

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 3
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 ENGLJSKI JEZIK / LECTOR FOR ENGLISH

Larisa Vujnović

IZDAJU / EDITED BY

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

GODIŠNJA PRETPLATA / SUBSCRIPTION

Za inostranstvo 50 €

Za ustanove 5000 RSD

Za fizička lica 2000 RSD

ČASOPIS IZLAZI ČETIRI PUTA GODIŠNJE, TIRAŽ: 500

ŽIRO RAČUN

41900-603-1-2799 sa naznakom:

Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica, pretplata za časopis.



SRPSKI

ORIGINALNI RADovi

NIVO MUTANS STREPTOKOKA U PLJUVAČKI U ODNOSU NA ORALNU HIGIJENU DECE SA KARIJESOM RANOG DETINJSTVA I BEZ KARIJESA / Cvetković A., Mitić A., Mitić T., Stošović Kalezić I., Stevanović M.	1-10
KAROTIDNA ATEROSKLEROZA U PREDIKCIJI INFARKTA SUBKORTIKALNE LOKALIZACIJE / Mitrović V., Biševac B.	11-14
ANALIZA PROGNOСТИČKOG KAPACITETA GOLD KRITERIJUMA ZA PROCENU STADIJUMA TEŽINE HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA / Mitić R. N., Popović Lj.	15-21
PROMENE NA PULPI I DENTINU NAKON DIREKTOG I INDIRKTOG PREKRIVANJA ALKALNIM CEMENTOM / Šubarić Lj., Mitić A., Matvijenko V., Živković M., Živković D., Jovanović R., Perić D., Mitić A., Veselinović J.	23-30
ANTROPOMETRIJSKE MERE KOD OBOLELIH OD AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA SA I BEZ METABOLIČKOG SINDROMA / Antić G., Mrdak M., Antić M., Marković S., Marčetić Z.	31-38

STRUČNI RADovi

OSNOVNE KARAKTERISTIKE SPORTSKIH POVREDA I ZNAČAJ NJIHOVE PREVENCIJE / Stanić Đ., Božović A., Grbić R., Stamenković D.	39-43
MEZENHIMALNE MATIČNE ČELIJE IZ MASNOG TKIVA - IZOLACIJA, KULTIVACIJA I CILJANA DIFERENCIJACIJA / Nurković J., Dolićanin Z., Tutić I., Hajrović Š., Mustafić F., Todorović V., Kovačević-Filipović M.	45-50
UČESTALOST KORIŠĆENJA GRAFIČKIH TEHNIKA U META-ANALIZAMA OPSERVACIONIH STUDIJA / Ilić A., Trajković G., Bukumirić Z., Kostić M.	51-54
MORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE I AGILNOST DECE OBUHVAĆENE AEROBNIM VEŽBANJEM / Stanić Đ., Pržulj D., Grbić R., Stamenković D.	55-59

REVIJALNI RADovi

VREDNOVANJE KOŠTANIH MARKERA U KLINIČKOJ PRAKSI / Smilić Lj., Muratović M., Mitić J., Smilić T., Biševac B.	61-65
HISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE INTRINZIČKOG STARENJA KOŽE S / Leštarević S., Petrović A., Savić S., Mandić P., Mijović M., Vitković L.	67-72

PRIKAZI SLUČAJA

PERIAPARTALNA KARDIOMIOPATIJA / Šipić M., Lazić S., Fajertag M., Rašić D., Antić G.	73-77
„STORE AND FORWARD“ TELEMEDICINSKA KONSULTACIJA U ENDODONTSKO-ORALNOHIRURŠKOJ PRAKSI / Dubovina D., Mihailović B., Tošić G., Perić D., Vlahović Z., Živković D., Jovanović R., Miladinović M.	79-82



ENGLISH

CASE REPORTS

DIASTOLIC HEART FAILURE IN RESTRICTIVE MYOCARDIAL PATHOLOGY / Lazić S., Stolić R.,
Lazić B., Marcetić Z., Šipić M.83-88

PROFESSIONAL ARTICLES

**SOCIODEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF PERSONS TREATED FOR MIXED
ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDER ON THE TERRITORY OF NOVI PAZAR /** Kajkuš A., Nenadović M.,
Živković N., Janković Z., Grbić I., Đokić-Pješčić K.....89-92

**ANXIETY DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN GROUP HOMES
IN THE SOCIAL WELFARE SYSTEM /** Damnjanović M., Nenadović M., Kuzmanović A.,
Živković Ž., Nenadović N., Grbić I.....93-96

NIVO MUTANS STREPTOKOKA U PLJUVAČKI U ODNOSU NA ORALNU HIGIJENU DECE SA KARIJESOM RANOG DETINJSTVA I BEZ KARIJESA

AUTORI

Cvetković A.¹, Mitić A.¹, Mitić T.², Stošović Kalezić I.¹, Stevanović M.¹

¹ Klinika za stomatologiju, Medicinski fakultet Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica

² Privatna praksa Tia Dentico Beograd

SAŽETAK

Cilj rada je da se analizira broj mutans streptokoka u pljuvački u odnosu na oralnu higijenu dece sa KRd i dece bez karijesa. Ispitivanjem je obuhvaćeno 160 dece sa karijesom ranog detinjstva (grupa KRd; dmft=4,74±1,82; dmfs=7,11±2,44) prosečne starosti 3,52±0,48 (srednja vrednost ±SD) godine i 160 dece sa zdravim zubima (grupa bez karijesa; dmft=0), prosečne starosti 3,46±0,50 (srednja vrednost ±SD) godine, jednake polne zastupljenosti u obe ispitivane grupe. Stomatološkim pregledom je utvrđen status zuba (izražen dmft i dmfs indeksom), a prisustvo vidljivog plaka na zubima metodom bez prebojavanja. Navike u održavanju oralne higijene su ispitane metodom ankete. Određivanje broja kolonija mutans streptokoka u pljuvački obavljeno je primenom CRT® bakterija testa (Ivoclar Vivadent AG, Liechtenstein). U odnosu na decu sa zdravim zubima, značajno veći procenat dece sa karijesom ranog detinjstva nema formirane pravilne navike u održavanju oralne higijene, ima prisutan vidljiv plak na zubima i viši nivo mutans streptokoka ($\geq 10^5$ cfu/ml) u pljuvački. U grupi dece sa KRd, uzrast u kome je započeto pranje zuba, učestalost pranja zuba, pranje zuba nakon slatkog obroka, kao i prisustvo vidljivog plaka na zubima, bili su značajno povezani sa većim brojem mutans streptokoka u pljuvački (Odds Ratio - OR) od 3,59; 13,94; 72,00 i 195,3 retrospektivno). Nije utvrđena statistički značajna razlika u broju mutans streptokoka u pljuvački u odnosu na učestalost korišćenja paste za zube sa fluorom i vremena trajanja pranja zuba u obe ispitivane grupe dece. Veći broj kolonija MS u pljuvački je značajno povezan sa prisutnim vidljivim plakom na zubima i frekvencijom pranja zuba najviše jednom dnevno u obe ispitivane grupe dece.

Ključne reči: karijes ranog detinjstva, oralna higijena, mutans streptokoke, pljuvačka

UVOD

Karijes ranog detinjstva (KRd) je infektivno multifaktorijalno oboljenje, koje se definiše kao prisutnost jedne ili više površina sa karijesnom lezijom (sa ili bez kavitacije), ispunom ili površina zuba koje nedostaju (zbog karijesa), na bilo kom mlečnom zubu u uzrastu deteta do (i uključujući) 71. meseca [1,2]. Ovo hronično oboljenje zuba, koje se javlja u odojčeta i male dece predškolskog uzrasta, predstavlja poseban obrazac karijesa, povezan sa čestim i produženim konzumiranjem tečnosti i hrane koja sadrži fermentabilne ugljene hidrate [2,3]. Prema savremenom konceptu karijes je bolesti tvrdog zubnih tkiva, nastala usled narušene ravnoteže između procesa demineralizacije i procesa remineralizacije. Koja će od ova dva procesa dominirati zavisi od proporcije faktora koji čine karijesnu ravnotežu, tj. protektivnih i patoloških faktora [4]. Karijesna lezija se uvek razvija na delu površine zubne gleđi zahvaćene infekcijom usled prisustva dentalnog biofilma (plaka) i definiše se kao infektivno jer je posledica delovanja metabolita, koje stvaraju mikroorganizmi biofilma [5].

Kariogena mikroflora koja pokreće karijesni proces može biti uspostavljena u veoma ranom uzrastu [6]. Mu-

tans streptokoke (MS), primarno *Streptococcus mutans* (S. mutans) i *Streptococcus sobrinus* (S. sobrinus) su dominantni mikroorganizmi koji se povezuju sa KRd [7,8,9]. Faktori koji utiču na kolonizaciju usne duplje mutans streptokokama se mogu podeliti na bakterijsku virulentnost, odnos patogena i domaćina i faktor okruženja. Kompleksnost interakcija između ovih faktora određuje uspeh i dinamiku kolonizacije mutans streptokoka u deteta [8]. Rano naseljavanje S. mutans, smatra se glavnim faktorom rizika za pojavu karijesa [10,11], a u tom smislu se mogu smatrati i odgovornim za primarnu oralnu infekciju koja predstavlja prvi korak u razvoju KRd [11,12,13]. Ove bakterije su u stanju da brzo metabolišu ugljene hidrate hrane u kiseline i da tolerišu nizak pH okoline [14]. Međutim, njihova aktivnost se ispoljava kroz interakciju sa drugim faktorima sredine koji mogu da podstiču njihovo patogeno delovanje [15]. Loša oralna higijena doprinosi formiranju i akumulaciji dentalnog plaka na zubima [16].

Prisustvo vidljivog plaka na mlečnim zubima mladog deteta je znak rizika za pojavu karijesa [17,18,19]. Kod dece koja nisu stekla naviku redovnog održavanja oralne higijene, učestalo konzumiranje slatkiša između obroka predstavlja značajan faktor rizika za pojavu karijesa.

[20,21,22]. Rezultati istraživanja pokazuju da je kvalitet oralne higijene (prisustvo dentalnog biofilma) ima značajnu ulogu u pojavi karijesa u ranom detinjstvu [23]. Druga istraživanja su ukazala da pranje zuba deluje efikasno u sprečavanju pojave karijesa pod određenim uslovima i u kombinacijama, kao kada se zubi peru najmanje dva puta dnevno i koristi pasta sa fluorom, sa započinjanjem pranja zuba najkasnije u uzrastu 12 meseci, uz pomoć i nadzor roditelja [24,25,26,27]. Takođe, istraživanja povezanosti pranja zuba pod određenim uslovima i sa određenim faktorima rizika su pokazala da je nivo mutans streptokoka u pljuvački značajno niži u dece koja su započela sa pranjem zuba u uzrastu 12 meseca ili ranije [26]. U ustima sa lošom oralnom higijenom i plavkom na površinama zub, mutans streptokoke mogu predstavljati visok procenat ukupne obradive flore pre ili u toku započinjanja karijesnog procesa [28].

CILJ RADA

Obzirom da povećanje broja mutans streptokoka iznad 100.000 kolonija bakterija u ml pljuvačke ukazuje na visok stepen kolonizacije oralne sredine ovim bakterijama, a polazeći od činjenice da oralna higijena može da utiče na njihov nivo u pljuvački, kao i da se mutans streptokoke smatraju primarnim faktorom u pojavi KRĐ, cilj rada je bio da se utvrde navike u održavanju oralne higijene, prisustvo vidljivog plaka na zubima i broj mutans streptokoka u pljuvački dece sa KRĐ i bez karijesa, kao i da se analizira njihov nivo u odnosu na oralnu higijenu.

MATERIJAL I METODE

Ovim istraživanjem je obuhvaćeno 320 dece uzrasta od 3 do 4 godine. U istraživanje su uključena samo deca čiji su roditelji svojim potpisom dali saglasnost da njihovo dete učestvuje u ispitivanju. Za ovo istraživanje je dobijena saglasnost Etičkog komiteta Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Kliničke preglede je obavio prvi autor (κ vrijednost=0,96) uz pomoću stomatološkog ogledalca i parodontalne CPI sonde, pri dnevnom svetlu u prostorijama vrtića. Stomatološkim pregledom je utvrđen status zuba koji je izražen kep indeksom zuba i površina zuba (dmft i dmfs indeksom). Stanje zdravlja zuba je registrovano u skladu sa kriterijumima SZO [29], a dijagnoza karijesa ranog detinjstva postavljena na osnovu definisanih kriterijuma [1,2]. Kriterijumi za uključivanje dece u istraživanje su bili: i) za decu u grupi sa KRĐ da imaju $dmfs \leq 4$; ii) da su uzrasta od 3 do 4 godine; iii) da su zdrava i nisu koristila antibiotike u protekla 3 meseca; iv) nisu bila u postupku sanacije zuba tokom perioda ispitivanja. Nakon obrade podataka od izabrane dece ($n=320$) su formirane dve grupe, svaka grupa sa 160 ispitanika podjednake polne zastupljenosti: i) grupa KRĐ ($dmft=4,74 \pm 1,82$; $dmfs=7,11 \pm 2,44$), prosečne starosti $3,52 \pm 0,48$ (srednja vrednost $\pm SD$) godine; ii) grupa Bez karijesa ($dmfs=0$), prosečne starosti $3,46 \pm 0,50$ (srednja vrednost $\pm SD$) godine (Tabela 1).

Navike u održavanju oralne higijene su ispitane metodom ankete. Anketni upitnik je popunjavao jedan od roditelja/staratelja. Anketni upitnik je sadržao sledeća pitanja: i) uzrast (u mesecima) u kome je započeto

pranje zuba ii) frekvencija (učestalost u toku dana) pranja zuba; iii) vreme (u minutima) trajanja pranja zuba; iv) učestalost pranja zuba posle slatkog obroka; v) korišćenje paste za zube sa fluorom; vi) pranje zuba uz pomoć roditelja. Prisutnost vidljivog plaka (ili odsutnost) na prednjim i/ili zadnjim zubima je procenjeno jednostavnom metodom detekcije bez prebojavanja (26). Uzorci pljuvačke su prikupljeni u prepodnevnom satima između 9h i 10h, najmanje dva sata nakon pranja zuba i uzimanja obroka. Određivanje broja kolonija mutans streptokoka u pljuvački obavljeno je primenom komercijalnog testa CRT® bacteria (Ivoclar Vivadent AG, Liechtenstein). Uzorci stimulirane pljuvačke su prikupljeni prema upustu proizvođača testa. Nakon što su deca 30 sekundi žvakala priloženu sterilnu kuglicu parafina i zatim ispljunula parafin, pljuvačka je skupljana sledećih pet minuta, pljuvanjem u sterilnu staklenu epruvetu. Standardizovanim postupkom uzorak pljuvačke je odmah nanošen na selektivnu plavu Mitis Salivarius Bacitracin agar podlogu za *S. mutans*, i nakon dodavanja tablete $NaHCO_3$ koja oslobađa CO_2 u kontaktu sa vlažnom sredinom (CO_2 atmosferi) inkubiran na $37^{\circ}C$ u toku 48h, u inkubatoru istog proizvođača (CRT inkubator). Step oralne kolonizacije mutans streptokoka u pljuvački je određen upoređivanjem gustine kolonija sa modelom dijagrama, koji proizvođač daje uz svoje setove za CRT® bacteria test i izražen kroz broj formiranih kolonija mutans streptokoka na mililitar pljuvačke (cfu/ml), a rezultati očitavani kao niske vrednosti <105 i visoke vrednosti ≥ 105 .

