Dragojević I, Stolić A. Uloga lipidne peroksidacije u patogenezi senilne katarakte. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66:371-375.
11. Busch M, Franke S, Ruster C, Wolf G. Advanced glycation end-products and the kidney. *Eur J Clin Invest* 2010; 40:742-755.
12. Anderson MM, Requena JR, Crowley JR, Thorpe SR, Heinecke JW. The myeloperoxidase system of human phagocytes generates N-epsilon-(carboxymethyl)lysine on proteins: a mechanism for producing advanced glycation end products at sites of inflammation. *J Clin Invest* 1999; 104:103-113.
13. Mirić D, Kisić B, Žorić L, Dolićanin Z, Mitić R, Mirić M. The impact of senile cataract maturity on blood oxidative stress markers and glutathione-dependent antioxidants: relations with lens variables. *J Med Biochem* 2012; 31:184-192.
14. Kisić B, Mirić D, Stolić A, Dragojević I, Žorić L, Stanić M. Aktivnost ksantin oksidoreduktaze u plazmi pacijenata sa senilnom kataraktom, udruženom sa hipertenzijom i kardiomiopatijom. *Praxis Med* 2010; 38:07-11.
15. Furuya R, Kumagai H, Takahashi M, Sano K, Hishida A. Ultrapure dialysate reduces plasma levels of beta2-microglobulin and pentosidine in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2005; 23:311-316.
16. Grimm S, Ernst L, Grotzinger N, Hohn A, Breusing N, Reinheckel T, Grune T. Cathepsin D is one of the major enzymes involved in intracellular degradation of AGE-modified proteins. *Free Radic Res* 2010; 44:1013-1026.

17. Gillery P. Nonenzymatic post-translational modification deriver products: new biomarkers of protein ageing. *J Med Biochem* 2011; 30:201-206.
18. Rondeau P, Bourdon E. The glycation of albumin: structural and functional impacts. *Biochimie* 2011; 93:645-658.
19. Horiuchi S, Sakamoto Y, Sakai M. Scavenger receptors for oxidized and glycated proteins. *Amino Acids* 2003; 25:283-292.
20. Basta G, Lazzerini G, Massaro M, Simoncini T, Tanganelli P, Fu C, Kislinger T, Stem DM, De Caterina R. Advanced glycation end products activate endothelium through signal-transduction receptor RAGE; a mechanism for amplification of inflammatory responses. *Circulation* 2002; 105:816-822.
21. Kalousova M, Zima T, Tesar V, Dusilova-Sulkova S, Skrha J. Advanced glycoxidation end products in chronic diseases - clinical chemistry and genetic background. *Mutat Res* 2005; 579:37-46.
22. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, Jungers P, Descamps-Latscha B. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996; 49:1304-1313.
23. Capeillere-Blandin C, Gausson V, Nguyen AT, Descamps-Latscha B, Druke T, Witko-Sarsat V. Respective role of uraemic toxins and myeloperoxidase in uraemic state. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1555-1563.
24. Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Med* 2003; 9:169-176.
25. Mirić D, Kisić B, Nestorović V, Popović Lj, Stanić M. Hemodijaliza i hiperlipidemija utiču na intenzitet oksidacionog stresa. *Praxis Med* 2012; 40: 01-06.
26. Harris RA, Amor S. Sweet and sour - oxidative and carbonyl stress in neurological disorders. *CNS Neurol Disor Drug Targets* 2011; 10:82-107.
27. Jaisson S, Pieterment C, Gillery P. Carbamylation-derived products: Bioactive compounds and potential biomarkers in chronic renal failure and atherosclerosis. *Clin Chem* 2011; 57:1499-1505.
28. Roberts JM, Veres PR, Cochran AK, Warneke C, Burling IR, Yokelson RJ, Lerner B, Gillman JB, Kuster WC, Fall R, de Gouw J. Iso-cyanic acid in the atmosphere and its possible link to smoke-related health problems. *Proc Natl Acad USA* 2011; 108:8966-8971.
29. Oimomi M, Hatanaka H, Yoshimura Y, Yokono K, Baba S, Taketomi Y. Carbamylation of insulin and its biological activity. *Nephron* 1987; 46:63-66.
30. Harding JJ. Viewing molecular mechanisms of ageing through a lens. *Ageing Res Rev* 2002; 1:465-479.
31. Park KD, Mun KC, Chang EJ, Park SB, Kim HC. Inhibition of erythropoietin activity by cyanate. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38:69-72.
32. Gross ML, Piecha G, Bierhaus A, Hanke W, Henle T, Schimacher P, Ritz E. Glycated and carbamylated albumin are more "nephrotoxic" than unmodified albumin in amphibian kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301:F476-F485.

ENGLISH

OXIDATIVE STRESS INDUCED POST-TRANSLATIONAL MODIFICATIONS OF PROTEINS

Mirić D.¹, Kisić B.¹¹ Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine in Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Oxidative stress represents an imbalance in homeostasis of exogenous and endogenous oxidants. Increased concentrations of oxidants in cells and extracellular fluids can result in spontaneous post-translational modifications of proteins, which alter their chemical, biological, physical and immune characteristics, contributing to molecular mechanisms in a number of pathological conditions. A variety of post-translational protein modifications have been recognized to occur as a consequence of oxidative stress. Aside from direct oxidative damage imposed by reactive oxygen and nitrogen species, proteins can be subjected to other oxidants resulting in a variety of post-translational protein products. This include glycation and glycoxidation by glucose and other reducing sugars, yielding advanced glycation end-products (AGE), addition of lipid-derived aldehydes and ketones followed by intramolecular rearrangement and oxidative backbone cleavage, yielding advanced lipoxidation end-products (ALE), oxidation and polymerization combined with oxidative cleavage, resulting in advanced oxidation protein products (AOPP), as well as addition of urea-derived isocyanic acid, which gives rise to carbamylated proteins. This short review article describes chemical aspects of post-translational of proteins induced by oxidative stress, and highlights their roles in pathogenesis of some most common diseases in humans.

Keywords: proteins, oxidative stress, AGE, AOPP, carbamylation.

OSNOVNA (BAZIČNA) PEDIJATRIJSKA KARDIORESPIRATORNA REANIMACIJA: PREPORUKE 2010.

AUTORI

Drmončić-Putica J.¹

¹ Dečja klinika, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Za razliku od adultnih osoba, kardijalni arrest kod odojčadi i dece često nije rezultat primarno kardijalnog uzroka. Češće nastaje kao krajnji ishod progresivne respiratorne insuficijencije ili šoka, zbog čega se naziva i asfiksijskim aretom. Osnovna kardiopulmonalna (KPR) posle kardijalnog aresta mora započeti odmah. Brza i efektivna KPR udružena je sa uspešnim uspostavljanjem spontane cirkulacije i neurološki intaktnom preživljavanju dece sa kardijalnim aretom. Novembra 2010. godine Američka Kardiološka Asocijacija i Internacionalni konsenzus za KPR i Urgentnu kardiovaskularnu i kardiorespiratornu negu objavili su novi vodič za KPR sa izmenjenim preporukama, obeležavajući 50 godina moderne KPR.

Ključne reči: kardiopulmonalna reanimacija, nove preporuke, deca.

UVOD

Intenzivniji istorijski razvoj i praćenje mera i postupaka oživljavanja počinje oko 1960. godine kada su istraživači kombinovali disanje i kompresije i kreirali kardiopulmonalnu reanimaciju (KPR) kakvu poznajemo danas. 1966. godine Američka Kardiološka Asocijacija (AHA) je dala prvi vodič za KPR. Na osnovu istraživačkih rezultata i kliničkih iskustava preporuke su periodično osavremenjavane (1). 1983. g. AHA preporučuje pravac razvoja pedijatrijske životne potpore koja se publikuje 1988. g., 1994., 1998., i 2000. godine. Od strane Evropskog saveta za reanimaciju date su preporuke za reanimaciju dece. 2005. godine ove preporuke je korigovala AHA i International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) na osnovu najnovijih naučnih saznanja i činjenica o reanimaciji i objavili su nove preporuke za KPR dece i urgentnu kardiovaskularnu negu koje su objavovane u časopisima Resuscitation, Circulation i Pediatrics

Cilj ovog rada je razmatranje objavljenih novih preporuka za pružanje osnovne (bazične) životne potpore, odnosno vodiča za kardiopulmonalnu reanimaciju (KPR) i urgentnu kardiovaskularnu i kardiorespiratornu negu dece. Novembra 2010. godine na internacionalnoj konsenzus konferenciji AHA date su nove preporuke - vodič, koji je baziran na sveobuhvatnom razmatranju do sada objavljenih naučnih radova i aktuelne literature iz oblasti reanimacije (2). Objavljivanjem ovih preporuka, odnosno vodiča, beleži se 50 godina moderne KPR, tokom kojih je ranim prepoznavanjem kardijalnog i/ili kardiorespiratornog zastoja, aktiviranjem i promenom KPR i defibrilacije, kao i urgentnom negom i terapijom, spaseno mnogo dečjih života širom sveta (3, 5).

Uključujući i prevenciju, osnovna ili bazična životna potpora, rana kardiopulmonalna reanimacija (KPR), brzi pristup hitnoj medicinskoj službi, brza primena proširene

potpore i postreanimaciono zbrinjavanje treba da budu pet osnovnih elemenata lanca pedijatrijske kardiorespiratorne potpore. Sve sa ciljem da se postigne najbolje preživljavanje i najbolji mogući kvalitet života u postreanimacionom periodu.

Najznačajnija razlika između adultnog i pedijatrijskog srčanog zastoja je etiologija (4). Uzroci kardiorespiratornog zastoja, nastali u vanhospitalnom ili hospitalnom okruženju, u pedijatrijskoj populaciji najčešće nastaju sekundarno, zbog nekardiogenih razloga. Najčešće se događa posle respiratornog zastoja, kao posledica progresivne respiratorne insuficijencije (5, 6), odnosno hipoksemije; zatim, posle šok sindroma: najčešće hipovolemijskog, sa elektrolitnim i metaboličkim poremećajima (7,8), kao i posle drugih stanja (traume, akutnih trovanja (9), akutnih metaboličkih poremećaja (10) koja se karakterišu progresivnom hipoksemijom, hiperkapnijom, acidozom. Sve to vodi bradikardiji, hipotenziji i primarnom respiratornom zastoj, istovremeno ili posle koga sledi srčani zastoj (cardiac arrest), nazvan, zbog etiologije koja mu prethodi - asfikični kardijalni arrest. U pedijatrijskoj populaciji mnogo ređe nastaje kardijalni arrest kao posledica aritmija (11), ventrikularne fibrilacije (VF), ventrikularne tahikardije (VT) ili drugih kardijalnih uzroka. Kardiopulmonalni zastoj kod dece i adolescenata je najčešće nastaje zbog respiratornih uzroka (12).

Usled nedostatka kiseonika nastaju brzi poremećaji funkcije moždanih ćelija i klinička smrt, kada pored odustva disanja, srčane radnje dolazi do gubitka svesti. Ireverzibilne promene u moždanim ćelijama razvijaju se već posle 3,4-5 minuta po prestanku cirkulacije i dotoka kiseonika, pa kao krajnji stupanj nastaje smrt ćelija CNS-a. To je razlog da se u što kraćem vremenskom roku započinje sprovođenje veštačke cirkulacije i veštačkog disanja.

Nove preporuke za KPR obuhvataju vodič za laike, odnosno osobe spasioce (reanimatore) nemedicinske struke, kao i vodič za spasioce medicinske odnosno zdravstvene struke.

Osnovna kardiopulmonalna reanimacija je jednostavna metoda koja se izvodi bez pomagala. Njena suština je u tome da se sačuva život. Njome treba da se upoznaju i ovladaju sve osobe koje su u kontaktu sa decom: roditelji, vaspitači, učitelji, medicinske sestre, lekari opšte prakse, pedijatri iz primarne zdravstvene zaštite, kao i starija deca.

Ranije preporučene sekvence kardiopulmonalne reanimacije bile su poznate po inicijalima „A-B-C“- Airway, Breathing/ventilation i Chest compression (ili Circulation). Preporukama iz 2010.g AHA preporučuje fundamentalne promene: sekvence „C-A-B“ (Chest compression, Airway, Breathing/ventilation), koje podrazumevaju kompresiju grudnog koša, disajni put, disanje/ventilaciju, kao inicijalnim korakom u KPR. Sa „A-B-C“ sekvencom često je dolazilo do odlaganja kompresije grudnog koša (grudne kosti) zbog otvaranja disajnog puta, davanja veštačkog disanja „usta na usta“ ili stavljanja opreme za ventilaciju. Eksperti su se složili da je neophodno promeniti sekvence i da će promenom u „C-A-B“ i KPR odmah započeti kompresijom grudnog koša, a ventilacija biti minimalno odložena (dok ne bude završen ciklus od 30 kompresija, a to se može postići za oko 18 sekundi, kada pomoć pruža 1 osoba, a taj period je znatno kraći kada su 2 reanimatora) (2).

Tokom asfiksijskog kardijalnog aresta visokokvalitetna kompresija grudnog koša je suština KPR, jer obezbeđuje protok krvi kroz vitalne organe i omogućava uspešno uspostavljanje spontane cirkulacije. Ona treba da započne skoro odmah sa 30 kompresija i 2 ventilacije (metodom „usta na usta“ ili balonom sa maskom. S obzirom da kod odojčadi i dece kardijalni arest nastale sekundarno, ventilacija je od izuzetnog značaja za oživljavanje. Animalne studije kao i studije na velikom broju dece (13) su pokazale da je oživljavanje odnosno reanimacija posle sekundarnog (tzv. asfiktičnog) kardijalnog aresta mnogo bolje sa kombinacijom ventilacija i kompresija grudnog koša (14).

VIDIČ OSNOVNE KPR ZA LAIKE

Preporuke iz 2010.godine, kao vodič, jasno opisuju veštine u nizu koje sačinjavaju osnovnu pedijatrijsku KPR, a koje treba izvesti sukcesivno i simultano.

Najpre, potrebno je proceniti potrebu za KPR, najpre to da li je kod pacijenta koji ne reaguje u pitanju kardijalni arest i da li pacijent diše (15). Takođe je neophodno proveriti da li postoje telesne povrede kao posledica traume, zatim hitno alarmirati službu Hitne medicinske pomoći (HMP), pacijenta postaviti u položaj za održavanje prolaznosti disajnog puta i adekvane ventilacije. Iz ranijih preporuka izbačeno je „gledaj, slušaj, oseti“ zbog nedoslednosti i oduzimanja vremena. Umesto njeza naglašava se aktivacija HMP.

Kada se kontrolom disanja ustanovi da dete, bez evidentne traume, ne diše spontano, neophodno je da se odmah stavi u položaj koji će smanjiti rizik od aspiracije. Ukoliko se radi o detetu i bez svesti KPR treba započeti odmah, bez odlaganja. Potrebno je uraditi 30 kompresija grudnog koša, ukoliko dete ne diše i ne

reaguje. Karakteristike visoko kvalitetne KPR bile bi kada se: (a) adekvatna brzina i dubina kompresije grudnog koša - adekvatna brzina je najmanje 100 kompresija za minut, kojom treba potisnuti donju trećinu grudne kosti za oko 1/3 antero-posteriornog dijametra grudnog koša (4cm odojčetu, 5 cm starijem detetu)(16); (b) reekspanzija grudnog koša posle kompresije dozvoljava punjenje srca krvlju, kao i protok krvi kroz vitalne organe; (v) minimizira prekidanje kompresije; (g) izbegavanje prekomerne ventilacije (17).

Za postizanje najboljih rezultata treba održavati snažne kompresije (18). Kod novorođenčadi i odojčadi, kada je u pitanju jedan reanimator (bilo laik ili zdravstveni radnik), kompresija grudne kosti sprovodi se sa dva prsta (kažiprst i srednji prst), jedan prst ispod intermilarne linije (pri tom ne komprimovati ksifoidni nastavak ili rebra), dubina kompresije trebalo bi da bude oko 4 cm.

Kod dece komprimovati donju polovinu sternum, do 1/3 anteroposteriornog dijametra, oko 5 cm, zadnjim delom jedne ili obe šake. Zatim dozvoliti potpunu reekspanziju grudnog koša posle svake kompresije. Inkompletna reekspanzija grudnog koša. Koja se često događa, dovodi do povećanja intratorakalnog pritiska i smanjenja venskog priliva, smanjenja koronarne perfuzije, smanjenja krvnog protoka i smanjenje cerebralne perfuzije (19).

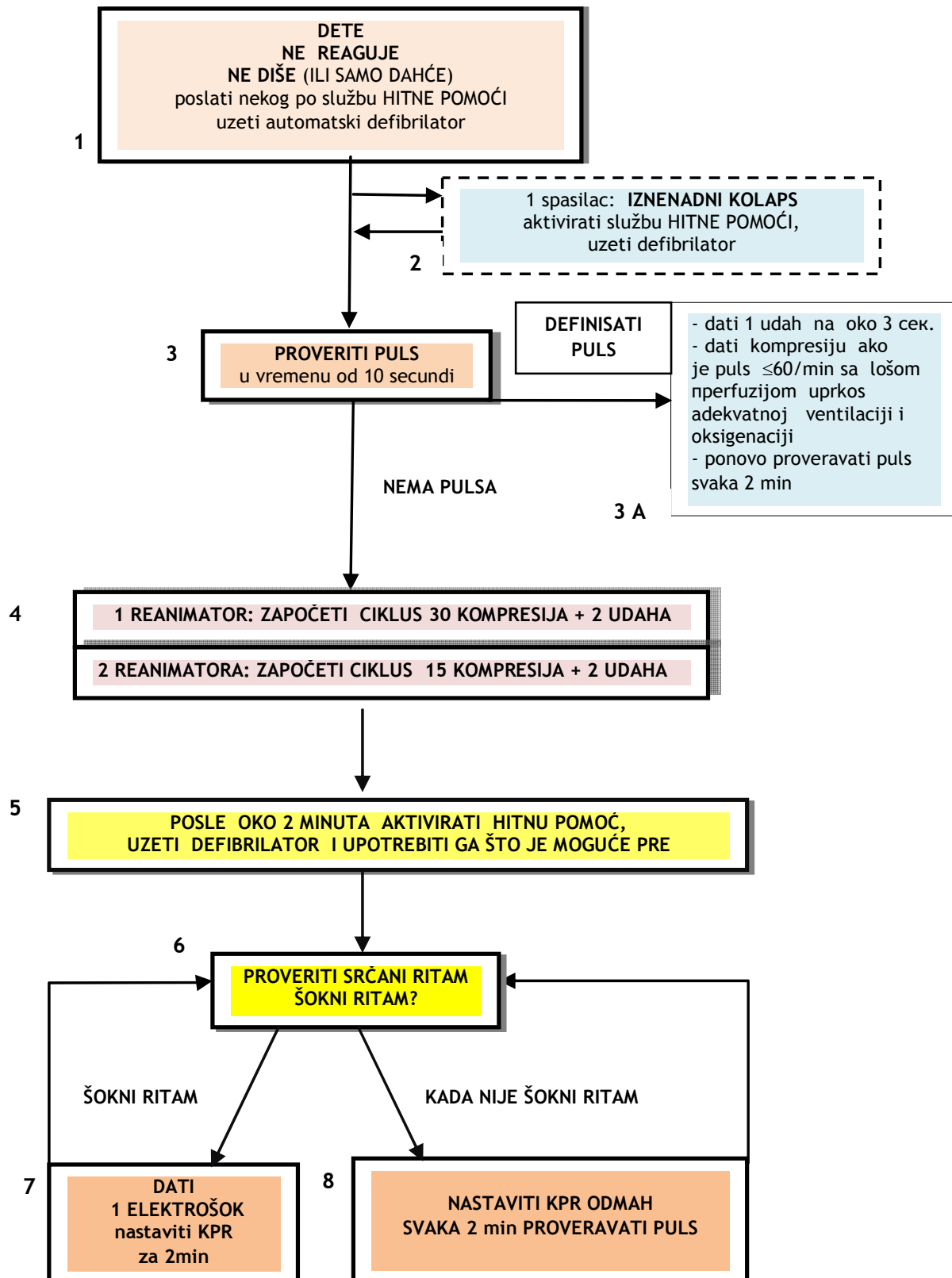
Najbolji rezultati KPR se postižu ako se kompresija grudnog koša kombinuje sa ventilacijom. Kada CPR izvodi jedna osoba preporučeni odnos kompresija-ventilacija je 30:2. Nakon 30 kompresija grudnog koša treba otvoriti disajni put i dati 2 udaha tehnikom „usta na usta“ ili „usta na nos“. Svaki udah treba da prati podizanje grudnog koša i treba da traje oko 1 sekundu. Pri tom dolazi do kratke pauze koja se koristi za kompresiju grudnog koša.

Koordinacija kompresije i disanja vrlo je značajna za ishod KPR. Posle davanja 2 udaha, odmah se nastavlja sa ciklusom od 30 kompresija i ponovo 2 udaha (ako je jedan reanimator) tokom 2 minuta (oko 5 ciklusa). Posle tog perioda reanimator može da napusti pacijenta za kratko radi pozivanja službe HMP. Nije poznat idealan odnos kompresije i ventilacije za svaki pedijatrijski uzrast, ali je preporučeno da taj odnos bude 30:2, ako je jedan reanimator ili 15:1 ako su angažovana 2 reanimatora.

VODIČ OSNOVNE (BAZIČNE) KPR ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Mnogi delovi vodiča KPR za medicinske odnosno zdravstvene radnike vrlo su slični onima koji se odnose na preporuke za laike. Razumljivo je da će zdravstveni radnici u pružanju KPR prilagoditi sekvence vodiča najverovatnijem uzroku kardijalnog aresta.

Provera pulsa, kod dece svih uzrasta bez disanja i odgovora na draži, može trajati do deset sekundi, u pokušajima da se oseti puls a. braccialis (kod novorođenčadi i odojčadi) i karotidni i femoralni puls kod veće dece. Neophodno je minimizirati vreme zbog palpacije i provere pulsa. Ako tokom deset sekundi to nije uspeo, odmah započeti kompresiju grudnog koša, odnosno grudne kosti.



Shema 1. Osnovni pedijatrijski algoritam KPR (prema Circulation, S866, 2010.)

Cirkulatorna potpora kompresijom grudnog koša kod novorođenčeta, odojčeta i deteta koje ne diše, ne odgovara na draži i nema puls (ili nismo sigurni da ima puls) mora započeti odmah. Ako samo jedna osoba pruža KPR koristi se tehnika kompresije sa dva palca. Razlika u kompresiji grudnog koša laika zdravstvenih radnika, kod odojčeta je samo u tome da zdravstveni radnici koriste tehniku kompresije palčevima obe ruke, postavljajući ih jedan pored drugog paralelno (20), obuhvatajući šakama ceo obim grudnog koša. Ako CRP pružaju 2 osobe preporučuje se: obuhvatiti grudni koš obema šakama, raširiti prste po leđnom delu grudnog koša, a oba palca plasirati na donju trećinu grudne kosti (Clements F., et al. 2000.). Palčevima snažno komprimovati sternum. Smatra se da je ova tehnika komprimovanja grudnog koša značajno bolja u odnosu na prethodno preporučivanu tehniku (a to je bila tehnika 2 prsta), jer doprinosi višem koronarnom perfuzionom pritisku, koji rezultira određenom dubinom i snagom kompresije (21).

Posle 30 kompresija (ili 15 kompresija ako 2 osobe pružaju KPR) sledi otvaranje disajnog puta i dva udaha. U pedijatrijskoj KPR radi obezbeđivanja adekvatne ventilacije značajan je manevar zabacivanja glave i podizanja brade; ukoliko bi bilo samo podizanje vilice prolaznost disajnog puta ne bi bila obezbeđena. Izvođenje kompresija i ventilacije mora biti koordinisano sa minimalnim prekidima kompresije grudnog koša. Kod novorođenčeta se izvodi 120 kompresija u minuti, u toku i posle prve godine života preporuka je da se izvode 100 kompresija u minuti.

Deca sa iznenadnim kolapsom može imati ventrikularnu fibrilaciju (VF) ili ventrikularnu tahikardiju (VT) vez pulsa što zahteva hitnu primenu KPR. VF i VT bez pulsa nazivaju se "šoknim ritmom" jer reahuju na primenu elektrošoka defibrilatorom. Kada se kod novorođenčeta i odojčeta prepozna "šokni ritam" preferira se manuelni defibrilator. Prva preporučena doza energije je 2J/kg, ako je neophodna druga doza ona treba da je udvostručena 4 J/kg. Ukoliko manuelni defibrilator nije dostupan treba primeniti automatizovani spoljni defibrilator (AED), sa umanjivačem doze za decu, koji može da se primeni kod dece do 8.godine života. Ukoliko AED nije na raspolaganju za stariju decu se preporučuje upotreba standardnog defibrilatora, koji je uspešan, iako relativno većom energijom može izazvati minimalna oštećenja miokarda, ali idobar neurološki ishod reanimacije. AED mora biti upotrebljen brzo, tako da minimizira prekid kompresije grudnog koša, a srčani ritam mora biti ponovo analiziran na 2 minuta, pa ukoliko ima indikacija elektrošok ponoviti, što je moguće pre posle kompresije.

Veštačko disanje se izvodi tehnikom „usta na usta“, „usta na usta i nos“, preko orofaringealnog ili nasofaringealnog tubusa. Veštačko disanje balonom sa maskom je suštinska tehnika KPR, pri čemu treba izabrati masku adekvatne veličine, što je bila preporuka i u ranijim vodičima.

Ova metoda je efikasna i sigurna samo za kraći vremenski period. Kada u KPR učestvuju 2 osobe disanje je efektivnije, nego kada veštačko disanje sprovodi jedna osoba (kada se i ne preporučuje korišćenje tehnike ventilacije balonom sa maskom). Efektivnost tehnike veštačkog disanja ogleda se u podizanju grudnog koša pri insuflaciji vazduha (sobnog ili kiseonika iz boce). Nije poželjna ekscesivna ventilacija, jer povećava intratorakalni pritisak, a time smanjuje vraćanje venske krvi,

čime se smanjuju udarni volumen, cerebralna i koronarna perfuzija. Sem toga ekscesivna ventilacija može biti uzrok zarobljavanja vazduha u plućima i barotraume, a povećava i mogućnost regurgitacije i aspiracije.

Teoretski podaci kao i oni dobijeni na animalnim studijama govore i prilog mogućeg nepovoljnog efekta pri davanju 100% kiseonika. Jednom uspostavljena spontana cirkulacija mora se održavati i mora se titrirati količina kiseonika tako da se saturacija oksihemoglobina (SpO₂) održava na \approx 94%, što je moguće kontrolisati merenjem periferne saturacije transkutanom pulsnom oksimetrijom. Administracija kiseonika pacijentu koji spontano diše sprovodi se preko maske za davanje kiseonika (adekvatne veličine) ili nazalne kanile. Prema preporukama iz 2005.godine laringealna maska ne može da se koristi rutinski kod dece sa kardiorespiratornim arestom. Ona može da se upotrebi samo kao početni korak za obezbeđenje prolaznosti disajnog puta i to isključivo kada je koristi osoba sa iskustvom, odnosno kada nije moguća endotrahealna intubacija. Endotrahealna intubacija ostaje najbolji način za očuvanje i obezbeđenja disajnog puta koji omogućava najbolju ventilaciju i oksigenaciju (22).