Obrada podataka je urađena pomoću programskog statističkog paketa SPSS-10 za Windows verziju. Analize su izvedene primenom Pearson-ovog hi-kvadrat testa (χ^2 -test) sa Yates-ovom korekcijom. Korelacija između nivoa MS i uticaja ispitivanih varijabli je ocenjena regresionom analizom. Step rizika je izražen odnosom Odds Ratio (OR) multiploj regresiji. Nivo značajnosti $p < 0,05$ smatrao se statistički značajnim, a $p < 0,01$ visoko statistički značajnim.

REZULTATI

Studija je obuhvatila ukupno 320 dece, 160 dece u grupi sa KRĐ i 160 dece u grupi bez karijesa. Distribucija dece prema uzrastu i polu, u obe grupe je bila ujednačena i nije bilo statistički značajne razlike između grupa (ANOVA test i Hi-kvadrat test, $p > 0,05$) (Tabela 1). Rezultati istraživanja su pokazali da je u uzrastu starijem od 13 meseci započelo da pere zube 86,9% dece u grupi sa KRĐ i 70,6% dece u grupi bez karijesa, a u uzrastu do 12 meseci starosti 13,1% dece u grupi sa KRĐ i 29,4% dece u grupi bez karijesa. Najmanje dva puta dnevno pere zube 60,6% dece sa zdravim zubima i svega 10,6% dece sa KRĐ, dok najčešće samo jednom dnevno opere zube 89,4% dece sa KRĐ i 39,4% dece bez karijesa. Najveći procenat dece sa KRĐ (78,1%) ne pere zube duže od 1 minuta, dok najveći procenat dece bez karijesa (60,0%) pere zube u trajanju od najmanje 2 minuta. Naviku da posle slatkog obroka opere zube ima veći procenat dece u grupi bez karijesa (55,0%) u odnosu na grupu sa KRĐ (8,1%). Svakodnevno pere zube pastom za zube sa fluorom 96,3% dece bez karijesa i 86,3% dece sa KRĐ, dok uz pomoć roditelja pere zube 73,8% dece bez karijesa i 58,1% dece sa KRĐ. Značajno veći procenat dece u grupi sa KRĐ (83,1%) je imao prisutan vidljivi plak

Tabela 1. Osnovne demografske karakteristike ispitanika

Karakteristike	KRD (N=160)	Bez karijesa ³ (N=160)	p*
Broj ispitanika			
Dečaci (N)	80 (50,0%)	80 (50,0%)	NS*
Devojčice (N)	80 (50,0%)	80 (50,0%)	NS*
Uzrast (mrseci)			
(X ±SD)	3,52±0,48	3,46±0,50	NS*
dmft indeks¹			
(X ±SD)	4,74±1,82		
dmfs indeks²			
(X ±SD)	7,11±2,44		

N - broj dece; X- srednja vrednost;
SD - standardna devijacija.

1dft = suma od (d) karijesnih, (e) izvađenih i (f) saniranih (zbog karijesa) zuba.

2dofs = suma od (d) karijesnih, (e) izvađenih i (f) saniranih (zbog karijesa) površina zuba.

3Bez karijesa, dmft=0, nema prisutnih karijesnih lezija sa ili bez kavitacije, ispunjena ili izvađenih zuba zbog karijesa.

*NS - Nema statistički značajne razlike (ANOVA test i Hi- kvadrat test, p > 0,05)

na zubima u odnosu na decu u grupi bez karijesa (35,0%). Analizom navika u održavanju oralne higijene i vidljivog plaka na zubima, utvrđena je statistički visoko značajna razlika ($p < 0,01$) između ispitivanih grupa dece (Tabela 2), u odnosu na prisutnost vidljivog plaka na zubima, (χ^2 test=74,652; $p=0,0001$), uzrast u kome je započeto pranje zuba (χ^2 test=11,671; $p=0,0006$), frekvenciju pranja zuba (χ^2 test=85,042; $p=0,0001$), vreme trajanja pranja zuba (χ^2 test=46,529; $p=0,0001$) i naviku pranja zuba posle slatkog obroka (χ^2 test=79,222; $p=0,0001$). Takođe, postojala je razlika ($p < 0,05$) i u odnosu na učestalost korišćenja paste za zube sa fluorom (χ^2 =8,806; $p=0,0030$) i pranje zuba uz pomoć roditelja (χ^2 =8,801; $p=0,0046$), ali na nižem nivou statističke značajnosti.

U odnosu na nivo mutans streptokoka (MS) u pljuvački, utvrđeno je da visok broj MS (≥ 105) ima 79,4% dece u grupi sa KRD i 43,1% dece u grupi bez karijesa. Nizak broj MS (< 105) u pljuvački utvrđen je kod 56,9% dece u grupi bez karijesa i 20,6% dece grupi sa KRD. Analiza broja kolonija MS u pljuvački (cfu/ml) je pokazala statistički visoko značajnu razliku ($p < 0,01$) u nivou MS između grupe dece sa KRD i grupe dece bez karijes (χ^2 test=42,778; $p=0,0001$) (Tabela 2).

Tabela 3. pokazuje odnos između broja mutans streptokoka u pljuvački (cfu/ml) dece sa KRD i navika u održavanju oralne higijene, kao i prisustva plaka na zubima. Od 86,9% dece koja su započela pranje zuba u uzrastu starijem od 13 meseci, 71,9% dece ima visok broj MS (≥ 105), a 15,0% dece nizak broj MS (< 105), dok od 13,1% dece koja su započela pranje zuba u uzrastu do 12 meseci starosti 7,5% dece ima visok broj MS (≥ 105), a 5,6% nizak broj MS (< 105). Od 89,4% dece koja peru zube najčešće samo jednom dnevno, 76,2% dece ima visok broj MS (≥ 105), a 13,1% dece ima nizak broj MS (< 105), dok od 60,6% dece koja dva puta dnevno ili češće peru zube 48,7% dece nizak broj MS (< 105), a 11,9% visok broj MS (≥ 105). Visok broj MS (≥ 105) ima 60,0% dece od 78,1% dece koja peru zube najduže 1 minut, i 19,4% dece od 21,9% dece koja peru zube najmanje dva minuta. Veliki procenat dece (91,9%) ne peru zube posle slatkog obroka, od te dece 78,8% dece ima visok broj MS (≥ 105), a 13,1% nizak broj MS (< 105). Od 86,3% dece za koju su roditelji izjavili da koriste pastu za zube sa fluorom 68,8% dece je imalo visok broj MS (≥ 105). U odnosu na pranje zuba uz pomoć roditelja od 58,1% dece koja peru

zube uz pomoć roditelja 44,4% dece je imalo visok broj MS (≥ 105).

Prisutan vidljiv plak na zubima imalo je 83,2% dece, od toga 78,2% dece ima visok broj MS (≥ 105), a 5,0% nizak broj MS (< 105), dok od 16,8% dece kod koje nije utvrđeno prisustvo plaka na zubima 15,6% ima nizak broj MS (< 105), a 1,2% visok broj MS (≥ 105).

Analizom broja mutans streptokoka u pljuvački (cfu/ml) dece sa KRD i navika u održavanju oralne higijene, kao i prisustva plaka na zubima (Tabela 3), utvrđena je statistički visoko značajna razlika ($p < 0,01$) u broju MS u pljuvački u odnosu na frekvenciju pranja zuba (χ^2 test=25,690; $p=0,0001$), naviku pranja zuba posle slatkog obroka (χ^2 test=39,774; $p=0,0001$), prisutnost vidljivog plaka na zubima (χ^2 test=97,54; $p=0,0001$), a na nivou od $p < 0,05$ u odnosu na uzrastu u kome je započeto pranje zuba (χ^2 test=5,819; $p=0,0159$). Nije utvrđena statistički značajna razlika ($p > 0,05$) između broja MS u pljuvački i učestalosti korišćenja paste za zube sa fluorom (χ^2 test=0,069; $p=0,793$), vremena trajanja pranja zuba (χ^2 test=1,651; $p=0,1988$) i pranja zuba uz pomoć roditelja (χ^2 test=0,843; $p=0,3584$).

Tabela 4. pokazuje odnos između broja mutans streptokoka u pljuvački dece bez karijesa i navika u održavanju oralne higijene, kao i prisustva plaka na zubima. Od 70,6% dece koja su započela pranje zuba u uzrastu starijem od 13 meseci, 38,7% dece ima nizak broj MS (< 105), a 31,9% dece visok broj MS (≥ 105), dok od 29,4% dece koja su započela pranje zuba u uzrastu do 12 meseci starosti 18,1% dece ima nizak broj MS (< 105), a 11,2% visok broj MS (≥ 105). U odnosu na frekvenciju pranja zuba, od 60,6% dece koja dva puta dnevno ili češće peru zube, nizak broj MS (< 105) ima 48,7% dece, a visok broj MS (≥ 105) 11,9% dece. Najviše jednom dnevno peru zube 39,4% dece, od toga visok broj MS (≥ 105) ima 31,2%, a nizak broj MS (< 105) 8,2%. Visok broj MS (≥ 105) ima 25,0% dece od 60,0% dece koja peru zube najmanje dva minuta, i 18,1% dece od 40,0% dece koja peru zube najviše u trajanju od 1 minuta. Od 55,0% dece koja imaju naviku da peru zube posle slatkog obroka, 41,9% dece ima nizak broj MS (< 105), a 13,1% visok broj MS (≥ 105), dok od 45,0% dece koja nemaju tu naviku 30,0% dece ima visok broj MS (≥ 105), a 15,0% nizak broj MS (< 105). Od 96,3% dece za koju su roditelji izjavili da koriste pastu za zube sa fluorom 55,0% dece je imalo nizak broj MS

(<105). U odnosu na pranje zuba uz pomoć roditelja od 73,8% dece koja peru zube uz pomoć roditelja 46,3% dece je imalo nizak broj MS (<105). Prisutan vidljiv plak na zubima nije imalo 65,0% dece, od toga 53,1% dece ima nizak broj MS (<105), a 11,9% dece visok broj MS (≥105). Od 35,0% dece koja su imala vidljiv plak na zubima 31,2% ima visok broj MS (≥105), a 3,8% nizak broj MS (<105).

Analizom broja mutans streptokoka u pljuvački (cfu/ml) dece bez karijesa i navika u održavanju oralne higijene, kao i prisustva plaka na zubima (Tabela 4), utvrđena je statistički visoko značajna razlika ($p < 0,01$) u broju MS u pljuvački u odnosu na frekvenciju pranja zuba (χ^2 test=53,233; $p=0,0001$), i prisustvo vidljivog plaka na zubima (χ^2 test=71,979; $p=0,0001$), a na nivou od $p < 0,05$ u odnosu na naviku pranja zuba posle slatkog obroka (χ^2 test=27,860; $p=0,0001$) i pod nadzorom roditelja (χ^2 test=5,370; $p=0,0205$). Nije utvrđena statistički značajna razlika ($p > 0,05$) između broja mutans streptokoka u pljuvački i uzrasta u kome je započeto održavanje oralne higijene (χ^2 test=0,384; $p=0,535$), vremena trajanja pranja zuba (χ^2 test=0,086; $p=0,7693$) i korišćenja paste za zube sa fluorom (χ^2 test=0,120; $p=0,7289$) (Tabela 4).

Korelacija između nivoa mutans streptokoka i uticaja ispitivanih varijabli je ocenjena regresionom analizom. Urađena multivarijantna logistička regresija, u koju su uključena sva statistički značajna obeležja na osnovu prethodne bivarijantne analize (Tabela 3 i 4) je pokazala da su u grupi dece sa KRD uzrast u kome je započeto pranje zuba, učestalost pranja zuba, pranje zuba nakon slatkog obroka i prisustvo vidljivog plakana na zubima, značajno povezani sa većim brojem mutans streptokoka (≥105) u pljuvački, sa unakrsnim relativnim rizikom (Odds Ratio - OR) od 3,59; 13,94; 72,00 i 195,3 retrospektivno (Tabela 5), a u grupi bez karijesa uzrast u kome je započeto pranje zuba, učestalost pranja zuba, pranje zuba nakon slatkog obroka i prisustvo vidljivog plakana na zubima, značajno povezani sa većim brojem mutans streptokoka (≥105) u pljuvački, sa unakrsnim relativnim rizikom (Odds Ratio-OR) od 3,59; 13,94; 72,00 i 195,3 retrospektivno (Tabela 6). Deca koja imaju kombinaciju ovakvih navika u održavanju oralne higijene i prisutne naslge na zubima imaju veću verovatnoću da imaju veći broj mutans streptokoka u pljuvački.