U obstrukciji disajnog puta stranim telom, ukoliko se radi o lakšoj obstrukciji treba dopustiti detetu da kašljanjem (kada je to moguće) samostalno očisti disajni put. U teškoj obstrukciji stranim telom neophodno je primeniti akt čišćenja disajnog puta, zatim izvršimo kod starijeg deteta: subdijafragmalno abdominalno potiskivanje nazad i na gore (Heimlich-ov manevar) u više navrata do izbacivanja stranog tela. Kod odojčadi ponavljati cikluse: 5 udara u leđa interskapularno, a nastaviti sa 5 kompresija grudnog koša, dok ne dođe do izbacivanja stranog tela, pre nego dođe do zastoja disanja ili gubitka svesti. Kod odojčadi se ne preporučuje abdominalno subdijafragmalno potiskivanje zbog potencijalnog oštećenja relativno velike i nezaštićene jetre. Kada dođe do gubitka svesti primeniti mere KPR. Posle 30 kompresija otvoriti disajni pot. Ukoliko se vidi strano telo izvaditi ga, ali bez pokreta na slepo zbog mogućnosti potiskivanja stranog tela dalje u farinks i povrede orofarinksa. Pokušaji dva udaha, sktivirati službu HMP.

U vodiču su date i posebne preporuke za decu sa specijalnim potrebama: kod traheotomirane dece, zatim one na mehaničkoj ventilaciji, utopljenike, decu sa raznim i teškim traumama i kod drugih stanja.

Odmah pružena KPR obezbeđuje preživljavanje dece sa kardiorespiratornim arestom. Mnoga deca, međutim, ne dobijaju visoko kvalitetnu KPR. To je razlog da se stalno radi na edukaciji i na taj način do porasta broja osoba, koji nisu medicinski odnosno zdravstveni radnici, a koje mogu da pruže deci osnovnu KPR i koje stalno rade na poboljšavanju kvaliteta KPR. Slično treba raditi i sa medicinskim odnosno zdravstvenim radnicima.

Zdravstveni sistem treba stalno da radi na poboljšanju kvaliteta KPR, što bi uključilo i monitoring vremena potrebnog od prepoznavanja stanja kod kojih je idnikovana KPR, do aktiviranja službe HMP, do vremena hospitalizacije. Sve bi to bilo neophodno da se koristi za optimizaciju i podizanje kvaliteta KPR.

ZAKLJUČAK

U zaključku bi se moglo reći (na osnovu pregleda literature iz ove oblasti) da KPR dece u vanhospitalnim

uslovima još uvek ima lošu prognozu. Preživljavanje bi moralo da se popravi primenom specifičnog znanja i veština pedijatrijske reanimatologije, sa jedne strane, ali i strategijom koja će biti usmerena ka povećanju detekcije dece u opštoj populaciji sa rizikom za kardiorespiratorni arrest, sa druge strane (23). U podsticanju prisutnih (odnosno očevidaca) da primene mere osnovne životne potpore trebalo bi da motivacija bude neurološki inaktno preživljavanje dece.

LITERATURA

1. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. *JAMA* 1960;173:1064-7.
2. Berg D.M., Schexnayder M.S., Chameides L., Terry M., Donoghue A., Hickey W.R., Berg A.R., Sutton M.R., Hazinski F.M.: Part 3: Pediatric Basic Life Support, 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care, *Circulation*, 2010; 122 (suppl.3):S862-S875
3. Kleinman E.M., Chameides L., Schexnayder M.S., Samson A.R., Hazinski M.F., Atkins L.D., Berg D.M., de Caen, R.A., Fink L.E., Freid B.E., Hickey W.R., Marino S.B., Nadkarni M.V., Procto T.L., Qureshi A.F., Sartorelli K., Topjian A., van der Jagt W.E., L. Zaritsky L.A.: Pediatric Advanced Life Support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care, Part 14, *Circulation*. 2010;122 (suppl 3):S876 -S908
4. Luten R.: Pediatric cardiopulmonary resuscitation y Tintinalli E.J., Ruiz E., Krome L.R.: Emergency medicine, a comprehensive study guide, Fourth edition, American College of Emergency Physicians, McGraw-Hill, New York, 1996; p 81-92
5. Young K.D., Seidel J.S.: Pediatric cardiopulmonary resuscitation: a collective Review, *Ann Emerg Med*. 1999;33:195-205
6. Radulović S., Drmončić J., Šulović Lj., Milosavljević J., Mijović J.: TBC pluća kao uzrok akutne respiratorne insuficijencije u dece, *Praxis medica*, 1994; 23 (3-4) 37-39
7. Drmončić Putica J.: Metaboličke i druge karakteristike teške akutne dijareje, *Praxis medica*, 1994, 23 (1-2) 44-46
8. Drmončić Putica J., Živković J.: Efekat akutnog trovanja dece organofosfornim jedinjenjima na hidroelektrolitni i acidobazni status dece, *Praxis medica*, 2011;39: (1-2) 47-50
9. Drmončić Putica J., Živković J.: Socijalno-pedijatrijski aspekti akutnog trovanja dece organofosfornim jedinjenjima, *Praxis medica*; 2009;37 (3-4) 73-76
10. Živković J., Drmončić Putica J.: Epidemioološke karakteristike Reye-ovog sindroma dece lečene u dečjoj klinici u Prištini (1091-1998), *Praxis medica*, 2001: (1-2): 49-51
11. Drmončić Putica J., Živković J.: Karakteristični biohemijski poremećaji Reye-ovog sindroma u dece lečene u Dečijij klinici u Prištini (1991-1998), *Praxis medica* 2002, Vol 30, No (1-2) :65-67
12. Iglesias JM, Lopez-Herce J, Urbano J, Solana MJ, Mencia S, Del Castillo J. Chest compressions versus ventilation plus chest compressions in a pediatric asphyxial cardiac arrest animal model, *Intensive Care Med*. 2010;36:712-716
13. Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, Young M, Angquist KA, Holmberg S. Characteristics and outcome among children suffering from out of hospital cardiac arrest in Sweden. *Resuscitation* 2005;64:37-40
14. Kitamura T, Iwami T, Kawamura T, Nagao K, Tanaka H, Nadkarni VM, Berg RA, Hiraide A. Conventional and chest-compression-only cardiopulmonary resuscitation by bystanders for children who have out-of-hospital cardiac arrests: a prospective, nationwide, population-based cohort study. *Lancet*. 2010;375(9723):1347-1354
15. Abella BS, Alvarado JP, Myklebust H, Edelson DP, Barry A, O'Hearn N, Vanden Hoek TL, Becker LB. Quality of cardiopulmonary resuscitation during in-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2005;293:305-310
16. Tibballs J, Kinney S. A prospective study of outcome of in-patient paediatric cardiopulmonary arrest, *Resuscitation*. 2006;71:310-318
17. Clements F., McGowan J.: Finger position for chest compressions in cardiac arrest in infants. *Resuscitation*. 2000;44:43-46
18. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) Consensus on Science With Treatment Recommendations for Pediatric and Neonatal Patients: Pediatric and Advanced Life Support. *Pediatrics* Vol.117 No.5 May 2006, pp.e955-e977
19. Nishisaki A, Nysaether J, Sutton R, Maltese M, Niles D, Donoghue A, Bishnoi R, Helfaer M, Perkins GD, Berg R, Arbogast K, Nadkarni V. Effect of mattress deflection on CPR quality assessment for older children and adolescents. *Resuscitation*. 2009;80:540-545
20. Yannopoulos D, McKnite S, Aufderheide TP, Sigurdsson G, Pirralo RG, Benditt D, Lurie KG. Effects of incomplete chest wall decompression during cardiopulmonary resuscitation on coronary and cerebral perfusion pressures in a porcine model of cardiac arrest. *Resuscitation*. 2005;64:363-372
21. Menegazzi JJ, Auble TE, Nicklas KA, Hosack GM, Rack L, Goode JS. Two-thumb versus two-finger chest compression during CRP in a swine infant model of cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1993;22:240-3.

22. Dorfsman ML, Menegazzi JJ, Wadas RJ, Auble TE. Two-thumb vs two-finger chest compression in an infant model of prolonged cardiopulmonary resuscitation. *Acad Emerg Med.* 2000;7:1077-1082
23. Nagler J., Bachur G.R.: Advanced airway management, *Current Opinion in Pediatrics* 2009, 21:299-305
24. Lopez-Herce J., Garcia C., Dominguez P., Rodriguez-Nuñez A, Carrillo A., Calvo C.: Outcome of Out-of-Hospital Cardiorespiratory Arrest in Children, *Pediatric Emergency Care*, Volume 21, Number 12, December 2005, 807-815

ENGLISH

PEDIATRIC BASIC CARDIOPULMONARY RESUSCITATION: GUIDELINES 2010.

Drmončić-Putica J.¹

¹ Childrens clinic, Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

In contrast to adults, cardiac arrest in infants and children does not usually result from a primary cardiac cause. More often it is the terminal result of progressive respiratory failure or shock, also called an asphyxial arrest. The basic cardiopulmonary resuscitation (CPR) after cardiac arrest must start immediately. Rapid and effective CPR can be associated with successful returning of spontaneous circulation and neurologically intact survival in children cardiac arrest. In November 2010 American Heart Association and International Consensus on CPR and Emergency Cardiovascular Care (ECC) Science published new Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care and marks the 50th anniversary of modern CPR.

Keywords: cardiopulmonary resuscitation, new guidelines, children.

WEST NILE ENCEPHALITIS - PRVI DIJAGNOSTIKOVANI SLUČAJ U SRBIJI

AUTORI

Milošev-Žilović D.¹, Marković M.¹, Katanić R.^{1,2}, Jakovljević B.¹, Maslak S.¹, Vidić Z.¹, Mijović Lj.¹

¹ Opšta bolnica Pančevo - Odeljenje za infektivne bolesti

² Infektivna klinika, Medicinski fakultet Priština sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

SAŽETAK

Virus Zapadnog Nila je izolovan iz krvi febrilne bolesnice u Ugandi 1937. Od tada se bolest registruje u zemljama Bliskog Istoka, a smatra se da je endemična u Egiptu i Izraelu. Od 1990. bolest zahvata Evropu i Sjedinjene Američke Države, kada i menja kliničku sliku. Ranije je dominirala klinička slika groznice sa mialgijama, artralgijama, glavoboljom, limfadenopatijom, nakon 3-4 dana praćene pojavom blede makulopapulozne, i izuzetno vezikularne ospe. Od 1990., kod pacijenata starijih od 50 godina, bolest daje kliničku sliku infekcije CNS-a (1:150 inficiranih). U našem odeljenju u periodu jul-oktobar 2012. lečeno je 10 pacijenata kojima je serološki na Institutu za virusologiju „Torkak” potvrđena infekcija virusom Zapadnog Nila (ELISA IgM At pozitivna). Prva dijagnostikovana bolesnica, C.M, stara 72 godine, primljena je u naše odeljenje 11.7.2012. zbog glavobolje, pospanosti, visoke temperature i slabosti leve polovine tela. Urađena je lumbalna punkcija, CT, NMR i EEG. Postavljena joj je dijagnoza akutnog virusnog encefalitisa Na NMR-u su utvrđene difuzne promene, dominantno u predelu obe hemisfere malog mozga. Bolesnica je otpuštena oporavljena, sa sekvelama u vidu pareze leve ruke, plegije leve noge i sa nemogućnošću samostalnog sedenja i stajanja. Upućena je na dalju fizikalnu rehabilitaciju u Rehabilitacioni centar u Melencima.

Ključne reči: Virus Zapadnog Nila, Groznica Zapadnog Nila, encefalitis.

UVOD

Groznica Zapadnog Nila je bolest iz grupe transmisivnih zoonoza, koju izaziva virus Zapadnog Nila (West Nile). Pripada familiji Flaviviridae. U humanoj patologiji značajno je 29 sojeva virusa iz ove grupe.

Virus Zapadnog Nila je izolovan 1937.godine, iz krvi febrilne bolesnice u Ugandi. Bolest se endemski javlja u Egiptu i Izraelu.

Rezervoar infekcije su kičmenjaci, posebno domaće i divlje ptice, kao i domaće životinje (konji, ovce, mačke). Dok je kod konja moguć razvoj kliničke slike encefalitisa, kod ostalih životinja bolest obično prolazi neprimetno. Bolest se sa obolelih životinja, najčešće ptica, na čoveka prenosi ubodom komaraca, najčešće roda *Culex univittatus* i *Culex pipiens*, premda se u literaturi navode i neki drugi rodovi. Nakon inkubacije, koja najčešće traje 1-6 dana, bolest se manifestuje groznicom, visokom temperaturom, glavoboljom, bolovima u zglobovima. Potom dolazi do pojave limfadenitisa na vratu, preponama i pazušnim jamama. Kod manjeg broja bolesnika se javljaju i proliv i povraćanje. Oko trećeg dana bolesti izbija ospa, koja je bleđa, makulopapulozna, redje vezikularna.

Hepatosplenomegalija nije prisutna. Nakon 7-10 dana dolazi do povlačenja tegoba. Period rekonvalescencije traje 1-2 nedelje. Bolest je blaža u dečijem uzrastu (1, 2, 3, 4).

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja stara 72 godine, primljena u Infektivno odeljenje Bolnice u Pančevu 14.7.2012.godine zbog glavobolje, malaksalosti, pospanosti, visoke temperature i slabosti leve polovine tela. Par nedelja pre hospitalizacije je boravila na terenu na kome je bilo puno komaraca (Botoš, opština Zrenjanin). U ličnoj anamnezi podatak o visokom krvnom pritisku.

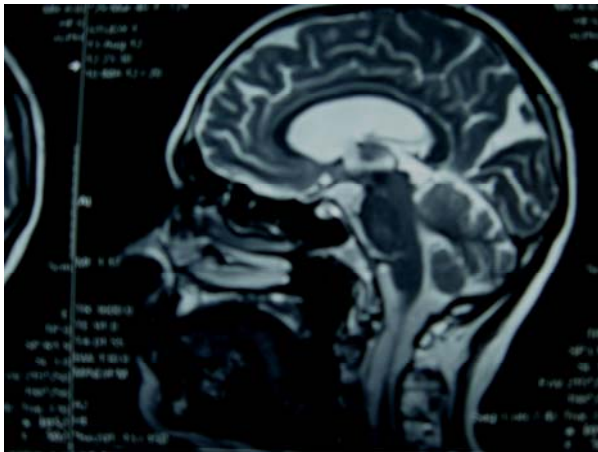
Dan pre prijema pregledana u Opštoj bolnici na teritoriji gde je boravila od strane infektologa i neurologa. Urađena je lumbalna punkcija i citološki nalaz likvora je opisan kao uredan. Savetovano je da uzima Palitrex, Febricet i C vitamin.

Na prijemu je visoko febrilna (39,8°C), somnolentna, bradipsihična, dehidratirana, zažarenih obraza, pozitivnih meningealnih znakova, uočljive pliče nazolabijalne brazde levo kao i ugašenih MT refleksa, takodje levo. Takodje je pozitivan i Rombergov znak.

Na prijemu je urađena lumbalna punkcija i dobijena je bistra cerebrospinalna tečnost sa 33 limfocita, normalnom glikorahijom (3,2mmol/L) i hiperproteinorahijom od 0,85g/L. Likvorokultura sterilna. U laboratorijskim nalazima krvi, ubrzana SE (40), leukociti 11,7, LDH 557. Ostali biohemijski parametri su u referentnim vrednostima.

Dva dana nakon hospitalizacije (16.7.2012.) je urađena kompjuterizovana tomografija (CT) endokranijska. U zadnjim etmoidalnim ćelijama i sfenoidalnom si-

nusu desno vidjeni su znaci hronične inflamacije, supratentorijalno, više levo, znaci kortikalne redukcije, dok su punktforni kalcifikati vidjeni u bazalnim ganglijama. Komorni sistem je bio voluminozniji na račun subkortikalne redukcije. U zaključku se navodi da nisu uočeni znaci akutnih ishemijskih lezija, hemoragije, niti ekspanzivni procesi. Obzirom na epidemiološke podatke, kliničku sliku i likvorski nalaz postavljena je sumnja na encefalitis uzrokovan virusom West-Nile. Krv je prosledjena u Institut za imunologiju i virusologiju "Tortak" i detektovana su IgM At na virus West-Nile (17.7.2012.). Krv i likvor su analizirani i na Herpes simplex virus i nalaz je bio negativan. Takođe je uradjena i nuklearna magnetna rezonanca mozga (NMR) 13.8.2012. i vidjena je inflamacija gornjeg pola hemisfera malog mozga u smislu cerebelitisa sa meningitisom tentorijuma i leptomeningitisom, ekstenzivnije levo. Opisane su i multifokalne lezije supratentorijalno, subkortikalno i u ponsu, koje diferencijalno dijagnostički mogu odgovarati multiishemijama, ali obzirom na prirodu bolesti, ne može se isključiti ni inflamatorna etiologija (Slika 1 i 2).



Slika 1. Snimak NMR-a pacijentkinje obolele od West-Nile encefalitisa

Urađen je i elektroencefalogram (EEG) 8.8.2012. koji je opisan kao iregularan i mešoviti (3,5-8,5 cps sa dominacijom 5,5-7,5cps), nespecifično izmenjen, srednje teškog stepena, bez fokalnog nalaza, bez aktuelne epileptiformne aktivnosti. Nalaz se viđa kod encefalopatije različite etiologije. Ponovljeni EEG nakon 7 dana (15.8.) je lako pogoršan u odnosu na prethodni, nespecifično izmenjen EEG srednje teškog i teškog stepena. Pacijentkinja je lečena simptomatskom, antiedematoznom terapijom, a do dobijanja virusoloških nalaza i antivirusnom (Aciklovir amp). Takođe je primala i terapiju za arterijsku hipertenziju.

Bolesnica je otpuštena (24.8.2012) svesna, orijentisana, dobrog opšteg stanja, sa diskretnom parezom leve ruke, plegijom leve noge, pozitivnog Rombergovog znaka (pada unazad pri stajanju i sedenju). Upućena je na fizikalno lečenje u Melencu.

Pacijentkinja je 10.9.2012. rehospitalizovana u Infektivno odeljenje Opšte bolnice u Pančevu sa kliničkom slikom i laboratorijskom potvrdom pseudomembranoznog kolitisa i tada je neurološki nalaz bio isti kao i pri otpustu.



Slika 2. Snimak NMR-a glave obolele od West-Nile encefalitisa

DISKUSIJA

Groznicu zapadnog Nila, transmisivna zoonoza, je bolest čiji je uzročnik Virus Zapadnog Nila izolovan 1937 godine, se uglavnom endemski javljala u Egiptu i Izraelu. Medjutim od 1990 godine bolest se često javlja i u drugim oblastima, južnoj Evropi, zemljama srednjem Istoka, Rusiji. Takođe se beleži i pojava težih kliničkih manifestacija ove bolesti (1,2). Prvi slučajevi u SAD su zabeleženi 1999, a već u periodu 2002-2003. dijagnostikovano je 2000 slučajeva infekcije CNS-a sa 200 smrtnih slučajeva (5). Infekcije CNS-a su češće kod osoba starijih od 50 godina, i smatra se da one nastaju kod 1:1500 inficiranih. Najčešći je encefalitis, ali moguć je i meningitis, meningoencefalitis, a u literaturi su opisani i slučajevi Gullain-Barre sindroma i anteriornog akutnog mijelitisa. (6,7). Epidemiološkom praćenjem kretanja zaraznih bolesti u regionu, primećena je pojava West-Nile groznice u Rumuniji, Bugarskoj, Češkoj, Italiji, Grčkoj (8,9,10,11,12). Bilo je za očekivati da se bolest javi i u našoj zemlji, o čemu je poslata informacija infektivnim odeljenjima početkom juna 2012. Imajući u vidu ovu informaciju, mi smo kod naše bolesnice postavili, a potom i povrdili sumnju na West-Nile encefalitis, nakon čega je usledila i potvrda kasnijih slučajeva. Na teritoriji južnog Banata je registrovano 8 bolesnika s ovom bolešću, što nameće zaključak da je bilo mnogo više inficiranih ili pak nedijagnostikovanih bolesnika, obzirom na činjenicu da 1 od 150 inficiranih razvije kliničku sliku encefalitisa.

Prethodnih godina je u letnjim mesecima bilo obolelih od akutnog virusnog encefalitisa, za koje nije bila utvrđena etiologija, a mnogi su pripisivani enterovirusima, zbog godišnjeg doba. Verovatno da je i među ovim slučajevima bilo onih uzrokovanih virusom West-Nile, te bi bila zanimljiva, ukoliko postoji mogućnost, retrogradna virusološko-epidemiološka studija.

ZAKLJUČAK

West Nile encefalitis je zoonoza prisutna i na teritoriji južnog Banata. Narednih godina se može očekivati povećan broj obolelih sa slikom groznice i encefalitisa uzrokovanih ovim virusom. Stoga je potrebna edukacija stanovništva u cilju insistiranja na merama zaštite od ujeda komaraca (mreže, repelenti).

LITERATURA

1. T.F. Tai, D. W. Vaughn, T. Solomon . Flaviviruses (Yellow Fever, Dengue, Dengue Hemorrhagic Fever, Japanese Encephalitis, West Nile Encephalitis, St. Louis Encephalitis, Tick-Borne Encephalitis). In: Mandell G, Bennett J, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases 6th ed., Churchill Livingstone, New York, London, Melbourne, Tokyo 2005: chapter 149.
2. J.P. Sanford. Infections Caused by Arthropod- and Rodent- Borne Viruses. In: Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo, McGraw-Hill, Inc. 2008: Chapter 189
3. M.Y. Chomers, R. Lang, F. Nasser et al. Clinical characteristics of the West Nile fever outbreak, Israel, 2000. *Emerg Infect Dis.* 2001 Jul-Aug;7(4):675-678
4. J.T. Watson, P.G. Pertel, R.C. Jones et al. Clinical characteristics and functional outcomes of West Nile Fever. *Ann. Intern. Med.* 2004;141:360-365
5. L-Peterson, A.A. Martin. West Nile Virus: A Primer for the Clinician. *Am. Intern. Med.* 2002;137:173-179
6. F. Mostashari, M.L. Bunning, P. Kitsutani et al. Epidemic West Nile encephalitis New York, 1000: results of a household-based seroepidemiological survey. *The Lancet*, volume 358 Issue 9277, 28. July 2001, 261-264
7. Rizzo C, Vescio F, Declich S. Et al. West Nile virus transmission with human cases in Italy, August-September 2009. *Euro Surveill*, 2009, oct 8; 14(40). pii. 19357
8. J. Sejvar, N. Lindsay, G. Campbell. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases.* February 2011, 11(2): 161-1634
9. Popvici F, Sarbu A, Nicolae O et al. West Nile fever in a patient in Romania, August 2008: case report. *Euro Surveill.* 2008 sept 25;13(39). pii. 18989
10. P. Calistri, A. Giovannini, Z. Hubalek et al. - Epidemiology of West Nile in Europe and in the Mediterranean Basin. *Open Virol. J.* 2010;4:29-37
11. A. Papa: West Nile virus infection in Greece: an update. *Expert-Periem of NTIINFECTIVE Therapy.* July 2012, Vol. 10, No 7, pages 743-750
12. Lj. Barbić, E. Listeš, S. Katić et al. Spreading of West Nile virus infection in Croatia. *Veterinary Microbiology*, Volume 159, Issues 3-4, 12 October 2012, pages 504-508

ENGLISH

WEST NILE ENCEPHALITIS - FIRST DIAGNOSED CASE IN SERBIA

Milošev-Žilović D.¹, Marković M.¹, Katanić R.^{1,2}, Jakovljević B.¹, Maslak S.¹, Vidić Z.¹ Mijović Lj.¹

¹ Pancevo General Hospital - Department of Infectious Diseases

² Clinic for Infectious Diseases, Faculty of Medicine Pristina in Kosovska Mitrovica

SUMMARY

West Nile virus has been isolated from the blood of a febrile patient in Uganda in 1937. Afterwards the disease has been registered in the Middle Eastern countries, and it is considered endemic to Egypt and Israel. Starting from 1990 the disease spread into Europe and United States of America, changing its clinical features. Earlier clinical features consisted of fever with myalgias, arthralgias, headache, lymphadenopathy, which were usually followed in 3 to 4 days by a pale maculopapules, and extremely vesicles rash. Starting from 1990, and particularly with persons older than 50, clinical features began more frequent to include CNS infection (1 out of 150 infected). From July to October 2012 our Department treated 10 patients, whose infection by the West Nile virus (ELISA IgM At positive) was certified serologically at the Virology Institute "Torlak". The first diagnosed patient C.M (72 years old) was admitted at our Department on July 11, 2012 suffering from headaches, sleepiness, fevered and weakness in the left side of her body. We did her a lumbar puncture, CT, NMR, and EEG. We diagnosed her with acute viral encephalitis. Changes on the NMR were dispersed, albeit mostly present in both hemispheres of her cerebellum. The patient was released recovered, with the following sequels: paresis of left arm, plegia of left leg, and incapacity to sit and stand on her own. She was sent on to further physical rehabilitation in the Rehabilitation Centre in Melenci.

Keywords: West Nile Virus, West Nile Fever, Encephalitis.

LEFT VENTRICULAR
NONCOMPACTION

AUTORI

Halo O.¹¹ Državni Univerzitet u Novom Pazaru, Departman za biomedicinske nauke, Novi Pazar, Srbija

SAŽETAK

Left ventricular noncompaction je retka vrsta kardiomiopatije. Smatra se da nastaje kao rezultat poremećaja kompaktacije prvobitnih miokardnih trabekularnih struktura. Glavna makroskopska karakteristika ovog kliničkog entiteta su izražene trabekule i intratrabekularni recesusi. Klinički se karakteriše sistolnom i dijasistolnom disfunkcijom, intraventrikularnim trombozama i embolijskim incidentima. Dijagnoza se uglavnom postavlja ehokardiografskim pregledom. U ovom je radu prikazan bolesnik koji se dugo vremena lečio pod dijagnozom hroničnog opstruktivnog plućnog sindroma. Pri rutinskoj ehokardiografiji su zapažene izražene trabekule i duboki intertrabekularni recesusi na IVS-u i apeksu leve komore, koji su bili najizraženiji u srednjim i apikalnim segmentima. Srčana bolest je do vremena dijagnostikovanja bila asimptomatska. Left ventricular noncompaction je prilično retka bolest i obično ima relativno brzi tok i nepovoljnu prognozu. Naš slučaj nije bio takve prirode, tako da se možda radi o nekoj vrsti benigne, subkliničke varijante bolesti. Slaba komplikacija sa bolesnikom je razlog što nismo mogli ehokardiografski ispitati ostale članove njegove porodice.

Ključne reči: Left ventricular noncompaction, klinička slika, dijagnoza, prognoza.