Tabela 2. Navike u održavanju oralne higijene, prisutan vidljivi plak na zubima i broj mutans streptokoka u pljuvački (cfu/ml) u dece sa KRD i bez karijesa

Varijabla	Ispitivane grupe				P'
	KRD (N=160)		Bez karijesa (N=160)		
	N	%	N	%	
Uzrast u kome je započeto pranje zuba					
>13 meseca	139	86,9	113	70,6	0,0006**
≤12 meseca	21	13,1	47	29,4	
Frekvencija pranja zuba					
≤1 dnevno	143	89,4	63	39,4	0,0001**
≥2 dnevno	17	10,6	97	60,6	
Vreme trajanja pranja zuba					
≤1minuta	125	78,1	64	40,0	0,0001**
≥2minuta	35	21,9	96	60,0	
Pranje zuba nakon slatkog obroka					
Ne	147	91,9	72	45,0	0,0001**
Da/najčešće	13	8,1	88	55,0	
Pasta za zube sa fluorom					
Ponekad	22	13,8	6	3,8	0,0030*
Da/uvek	138	86,3	154	96,3	
Pere zube uz pomoć roditelja					
Ponekad	67	41,9	42	26,3	0,0046*
Da/redovno	93	58,1	118	73,8	
Prisutan vidljiv plak na zubima					
Da (≥2)	133	83,1	56	35,0	0,0001**
Ne (≤1)	27	16,8	104	65,0	
Broj mutans streptokoka u pljuvački (cfu/ml)					
≥10 ⁵	127	79,4	69	43,1	0,0001**
<10 ⁵	33	20,6	91	56,9	

cfu<10⁵ (nizak nivo, broj kolonija <100.000)

cfu ≥10⁵ (visok nivo, broj kolonija ≥100.000)

†hi-kvadrat test (χ^2)

* statistički značajna razlika ($p < 0,05$)

** statistički visoko značajna razlika ($p < 0,01$)

Tabela 3. Broj mutans streptokoka u pljuvački (cfu/ml) dece sa KRĐ u odnosu na navike u održavanju oralne higijene i prisutan vidljivi plak na zubima

Varijabla	KRĐ (n=160)		MS				P ^t
	N	%	cfu<10 ⁵ (n=33)		cfu≥10 ⁵ (n=127)		
	N	%	N	%	N	%	
Uzrast u kome je započeto pranje zuba							
>13 meseca	139	86,9	24	15,0	115	71,9	0,0159*
≤12 meseca	21	13,1	9	5,6	12	7,5	
Frekvencija pranja zuba							
≤1 dnevno	143	89,4	21	13,1	122	76,2	0,0001**
≥2 dnevno	17	10,6	12	7,5	5	3,2	
Vreme trajanja pranja zuba							
≤1minuta	125	78,1	29	18,1	96	60,0	0,1988
≥2minuta	35	21,9	4	2,5	31	19,4	
Pranje zuba nakon slatkog obroka							
Ne	147	91,9	21	13,1	126	78,8	0,0001**
Da/najčešće	13	8,1	12	7,5	1	0,60	
Pasta za zube sa fluorom							
Ponekad	22	13,8	5	3,2	17	10,6	0,793
Da/uvek	138	86,3	28	17,5	110	68,8	
Pere zube uz pomoć roditelja							
Ponekad	67	41,9	11	6,9	56	35,0	0,3584
Da/redovno	93	58,1	22	13,7	71	44,4	
Prisutan vidljiv plak na zubima							
Da (≥2)	133	83,2	8	5,0	125	78,2	0,0001**
Ne (≤1)	27	16,8	25	15,6	2	1,2	

MS-mutans streptokoke
 cfu<10⁵ (nizak nivo, broj kolonija <100.000)
 cfu ≥10⁵ (visok nivo, broj kolonija ≥100.000)
 †hi-kvadrat test (χ^2)
 * statistički značajna razlika (p<0,05)
 ** statistički visoko značajna razlika (p<0,01)

Tabela 4. Broj mutans streptokoka u pljuvački (cfu/ml) dece bez karijesa u odnosu na navike u održavanju oralne higijene i prisutan vidljivi plak na zubima

Varijabla	Bez karijesa (n=160)		MS				P ^t
	N	%	cfu<10 ⁵ (n=91)		cfu≥10 ⁵ (n=69)		
	N	%	N	%	N	%	
Uzrast u kome je započeto pranje zuba							
>13 meseca	113	70,6	62	38,7	51	31,9	0,535
≤12 meseca	47	29,4	29	18,1	18	11,2	
Frekvencija pranja zuba							
≤1 dnevno	63	39,4	13	8,2	50	31,2	0,0001**
≥2 dnevno	97	60,6	78	48,7	19	11,9	
Vreme trajanja pranja zuba							
≤1minuta	64	40,0	35	21,9	29	18,1	0,7693
≥2minuta	96	60,0	56	35,0	40	25,0	
Pranje zuba nakon slatkog obroka							
Ne	72	45,0	24	15,0	48	30,0	0,0001*
Da/najčešće	88	55,0	67	41,9	21	13,1	
Pasta za zube sa fluorom							
Ponekad	6	3,8	3	1,9	3	1,9	0,7289
Da/uvek	154	96,3	88	55,0	66	41,3	
Pranje zuba uz pomoć roditelja							
Ponekad	42	26,3	17	10,6	25	15,7	0,0205*
Da/redovno	118	73,8	74	46,3	44	27,5	
Prisutan vidljiv plak na zubima							
Da (≥2)	56	35,0	6	3,8	50	31,2	0,0001**
Ne (≤1)	104	65,0	85	53,1	19	11,9	

MS-mutans streptokoke
 cfu<10⁵ (nizak nivo, broj kolonija <100.000)
 cfu ≥10⁵ (visok nivo, broj kolonija ≥100.000)
 †hi-kvadrat test (χ^2)
 * statistički značajna razlika (p<0,05)
 ** statistički visoko značajna razlika (p<0,01)

Tabela 5. Multivarijantni model za broj MS >10⁵/ml pljuvačke u dece sa KRD (rizik odnos za pojavu visokog nivoa MS u odnosu na izloženost posmatranim faktorima rizika /oralnu higijenu)

Variable	KRD - MS cfu ≥ 10 ⁵ / ml. pljuvačke			p ^a
	NE N(%)	DA N(%)	OR (95%CI)	
Prisutan vidljiv plak na zubima				
Da (≥2)	8 (5,0)	125 (78,2)	195,31 (39,12-975,0)	
Ne (≤1)	25 (15,6)	2 (1,2)		
Pranje zuba nakon slatkog obroka				
Ne	21 (13,1)	126 (78,8)	72,00 (8,89-583,1)	
Da /najčešće	12 (7,5)	1 (0,60)		
Frekvencija pranja zuba				<0,01
≤1 dnevno	21 (13,1)	122 (76,2)	13,94 (4,45-43,66)	
≥2 dnevno	12 (7,5)	5 (3,2)		
Uzrast u kome je započeto pranje zuba				
>13 meseca	24 (15,0)	115 (71,9)	3,59 (1,36-9,48)	
≤12 meseca	9 (5,6)	12 (7,5)		

MS-mutans streptokoke; cfu ≥ 10⁵ (visok nivo, broj kolonija ≥ 100.000)
cfu: colony-forming units per millilitre; OR: odds ratio; CI: confidence interval.
^aLikelihood test

Tabela 6. Multivarijantni model za broj MS >10⁵/ml pljuvačke u dece Bez karijesa (rizik odnos za pojavu visokog nivoa MS u odnosu na izloženost posmatranim faktorima rizika /oralnu higijenu)

Variable	Bez karijesa - MS cfu ≥ 10 ⁵ / ml. pljuvačke			p ^a
	NE N(%)	DA N(%)	OR (95%CI)	
Prisutan vidljiv plak na zubima				
Da (≥2)	6 (3,8)	50 (31,2)	37,28 (13,96-99,53)	
Ne (≤1)	85 (53,1)	19 (11,9)		
Frekvencija pranja zuba				
≤1 dnevno	13 (8,2)	50 (31,2)	15,78 (7,16-34,78)	
≥2 dnevno	78 (48,7)	19 (11,9)		
Pranje zuba nakon slatkog obroka				<0,05
Ne	24 (15,0)	48 (30,0)	6,33 (3,19-12,76)	
Da /najčešće	67 (41,9)	21 (13,1)		
Pranje zuba uz nadzor roditelja				
Ponekad	17 (10,6)	25 (15,7)	2,47 (1,20-5,08)	
Da/redovno	74 (46,3)	44 (27,5)		

MS-mutans streptokoke; cfu ≥ 10⁵ (visok nivo, broj kolonija ≥ 100.000)
cfu: colony-forming units per millilitre; OR: odds ratio; CI: confidence interval.
^aLikelihood test

DISKUSIJA

Dosadašnja istraživanja ukazuju da roditelji ne anagažuju adekvatno svoju decu u održavanju oralne higijene [21,22], i da je u zavisnosti od ispitivane populacije različita učestalost pranja zuba [26,30]. Prema našim nalazima, navike u održavanju oralne higijene se značajno razlikuju između ispitivanih grupa dece. Veliki procenat dece sa KRD nema formirane pravilne navike koje se odnose na učestalost i vreme trajanja pranja zuba, kao i naviku pranja zuba nakon slatkog obroka. Najčešće samo jednom dnevno opere zube 89,4% dece sa KRD i 39,4% dece bez karijesa, od toga kod 78,1% dece sa KRD i 40,0% dece bez karijesa pranje zuba traje najduže 1 minut. Iskustva drugih autora potvrđuju da je karijes češći kod pacijenti sa lošom oralnom higijenom. Jose i King ispitujući prevalenciju i indikatore karijesa kod dece uzrasta od 8 do 48 meseci, su utvrdili značajnu korelaciju između prisustva karijesnih lezija i stanja oralne higijene deteta. Santos je ustanovio je da dezorganizacija dentalnog biofilma kvalitetnim pranjem zuba najmanje jedan-

put dnevno, važnije od navike pranje zuba više puta dnevno [23]. Pranje zuba je uglavnom nekonzistentno povezano sa sa karijes iskustvom [23,31,32]. Tako, utvrđeno je da pranje zuba može biti efikasno u sprečavanju karijesa [24] pod određenim uslovima uključujući kad se zubi peru sa pastom sa fluorom [25], kada je započeto pranje zuba u uzrastu do 12 meseci [26], kada učestalost četkanja zuba iznosi više od jednom dnevno [27] i kada se zubi peru uz pomoć i nadzor roditelja [33]. Literaturni podaci sugerišu da će se navike povezane sa karijesom zuba, kao što su oralna higijena i prehrambene navike, formirane u odojčeta, manifestovati tokom čitavog perioda ranog detinjstva i da redovito četkanje zuba može da utiče na efekte kariogene ishrane [34]. Tako su. Wendt i sar, ustanovili da ako dete stekne dijetetski rizično ponašanje u 1 godini života, šanse da nema karijes do 3 godine starosti je najveća ako su dobre navike u oralnoj higijeni prisutne u 2 godini starosti [34]. Psihosocijalna okolina u kojoj deca žive tokom svog djetinjstva ima uticaj na zdravlje zuba u kasnijem dobu života, a dobre oralno higijene

navike, uključujući upotrebu paste sa fluorom, stečene u ranom detinjstvu, osiguravaju osnovu za dobro zdravlje zuba u kasnijem uzrastu [32].

Druga istraživanja su povezala pranje zuba pod specifičnim okolnostima u odnosu na ostale faktore karijes rizika. Poznato je da loša oralna higijena doprinosi formiranju i akumulaciji dentalnog plaka na zubima [17,18,19]. Obzirom da su produkti mikroorganizama dentalnog plaka glavni činioci u nastanku karijesa, smatra se da njegova mehanička i hemiska kontrola predstavlja osnov u prevenciji karijesa. Vidljiv plak na zubima odojčeta i malog deteta se smatra indikatorom rizika za pojavu karijesa i posrednikom u demineralizaciji zuba [17,18,19]. U ovom istraživanju smo ustanovili da 83,1% dece sa KRK ima prisutan vidljivi plak na zubima, što je značajno veći procenat u odnosu na decu sa zdravim zubima (35,0%). Pranje zuba četkicom za zube je najprihvatljiviji i najzastupljeniji način mehaničke kontrole plaka u dece. Četkanjem zuba se ne može u potpunosti ukloniti plak sa nepristupačnih površina zuba, i oko 40% plaka ostaje uglavnom na aproksimalnim površinama mlečnih molara. Međutim, razvoj karijesne lezije u KRK, započinje najčešće neposredno po nicanju maksilarnih inciziva, akumulacijom dentalnog plaka uz marginalni rub gingive labijalne ili palatinalne površine zuba [17,18], a ova mesta su pristupačna za mehaničko uklanjanje plaka, zato kvalitetno pranje zuba započeto najkasnije u prvoj godini života predstavlja veoma važan aspekt u prevenciji KRK.

Pored dentalnog plaka [17], dosadašnja istraživanja su uključivala i niz drugih faktora koji doprinose razvoju karijesa [24,30,35], uključujući i nivo mutans streptokoka (MS) [9,13,15,36,37]. Mutans streptokoke, koje uključuju *Streptococcus mutans* i *Streptococcus sobrinus*, smatraju se primarnim faktorom u nastanku karijesa. Visok nivo mutans streptokoka u pljuvački doprinosi prisutnosti kariogenih bakterija u zubnom plaku. U nekoliko studija preseka je ustanovljeno da su mutans streptokoke faktor rizika za pojavu KRK (18,21). Analizom broja kolonija mutans streptokoka u pljuvački (cfu/ml) ustanovili smo da značajno ($p < 0,01$) veći broj dece sa KRK (79,4%) ima visok nivo mutans streptokoka u odnosu na decu bez karijesa (43,1%). Poznato je da deca sa karijesom imaju visok nivo *S. mutans* u usnoj duplji [6,12], sa čime su u skladu i naši rezultati.