UVOD

Left ventricular noncompaction (LVNC; sinonimi: non-compaction cardiomyopathy, spongiform cardiomyopathy) je po AHA retka vrsta genetske kardiomiopatije koja nastaje zbog poremećaja razvoja miokarda u toku embriogeneze (poremećaj kompaktacije prvobitnih miokardnih trabekularnih struktura), najverovatnije kao posledica mutacije gena. Bolest se takođe javlja u sklopu sindroma delecije 1q21 (1-4). Po Svetskoj Zdravstvenoj Organizaciji entitet LVNC nije uvršćen u grupu kardiomiopatija (5-15). LVNC se odlikuje izraženim trabekulama i dubokim intertrabekularnim recesusima, pretežno u zidu leve komore.

Bolest je prvi put opisana od strane Engberding i Benberl-a, 1984 g. Makroskopski, miokard koji je zahvaćen sa LVNC promenama ima sunderast izgled. To se najbolje prikazuje ehokardiografskim pregledom, posebno sa kolor Dopplerom (7, 9). U zadnje vreme je radi egzaktnije dijagnoze LVNC-a usvojen je kriterijum Chin i sar. U dijagnostici LVNC-a metoda nuklearne magnetne rezonance ima prednosti u odnosu na ehokardiogram u slučajevima lošeg „eho prozora“ ili dubiozne dijagnoze (3).

Bolest poznata kao LVNC se hemodinamski manifestuje sa sistolnom i dijasistolnom disfunkcijom, čestim intraventrikularnim trombozama i embolijskim incidentima. Međutim, detektovani su i slučajevi koji su do tada bili potpuno asimptomatski. Neki slučajevi su udruženi sa drugim kardijalnim i ekstrakardijalnim bolestima kao što je na primer pulmonalna stenoza, pulmonalna atrezija,

abnormalnosti izlaska leve koronarne arterije i dr. Prognoza kod ove bolesti je, na žalost, uglavnom loša (4, 10, 11).

Cilj ovog rada je da prikazom slučaja LVNC ukaže na mogućnosti ehokardiografije u otkrivanju ove retke bolesti.

Nakon dobijanja usmene saglasnosti pacijenta u radu je korišćen materijal iz kardiološke ambulante i to: podaci iz istorije bolesti - dobijeni iz anamneze, objektivnog pregleda, EKG i ehokardiograma.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent muškog pola, starosti 47 godina, se javio na internistički pregled usled gušenja, kašlja, iskašljavanja sluzavog iskašljaja, pištanja u grudima i teške malaksalosti. Anamnestički on navodi da boluje i leči se od hroničnog bronhitisa. Objektivni nalaz ide u prilog hroničnom opstruktivnom plućnom sindromu (prolongirani ekspirijum, rani inspirijumski pukoti i vizing) To se potvrđuje i spirometrijskim nalazima (FEV1/FVC: 63%).

Objektivni nalazi na srcu su uredni (ritmicna srčana radnja, tonovi su jasni, sumova nema). Laboratorijski nalazi i EKG su uredni. Ehokardiogram (Acuson 128XP/10): RV: 13mm; LV: 33.8/52.3 mm; IVS: 11.3/16.7 mm; frac.thckng: 48%; LVPW 9.4/11.7 mm; frac.thckng 82% EF: 64%, frac.shtng: 35%; LA: 32mm; aorta asc. 30 mm; mitralni i aortni kuspisi su tanki; separacija aortnih kuspisa u sistoli 18 mm; perikard b.o. Doppler mitralnih

zalistaka ukazuje na dijastolnu insuficijenciju gr.I (E/A<1;DT:359 msec.).

Ono što se odmah primećuje su izražene trabekule i duboki intertrabekularni recesusi na IVS-u i apeksu leve komore koji su najizraženiji u srednjim i apikalnim segmentima. Na žalost, usled hiperinflacije plućnog parenhima eho smirci nisu bili najjasniji i uglavnom su snimljeni iz nekonvencionalnih pozicija sonde.

DISKUSIJA

Klinički entitet poznat kao LVNC je vrlo retka bolest miokarda. Epidemiološki podaci ukazuju na incidenciju ove bolesti od 0.12 na 100000 stanovnika. Ono što je zanimljivo je to da su tegobe našeg pacijenta pulmonalne prirode a ne kardiološke. EKG ne pokazuje aritmiju, ishemične promene, niti poremećaje kondukcije. Srčana bolest je do vremena detekcije asimptomatske prirode. Navedene karakteristike upućuju da se možda radi o be-

nignoj subkliničkoj varijanti bolesti. Podaci ukazuju na to da se od otkrivanja simptomatske bolesti do letalnog ishoda prolazi samo nekoliko godina. Pošto pacijent ne daje anamnestičke podatke o srčanim bolesnicima u svojoj porodici, a poznato je da je bolest genetske prirode, nije jasno da li je on jedini oboleli od ove bolesti. Slaba komplijansa sa bolesnikom je razlog što nismo mogli ehokardiorafski ispitati ostale članove njegove porodice.

ZAKLJUČAK

Prezentovan je bolesnik sa leftventricular noncompaction entitetom. Ono što je zanimljivo je da bolesnik do momenta postavljanja dijagnoze nema nijedan od simptoma i znakova (sistolna i/ili dijastola disfunkcija srca, tromboembolijski incidenti) za ovu bolest.

LITERATURA

1. Engberding R, Bender F: Identification of a rare congenital anomaly of the myocardium by two-dimensional echocardiography: Persistence of isolated myocardial sinusoids. *Am J Cardiol* 1984 Jun 1;53(11):1733-4
2. Vatta M, Mohapatra B, Jimenez S, et al (December 2003). "Mutations in Cypher/ZASP in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular non-compaction". *J. Am. Coll. Cardiol.* 42 (11): 2014-27. doi:10.1016/j.jacc.2003.10.021. PMID 14662268.
3. Oechslin, Erwin; Jenni, Rolf (2005) (webpage). Non-compaction of the Left Ventricular Myocardium - From Clinical Observation to the Discovery of a New Disease. Archived from the original on 2007-09-29. Retrieved 2007-06-13.
4. Lange medical book. 2012 Current medical Diagnosis & Treatment. Fifty First edition. Edited by: Stephen J. McPhee, Maxine A. Papadakis, Michael W. Rabow McGraw-Hill Companies,
5. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo: Harrison, s Principles of Internal Medicine; 17 th edition; 2008.
6. Desmond Gulian, J. Vampbell Cowan, James M. McLaren: Cardiology, 7 th. edition, W. B. Saunders, 1998.
7. Scott D. Solomon. Essential Echocardiography, Humana Press, Totowa, New Jersey, 2007
8. Johns Hopkin Internal Medicine. Edited by Miler; 2004.
9. Joseph Murphy, Margaret A. Lloyd: Mayo Clinic cardiology, 3 th. edition, 2007.
10. CECIL TEXT BOOK of MEDICINE; 22nd ed. W. B. Saunders; 2004.
11. Cecil Essentials of Medicine. 6 Edition. Edited by Andreoli, 2007.
12. James T. Willerson, Jan N. Cohn, Hein J. J. Wellens, David R. Holmes; Cardiovascular Medicine, third edition, 2007.
13. Braunwald, Zipes, Libby: Heart Disease, 6 th. edition., 2002.
14. Gopa B. Green, Ian S. Harris, Grace A. Lin, Kyle C. Maylan: The Washington manual of Medical Therapeutics., 2004.
15. Internal Medicine. Edited by Bruce F. Scharschmidt. 2007. Cambridge University

ENGLISH

LEFT VENTRICULAR NONCOMPACTION

Halo O.¹

¹ State University of Novi Pazar, Department of Biomedical Sciences, Novi Pazar, Serbia

SUMMARY

Left ventricular noncompaction is a rare type of cardiomyopathy. It is believed that the disorder is the result of failure of process of compaction of the initial myocardial trabecular structures. Prominent trabeculation and intratrabecular recesses are macroscopical characteristics of this entity. It is clinically characterized by systolic and diastolic dysfunction, associated with intermittent intraventricular thrombosis and systemic embolic events. Diagnosis is generally achieved by echocardiographic investigations. Here we report a patient who has long been treated as a chronic obstructive pulmonary disease. During routine echocardiographic investigation a prominent trabeculae and deep intratrabecular recesses was observed in intraventricular septum and in the apex, but are

most pronounced in the its mid and apical segments. Heart disease is the time of detection was asymptomatic. As a fairly rare disease, left ventricular noncompaction usually has a relatively rapid clinical course and unfavorable prognosis. Our case is not such a nature. It is possible a kind of subclinical, benign variant of the disease. Poor compliance of the patient is the reason that we could not echocardiographic examine other members of his family.

Keywords: Left ventricular noncompaction; clinical presentation, diagnosis, clinical course.

OGROMNA OVARIJALNA CISTA U ADOLESCENTNOJ DOBI

AUTORI

Grdinić A.¹, Vukčević G.¹, Bajmak A.¹, Radović A.¹, Marijanović G.¹, Raičević S.¹

¹ Klinički centar Crne Gore, Podgorica, Crna Gora

SAŽETAK

U literaturi se razlikuju podaci u smislu koje su najčešće ciste jajnika u ovoj starosnoj dobi. U našem slučaju pacijentkinja uzrasta 14 godina je operisana zbog postojanja velike ciste desnog jajnika, veličine oko 25 cm, koja se torkvirala što je dalo sliku akutnog abdomena i iziskivalo hitan operativni zahvat. Prilikom sprovedene dijagnostike od najveće pomoći su bili anamneza, u kojoj navodi akutno nastali bol pri fizičkoj aktivnosti, ultrazvučni pregled (UZ) koji je nedvosmisleno ukazao na postojanje tumora, kao i CT (kompjuterizovana tomografija). Tumor markeri su bili granični (u odnosu na referentne vrijednosti). Urađena je laparotomija sa adneksotomijom. Patohistološki nalaz (PH) govori da se radilo o mucinoznom cistadenomu. Evaluacija u smislu kliničke obrade i tretman ovarijalnih cisti su među najčešćim razlozima zbog kojih adolescenti traže pomoć ginekologa.

Ključne riječi: ovarijum, cista, dijagnoza, ultrazvuk.

UVOD

Tumori jajnika mogu biti fiziološke ciste, benigni tumori ili maligni tumori.

Histološki se razlikuje nekoliko skupina tumora jajnika, od kojih svi ne posjeduju maligni potencijal. Prema nomenklaturi Svjetske Zdravstvene Organizacije (SZO) koja se temelji na histogenezi - pretpostavci da određeni tumori potiču od pojedinih normalnih struktura u jajniku, razlikuju se sljedeći tipovi tumora jajnika:

- Epitelni tumori jajnika (tumori pokrovnog - germi-nativnog epitela);
 - Tumori specijalizirane strome jajnika;
 - Lipoidni tumori
 - Tumori koji potiču od ćelija rete ovarii
 - Tumori polnih ćelija
 - Tumori polnih i stromalnih ćelija
 - Tumori nesigurnog porekla;
 - Tumori vezivnih tkiva
 - Tumori koji se ne mogu klasifikovati
 - Sekundarni (metastatički) tumori
 - Tumoroidne lezije.

Većina ovarijalnih tumora kod adolescentkinja, dakle pacijentkinja u dobi između 11 i 21 godine života, su porijeklom germinativnih ćelija i funkcionalne ciste(1). Poređenja radi, epitelni tumori jajnika su najčešći kod odraslih žena.

PRIKAZ SLUČAJA

U našem slučaju pacijentkinja uzrasta 14 godina se javlja u regionalnu opštu bolnicu zbog bolova u stomaku

akutno nastalih prilikom časa fiziškog vaspitanja. Pacijentkinja u ličnoj anamnezi navodi sledeće važne podatke:

- menarha u 12 godini
- menstruacioni ciklusi se javljaju na 35 dana i traju 5-6 dana, srednje obilni i bolni
- poslednja menstruacija prije 15 dana
- nikada nije imala polne odnose
- negira operacije, teža oboljenja i algije
- svjesna, orjentisana u vremenu i prostoru
- bolovi počeli toga dana iznenada pri fizičkoj aktiv-nosi
- ima mučninu i povraćala nekoliko puta.

Pacijentkinja upućena u Klinički Centar Crne Gore gdje stiže istog dana. Na prijemu pacijentkinja odmah pregledana od strane ginekologa i pedijatra-hirurga. Uzeta krv za laboratorijske pretrage, te urađen ultrazvučni pregle male karlice, abdomena, bubrega i CT abdomena, kao i tumor markeri.

Prilikom pregleda konstatovano da se već inspekcijom vidi da je stomak iznad ravnih grudnog koša. Stomak pri pregledu bolno osjetljiv, napet.

Ultrazvuk bubrega je bio u fiziološkim granicama sa nešto naglašenijim pijelonom desno i diskretno redukovanim parenhimom.

Ultrazvuk abdomena ukazuje na postojanje tumora koji ispunjava cijeli abdomen, multilokularan, gustog sadržaja, promjera oko 25 cm, sa djelovima koji daju sliku paučinstih odjeka (Slika 1).

Urađen je potom i CT i abdomena koji potvrđuje nalaz ultrazvuka.

Laboratorijske analize na prijemu:

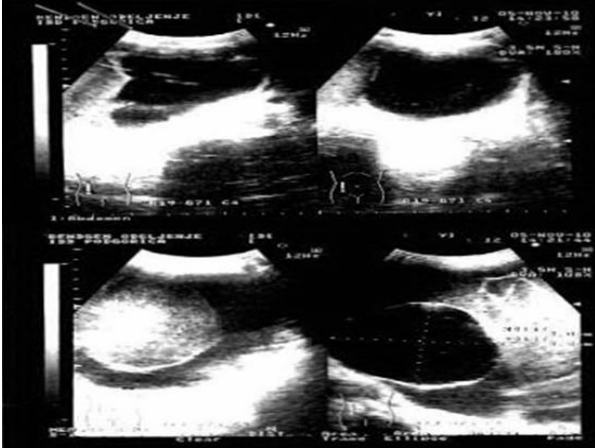
- Krvna slika: HGB: 126 g/L; RBC: $5,11 \times 10^{12}/L$; HCT: 0,40 L/L; PLT: $479 \times 10^9/L$, WBC: $11,8 \times 10^9/L$; Sedi-mentacija 16 mm/H.