Analiza odnosa između broja mutans streptokoka u pljuvački (cfu/ml) i navika u održavanju oralne higijene, kao i prisutnog vidljivog plaka na zubima je pokazala da u grupi dece sa KRK, visok broj MS (≥ 105) ima 71,9% dece od 86,9% dece koja su započela pranje zuba u uzrastu starijem od 13 meseci, 76,2% dece od 89,4% dece koja peru zube najčešće samo jednom dnevno, 60,0% dece od 78,1% dece koja peru zube najduže 1 minut, 78,8% dece od 91,9% dece koja nemaju naviku da peru zube posle slatkog obroka, 35,0% dece od 41,9% dece koja ne peru zube uz pomoć roditelja, 78,2% dece od 83,2% dece kod je utvrđeno prisustvo plaka na zubima, ali i kod 68,8% dece od 86,3% dece za koju su roditelji izjavili da koriste pastu za zube sa fluorom (Tabela 3). U grupi dece sa zdravim zubima visok broj mutans streptokoka (≥ 105) je utvrđen kod 31,9% dece od 70,6% dece koja su započela pranje zuba u uzrastu starijem od 13 meseci, 31,2% dece od 39,4% dece koja najčešće jednom dnevno pere zube, 18,1% dece od 40,0% dece koja peru zube najduže u trajanju od 1 minuta, 30,0% dece od 45,0% dece koja nemaju naviku da peru zube posle slatkog obroka, 15,7%

dece od 26,3% dece koja ne peru zube uz pomoć roditelja, 31,2% dece od 35,0% dece kod je utvrđeno prisustvo plaka na zubima, ali i kod 41,3% dece za koju su roditelji izjavili da koriste pastu za zube sa fluorom (96,3%) (Tabela 4). Dobijeni rezultati istraživanja su uglavnom u skladu sa drugim studijama, ali treba uzeti u obzir da su navike u oralnoj higijeni i kvalitet oralne higijene prikazan kroz prisustvo vidljivog plaka na zubima, u ovom radu upoređivani između grupe dece sa KRK i grupe dece bez karijesa, kako bi se uporedile sa brojem mutans streptokoka u pljuvački ispitivanih grupa. Obzirom da su druga istraživanja [8,11,26,30,35,37,38,39] fokusirana na istraživanje nivoa mutans streptokoka u pljuvački ili dentalnom biofilmu u odnosu na oralnu higijenu u kombinaciji sa drugim faktorima rizika za pojavu karijesa, teško je porediti dobijene rezultate istraživanja. Ovom studijom je utvrđeno da faktori koji pokazuju značajnu povezanost ($p < 0,01$) sa visokim brojem mutans streptokoka i u grupi sa KRK i u grupi bez karijesa su prisutnost plaka na zubima, pranje zuba nakon slatkog obroka i frekvencija pranja zuba. Dok je uzrast u kome je započeto pranje zuba i visok broj mutans streptokoka bio značajno povezan ($p < 0,05$) u grupi sa KRK, a pranje zuba uz nadzor roditelja i visoki broj mutans streptokoka u grupi bez karijesa ($p < 0,05$). Multivarijatna analiza je pokazala da je visok broj mutans streptokoka snažno povezan sa prisustvom dentalnog plaka na zubima kako u dece sa KRK (OR = 195,3; Tabela 4), tako i u dece bez karijesa (OR=37,28; Tabela 5). Deca sa KRK koja imaju vidljivi plak na zubima imaju 62,5 % veću verovatnoću da imaju visok broj mutans streptokoka u pljuvački u odnosu na decu bez vidljivog plaka na zubima, dok kod dece bez karijesa ta verovatnoća iznosi 2,63% u odnosu na decu bez vidljivog plaka na zubima. Interesantno je napomenuti da je u grupi sa KRK, visok broj mutans streptokoka značajno povezan sa započetim pranjem zuba u starijem uzrastu, a u grupi dece bez karijesa sa pranjem zuba bez nadzora roditelja (Tabela 5 i 6).

Sveukupno nalazi ovih istraživanja su slični nalazima drugih autora. Tako su među mnogim studijama viši nivoi mutans streptokoka [11,15,38] i loša oralna higijena [26,38,40,41] identifikovani kao faktori povezani sa karijesom ranog detinjstva. Iako je ova studija fokusirana na neke aspekte oralne higijene i njen uticaj na nivo mutans streptokoka u pljuvački dece sa KRK i dece sa zdravim zubima, ona ukazuje na moguću uticaju oralne higijene na nivo mutans streptokoka u pljuvački kao faktora koji doprinese pojavi karijesa zuba u ranom djetinjstvu.

I pored toga što je za višezročnu bolest kakva je KRK teško naći jedan jasan pokazatelj, koji će biti dobar u prepoznavanju visoko rizične dece, broj mutans streptokoka (*S. mutans* i *S. sobrinus*) se pokazao korisnim u dece ranog uzrasta [11]. Step oralne kolonizacije mutans streptokoka u pljuvački može da ukaže na prisustvo infekcije koja uslovljava pojavu karijesa. Iako je ova studija fokusirana na neke aspekte oralne higijene i njen uticaj na nivo mutans streptokoka u pljuvački dece sa KRK i dece sa zdravim zubima, ona pruža saznanja o njenom mogućem uticaju na nivo MS u pljuvački kao faktoru koji doprinosi pojavi karijesa zuba u ranom djetinjstvu. Očigledno je da u prevenciji KRK treba delovati na sve faktore rizika za pojavu karijesa i da treba imati u vidu da kao što više različitih rizičnih faktora može istovremeno uticati na pojavu karijesa, tako i jedan faktor može istovremeno uticati na više

faktora koji doprinose pojavi i progsiji oboljenja. Kod dece će se najvjerojatnije razvijati karijes ako imaju visok nivo mutans streptokoka, ako se to ne kompenzira drugim faktorima, kao što su dobra oralna higijena i nekariogena ishrana. Ishrana i oralna higijena mogu biti u međusobnoj interakciji [30], tako da kvalitetne navike u oralnoj higijeni mogu doprineti održavanju karijesne ravnoteže, kontrolom plaka u uslovima kariogene ishrane. Strategije u proceni rizika koje se najviše primenjuju u kliničkoj praksi obuhvataju one koje se lako izvode, koje su jeftine, ne zahtevaju posebnu opremu i obezbeđuju pouzdane rezultate. U indikatore karijesa rizika koji ispunjavaju ove kriterijume spadaju i vidljivi plak i skrining testovi za mutans streptokoke..

procenat dece sa KRD ima lošu oralnu higijenu i visok broj mutans streptokoka. Deca sa lošim navika u održavanju oralne higijene i prisutnim vidljivim plakom na zubima imaju veću verovatnoću da imaju veći broj MS u pljuvački u odnosu na decu sa dobrom oralnom higijenom. Nije utvrđena značajna razlika u broju MS u pljuvački u odnosu na učestalosti korišćenja paste za zube sa fluorom i vremena trajanja pranja zuba. Rezultati istraživanja potvrđuju da podizanje nivoa znanja i svesti roditelja o štetnim posledicama koje uz nepravilne navike u ishrani može imati i loša oralna higijena po zdravlje zuba njihove dece predstavlja osnovnu strategiju u prevenciji karijesa u ranom uzrastu.

ZAKLJUČAK

Vidljivi plaka na zubima i frekvencija pranja zuba su bili značajno povezani sa brojem MS u pljuvački. Najveći

LITERATURA

1. Drury TF, Horowitz AM, Ismail AI, Maertens MP, Rozier RG5 Selwitz RH. Diagnosing and reporting early childhood caries for research purposes. *J Public Health Dent.* 1999; 59: 192-197.
2. American Academy on Pediatric Dentistry; American Academy of Pediatrics. Policy on Early Childhood Caries (ECC): Classifications, Consequences, and Preventive Strategies. *Pediatr Dent.* 2008-2009;30:40-43.
3. Reisine S, Douglass JM. Psychosocial and behavioral issues in early childhood caries. *Comm Dent Oral Epidem.* 1998;26:32-44.
4. Featherstone JDB. The continuum of dental caries - evidence for adynamic disease process. *J Dent Res.* 2004; 83:39-42.
5. van Houte J. Role of micro-organisms in caries etiology. *J Dent Res.* 1994;73:672-681.
6. Grindejord, M.D, Dahllöf G, Wikner S, Hojer B, Modéer T. Prevalence of mutans streptococci in 1-year-old children. *Oral Microb. Immunol.* 1991;6: 280-283.
7. Parisotto TM, Steiner-Oliveira C, Silva CM, Rodrigues LK, Nobre-dos-Santos M. Early childhood caries and mutans streptococci: a systematic review. *Oral Health Prev Dent.* 2010;8:59-70.
8. Law V, Seow WK, Townsend G. Factors influencing oral colonization of mutans streptococci in young children. *Aust Dent J.* 2007;52(2):93-100; quiz 159.
9. Ge Y, Caufield PW, Fisch GS, Li Y. Streptococcus mutans and Streptococcus sanguinis colonization correlated with caries experience in children. *Caries Res.* 2008;42:444-448
10. Berkowitz RJ. Maternal salivary levels of Streptococcus mutans and primary oral infection of infants. *Arch Oral Biol.* 1981;26:147-149.
11. Mattos-Graner RO, Correa MS, Latorre MR, Peres RC, Mayer MP. Mutans streptococci oral colonization in 12-30-month-old Brazilian children over a one-year follow-up period. *J Public Health Dent.* 2001;61:161-167.
12. Fujiwara, T, Sasada, E, Mima, N, Ooshima, T. Caries prevalence and salivary mutans streptococci in 0-2-year-old children of Japan. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 1991;19:151-154.
13. Berkowitz RJ. Mutans streptococci: aquisition and transmission. *Pediatr Dent* 2006; 28:106-109.
14. Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv. Dent. Res.* 1994;8:263-271.
15. Ramos-Gomez FJ, Weintraub JA, Gansky SA, Hoover CI, Featherstone JD. Bacterial, behavioral and environmental factors associated with early childhood caries. *J Clin Pediatr Dent.* 2002;26(2):165-73.
16. Cvetković A, Vulović M, Ivanović M. Correlation between dental health status and environmental factors: nutrition, oral hygiene and saliva in children. *Serb Dent J* 2006;53:217-228.
17. Alaluusua S, Malmivirta R. Early plaque accumulation - a sign for caries risk in young children. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1994 ;22:273-286.
18. Uribe S. Early childhood caries--risk factors. *Evid Based Dent.* 2009;10(2):37-38.
19. Leroy R, Bogaerts K, Martens L, Declerck D. Risk factors for caries incidence in a cohort of Flemish preschool children. *Clin Oral Investig.* 2012 Jun;16(3):805-812.
20. Kalsbeek H, Verrips G.H. Consumption of sweet snacks and caries experience of primary school children. *Community Dent. Health* 1994; 28: 477-483.

21. Watson MR, Horowitz AM, Garcia I, Canto MT. Caries conditions among 2-5-year-old immigrant Latino children related to parents' oral health knowledge, opinions and practices. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1999;27:8-15
22. Adair PM, Pine CM, Burnside G, Nicoll AD, Gillett A, Anwar S, et al. Familial and cultural perceptions and beliefs of oral hygiene and dietary practices among ethnically and socio-economically diverse groups. *Community Dent Health.* 2004;21:102-111.
23. Santos AP, Soviero VM. Caries prevalence and risk factors among children aged 0 to 36 months. *Pesqui Odontol Bras.* 2002;16:203-208.
24. Jose B, King NM. Early childhood caries lesions in preschool children in Kerala, India. *Pediatr Dent.* 2003;25:594-600.
25. Chan SC, Tsai JS, King NM. Feeding and oral hygiene habits of preschool children in Hong Kong and their caregivers' dental knowledge and attitudes. *Int J Paediatr Dent.* 2002;12:322-331.
26. Habibian M, Beighton D, Stevenson R, Lawson M, Roberts G. Relationships between dietary behaviours, oral hygiene and mutans streptococci in dental plaque of a group of infants in southern England. *Arch Oral Biol.* 2002;47:491-498.
27. Peres MA, de Oliveira Latorre Mdo R, Sheiham A, Peres KG, Barros FC, Hernandez PG, Maas AM, Romano AR, Victora CG. Social and biological early life influences on severity of dental caries in children aged 6 years. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2005; 33:53-63.
28. Roeters F, van der Hoeven JS, Burgersdijk RCW, Schaecken MJM. Lactobacilli, mutans streptococci and dental caries: a longitudinal study in 2-year-old children up to the age of 5 years. *Caries Res.* 1995; 29: 272-279.
29. World Health Organisation, 1987. *Oral Health Surveys: Basic Methods*, 3rd Edition. WHO, Geneva.
30. Harris R, Nicoll AD, Adair PM, Pine CM. Risk factors for dental caries in young children: a systematic review of the literature. *Community Dent Health.* 2004; 21:71-85.
31. Dini EL, Holt RD, Bedi R. Caries and its association with infant feeding and oral health-related behaviours in 3-4-year-old Brazilian children. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2000;28:241-248.
32. King NM, Wu II, Tsai JS. Caries prevalence and distribution, and oral health habits of zero- to four-year-old children in Macau, China. *J Dent Child.* 2003; 70:243-249.
33. Douglass JM, Tinanoff N, Tang JM, Altman DS. Dental caries patterns and oral health behaviors in Arizona infants and toddlers. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2001; 29:14-22.
34. Wendt LK, Hallonsten AL, Koch G, Birkhed P. Analysis of caries related factors in infants and toddlers living in Sweden. *Acta Odontol Scand* 1996; 54: 131-137.
35. Law V, Seow WK. A longitudinal controlled study of factors associated with mutans streptococci infection and caries lesion initiation in children 21 to 72 months old. *Pediatr Dent* 2006;28:58-65.
36. Thenisch NL, Bachmann LM, Imfeld T, Minder T, Steurer J. Are mutans streptococci detected in preschool children a reliable predictive factor for dental caries risk? A systematic review. *Caries Res* 2006;40:366-374.
37. Milgrom P, Riedy CA, Weinstein P, Tanner AC, Manibusan L, Bruss J. Dental caries and its relationship to bacterial infection, hypoplasia, diet, and oral hygiene in 6- to 36- month-old children. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000;28:295-296.
38. Warren JJ, Weber-Gasparoni K, Marshall TA, Drake DR, Dehkordi-Vakil F, Kolker JL, Dawson DV. Factors associated with caries experience in 1-year-old children. *J Public Health Dent* 2008;68:70-75.
39. Olmez S, Uzamiş M, Erdem G. Association between early childhood caries and clinical, microbiological, oral hygiene and dietary variables in rural Turkish children. *Turk J Pediatr.* 2003 Jul-Sep;45(3):231-236.
40. Grindefjord M, Dahllöf G, Modéer T. Caries development in children from 2.5 to 3.5 years of age: a longitudinal study. *Caries Res* 1995;29:449-454.
41. Zhou Y, Lin HC, Lo ECM, Wong MCM. Risk indicators for early childhood caries in 2-year-old children in southern China. *Aust Dent J* 2011;56:33-39.

ENGLISH

SALIVARY LEVELS OF MUTANS STREPTOCOCCI IN COMPARED WITH ORAL HYGIENE IN CHILDREN WITH ECC AND WITHOUT CARIES

Cvetković A.¹, Mitić A.², Mitić T.¹, Stošović Kalezić I.¹, Stevanović M.¹

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

²Private Practice Tia Dentico, Belgrade.

SUMMARY

The aim of this study is to analyze the number of mutans streptococci in saliva in compared with oral hygiene in children with ECC and without caries. Material and methods: The study sample included 160 children with ECC (children with ECC group and dmft=4,74±1,82; dmfs=7,11±2,44) average age 3,52±0,48 (mean ±SD) and 160 caries free children (caries free children group and dmft=0) average age 3,46±0,50 (mean ±SD), equal representations of gender in both examined groups. Status of teeth is determined

by dental examination (measured by dmft and dmfs index) and by presence of visible plaque without a disclosing solution method. Oral hygiene habits were questioned using the survey method. Determination of colony counts mutans streptococci in saliva were determined by using CRT® bacteria test (Ivoclar Vivadent AG, Liechtenstein). In comparison with caries free children, significantly higher percentage of children with ECC are without regular formed habits in oral hygiene maintenance and have presence of visible dental plaque and higher level of mutans streptococci ($\geq 10^5$ cfu/ml) in saliva. Within the group consists of children with ECC, age when tooth brushing have started, tooth brushing frequency, tooth brushing after sweet meal consumption as well as presence of visible dental plaque were highly correlated with higher number of mutans streptococci in saliva (Odds Ratio - OR) from 3,59; 13,94; 72,00 and 195,3 respectively). Statisticly significant difference in number of mutans streptococci in saliva in respect with frequency of consuming tooth paste with fluor were not occured as well as duration of teeth brushing with both examined groups. Higher number of mutans streptococci colonies in saliva is significantly correlated with presented visible dental plaque and with tooth brushing frequency at most once in a day with both examined group.

Keywords: ECC, oral hygiene, mutans streptococci, saliva

KAROTIDNA ATEROSKLEROZA U PREDIKCIJI INFARKTA SUBKORTIKALNE LOKALIZACIJE

AUTORI

Mitrović V.¹, Biševac B.¹

¹ Medicinski fakultet Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Cilj ovog rada bio je da utvrdi udruženost ekstrakranijalne karotidne ateroskleroze u odnosu na stranu infarkta mozga subkortikalne lokalizacije. Rad je prospektivna studija i sproveden je na grupi od 40 bolesnika. Kriterijumi za uključivanje u istraživanje je bila dijagnoza cerebrovaskularnog infarkta postavljena na osnovu kliničkog i neurološkog pregleda, te jasno potvrđena kompjuterizovanom tomografijom (CT) postojanjem infarkta mozga u subkortikalnom delu leve ili desne velikomoždane hemisfere. Podaci o ekstrakranijalnoj aterosklerotskoj karotidnoj bolesti dobijani su ultrasonografskim pregledom. Najvažniji element ultrazvučnog pregleda karotidnih arterija bio je stepenovanje stenoza i procena zadebljanja kompleksa intime i medije (IMT). Identifikovani su faktori rizika značajni za nastanak i razvoj ateroskleroze, a tome i razvoj ishemijske bolesti mozga. Na osnovu analize dobijenih rezultata infarkti mozga subkortikalne lokalizacije su češći na strani karotidne ateroskleroze bilo u formi ateromatoze unutrašnje karotidne arterije ili intimo medijalnog zadebljanja zajedničke karotidne arterije, posebno kada su udruženi sa dominantnim faktorima rizika za aterogenezu.

ključne reči: karotidna ateroskleroza, infarkt mozga.

UVOD

Pod karotidnom ateroskleroznom bolešću podrazumevaju se aterosklerozne promene zidova karotidnih arterija koje dovode do hemodinamskih poremećaja i (ili) predstavljaju potencijalni izvor embolusa u odgovarajućem irigacionom području [1]. Morfološke promene na krvnim sudovima intra i ekstrakranijalno mogu se kombinovati i javljati istovremeno, pa teritorije distalne vaskularizacije postaju posebno osetljive na pojavu subokluzivnih promena proksimalnih arterija [2]. Lokalni protok krvi u oblasti pojedinih grupa perforantnih arterija može biti kompromitovan u toku određenih sistemskih poremećaja, zatim oboljenja matične arterije (od koje polaze perforantne grane) ili oboljenja samih perforantnih arterija [3]. S obzirom da se preventivnim merama kao što su: regulacija krvnog pritiska, poremećaja metabolizma glukoze i lipida, hirurške i endovaskularne intervencije u cilju uklanjanja značajnih ateromatoznih promena, može postići značajna redukcija pojave vaskularnih bolesti, neophodno je sprovođenje kontrolnih pregleda sa ciljem da se pronađu bolesnici sa povišenim rizikom [4]. Razlog za ovakvu pažnju leži u saznanju da je moždani udar, treći uzrok smrti u savremenom svetu (posle kardiovaskularnih i malignih oboljenja), a predstavlja drugi uzrok invaliditeta posle traumatskih povreda [5].

CILJ RADA

Proceniti udruženost ekstrakranijalne karotidne ateroskleroze u odnosu na stranu infarkta mozga subkortikalne lokalizacije.

MATERIJAL I METODE

Rad je prospektivna studija i sproveden je na grupi od 40 bolesnika. Kriterijumi za uključivanje u istraživanje je bila dijagnoza cerebrovaskularnog infarkta postavljena na osnovu kliničkog i neurološkog pregleda, te jasno potvrđena kompjuterizovanom tomografijom (CT) postojanjem infarkta mozga u subkortikalnom delu leve ili desne velikomoždane hemisfere. Pacijenti su na osnovu strane infarkta podeljeni u dve grupe.

Prvu grupu, činilo je 21 sa infarktoma leve strane mozga, a u drugoj grupi 19 pacijenata sa infarktoma desne strane mozga.

Subkortikalni infarkt je definisana na granici irigacije medularnih grana srednje moždane arterije, lentikulostrijatnih penetrantnih arterija istog arterijskog stabla što anatomske odgovara coroni radiati i delovima bazalnih ganglija.

Iz studije su isključeni pacijenti sa sumnjom na kardioembolizam.

Podaci o ekstrakranijalnoj aterosklerotskoj karotidnoj bolesti dobijani su ultrasonografskim pregledom na

komercijalno aparatu (GE - Logiq, P5 Premium U.S.A.) sondama od 7-9 i 9-14 MHz.

Najvažniji element ultrazvučnog pregleda karotidnih arterija bio je stepenovanje stenoza i procena zadebljanja kompleksa intime i medije (engl. Intima-media thickness - IMT).

Kao kriterijum za procenu stepena karotidne stenozе korišćena je formula iz softvera aparata: $100 \times (A-B) / A$, pri čemu je A površina poprečnog preseka arterije na mestu najveće stenozе, a B površina poprečnog preseka slobodnog lumena arterije na mestu najveće stenozе. Merenje intimomedijalnog zadebljanja (eng. je vršeno na kraju diastole u segmentima obe zajedničke karotidne arterije u kojima u dužini od 2,5 cm. nama plakova.

Postojanje faktora rizika u ispitanoj grupi dobijali smo anamnestički, a vrednosti nekih od njih na osnovu kliničkih i laboratorijskih ispitivanja. Istraživanjem smo obuhvatili faktore rizika čiji je udeo u nastanku ateroskleroze definitivno potvrđen.

REZULTATI

Istraživanjem je uključeno ukupno 40 konsekutivnih bolesnika (15 ženskog pola, starosti od 58 do 84 godina i 25 muškog pola, starosti od 56 do 83 godina). Najmlađi bolesnik imao je 56 a najstariji 84 godina. Prosečna starost bolesnika iznosila je $68,77 \pm 7,61$ godina. (Tabela 1. i Tabela 2)

Tabela 1. Polna struktura bolesnika sa infarktom mozga

Pol	N	%
Muski	25	62.5
Ženski	15	37.5
Ukupno	40	100.0

Tabela 2. Starosna struktura bolesnika sa infarktom mozga

Starost	N	Min	Maks	Mean	SD
	40	56.00	84.00	68.77	7.61

Subkortikalni infarkt u irigacionoj oblasti karotidnog sistema sa leve strane viđeni su kod 21 (52,5%) bolesnika, dok u oblasti karotidnog sistema sa desne strane kod 19 (47,5%) ispitanika. (Tabela 3)

Tabela 3. Bolesnici prema strani infarkta mozga

Infarkta mozga	N	%
Leva hemisfera	21	52.5
Desna hemisfera	19	47.5
Svaga	40	100.0

Ultrazvučnim pregledom karotidne arterije u grupi bolesnika sa subkortikalnim infarktom u levoj hemisferi okluziju unutrašnje karotidne arterije je imalo 2 (9,5%), bolesnika, stenozu od (70 - 99%) 3 (14,6%), stenozu od (50 - 69%) 6 (28,5%), stenozu manju od 50% 9 (42,8%), dok je uredan nalaz imao 1 (4,7%) bolesnik. Ultrazvučnim pregledom iste gupe karotidne arterije sa desne strane okluzija i visokostepena stenozа nije bila prisutna. Stenozu od 50 - 60% je imalo 2 (9,5%) bolesnika, kod 3 (14,5%) bolesnika nalaz je bio uredan.

Patološku vrednost intimo medijalnog zadebljanja zajedničke karotidne arterije kao marker za aterosk-

lerozu imalo je 14 (66,7%), dok sa kontralateralne strane nešto manje 11 (57,8%) bolesnika u istoj grupi. (Tabela 4)

Ultrazvučnim pregledom karotidnih arterija kod bolesnika sa subkortikalnim infarktom u desnoj hemisferi pokazuje da intimo medijalno zadebljanje zajedničke karotidne arterije i ateromatozne promene na unutrašnjoj arteriji ipsilateralno i kontralateralno od infarktne lezije mozga su skoro jednaki sa grupom bolesnika koja je imala infarkt mozga u hemisferi sa leve strane. Statističkom analizom ekvivalentnih parova nije dobijena značajna razlika u stepenu karotidne stenozе leve i desne arterije ($Z = 1,158$; $p = 0,247$).

Analizom tabele 5 dobili smo sledeće rezultate 31 bolesnik (77,5%) imao je arterijsku hipertenziju, zatim slede hipertrofija levog ventrikula 21 (52,5%), hiperholesterolemiju 18 (45,0%), šećernu bolest 16 (40,0%) i nešto manje 13 (32,5%) bolesnika imalo je naviku pušenja cigareta. (Tabela 5)

DISKUSIJA

Ateroskleroza je hronična fibroproliferativna i imunoinflamatorna bolest sa postepenim razvojem plaka (asimetrično fokalno zadebljanje intime) i akutnim kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim komplikacijama.

Naši rezultati ukazuju na značajnu ulogu ateroskleroze i povećane vrednost intimo medijalnog zadebljanja unutrašnje i zajedničke karotidne arterije kao marker za ateroskleroza u predikciji istostranog subkortikalnog infarkta mozga.

Analizirajući promene na karotidnim arterijama leve i desne strane vidi se nešto veća zastupljenost ateroskleroze na karotidnom sistemu sa leve strane. Zanimljivo je ispitivanje Brott i saradnika da su promene u levoj zajedničkoj arteriji, u nivou odstupа, udružene sa postojanjem promena i u preostalom segmentima levog karotidnog sistema i na krvnim sudovima srca što nije primećeno kod brahiocefaličnog stabla [6]. Navedena istraživanja nedvosmisleno ukazuju da aterosklerotičke promene na karotidnim arterijama sa leve strane imaju prediktivan značaj u prevalenciji koronarne bolesti.

Gnasso, u svom radu, Wall Shear Stress, objavljenom u "Circulation" je saopštio, da karotidne arterije kao često sedište aterosklerotičnih lezija, pokazuje jedan začuđujući aspekt asimetrije lezija između leve i desne strane, uprkos tome, što su oba područja izložena identičnim faktorima rizika kao što su hiperlipidemija, hipertenzija, diabetes mellitus i pušenje [7]. On je pretpostavio da ulogu u određivanju lokalizacije aterosklerotičnih lezija igraju lokalni faktori, kao i geometrija karotidnih arterija koja utiče na način protoka krvi. To bi moglo da pruži moguće objašnjenje u našem istraživanju za postojanje asimetrije aterosklerotskih lezija između leve i desne strane.

Veza između stepena stenozе karotidne arterije i simptomatologije nije tako jasna i nedvosmislena kako bi se to moglo očekivati. Prospektivne studije Rothwella i saradnika govore o visokom riziku za nastanak ipsilateralnog moždanog udara unutar prvih 90 dana, posebno u prvom mesecu nakon TIA-a, zato hitna evaluacija i lečenje karotidne stenozе mogu smanjiti rizik i do 80% (8). Ateroskleroza nije samo bolest već i proces, koji napreduje različitom dinamikom tokom čitavog života, a kada

Tabela 4. Distribucija bolesnika po stepenu karotidne stenozе i zadebljanja kompleksa intimo - medije u odnosu na stranu infarkta mozga

Subkortikalni IM	Stenoza ACI	Levo	%	Desno	%
L. hemisfera N=21 (52,5%)	Okluzija	2	9,5	0	-
	Stenoza 70 - 99%	3	14,5	0	-
	Stenoza 50 - 69%	6	28,5	1	4,7
	Stenoza < 50 %	9	42,8	17	80,8
	Uredan nalaz	1	4,7	3	14,5
	Svega	21	100,0	21	100,0
D. hemisfera N=19 (47,5%)	↑IMT	14	66,7	11	57,8
	Okluzija	0	-	1	5,3
	Stenoza 70-99%	1	5,3	3	15,7
	Stenoza 50 -69%	2	10,4	5	26,3
	Stenoza < 50 %	13	68,6	8	42,3
	Uredan nalaz	3	15,7	2	10,4
Svega	19	100,0	19	100,0	
↑IMT	9	47,3	11	57,8	

Subkortikalni IM = subkortikalni infarkt mozga; L. hemisfera = leva hemisfera; D. hemisfera = desna hemisfera; ↑IMT = zadebljanje kompleksa intime i medije (engl. Intima-media thickness - IMT)

Vilkoksonovim testom ekvivalentnih parova nije dobijena statistički značajna razlika u stepenu karotidne stenozе levo i desno (Z = 1,158; p = 0,247).

Tabela 5. Zastupljenost faktora rizika kod bolesnika sa infarktom mozga

Faktori rizika	Da		Ne		Svaga	
	N	%	N	%	N	%
HTA	31	77,5	9	22,5	40	100,0
DM	16	40,0	24	60,0	40	100,0
Hiperholesterolemija	18	45,0	22	55,0	40	100,0
HLV	21	52,5	19	47,5	40	100,0
Navika pušenja cigareta	13	32,5	21	52,5	40	100,0

se govori o aterosklerozi moždanih arterija, misli se da počinje na ekstrakranijalnim krvnim sudovima u trećoj deceniji života sa postupnim širenjem intrakranijalno i prati koronarnu ateroskleroza za jednu deceniju [6]. Etiologija i patogeneza ateroskleroze moždanih arterija, kao i ateroskleroze uopšte nije još bliže definisana, ali kod osoba sa aterosklerozom postoji jedan broj uslova i navika, nasleđenih i stečenih, koji su kod njih mnogo češći nego u opštoj populaciju [9]. Ti uslovi i navike označeni su kao faktori rizika od ateroskleroze. Među brojnim faktorima rizika od ateroskleroze moždanih arterija najznačajniji su: arterijska hipertenzija, hiperholesterolemija, šećerna bolest i pušenje cigareta. Analizom naših rezultata vidi se da je hipertenzija bila veoma zastupljena kod bolesnika sa infarktom mozga, zatim slede hipertrofija levog ventrikula, hiperholesterolemiju, šećerna bolest (DM) i nešto manje bolesnika imalo je naviku pušenja cigareta.