- Vrijeme krvarenja 290s (referentno 60-180); pro-trombinsko vrijeme 11,9s, INR 0,92, aPTT 33, koje su u referentnom opsegu.

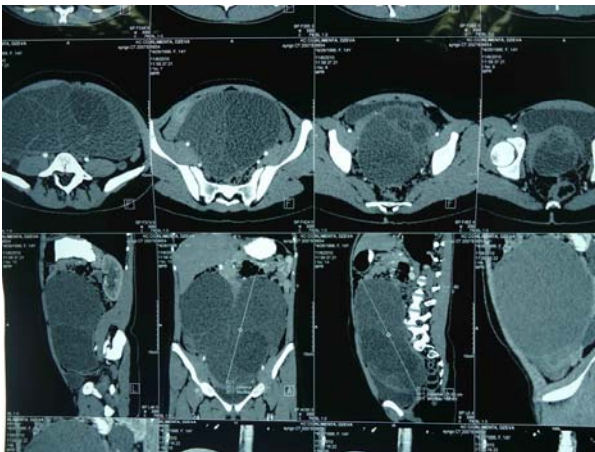
- CRP 5,2 (referentno 0-5).

- Glikemija, elektroliti, urin u referentnom opsegu

- Fibrinogen 4,4 g/L (referentno 1,8-4).



Slika 1. Prikaz velike ciste, multilokularne



Slika 2. CT prikaz gustog sadržaja

Tumor markeri :

- AFP 1,1 ng/ml (referentno 0,0-8,0)

- Ca 125 14,7 U/ml (ref. 0,00-21)

- Ca 15.3 32,5 U/ml (ref. 0,00-39)

- Ca 19,9 30,4 U/ml (ref. 0,00-33).

Na osnovu svih urađenih pretraga je zaključeno da se radi o velikoj cisti, koja najvjerojatnije primarno pripada jajniku i da je došlo do torkvacije ciste sa ispoljenim znacima akutnog abdomena, te da je neophodna hitna operacija jer dato stanje vitalno ugrožava pacijenta.

U toku operacije potvrđeno je da se radi o ogromnoj cisti (Slika 3) sa polazištem na desnom jajniku (Slika 4).

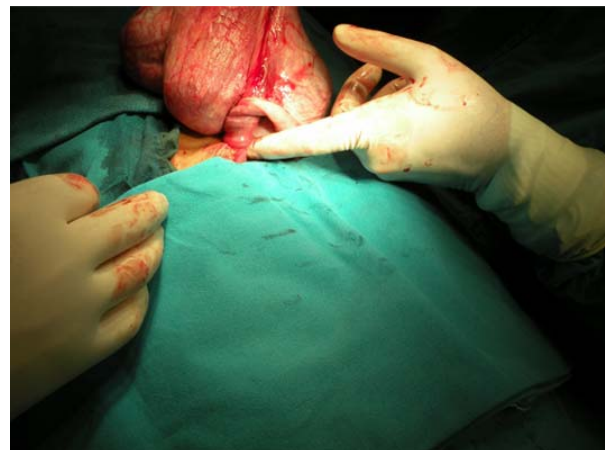


Slika 3. Već pri otvaranju abdomena vidi se velika cista



Slika 4. Cista cista pripada desnim adneksima

Takođe su potvrđene sumnje da se radi o torkvaciji ciste (Slika 5), što je i dalo kliničku sliku akutnog abdomena.



Slika 5. Tri puta uvrnuta cista

S obzirom na veličinu ciste plemenitog tkiva desnog jajnika nije bilo te je urađena adnektomija sa desne strane i preparat poslat na PH analizu.

PH nalaz patologa je dao i histološku tipizaciju ove ciste: riječ je o mucinoznom cistadenomu jajnika (benigni tumor). Prisutna su i područja nekroze i krvarenja,

uz koje su segmenti zida koji su obloženi epitelom sa znacima atipije i povećanim mitotskim indeksom. Preporučuju se češće kontrole pacijenta.

DISKUSIJA

Tumori jajnika su najčešći tumori u djetinjstvu. Mogu se javiti tj. naći i prenatalno tokom ultrazvučnog pregleda trudnice (2), kao i tokom perioda prije puberteta i u adolescentnom periodu. Mada je većina benigne prirode, otprilike 1% svih malignih tumora kod ove starosne grupe su porijekla jajnika (Breen, 1977, 1981).

Većina fetalnih i neonatalnih ovarijalnih cista se identifikuje slučajno tokom prenatalne sonografije trudnice. Mada se prava incidenca fetalnih ovarijalnih cisti ne zna, neka vrsta ciste se javi kod 30-70 % fetusa (Brandt 1991). Najveći broj ovih cisti rezultira zbog hormonske stimulacije in utero od strane majke. One su tipično: unilateralne, asimptomatske i imaju tendenciju da spontano regresiraju do četvrtog mjeseca života.

Ovarijalne ciste se mogu javiti i u djetinjstvu (3). To može biti posljedica postnatalnog porasta (talasa) gonadotropina praćenog sa povlačenjem majčinih hormona poslije porođaja. Većina ovih cista su proste cista, asimptomatske i imaju tendenciju da regresiraju tokom nekoliko mjeseci.

U literaturi se razlikuju podaci u smislu koje su najčešće ciste jajnika u ovoj starosnoj dobi. Prema jednim najčešći je zreli teratom (dermoidna cista) (4), a drugi nalaze da su češće funkcionalne ciste (5). Procenti se doduše malo razlikuju pa možemo zaključiti da bi bilo ispravno reći da su ove dvije skupine najčešće ciste kod djece i adolescenata, s tim da se dermoid obično češće javlja u djetinjstvu, a funkcionalne ciste kod adolescenata.

Funkcionalne ciste obuhvataju folikularne ciste i cistu korpusa luteuma, a obje mogu varirati u veličini. Folikularna cista se razvija u ranoj fazi menstrualnog ciklusa. Kada se ovulacija ne desi, a folikularni rast nastavi, rezultat je ovarijalna cista. Ako se međutim, ovulacija desi, ali korpus luteum nastavi sa kontinuiranim krvarenjem, razvija se cista korpusa luteuma.

U jednoj studiji koja je sprovedena u Grčkoj ljekari su imali 37 pacijenata adolescentne dobi, između 12 i 21 godinu, sa ovarijalnim tumorom. Sve su hirurški operisane. Sve su bile podvrgnute UZ pregledu, kod 5 je rađen CT abdomena, kod dvije MR abdomena i jednoj nativni snimak abdomena. UZ je korišćen da se utvrdi veličina promjene i njene karakteristike u smislu da li je solidna masa, jednostavna ili kompleks cista. Od ukupnog broja pacijenata 32 (86,5%) su imale simptomatologiju, a 5 (13,5%) je bilo asimptomatski. Najčešći simptom je bio bol u abdomenu (59,5%). Benigni tumor je imalo 91,1% pacijenata. Kod dvije pacijentkinje (5,4%) je postojao maligni tumor i jedna pacijentkinja je imala border line (2,7%). U ovoj grupi ispitana najčešći je bio tumor jajnika porijekla germinativnih ćelija (27,5%) i funkcionalne ciste (25%). Dvadeset pacijenata (54%) je podvrgnuto laparoskopskoj operaciji, a 46 % laparotomiji. Jednostavna ekstripcija ciste sa resekcijom dijela jajnika je sprovedena u 84% a adneksetomija kod samo jedne pacijentkinje.

U drugoj studiji u Australiji bilo je 134 pacijentkinja adolescentne dobi i sa potvrđenim tumorom jajnika. U 84 slučaja (60,4%) su bile funkcionalne ciste, od toga kod 52 pacijenta je urađena operacija. Zreli teratom ili der-

moidna cista je bila kod 27 pacijenata, a u toj grupi su 77,8% pacijenata je bilo ispod 12 godina. Šestoro djece je imalo malignitet od kojih je 5 bilo porijekla germinativnih ćelija. Endokrine manifestacije su videne kod 7 pacijenata sa znacima ranog puberteta ili virilizacijom.

Evaluacija u smislu kliničke obrade i tretmana ovarijalnih cisti (6) su među najčešćim razlozima zbog kojih adolescenti traže pomoć ginekologa. Prvenstveno u radu sa ovim pacijentima se počinje sa ohrabrivanjem pacijenta i njene familije da će najkonzervativniji mogući pristup biti sproveden. Inicijalno se počinje sa anamnezom uključujući i anamnezu menstruacija i anamnezu seksualnog ponašanja. Fizikalni pregled uključuje i vaginalni pregled ako nije „virgo intacta“, a ako jeste rektalni pregled.

Simptomatologija kod devojčica je raznolika. Od simptoma ovi pacijenti mogu navoditi: iregularne menstruacije, pelvični bol, dizurične tegobe, opstipaciju, ili osjećaj težine u karlici. Torzija (7,8) ili ruptura ciste pored toga daju i mučninu, povraćanje, jaku bol, defans. Asimptomatske ciste se otkriju slučajno tokom palpatornog pregleda abdomena ili tokom ultrazvučnog pregleda zbog neke druge indikacije. Velike ciste mogu izazvati povećanje obima abdomena. Ciste koje luče hormone mogu dovesti do prevremenog puberteta. Pored toga, ruptura, intracistična hemoragija ili torzija mogu izazvati akutni bol u abdomenu, slično kao kod odraslih.

Kod starijih adolescenata i odraslih, vaginalni ultrazvuk je najpoželjniji alat za postavljanje dijagnoze ovarijalnih tumora. Međutim, kod djevojčica, dakle pacijentkinja koje su „virgo intacta“ koristimo transabdominalnu ultrazvučnu sondu i punu mokraćnu bešiku kako bi smo došli do dijagnoze (9). Tu veliku ulogu danas ima i color doppler koji merenjem brzine protoka putem indeksa otpora (RI) i power color doppler putem vizualizacije patološke distribucije i grananja krvnih sudova daju distinkciju da li je tumor benigne ili maligne prirode. Većina tumora jajnika ima tipično, visoko prediktivno ultrazvučno javljanje. Mali procenat benignih i malignih tumora jajnika ima sličan ultrazvučni nalaz. CT je veoma korisna ako sumnjamo na zreli teratom (dermoidna cista). MR je manje od pomoći za determinisanje ovarijalnih masa u odnosu na ultrazvuk.

Diferencijalna dijagnoza ovarijalne ciste kod postmenarhalnih pacijenata je veoma široka. Pelvične mase, mada njačešće poijklom ginekološke, takođe mogu biti i porijklom od urološkog trakta, crijeva ili drugih pelvičnih struktura.

Diferencijalno dijagnostički, kada su u pitanju andneksalni tumefakti, kod adolescenata

u obzir dolazi: ektopična trudnoća, endometriotična cista (mada jako rijetko), tuboovarijalni absces, hemoragična cista, paratubalna cista (10), hidro i piosalpink, miom intraligamentarni, peritonealna cista i peripendikularni absces.

U prošlosti su tumori jajnika kod devojčica ili adolescenata uvek hirurški tretirani (11). Međutim, primjena tumor markera i napredak u radiologiji u smislu tehnika i metoda koje su neinvazivne, a široko dostupne, omogućavaju danas konzervativniji pristup u zbrinjavanju tumora jajnika, uz čuvanje jajnika kao standard, osim u slučaju karcinoma. Čuvanje jajničkog tkiva kod adolescenata je kritično u pogledu buduće fertilne sposobnosti. Karakteristike ciste, recimo sonografski, kao i simptomatologija pacijenta su inicijalno važni u pogledu planiranog tretmana tj. liječenja. Ako je cista jed-

nostavna, a pacijent bez simptoma, pacijent može da ponovi ultrazvučni pregled kroz dva do tri menstrualna ciklusa (12). Shapiro i ostali su dosli do podatka da oko 70% ovarijalnih cista se spontano povuče. Spinelli i ostali, ako je na kontrolnom UZ pregledu cista veća od 5 cm, preporučuju operativni zahvat. Mada, „cut off“ je kako kažu nekada kontroverzan. U prošlosti se pokušavalo sa oralnom kontracepcijom dok se čeka na kontrolni sonografski pregled u smislu regresije ciste ili sprečavanja njenog daljeg rasta, ali danasnja literatura ukazuje na minimalnu efikasnost.

Do danas ne postoji jasan hirurški vodič (preporuka) za pacijente u adolescentnoj dobi, a sa ovom problematikom, tako da se vodič za tretman oslanja na onaj koji važi za odrasle pacijente sa tom razlikom da se uvijek insistira na maksimalno konzervativnoj terapiji, pa i zahvatu, u cilju čuvanja fertilne sposobnosti adolescenata.

Perzistiranje i/ili povećanje ciste zahteva hiruršku intervenciju, a laparoskopija je metoda izbora (13). Optimalno zbrinjavanje u ovom slučaju podrazumijeva i uključuje laparoskopsku cistektomiju (14) sa težnjom da se maksimalno čuva zdravo, plemenito, jajničko tkivo, zbog očuvanja fertilne sposobnosti.