Danas je poznato da arterijska hipertenzija predstavlja najvažniji faktor rizika za sve podtipove moždanog udara i moždanog krvarenja, te da njeno postojanje povećava verovatnoću nastanka moždanog udara za pet puta prema Fremingemskoj studiji [10]. Kao dva osnovna faktora u nastanku moždanog udara, hipertenzija i

ateroskleroza, međusobno se potpomažu: hipertenzivna bolest ubrzava proces ateroskleroze, a sama ateroskleroza ima vidnu ulogu u patogenezi hipertenzivne bolesti [11].

Međusobnom korelacijom svih faktora rizika, pojedinačno, a potom udruženih dva ili više, dobijeni su konzistentni podaci u smislu da sa prisutnošću više faktora rizika raste i rizik za infarkt mozga. Ovo se posebno odnosi na udruženost arterijske hipertenzije, hiperholesterolemije i šećerne bolesti, gde je utvrđeno da su ova tri faktora rizika skoro dominantno prisutna.

ZAKLJUČAK

Na osnovu analize dobijenih rezultata infarkti mozga subkortikalne lokalizacije su češći na strani izraženije karotidne ateroskleroze u formi ateromatoze unutrašnje karotidne arterije i (ili) intimo medijalnog zadebljanja zajedničke karotidne arterije, posebno kada su udruženi sa dominantnim faktorima rizika za aterogenezu.

LITERATURA

1. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Vodič za dijagnostikovanje i lečenje obolenja karotidnih arterija. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Beograd: AZUS; 2011.
2. Yamauchi H, Koudoh T, Sugimoto K, et al. Pattern of collateral type of infarcts, an hemodynamic impairment in carotid artery occlusion. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004; 76:1697-1701.

3. Lee PH, Bang OY, Oh SH, et al. Subcortical white matter infarcts: comparison of superficial perforating artery and internal border-zone infarcts using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2003;34(11):2630-2635.
4. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaides A, Fernandes E, Fernandes J et al. ESVS guidelines. Invasive Treatment for Carotid Stenosis: Indications, Techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:1-19.
5. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population based studies of incidence, prevalence and case-fatality in the late 20th century. *Lancet N*
6. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL et al. Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease. *Stroke* 2011;42:420-63.
7. Gnasso et al., Wall Shear Stress and Intima Media Thickness. *Circulation* 1996; 94: 1996 3257 -3262
8. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432-42
9. Sridharan SE, Unnikrishnan JP, Sukumaran S, Sylaja PN, Dinesh S, Sarma S, et al. Incidence, types, risk factors, and outcome of stroke in a developing country: the Trivandrum stroke registry. *Stroke* 2009;40:1212-8.
10. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, et al. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2009;40:1032-7.
11. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:227-276.

ENGLISH

CAROTID ATHEROSCLEROSIS AS PREDICTION OF SUBCORTICAL LOCALIZATION STROKE

Mitrović V.¹, Biševac B.¹

¹Medical faculty University of Pristina

SUMMARY

The aim of this work was to determine combination of extracranial carotid atherosclerosis compared to the side of stroke of subcortical localization. The work itself is a prospective study and is conducted in a group of 40 patients. Parametres for this research were cerebrovascular insult diagnosis made upon clinical and neurological findings which were confirmed by CT recording where you could see the existance of stroke in subcortical part of either left or right hemisphere of brain. Data about extracranial atherosclerotic carotid disease were received from ultrasonography. The most important element of ultrasonography of carotid arteries was graduation of stenosis and estimation of IMT thickness. Risk factors important for occurrence and development of atherosclerosis as well as development of ischemic brain disease were identified in this study. Based on the results, we can conclude that strokes of subcortical localization are more common on the side of carotid atherosclerosis either in the form of atheromatosis of inner carotid artery or IMT thickness especially when they are combined with dominant risk factors for atherogenesis.

Keywords: carotid atherosclerosis, stroke

ANALIZA PROGNOŠTIČKOG KAPACITETA GOLD KRITERIJUMA ZA PROCENU STADIJUMA TEŽINE HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

AUTORI

Mitić R. N.¹, Popović Lj.¹

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

SAŽETAK

Preporuka GOLD je da definitivna dijagnoza HOBP ne može biti postavljena bez testova plućne funkcije (spirometrije): forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV1) i odnosa (FEV1/FVC). I pored nesumnjive praktičnosti GOLD kriterijuma neophodno je finije definisanje donje granične vrednosti za predložene spirometrijske parametre. Cilj rada je bio da se utvrdi da li su testovi plućne funkcije predloženi od strane GOLD (FEV1 i odnos FEV1/FVC) dovoljni za preciznu dijagnostiku i za procenu stadijuma (uz klinički pregled i MRC upitnik) HOBP kao i da pokušamo da utvrdimo koji su dodatni spirometrijski parametri pogodni za potvrdu dijagnoze u sumnjivim situacijama. Studijom je obuhvaćena 101 osoba sa potvrđenom dijagnozom HOBP kod kojih su spirometrijom mereni FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF50%FVC i FEF75%FVC. U GOLD II stadijumu bolesti bilo je 61 (60,4%); GOLD III 31 (30,7%) i u GOLD IV bilo je 9 ispitanika (8,9%). Kod 11 ispitanika (10,9%) vrednosti odnosa FEV1/FVC bile su iznad 0,7. Od 61 ispitanika sa GOLD II stadijumom HOBP kod 10 (16,4%) ispitanika odnos FEV1/FVC je bio iznad 0,7. Jedan (3,2%) ispitanik sa GOLD III stadijumom je imao vrednosti odnosa FEV1/FVC iznad 0,7. Nije bilo slučaja sa normalnim vrednostima za FEF50%FVC i FEF75%FVC kod svih ispitanika. U situacijama kada imamo bilo kakvu nedoumicu u interpretaciji dva "zlatna" kriterijuma za HOBP od strane GOLD (FEV1 i odnos FEV1/FVC) obavezno treba razmotriti i dodatne parametre plućne funkcije. Naša preporuka je da to budu vrednosti protoka vazduha u malim disajnim putevima (FEF75%FVC i FEF50%FVC).

Ključne reči: GOLD kriterijumi, spirometrija, HOBP

UVOD

Hroničnu opstruktivnu bolest pluća (HOBP) karakteriše perzistentno ograničenje protoka vazduha u disajnim putevima koje nije u potpunosti reverzibilno. Ograničenje protoka vazduha je, uglavnom, progresivno i udruženo sa popravljivim hroničnim inflamatornim odgovorom u disajnim putevima i plućima na štetne čestice i gasove [1].

HOBP predstavlja jedan od najvećih problema javnog zdravlja današnjice i sve je izvesnije da će i u budućnosti kontinuirano rasti. U narednih 10-15 godina predviđa se da će HOBP postati četvrti ili peti vodeći uzrok smrti u svetu zbog povećane stope pušenja i demografskih promena u svetu [2,3].

Uprkos ovim saznanjima činjenica je da je HOBP zanemaren i nedovoljno dijagnostikovano. Čak 25-50% bolesnika, naročito u ranim stadijumima bolesti ostaje neprepoznato.

Globalna inicijativa za hroničnu opstruktivnu bolest pluća (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-GOLD) formirana je 1998. godine, a od 2001. godine GOLD program objavljuje izveštaj u obliku Globalne strategije za dijagnostikovanje, lečenje i pre-

venciju HOBP. Poslednji je objavljen 2013. godine. Smernice i preporuke u okviru Globalne strategije omogućuju da se sakupi veliki broj informacija, obezbedi jedinstven pristup u lečenju i predstavljaju referentni dokument za procenu lečenja, omogućavaju stručnu kontrolu i otkrivanje grešaka i predstavljaju osnovu za edukaciju [4].

Prema preporukama GOLD, o prisutnosti HOBP treba razmišljati kod osoba koje prijavljuju kašalj, iskašljavanje i dispnoju a koje su uz to i izložene faktorima rizika kao što su pušenje, izloženost aerorozagađenju na poslu ili okolini i pozitivan fizikalni nalaz lekara [5].

S obzirom da nijedan simptom ili znak ne može sa sigurnošću potvrditi ili isključiti dijagnozu HOBP preporuka je da definitivna dijagnoza HOBP ne može biti postavljena bez testova plućne funkcije -spirometrija [6].

Spirometrijsko ispitivanje nam omogućuje da dijagnostikujemo HOBP u ranim stadijumima čak i pre razvoja simptoma kao i da klasifikujemo težinu bolesti (stadijumi I do IV). Procena stepena opstrukcije protoku vazduha na osnovu određivanja forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV1), forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) kao i njihovog međusobnog odnosa (FEV1/FVC) omogućuje lekaru odgovarajuće zbrinjavanje obolelog,

evaluaciju primenjene terapije i praćenje razvoja bolesti. Međutim, u naoko jednostavnim preporukama kriju se i potencijalni rizici od njihove striktno primene.

Tumačenjem vrednostiodnosa FEV1/FVC i FEV1 (sa ili bez simptoma) kao mere stepena opstrukcije protoka vazduha prema GOLD standardima (tabela 4) postoji realna opasnost lažno pozitivne/ lažno negativnedijagnoze što kao posledicu može imati neadekvatno lečenje. Iz tog razloga sve je više predloga da se pored ova dva spirometrijska parametra uvedu i dodatni kojima bi se smanjio potencijalni rizik od greške. Različiti autori predlažu različite analize. Pri tome se mora voditi računa da dodatne analize budu prihvatljive (izvodljive) i u slabije opremljenim ambulancama.

CILJ RADA

Cilj rada je bio da se utvrdi da li su testovi plućne funkcije predloženi od strane GOLD (FEV1 i odnos FEV1/FVC) dovoljni za preciznu dijagnostiku (uz klinički pregled i MRC upitnik) HOBP kao i za procenu stadijuma bolesti.

Takođe nam je bila namera da pokušamo da utvrdimo koji su dodatni spirometrijski parametri pogodni za potvrdu dijagnoze u sumnjivim situacijama.

MATERIJAL I METODE

Studijom je obuhvaćena 101 osoba oba pola, starosti ≥ 53 godina sa pozitivnom anamnezom o pušenju u 63% slučajeva. Od ukupnog broja ispitanika 39% su bile žene. Kod svih je, u periodu pre našeg ispitivanja, utvrđena dijagnoza HOBP od strane lekara primarne i sekundarne zdravstvene zaštite. Zavisno od institucije u kojoj je postavljena dijagnoza, korišćene su sve raspoložive dijagnostičke informacije: ispitivanje modifikovanim MRC upitnikom za respiratorne simptome (modified british medical research council (mrc) questionnaire); klinički pregled; radiografsko ispitivanje pluća (prema postavljenim indikacijama); elektrokardiografsko ispitivanje; alergometrijsko testiranje na najčešće inhalatorne alergene; laboratorijsko ispitivanje krvi i funkcionalno ispitivanje respiratornog sistema.

Testiranje u našoj ustanovi je rađeno u vreme redovnih kontrolnih pregleda pacijenata ipod nadzorom iskusnog medicinskog radnika. Svi ispitanici su, u sedećem položaju, morali da urade najmanje tri prihvatljiva manevra forsiranog vitalnog kapaciteta. Nakon pune inhalacije ekspirijum je trajao dok se sav vazduh ne izduva uz pokušavanje da traje najmanje 6 sekundi. Korišćen je spirometar MIR Spirolab III Plaza Medical, Inc., Denver, USA.

Spirometrijom su određivani FEV1, FVC, FEV1/FVC, kao i forsirani ekspiratorni protoci na nivou 50% i 75% ostvarenog FVC (FEF50%FVC i FEF75%FVC). Vrednosti dobijenih parametra su izražene kao % od norme za FEV1, FEF50%FVC i FEF75%FVCi kao odnos FEV1/FVC. Kao predviđene normalne vrednosti ispitivanih parametara spirometrije korišćene su tablične vrednosti Američkog i Evropskog torakalnog respiratornog društva (American Thoracic and European Respiratory Societies-ATS/ERS) [7].

Studija je rađena u skladu sa Helsinškom deklaracijom i uz usmenu saglasnost ispitanika za korišćenje rezultata ispitivanja.

Podaci su predstavljeni u vidu tabela i dijagrama raspršivanja sa regresionom pravom. Za sve vrednosti predstavljene dijagramom izračunat je koeficijent korelacije (r) i nivo značajnosti korelacije (p). Statistička obrada rezultata je rađena u programu MedCalc® Version 12.5.0.

REZULTATI

Svi ispitanici oboleli od HOBP su svrstani u GOLD stadijume II, III i IV. Klasifikacija težine bolesti ispitanika je urađena prema izmerenim vrednostima FEV1 (tabela 4). Osobe koje su prema kriterijumima GOLD bile u I stadijumu bolesti (blaga) sa inicijalnim vrednostima FEV1 $\geq 80\%$ nismo uzeli u razmatranje s obzirom da su kriterijumi za GOLD I stadijum vrlo diskutabilni. Vrlo je teško prepoznati blagu HOBP, pogotovo kod starijih osoba pušača [8]. Tu grupaciju uglavnom i čine asimptomatske osobe koje se regrutuju iz populacije pušača skrinig sistematskim pregledima [9,10,11].

Od 101 ispitanika obolelih od HOBP u trenutku ispitivanja (na osnovu kriterijuma GOLD) u drugom stadijumu bolesti (srednje teška) bilo je 61 (60,4%); u trećem stadijumu (teška) 31 (30,7%) i u četvrtom stadijumu (vrlo teška) bilo je 9 ispitanika (8,9%) (grafikon 1).

Grafikon 1. Ispitanici (broj) prema GOLD kriterijumima za klasifikaciju težine HOBP

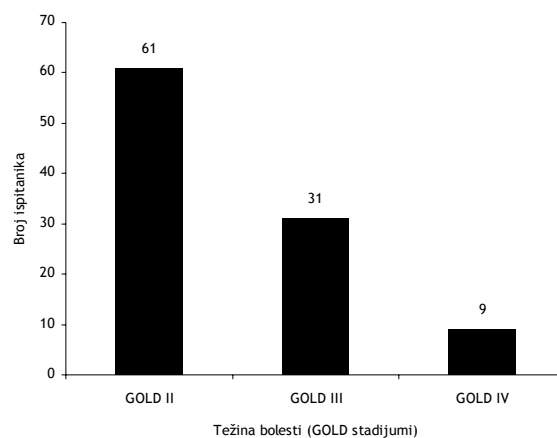
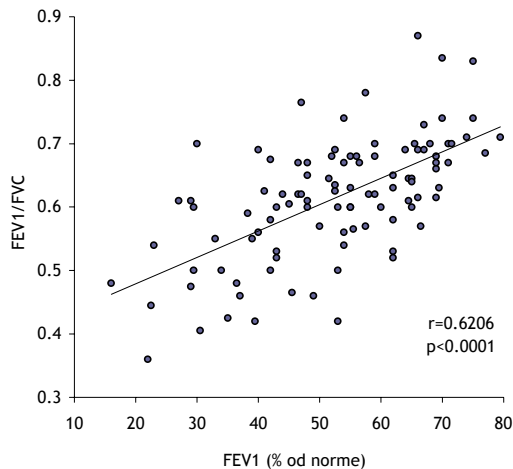


Tabela 1. Zbirni prikaz (broj i procenat) ostvarenih vrednosti odnosa FEV1/FVC kod ispitanika u odnosu na stadijum težine HOBP izraženih kao normalna (>0,7) i patološka vrednost (<0,7)

FEV ₁ /FVC	GOLD 4		GOLD 3		GOLD 2		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Normalna vrednost (>0,7)	0	0	1	3.2	10	16.4	11	10.9
Patološka vrednost (<0,7)	9	100	30	96.8	51	83.6	90	86.1
Ukupno	9	100	31	100	61	100	101	100

Grafikon 2. Prikaz pojedinačnih izmerenih vrednosti odnosa FEV1/FVC kod ispitanika u odnosu na stadijum težine HOBP (prema GOLD kriterijumima)



Grafikon 2 prikazuje rezultate svih pojedinačnih merenja vrednosti FEV1 u odnosu na izračunati odnos FEV1/FVC (dijagram raspršivanja). Regresiona prava pokazuje nagib pozitivne korelacije između ovih varijabli. Ovaj nalaz je u skladu sa očekivanim poremećajem plućne ventilacije verifikovane spirometrijom ($r=0,6206$; $p<0,0001$).

Međutim, kod 11 ispitanika od ukupno 101 (10,9%) izmerene vrednosti odnosa FEV1/FVC su iznad 0,7 (tabela 1). Od 61 ispitanika koji je prema GOLD klasifikaciji težine bolesti bio u II stadijumu kod 10 (16,4%) ispitanika utvrđene su vrednosti odnosa FEV1/FVC iznad 0,7. Samo 1 (3,2%) ispitanik sa GOLDIII stadijumom HOBP je imao vrednosti odnosa FEV1/FVC iznad 0,7.

Grafikon 3. Prikaz pojedinačnih izmerenih vrednosti forsiranog ekspiratornog protoka na nivou 50% ostvarenog forsiranog vitalnog kapaciteta (FEF50%FVC) izražen kao % od norme kod ispitanika u odnosu na stadijum težine HOBP (prema GOLD kriterijumima)

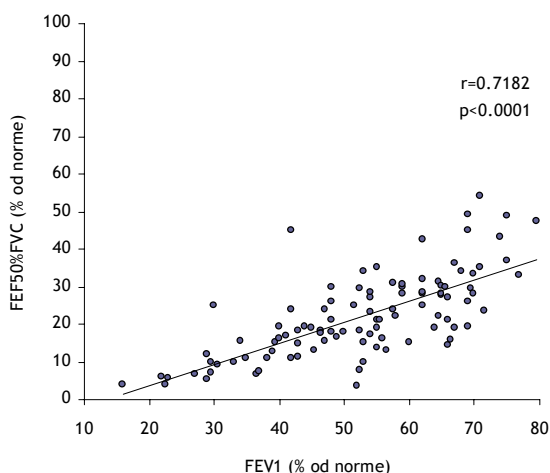


Tabela 2. Zbirni prikaz (broj i procenat) ostvarenih vrednosti odnosa FEV1/FVC kod ispitanika u odnosu na stadijum težine HOBP izraženih kao normalna (>0,7) i patološka vrednost (<0,7)

FEF50	GOLD 4		GOLD 3		GOLD 2		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Normalna vrednost (>80%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Patološka vrednost (<60%)	9	100	31	100	61	100	101	100
Ukupno	9	100	31	100	61	100	101	100

Grafikon 4. Prikaz pojedinačnih izmerenih vrednosti forsiranog ekspiratornog protoka na nivou 75% ostvarenog forsiranog vitalnog kapaciteta (FEF75%FVC) izražen kao % od norme kod ispitanika u odnosu na stadijum težine HOBP (prema GOLD kriterijumima)

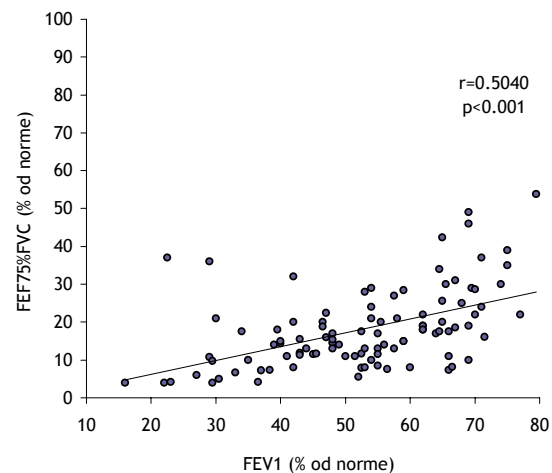


Tabela 3. Zbirni prikaz (broj i procenat) ostvarenih vrednosti forsiranog ekspiratornog protoka na nivou 75% ostvarenog forsiranog vitalnog kapaciteta (FEF75%FVC) kod ispitanika u odnosu na stadijum težine HOBP izraženih kao normalna (>80%) i patološka vrednost (<60%)

FEF75	GOLD 4		GOLD 3		GOLD 2		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Normalna vrednost (>80%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Patološka vrednost (<60%)	9	100	31	100	61	100	101	100
Ukupno	9	100	31	100	61	100	101	100

Grafikoni 3 i 4 prikazuju ostvarene vrednosti kod 101 ispitanika za variable plućne funkcije koje nam daju uvid u brzinu protoka vazduha u segmentu disajnih puteva srednjeg (FEF50%FVC) i malog prečnika (FEF75%FVC). Uočljivo je (što je i za očekivati) da regresione prave pokazuju nagib u smislu pozitivne korelacije (za FEF50%FVC $r=0,7182$; $p<0,0001$ i za FEF75%FVC $r=0,5040$; $p<0,001$). Takođe možemo videti da nema slučajeva normalnih vrednosti za FEF50%FVC i FEF75%FVC kod ispitanika sa potvrđenom HOBP nezavisno od stadijuma bolesti (tabela 2 i 3).

Tabela 4. Klasifikacija HOBP prema težini bolesti

Stadijum HOBP	I: Blaga	II: Srednje teška	III: Teška	IV: Vrlo teška
Karakteristike	- FEV ₁ /FVC<0,7 - FEV ₁ ≥80% - Sa ili bez simptoma	- FEV ₁ /FVC<0,7 - 50%≤ FEV ₁ <80% - Sa ili bez simptoma	- FEV ₁ /FVC<0,7 - 30%≤ FEV ₁ <50% - Sa ili bez simptoma	- FEV ₁ /FVC<0,7 - FEV ₁ <30% - Respiratorna insuficijencija ili slabost desnog srca

DISKUSIJA

Gledano kroz vreme, u razvoju spirometrije možemo razlikovati "tri perioda" koje karakterišu tehničko usavršavanje aparata, masovnost upotrebe spirometrije i njena uloga u dijagnostici oboljenja respiratornog sistema.

U početku, spirometrija je bila manje korišćena, relativno teža za izvođenje i zahtevala je dobro obučeni kadar, kako za tehniku spirometrije tako i za tumačenje rezultata. Zbirno, uloga spirometrije u donošenju konačne dijagnoze je bila mala.

Uporedo sa tehničkim razvojem spirometara (jeftiniji, savršeniji, lakši za upotrebu) i spirometrija postaje široko dostupna i često primenjivana metoda. Moderni spirometri uz softversku podršku registruju i izračunavaju veliki broj parametara plućne funkcije. Međutim, veliki broj numeričkih podataka predstavlja i veliku nepoznicu za većinu lekara kliničara i osnov za različito tumačenje u dijagnostičkom procesu. U to vreme je GOLD grupacija sa ciljem standardizovanja i pojednostavljanja tumačenja rezultata spirometrije kao i povećanja njene uloge u dijagnostici, posebno HOBP, donela određena uputstva i smernice. Prema njima se koriste samo dva, spirometrijom određena, parametra plućne funkcije kao dokaz opstrukcije u disajnim putevima. To su FEV₁ i odnos FEV₁/FVC. Određene su i donje granične vrednosti koje za FEV₁ iznose 80% od predviđenih vrednosti (norme) dok je za odnos FEV₁/FVC određena donja granična vrednost <0,7. Ovi parametri takođe predstavljaju osnov za klasifikaciju stepena težine HOBP [1] (tabela 4).

GOLD klasifikacija danas predstavlja osnovni metod koji lekari koriste da opišu stepen ograničenja protoka vazduha (opstrukcije) kod hronične opstruktivne bolesti pluća. Na osnovu te klasifikacije se donose preporuke za lečenje osoba sa HOBP a pružaju i vredne informacije u predviđanju simptoma i proceni životnog veka obolelih.

Na taj način su smernice GOLD postavile spirometriju u prvi plan (uz pozitivnu anamnezu) i ona predstavlja "zlatni" standardza postavljanje konačne dijagnoze hronične opstruktivne bolesti pluća. To nam pruža jednostavan, brz, bezbolan, ponovljiv test za procenu funkcije pluća koji je uz to i jeftin. Prema preporukama GOLD spirometrijska potvrda dijagnoze HOBP je vrlo praktično svedena na samo dva parametra: FEV₁ i odnos FEV₁/FVC. Na ovaj način je i izbegnuta obaveza primene (mnogim institucijama nedostupne) skupe opreme za dijagnostiku.

Pored svih pohvala za napor GOLD odbora u smislu brže, bolje i tačnije dijagnostike i terapije HOBP kao i za postignute rezultate u podizanju svesti i povećanju interesovanja za HOBP, u svakodnevnoj praksi uz striktnu primenu GOLD smernica pokazalo se da u ovom pojednostavljenom i praktičnom pristupu tumačenja dva spi-

rometrijska parametra plućne funkcije, kriju i mogućnosti najblaže rečeno dijagnostičkih nejasnoća.

Činjenica je da su, danas široko prihvaćeni dijagnostički kriterijumi za ocenu težine HOBP prema GOLD smernicama, ipak jednodimenzionalni (meri se samo stepen opstrukcije protoku vazduha "sa ili bez" simptoma). U ovome se krije i opasnost od generalizacije i prevelikog pojednostavljanja dijagnostičkih postupaka i otvara se mogućnost pojave dijagnostičke greške u oba smera (lažno pozitivne i lažno negativne).

U "trećem" periodu korišćenja spirometrije u dijagnostici HOBP, sve je veći broj izveštaja koji navode da je GOLD klasifikacija neprecizna ili netačna. Kritike se kreću od podataka da je korišćenjem GOLD klasifikacije utvrđena pogrešna dijagnoza (lažno pozitivne i lažno negativne) u 28% ispitanikado otvorenog pisma grupe autora u kome se iznosi molba članovima GOLD grupacije za reviziju i finije podešavanje fiksnog kriterijuma za potvrdu opstrukcije disajnih puteva (odnos FEV₁/FVC<0,70) takođe zbog pojave velikog broja dijagnostičkih promašaja [12,13]. Pojedini autori čak preporučuju da se ti kriterijumi ne koriste. Interesantno je da je većina primedbi upućena od strane naučnika istraživača dok je manje primedbi od strane lekara kliničara. Primedbe se u većini slučajeva odnose na striktno korišćenje predviđenih vrednosti (norme) za FEV₁ i odnos FEV₁/FVC kao i fiksnu donju granicu normale (za FEV₁<80% i za odnos FEV₁/FVC<0,7).

U svojim kritikama mnogocitiraju reči Sobola: "Nigde drugo u medicini nisu tako olako određene granice normalnog" [14,15].

Mišljenja smo da, uz svo razumevanje kritika GOLD smernica, danas postoji realna opasnost da se uloga spirometrije u dijagnostici HOBP smanji (fenomen "bumeranga"). Uzevši u obzir najnovije preporuke za tumačenje spirometrijskih rezultata iznete od strane ekspertske grupe i pojedinaca (izvan GOLD grupacije), ne možemo se oteti utisku da bi osoba koja izvodi spirometriju i tumači rezultate morala da bude visoko stručno obučena, da poseduje solidna znanja iz fiziologije i patofiziologije respiracije kao i iz matematike i statističke analize.

U našem istraživanju smo pokušali da utvrdimo u kom obimu je kod naših ispitanika moguće postaviti pogrešnu dijagnozu striktno se pridržavajući GOLD kriterijuma za klasifikaciju težine HOBP (lažno negativnu dijagnozu). Dizajn istraživanja nije podrazumevao pojavu lažno pozitivnih dijagnoza zato što su u istraživanje uključene samo osobe koje su već imale postavljenu i potvrđenu dijagnozu višegodišnje bolesti (HOBP).

Utvrđili smo da su kod 11 ispitanika od ukupno 101 (10,9%) izmerene vrednosti odnosa FEV₁/FVC iznad 0,7(kod 10 ispitanika u GOLD II stadijumu i 1 ispitanik u GOLD III stadijumu). Kod ispitanika u GOLD IV stadijumu HOBP nije bilo vrednosti za odnos FEV₁/FVC>0,7 (grafikon 2 i tabela 1).

Prema GOLD preporukama osnovni parametar spirometrijske potvrde HOBP je izmerena vrednost odnosa FEV₁/FVC<0,7. „Čista" primena ovog kriterijuma bi u

našem ispitivanju mogla dovesti do toga da 10,9% slučajeva sa ranije potvrđenom HOBP proglasimo zdravim osobama odnosno postavimo "lažno" negativnu dijagnozu.

Odnos $FEV1/FVC > 0,7$ može kod izvesnog broja lekara izazvati zabunu i dovesti do pogrešnog tumačenja dijagnoze HOBP kao i stadijuma bolesti. Takođe nas može lažno navesti da ne postoji opstrukcija u disajnim putevima ili da se radi o restriktivnom tipu insuficijencije ventilacije. Treba znati da je restriktivni tip insuficijencije ventilacije u kliničkoj ambulantnoj praksi mnogo ređi poremećaj od opstruktivnog i da se spirometrija ne sme koristiti kao dokaz nego samo kao sumnja za restriktivni tip insuficijencije ventilacije. Moguća posledica lažno negativne dijagnoze je neadekvatan tretman bolesnika sa HOBP (naročito u stadijumima GOLD II i III) ili izostanak tretmana bolesnika sa HOBP u trenutku kada bi najviše koristio (GOLD stadijumi I i II). Program odvikavanja od pušenja i vežbe pluća su kod rano dijagnostikovanih od HOBP najefikasniji [16].