ZAKLJUČAK

Iz izloženog se može primijetiti da u našem prikazanom slučaju ima dosta poklapanja sa literaturom, ali postoje i neka odstupanja. Naime, u ovoj životnoj dobi uslijed telarhe i drugih obilježja puberteta, djeca, a prvenstveno roditelji ne pridaju veći značaj uvećanju stomaka djevojčica, misleći da se radi o jednom od uobičajenih pubertetskih dešavanja. Djevojčice tog uzrasta pored toga i zbog osjećaja neprijatnosti garderobom pokušavaju da prikriju tu za njih vrlo neprijatnu situaciju, što je bio slučaj i kod nas. To doprinosi nepravovremenoj dijagnostici, uznapređovaloj bolesti, a nekada i stanju koje vitalno ugrožava pacijenta, upravo kao u našem opisanom slučaju.

LITERATURA

1. Young RH, Dickersin GR, Scully RE. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological analysis of 125 cases. *Am J Surg Pathol.* 1984 Aug;8(8):575-596.
2. Bryant AE, Laufer MR. Feta ovarian cists. *J Reprod Med.* 2004 May; 49(5):329-37
3. Strickland JL. Ovarian cysts in neonates, children and adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002 Oct; 14(5):459-65.
4. William M. Thurlbeck M.B., Ch.B., Robert E. Scully M.D. Solid teratoma of the ovary. A clinicopathological analysis of 9 cases. *Cancer.* 1960 Jul/Aug; 13:804-811.
5. Baseviciene I, Martinkiene I, Basevicius A, Labanauskas L. Functional ovarian cysts in girls. *Medicina (Kaunas).* 2003; 39(9):902-9.
6. Templeman C. Ovarian cysts. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2004;17(4):297-298.
7. Kostov M, Mijović Z, Mihailović D. Giant paraovarian cyst in a child complicated with torsion. *Vojnosanit Pregl.* 2008 Nov;65(11):843-6.
8. Okada T, Yoshida H, Matsunaga T, Kouchi K, Ohtsuka Y, Takano H, Horie H, Ohnuma N. Paraovarian cyst with torsion in children. *J Pediatr Surg.* 2002 Jun;37(6):937-40.
9. Guerriero S, Ajossa S, Piras S, Angiolucci M, Marisa O, Melis GB. Diagnosis of ovarian cysts using transvaginal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Nov; 28(6):856-8.
10. Chauhan S, Blacker C. Paratubal cyst: a case report. *W V Med J.* 2005 Jul-Aug;101(4):176.
11. Spinelli C, Di Giacomo M, Cei M, Mucci N. Functional ovarian lesions in children and adolescents: when to remove. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(5):294-298.

Prvi razlog da se posumnja da nešto nije u redu i da se pacijent obrati ljekaru je bol. Ovaj simptom je u slučaju da nastaje naglo posledica torkvacije ciste i obično nastaje prilikom nekog vida fizičke aktivnosti, što se desilo u našem slučaju. Ako je bol hroničan i podmukao posledica je dužeg prisustva ciste.

Kao i u svjetskim okvirima metode vizualizacije: UZ, CT; laboratorijske analize, tumor markeri su u službi postavljanja dijagnoze. Kod starijih adolescenata i odraslih, vaginalni ultrazvuk je najpoželjniji alat za postavljanje dijagnoze ovarijalnih tumora. Međutim, kod djevojčica, dakle pacijentkinja koje su „virgo intacta“ koristimo transabdominalnu ultrazvučnu sondu i punu mokraćnu bešiku kako bi smo došli do dijagnoze. Kod nas je simptomatologija uz sonografski pregled bila dovoljna za postavljanje dijagnoze.

Do danas ne postoji jasan hirurški vodič (preporuka) za pacijente u adolescentnoj dobi, a sa ovom problematikom, tako da se vodič za tretman oslanja na onaj koji važi za odrasle pacijente sa tom razlikom da se uvijek insistira na maksimalno konzervativnoj terapiji, pa i zahvatu, u cilju čuvanja fertilne sposobnosti adolescenata. Perzistiranje i/ili povećanje ciste zahteva hiruršku intervenciju, a laparoskopija je metoda izbora. Optimalno zbrinjavanje u ovom slučaju podrazumeva i uključuje dakle laparoskopsku cistektomiju

U našem slučaju, na žalost pacijent se javio kasno s obzirom da je cista na jajniku bila ogromnih dimenzija i da je stanje bilo hitno, jer je došlo do torzije adneksa sa slikom akutnog abdomena. U takvoj situaciji odstupilo se od standarda i onoga sto bi mogli nazvati željenom operacijom i urađena je otvorena operacija sa adnektomijom. Tu u svakom slučaju moramo misliti i na unaprijeđivanje sopstvenog rada i vještina, jer sigurno da bi u nekom većem svjetskom centru bila pokušana i laparoskopna operacija bez obzira na otežavajuće okolnosti. PH nalaz kod djevojčice pokazao je da cista ne spada u onu grupu cisti najzastupljeniju u toj životnoj dobi, što će se odraziti kroz nešto češće kontrole pacijenta.

12. Grazyna MB, Małgorzata J, Andrzej M, Marek N, Marian S. Ovarian cysts in adolescent girls: report of 196 cases. *Ginekol Pol.* 1998 Dec; 69(12):1218-22.
13. Letourneur B, Grandjean S, Richard P, Parant O. Management of a giant paraovarian cyst. *Gynecol Obstet Fertil.* 2006 Mar; 34(3):239-41.
14. Shapiro EY, Kaye JD, Palmer LS. Laparoscopic ovarian cystectomy in children. *Urology.* 2009;73(3):526-528.

ENGLISH

HUGE OVARIAN CYST IN ADOLESCENT AGE

Grđinić A.¹, Vukčević G.¹, Bajmak A.¹, Radović A.¹, Marijanović G.¹, Raičević S.¹

¹ Clinical Center of Montenegro, Podgorica, Montenegro.

SUMMARY

The literature data vary in terms of which are the most often ovarian cysts in this age. In our case, the patient aged 14 years has operated for the existence of a large cyst of the right ovary, measuring about 25 cm in diameter. The patient had a severe complication, because the cyst twisted around three times, a condition known as cysts torsion, which gave a picture of acute abdomen and called for an emergency surgery. When implemented diagnostic methods, the most helpful were: the case history, supported by the acute pain appearing during physical activity; ultrasound which is unambiguously pointed to the existence of a tumor and CT (computed tomography). Tumor markers were borderline (compared to the reference values). Laparoscopy was performed, with adnexectomy as a kind of surgical procedure. Pathohistological results (PH) says that it was a mucinous cystadenoma. Evaluation in sense of clinical management and treatment of ovarian cysts are the most common reasons for adolescents seeking help gynecologists.

Keywords: ovary, cysts, diagnosis, ultrasound.

SOLITARNE PERIFERNE PLUĆNE LEZIJE

AUTORI

Mihailović B.¹, Stolić R.¹, Faertag M.², Krdžić B.¹, Mitić J.¹

¹ Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

² Interno odeljenje Zdravstvenog centra, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Različita oboljenja pluća se na radiogramu grudnog koša mogu manifestovati u obliku solitarnih perifernih kružnih plućnih promena. U najvećem procentu radi se o tumorima pluća i to najčešće o karcinomu bronha perifernog tipa. Po učestalosti zatim dolaze tuberkulozne, bakterijske, gljivične, parazitne, infektivne lezije kao i metastaze na plućima. Ostala oboljenja su zastupljena u znatno manjem procentu. Ovakve periferne plućne lezije su uglavnom asimptomatske i otkrivaju se slučajno. Veličine su 3-6 cm u prečniku. Lokalizovane su u desnom plućnom krilu, apikalno znatno češće, u odnosu na levo plućno krilo. Kod tuberkuloznih lezija u 50 % slučajeva prisutne su kalcifikacije, a najčešće su zastupljeni tuberkulomi. Periferne solitarne plućne lezije mogu prouzročavati značajan dijagnostički problem što iziskuje primenu mnogih dopunskih metoda ispitivanja do konačne dijagnoze i primene adekvatnog lečenja.

Cljučne reči: solitarne plućne promene, dijagnoza, lečenje.

UVOD

Termin solitarne periferne okrugle plućne lezije sreće se još u prošlom veku, najpre pri opisu tuberkuloznih ognjišta, zatim tuberkuloma a kasnije pri opisu cista i tumoru pluća.

I danas se pod terminom solitarne periferne okrugle plućne lezije podrazumeva periferna, jasno ograničena promena kružnog oblika, veličine do 6 cm u prečniku, najčešće maligne etiologije dok je ranije bila najčešće specifične etiologije. Ove lezije su uglavnom asimptomatske. Otkrivaju se slučajno, a zbog svoje periferne lokalizacije često je teško odrediti njihovu etiologiju uz primenu brojnih dijagnostičkih postupaka.

Svako ispitivanje započeti detaljnom anamnezom, kliničkim pregledom, standardnim laboratorijskim analizama i rendgenskim ispitivanjem. Kasnije primeniti ostala dopunska ispitivanja.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent B. L.J. starosti 72 god. raseljeno lice iz Prizrena, javio se lekaru u Domu zdravlja u Štrpcu februara 2006. god. zbog jakih bolova u predelu vrata, leve skapule i leve ruke. Bolovi su u početku bili neznatni ali su vremenom postali sve intenzivniji. Od strane ortopeda tegobe su shvaćene kao cervikobranijalni sindrom i tretirane nesteroidnim antireumaticima, analgeticima i sedativima. Tegobe su se na primenjenu terapiju, neznatno umanjile ali su se bolovi opet javljali zbog čega se obratio nama.

Na prijemu pacijent se žali na bol u predelu vrata, leve skapule i leve ruke. Tegobe po sistemima negira.

Nema smetnji pri disanju, ne kašlje, ne iskašlja. Objektivni nalaz: pacijent je na prijemu svestan, orijentisan, afebrilan, komunikativan, normalne osteomuskularne građe. Koža i vidljive sluzokože normalne prebojenosti. Glava pravilne konfiguracije bulbusi pokretni, zenice pravilne reaguju na svetlost i akomodaciju. Nos prohodan. Vrat cilindričan pokretan. Štitna žlezda i limfne žlezde vrata nisu uvećane. Pulzacije vena na vratu se ne uočavaju. Grudni koš eliptičan. Hemitoraksi simetrični, respiratorno obostrano pokretni. Fremitus pektoralis nešto pojačan levo apikalno sa blago potmulim perkutornim zvukom i oslabljenim disajnim šumom. Nad ostalim delom plućnog parenhima nalaz uredan. Akcija srca ritmična, tonovi jasni šumova nema. TA 130/80mmHg. Abdomen u nivou grudnog koša, palpatorno mekan. Bolno neosetljiv. Jetra nije uvećana slezina se ne palpira. Bubrežne lože nisu osjetljive.

Nakon anamneze i objektivnog pregleda urađena su dostupna dopunska ispitivanja. Osnovne laboratorijske analize su bile u referentnim granicama, sem sedimentacije koja je bila ubrzana 85/. EKG u fiziološkom opsegu. Ehosonografija abdomena, nalaz uredan. Na rendgenskom snimku pluća i srca u gornjem radiološkom polju levo apikalno i infraklavikularno vidi se okruglo jasno ogranočeno homogeno zasenčenje, pečnika 6cm (Slika 1).

Radi utvrđivanja geneze radiološke promene pacijent je upućen u Institut za plućne bolesti i TBC Beograd. Br. Istorije bolesti 1278/06.

Posle rutinskih laboratorijskih analiza i RTG snimka pluća, urađena je bronhoskopija sa fleksibilnim fiberobronhoskopom. Nije viđena intramularna promena niti ektramuralna kompresija bronha. Nakon toga urađena je transtorakalna punkcija iglom Rotex II, pod kontrolom

rendgen aparata. Citološkom analizom transtorakalnog pacijenta i patohistološkom analizom bioptičkog materijala verifikovan adenokarcinom.



Slika 1. Pancoast's tumor. Levo apikalno i infraklavikularno okruglo jasno ograničeno homogeno zasenčenje promera 6cm, na prijemu

Nakon preoperativne pripreme po odluci konzilijuma dana 18.04.2006. god. pacijent operisan.

Učinjena je leva gornja lobektomija uz SEL (Slika 2).



Slika 2. Pancoast's tumor. Isti pacijent nakon leve gornje lobektomije

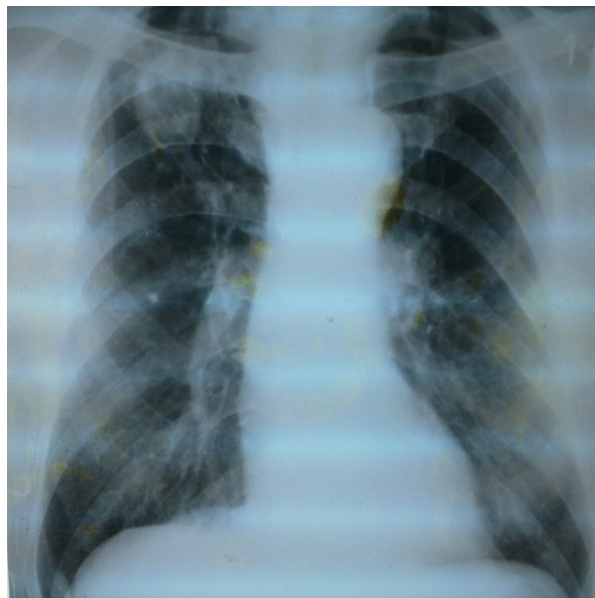
Preparat poslat na histopatološki pregled. HP nalaz br.745/1617/2006.: adenokarcinom umereno diferektovan, adenoidni tip, T3 nomo, patrljak bronha slobodan od tumora.

Shodno odluci konzilijuma na institutu za onkologiju i radiologiju. KS Srbije sprovedena je postoperativna

zračna terapija sa TD 58 Gy u 29 seansi, koju je pacijent subjektivno i hematološki dobro tolerisao. Sedam godina nakon postavljene dijagnoze, hirurškog zahvata i primenjene zračne terapije pacijent je i dalje u životu.

PRIKAZ DRUGOG SLUČAJA

Pacijent V. V. 1933. god. iz Gotovuše javio se lekaru u Domu zdravlja u Štrpcu zbog opšte slabosti i malaksalosti. Pri pregledu srednje osteomuskularne građe, svestan, orjentisan, afebrilan, eupnoičan, bez cijanoze. Aktivnog stava. Koža i vidljive sluzokože normalno prebojene. Glava i vrat bo. Grudni koš cilindričan, simetričan, respiratorno obostrano pokretan. Fremitus pectoralis nešto pojačan desno apikalno sa potmulim perkutornim zvukom i pooštrenim disajnim šumom. Akcija srca ritmična tonovi tiši akcentovan II ton nad aortom sa sistolnim šumom. TA 190/110mmHg. Abdomen u nivou grudnog koša. Jetra i slezina se ne palpiraju.



Slika 3. Tuberkulom. Okrugla promena prečnika 3 cm u desnom gornjem segmentu pluća

Na PA grafiji pluća u gornjem radiološkom polju desno lateralno inhomogeno mestimično mrljasto zasenčenje, okruglo, jasno ograničeno, veličine 3cm u prečniku. Na profilnom snimku promena je lokalizovana u posteriornom segmentu gornjeg reznja, na tomografijama najuočljivije na 9cm (Slika 3).

Upućen u KC - Niš. Klinika za plućne bolesti i TBC-Knez selo na dopunsko ispitivanje i lečenje. Istorija bolesti.

Biohumoralne pretrage sem SE 70/ u fiziološkom opsegu. Funkcionalno ispitivanje pluća u fiziološkom opsegu. Direktna mikroskopija sputuma na BK negativna. Bronhoskopski nalaz uredan. Pacijent otpušten kao suspektna neoplazma pluća desno, sa predlogom za dalje ispitivanje i lečenje u Institut za plućne bolesti Beograd. Mesec dana nakon otpusta iz Knez sela pristižu rezultati kulture sputuma i fiberaspirata na Lowenstein. Izolovani su tuberkulozni bacili. Pacijent biva ponovi hospitalizovan u klinici za plućne bolesti u Knez selu. Uključena

trojna AT terapija. Dolazi do subjektivnog i objektivnog poboljšanja stanja uz radiološku regresiju procesa. Pet meseci nakon uzimanja terapije dolazi do pogoršavanja opšteg stanja pacijenta, kašalj se intenzivira. Javljaju se znojenje, gubitak apetita. Na urađenoj kontrolnoj radiografiji pluća uočljiva progresija procesa. Pacijent biva po treći put hospitalizovan. Testom tipizacije i rezistencije utvrđena rezistencija na Isoniasid (H). Uključena trojna AT terapija po protokolu za II kategoriju. Direktnom mikroskopijom razmaza sputuma od pozitivnog sputum postaje BK negativan. Dolazi do radiološke regresije plućnih promena uz fibroziranje kavitacije (Slika 4).



Slika 4. Isti pacijent nakon primenjene trojne AT terapije. Ostale su samo fibrozne promene sa kalcifikatima

DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Okrugle senke na plućima mogu se javiti kod raznih obolenja pluća. Zastupljenost pojedinih bolesti menjala se tokom godina.

Tuberkuloza pluća je ranije činila najveći broj okruglih plućnih lezija. Vremenom broj obolelih od tuberkuloze opada a raste broj obolelih od karcinoma bronha. Walske od 217 okruglih plućnih promena konstantuje 118 tuberkuloza pluća ili 54,3%, 79 malignoma ili 36,4%, 10 benignih tumora i 10 ostalih (1). Das i saradnici 30 godina kasnije analizirajući 190 solitarnih plućnih lezija, dokazuju TBC u 20%, a karcinom bronha u 74%, dok su pneumonitisi čine 6,3% (2). Đurić i saradnici 2004 god. od 100 solitarnih plućnih lezija 70% su činili malignomi, 19% tuberkuloza, 11% ostalih lezija (3).

U radu su prikazana dva slučaja perifernih okruglih plućnih lezija sličnih radioloških karaktistika različite etiologije. Prvi slučaj je malignom pluća lokalizovan u posteriornom delu plućnog vrha, poznat pod nazivom Pancoast's tumor ili Superior sulcus tumor. Karakteriše ga bol u ramenom pojasu i duže odsustvo respiracijskih simptoma (4). U svom rastu karcinom probija apikalnu pleuru, dovodi do infiltracije ple xus bronhialisa i puteva vratnog i prvog i drugog torakalnog nerva, što je praćeno jakim i konstantnim bolom u predelu ramena i odgovarajuće

ruke. Mnogi pacijenti se leče od osteoartrisa ili upale zgloba (Bursitis) time je dijagnoza superiornog sulcus tumora odložena za 5-10 meseci (5). Najčešće se najpre javljaju reumatologu ili ortopedu a ne pulmologu, što je bio slučaj sa našim pacijentom. Bol se pojačava destruktivijom zadnjih okrajaka I i II rebra. Zahvatanje simpatičkog lanca i gangliona stelatuma uzrokuje Hornerov sindrom, istostranu ptozu, miozu i enoftalmus. Najčešće se radi o skvamocelularnom karcinomu sporog rasta, tako da dugo postoji „reuma bez kašlja“, hemoptazija ili otežanog disanja. Kod našeg pacijenta bio je prisutan adenokarcinom umereno diferentovan.

Kod drugog pacijenta okrugla periferna plućna lezija bila je tuberkulom. Tuberkulom predstavlja okruglu kazeoznu promenu prečnika 3-5 cm lokalizovan najčešće u gornjem segmentu pluća. Ograničen je tankom fibroznom opnom dok je unutrašnjost podeljena finim fibrozim pregradama. Mogu se videti mestimično kalcifikacije u kazeoznoj masi tuberkuloma najčešće ima živih bacila. Tuberkulom nastaje kao odbrambena reakcija organizma na dalju evaulaciju bolesti (4). On je lokalizovan specifični proces . Predstavlja rizik za reaktivaciju bolesti, (pražnjenje kazeoznih masa u bronh i formiranje kaverne). Rana dijagnostika i uspešno lečenje tuberkuloznih pacijenata jeste najbitniji faktor kontrole tuberkuloze (6). Rezistencija na antituberkulotike nastaje zbog ne adekvatne primene antituberkulotske terapije, zatim transmisije tih rezistentnih oblika bacila kao i uticaja socijalnih okolnosti (6). U nas kod našeg pacijenta do rezistencije i pogoršanja bolesti došlo je usled neadekvatne primene terapije, prekid uzimanja lekova.

Svako ispitivanje okruglih perifernih plućnih lezija započeti anamnezom i objektivnim pregledom, standardnim laboratorijskim analizama i rendgenološkim ispitivanjem. Sledi pregled sputuma bakteriološki, zatim na bio i antibiogram, pregled sputuma na bacil tuberkuloze direktno baciloskopijom (bojenje po Ziehl-Neelsen), kulturelno (Lowenstein - Jensen podloge) kao i citološki pregled sputuma . Sledeća ispitivanja su bronhoskopija i transtorakalna pukcija. Bronhoskopija se radi fleksibilnim i rigidnim bronhoskopom uz korišćenje instrumenata za uzimanje materijala (Storgov forceps , kateter za kateter biopsiju, forceps za perifernu biopsiju). Nakon toga radi se citološka i patohistološka analiza materijala dobijenog bronhoskopijom kao i torakotomijom (intraoperativni materijal ex tempore i definitivni resektat).

Prognoza i ishod perifernih plućnih lezija često je u zavisnosti od primene dopunskog ispitivanja, brzine postavljanja dijagnoze i primenjenog lečenja.

U slučaju našeg pacijenta sa Pancoast's tumorom upravo je brzo postavljena dijagnoza i kasnije primenjena operativna i zračna terapija, omogućila uspeh u lečenju čak i slučaj malignog procesa, gde je inače prognoza vrlo loša. Naš pacijent je sedam godina nakon postavljene dijagnoze i primenjenog lečenja u životu.

Lečenje tuberkuloma je išlo sporije zbog svojevoljnog prekida uzimanja terapije u kućnim uslovima, ali je i tu postignuto izlečenje uz sekundarne fibrozne promene i kalcifikate.

LITERATURA

1. Walske B. The solitary pulmonary nodule, Chest, 1996, 49:302-4.
2. Das D, Panth C, Panth J, Sodhani P. Transthoracis (percuta neus) fine needle aspiration cytology diagnosis of pulmonary tuberculosis, Tubercule and Lung Disease, 1995, 76:84-9.
3. Đurić M, Považan Đ, Žikić T. Tuberkulozni periferni plućni čvor, Pneumon 2004, 41:21-27.
4. Popovac D. Bolesti pluća, Beograd: Data-status, 2004, 299-302.
5. Patarica-Huber E. Terapija Pancoast's tumorom izazvanog neuropatskog bola u poodmakloj fazi bolesti. Pneumon 2010, vol 47, N 1-2 : 81-87.
6. Ilić M, Kuruc V, Pavlović S, Kašiković - Lečić S. Tuberkuloza u vremenu porasta rezistencije na lekove . Pneumon 2010, 47, 1-2:49-55.

ENGLISH

PERIFERAL SOLITARY PULMONARY LESIONS

Mihailović B.¹, Stolić R.¹, Faertag M.², Krdžić B.¹, Mitić J.¹

¹ Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

² Health centre, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Various lung diseases may be manifested on chest X-ray in the form of circular solitary peripheral lung changes. A major percentage of these are lung tumors, mostly on lung cancer periferal type. By it's frequency than comes tuberculous, bacterial, fungal, parasitic, infectious lesions and metastases in the lungs. Other diseases are present in a lower percentage. These peripheral pulmonary lesions are usually asymptomatic and are discovered by accident. Sizes are 3-6 cm in diameter; localized in the apical right lung, significantly more often than in the left lung. In fifty percent of cases of these tuberculous lesions, there are calcifications and often represented tuberculoma. Peripheral solitary pulmonary lesions may become important diagnostic problem that requires the application of many additional methods to test for the definitive diagnosis and application of treatment.

Keywords: solitary pulmonary lesions, diagnosis, treatment.



PROF. DR SAVICA REDZEPAGIĆ

Dana 05.02.2013. godine prerano nas je napustila Prof. dr Savica Redzepagić. Ceo svoj život i radni vek trudila se da prenese znanje mlađim generacijama, uvek pozitivna nasmejana i puna optimizma.

Rođena je u Skoplju gde je završila osnovnu i srednju školu, kao i Stomatološki fakultet 1971. godine.

Uvek željna znanja i usavršavanja 1977. godine stekla je zvanje Specijaliste dečije i preventivne stomatologije na Univerzitetu u Beogradu.

Magistarski rad iz oblasti Dečije i preventivne stomatologije odbranila je 1980. godine na VMA u Beogradu, a doktorsku disertaciju uspešno je odbranila 1984. godine na Stomatološkom fakultetu u Beogradu.

Prof.dr Savica Redzepagić objavila je više od 50 stručno-naučnih radova iz oblasti Dečije i preventivne stomatologije, koji su prezentovani na domaćim, evropskim i svetskim kongresima i simpozijumima.

Autor je sa Prof. dr Dzevdetom Redzepagićem udzbenika: Anatomija i morfologije mlečne i stalne denticije (Prosveta Niš, 1994. godine), kao i autor udzbenika: Fiziologija i patologija razvoja zuba (Pergament Priština, 1997. godine).

Bila je mentor velikom broju specijalizanata, magistranata i doktoranata Stomatološkog fakulteta u Prištini, i za njih je uvek imala reči podrške i podstreka da istraju na tom putu.

Bila je šef Katedre za Dečiju i preventivnu stomatologiju od 1983. godine, član uređivačkog odbora „Praxis medica“, Prodekan za poslediplomske studije od 1994-1996. godine.

Dugo ćemo je pamti i uvek rado sećati, jer je ostavila neizbrisiv trag, koji će biti vodilja i podstrek generacijama koje dolaze.

ENGLISH

Professor Savica Redzepagic passed away too soon on February 5, 2013. Always upbeat, sunny and optimistic, she devoted her life and work to passing knowledge on to younger generations,

Born in Skopje, Macedonia, she attended elementary and high school there, graduating from the Skopje Faculty of Stomatology in 1971.

Always eager for knowledge and professional growth, in 1977 she became a resident in children's and preventive dentistry at the Belgrade University.

In 1980, she received her master's degree in children's and preventive dentistry at Belgrade's Military Medical Academy, and in 1984 defended her doctoral thesis at the Belgrade Faculty of Stomatology.

Professor Redzepagic published over 50 scientific papers on children's and preventive dentistry, which were presented at domestic, European and global conferences and symposiums.

With Professor Dzevdet Redzepagic, she co-authored the textbooks Anatomy and Morphology of Deciduous and Permanent Dentition (Prosveta Nis, 1994) and Physiology and Pathology of Tooth Development (Pergament Pristina, 1997).

She mentored many residents, master's and doctoral students at the Faculty of Stomatology in Pristina, always ready with a word of support and encouragement for them to persevere on their path.

She headed the Department of Children's and Preventive Stomatology from 1983, sat on the editorial board of Praxis Medica and served as vice dean of postgraduate studies from 1994 to 1996.

She will live long in our memory as she has left an indelible mark that will guide the way for.

Dr Jasmina Stevanović

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. ⁹⁹Tc, 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 poledini 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: ČARŠIJA U PRIŠTINI POČETKOM PROŠLOG VEKA