Treba uočiti da je od 11 ispitanika kod kojih je izmeren odnos $FEV1/FVC > 0,7$ u 6 slučajeva vrednosti odnosa $FEV1/FVC$ su bile veoma blizu granici od 0,7 ($< 0,75$). Nameće se logično pitanje da li nalaz odnosa $FEV1/FVC$ od npr. 0,71 označava da nema opstrukcije u odnosu na nalaz od npr. 0,69 što znači opstrukciju.

U literaturi se mogu pronaći podaci da se kao donja granica normale za odnos $FEV1/FVC$ treba koristiti vrednost $< 0,75$ [17]. Ukoliko bi smo primenili taj kriterijum ($FEV1/FVC < 0,75$) kao dokaz opstrukcije disajnih puteva onda bi u našem istraživanju samo 5 (4,9%) ispitanika imalo "lažno" negativne rezultate.

Iako veliki broj autora navodi zahtev da se smanji donja granica odnosa $FEV1/FVC$ (npr. zbog fiziološkog pada $FEV1$ sa godinama) [18] u našem istraživanju bi bilo poželjno da se poveća granica. Ovakav suprostavljeni rezultat je lako razumljiv osobama koje su imale praktično učešće u izvođenju spirometrijskog testiranja. Jedan od glavnih uzroka, spirometrijom utvrđene, lažno negativne dijagnoze HOBP jeste činjenica da veliki broj pacijenata, posebno starije osobe, imaju tendenciju da nepotpuno isprazne pluća tokom obavljanja FVC manevra a to ima za rezultat manje vrednosti FVC odnosno povećava odnos $FEV1/FVC$ i preko 0,7 [19].

Lako je vidljivo da je nemoguće izaći u susret velikom broju zahteva istraživača za korekcijom fiksnog odnosa $FEV1/FVC < 0,7$. Istina je da je odnos $FEV1/FVC$ u najvećem broju slučajeva HOBP manji od 0,7.

Korišćenje dodatnih parametara plućne funkcije može značajno da smanji mogućnost lažno negativnih rezultata testiranja (i lažno pozitivnih). Postavlja se pitanje koje su to variable testiranja plućne funkcije koje mogu da unaprede dijagnostičku tačnost GOLD kriterijuma a koje istovremeno zadržavaju jednostavnost izvođenja i ne zahtevaju skupu opremu. Kao dopunske analize uz GOLD kriterijume za dijagnostiku i klasifikaciju HOBP predlažu se odnos rezidualni volumen/totalni plućni kapacitet (RV/TPC) [12], telesna pletizmografija sa određivanjem otpora, određivanje difuzionog kapaciteta za ugljen monoksid (DLCO) i sl. Nažalost, većina tih metoda ne radi se standardno u manje opremljenim ustanovama jer je uslovljena složenom i skupom opremom i visoko obučanim kadrovima. Verovatno je ovo i jedan od razloga zašto su kao spirometrijska potvrda HOBP predložena od strane eksperata GOLD uzeta samo dva parametra ($FEV1$ i odnos $FEV1/FVC$).

Poznato je da HOBP počinje kao bolest malih disajnih puteva (BMDP) i da se najdinamičnije patološke promene i procesi dešavaju upravo na nivou malih disajnih puteva (MDP). Većina današnjih spirometara prilikom izvođenja standardnog manevra forsiranog vitalnog kapaciteta prikazuje i protok-volumen krivulju i u okviru nje vrednosti protoka vazduha na nivou malih disajnih puteva ($FEF50\%FVC$, $FEF75\%FVC$ i $FEF25-75\%FVC$). U našem istraživanju utvrdili smo da su kod svih ispitanika sa postavljenom dijagnozom HOBP izmerene vrednosti $FEF75\%FVC$ i za $FEF50\%FVC$ bile ispod donje granice norme ($< 80\%$ odnosno $< 60\%$). Znači da nije bilo lažno negativnih rezultata (grafikon 3 i 4; tabela 2 i 3).

U jednom periodu se mislilo da će određivanje brzine protoka vazduha u disajnim putevima ($FEF50\%FVC$, $FEF75\%FVC$, $FEF25-75\%FVC$) biti pouzdaniji i osetljiviji parametri za procenu opstrukcije u disajnim putevima (naročito u malim disajnim putevima) nego što je to $FEV1$ [20,21]. Osnova ovog stava je činjenica da su manje zavisni od respiratornog napora u odnosu na $FEV1$. Prednost je data određivanju $FEV1$ zato što je utvrđeno da protoci ($FEF50\%FVC$ i $FEF75\%FVC$) kao i srednji protok ($FEF25-75\%FVC$) variraju u mnogo značajnijoj meri nego $FEV1$.

Vrednosti $FEF75\%FVC$ iako imaju veće rasipanje (normalan opseg vrednosti se kreće od 50-60% do 130% od norme) od vrednosti npr. $FEV1$ ili FVC uvek se nalaze u okviru patoloških vrednosti kod obolelih od HOBP [22].

Takođe je istina da vrednosti $FEF75\%FVC$ mogu biti u patološkom opsegu i kod zdravih osoba ("lažno" pozitivne vrednosti) naročito ako ispitivanje sprovodi manje iskusna i nedovoljno obučena osoba. Uz negativnu anamnezu i negativan nalaz fizikalnog pregleda (kod zdravih osoba) niske vrednosti $FEF75\%FVC$ ne bi trebalo da predstavljaju put ka pogrešnoj dijagnozi.

Vrednosti $FEF50\%FVC$, $FEF75\%FVC$, $FEF25-75\%FVC$ nam pružaju vrlo korisne i upotrebljive informacije. Npr, ako je $FEV1$ u granicama normale a protoci pokazuju snižene vrednosti onda bi trebalo ignorisati te smanjene vrednosti protoka [13]. Međutim, ukoliko je $FEV1 < 80\%$ a odnos $FEV1/FVC$ normalan onda treba vrlo ozbiljno uzeti u razmatranje vrednosti protoka kao parametar koji nam može pomoći u donošenju dijagnostičke odluke.

Znači da protoci u malim i srednjim disajnim putevima sami za sebe nemaju dovoljnu specifičnost ali primenjeni uz GOLD kriterijume mogu umnogome doprineti postavljanju prave dijagnoze i izbegavanju lažno negativnih rezultata [23,24].

ZAKLJUČAK

Globalna inicijativa za hroničnu opstruktivnu bolest nastala kao rezultat saradnje i konsenzusa velikog broja naučnih radnika, preko smernica i vodiča, uspela je da ukaže na ozbiljnost hronične opstruktivne bolesti pluća. Ciljevi GOLD smernica i izvedeni kriterijumi su u velikoj meri olakšali i pojednostavili dijagnostiku HOBP i treba ih što masovnije koristiti.

I pored nesumnjive praktičnosti GOLD kriterijuma za procenu težine HOBP neophodno je finije definisanje donje granične vrednosti za predložene spirometrijske parametre. Te korekcije treba softverski ugraditi u spirometre koji su u upotrebi.

Do tada, ukoliko imamo bilo kakvu nedoumicu u interpretaciji dva "zlatna" kriterijuma za HOBP od strane

GOLD (FEV1 i odnos FEV1/FVC) obavezno treba razmotriti idodatne parametre plućne funkcije. Naša preporuka je da to budu vrednosti protoka vazduha u malim disajnim putevima (FEF75%FVC i FEF50%FVC).

LITERATURA

1. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb 15;187(4):347-65.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006 Nov;3(11):e442.
3. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, Schmid V, Buist S. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006 Feb;27(2):397-412.
4. Bošnjak-Petrović, V., i dr. (1996) Smernice za dijagnostikovanje i lečenje hronične opstruktivske bolesti pluća. Beograd: Medicina moderna
5. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J; Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Sep 15;176(6):532-55.
6. Holleman DR Jr, Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? *JAMA*. 1995 Jan 25;273(4):313-9.
7. Miller MR et al. Standardisation of spirometry. ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338.
8. Petsonk EL, Hnizdo E, Attfield M. Definition of COPD GOLD stage I. *Thorax*. 2007 Dec;62(12):1107-8.
9. Quanjer PH, Cole TJ. COPD and GOLD stage I. *Chest*. 2012 Apr;141(4):1122.
10. Geijzer RM, Sachs AP, Verheij TJ, Lammers JW, Salomé PL, Hoes AW. Are patient characteristics helpful in recognizing mild COPD (GOLD I) in daily practice? *Scand J Prim Health Care*. 2006 Dec;24(4):237-42.
11. Mitić N, Popović Lj, Mirić M, Đokić T. Rano otkrivanje bolesti malih disajnih puteva u asimptomatskih pušača. *Praxis medica*. 2008; 36(3-4):1-6.
12. Güder G, Brenner S, Angermann CE, Ertl G, Held M, Sachs AP, Lammers JW, Zanen P, Hoes AW, Störk S, Rutten FH. "GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study". *Respir Res*. 2012 Feb 6;13(1):13.
13. Quanjer PH, Enright PL, Miller MR, Stocks J, Ruppel G, Swanney MP, Crapo RO, Pedersen OF, Falaschetti E, Schouten JP, Jensen RL. The need to change the method for defining mild airway obstruction. *Eur Respir J*. 2011 Mar;37(3):720-2.
14. SpirXpert. www.spirxpert.com/GOLD.html (accessed 18 January 2007)
15. Sobol BJ, Sobol PG. Editorial. Percent of predicted as the limit of normal in pulmonary function testing: a statistically valid approach. *Thorax*. 1979; 34: 1-3. Manuscript
16. Toljamo T, Kaukonen M, Nieminen P, Kinnula VL. Early detection of COPD combined with individualized counselling for smoking cessation: a two-year prospective study. *Scand J Prim Health Care*. 2010 Mar;28(1):41-6.
17. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136:225-44.
18. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, Pedersen OF, Crapo RO, Miller MR, Jensen RL, Falaschetti E, Schouten JP, Hankinson JL, Stocks J, Quanjer PH. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax*. 2008 Dec;63(12):1046-51.
19. Bellia V, Sorino C, Catalano F, Augugliaro G, Scichilone N, Pistelli R, Pedone C, Antonelli-Incalzi R. Validation of FEV6 in the elderly: correlates of performance and repeatability. *Thorax*. 2008;63(1):60-66.
20. Simon MR, Chinchilli VM, Phillips BR, Sorkness CA, Lemanske RF Jr, Szeffler SJ, Taussig L, Bacharier LB, Morgan W. Forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity and FEV1/forced vital capacity ratio in relation to clinical and physiological parameters in asthmatic children with normal FEV1 values. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep;126(3):527-34.e1-8.
21. Ciprandi G, Cirillo I. Forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity may be a marker of bronchial impairment in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Feb;127(2):549; discussion 550-1.
22. LUNGFUNKTION – Practice compendium for semester 6. Department of Medical Sciences, Clinical Physiology, Academic Hospital, Uppsala, Sweden. Retrieved 2010

23. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005 Nov;26(5):948-68.
24. Kreider, Maryl. "Chapter 14.1 Pulmonary Function Testing". ACP Medicine. Decker Intellectual Properties. Retrieved 29 April 2011.

ENGLISH

ANALYSIS OF GOLD PROGNOSTIC CRITERIA CAPACITY FOR ASSESSING STAGE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Mitić R. N.¹, Popović Lj.¹

¹ Institute of Pathophysiology, Medical faculty University of Pristina (situated in K. Mitrovica), Serbia

SUMMARY

Recommendation of GOLD is that a definitive diagnosis of COPD can not be assessed without lung function tests (spirometry): forced expiratory volume in one second (FEV1) and the ratio (FEV1/FVC). Despite the undeniable convenience of GOLD criteria it is necessary to define the finer lower limits for the proposed spirometric parameters. The aim of this study was to determine whether the pulmonary function tests proposed by the GOLD (FEV1 and FEV1/FVC ratio) are sufficient for a precise diagnosis and to assess the stage (with the clinical symptoms and MRC questionnaire) of COPD. We also try to determine additional spirometric parameters suitable to confirm the diagnosis in suspected cases. The study included 101 participants with a confirmed diagnosis of COPD. Spirometric measurements included FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF50% FVC and FEF75% FVC. 61 (60.4%) were GOLD stage II; GOLD III 31 (30.7%) and GOLD IV were 9 patients (8.9%). In 11 patients (10.9%), FEV1/FVC ratio were above 0.7. Among 61 patients with GOLD stage II of COPD in 10 (16.4%) of them FEV1/FVC ratio was above 0.7. Only one (3.2%) patient with GOLD stage III had a FEV1/FVC ratio above 0.7. There were no cases with normal values for FEF 50% FVC and FEF75% FVC. If there is any doubt in the interpretation of the two "golden" criteria for COPD by the GOLD (FEV1 and FEV1/FVC ratio) it is necessary to consider an additional parameters of lung function. Our recommendation is to include testing of air flow in the small airways (FEF75% FVC and FEF 50% FVC).

Keywords: GOLD criteria, spirometry, COPD

PROMENE NA PULPI I DENTINU NAKON DIREKTOG I INDIREKTOG PREKRIVANJA ALKALNIM CEMENTOM

AUTORI

Šubarić Lj.¹, Mitić A.², Matvijenko V.¹, Živković M.¹, Živković D.¹, Jovanović R.¹, Perić D.¹, Mitić A.¹, Veselinović J.¹

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Odsek za stomatologiju, Klinika za bolesti zuba i endodonciju, Srbija

² Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Odsek za stomatologiju, Klinika za bolesti zuba i endodonciju, Srbija

SAŽETAK

Suštinu biološkog lečenja caries profunda čini proces „ozdravljenja“ koji se zasniva na stimulaciji dentinogenetske funkcije pulpe, što omogućava stvaranje mineralizovanog tkiva. U eksperimentalnom istraživanju postavljen je cilj da se skening elektronskom mikroskopijom i polarizacionom mikroskopijom: Analiziraju promene na celularnim i ekstracelularnim komponentama zubne pulpe posle direktnog i indirektnog prekrivanja alkalnim cementom (Dycal), Utvrdi izgled dentinske površine posle direktnog i indirektnog prekrivanja pulpe i Formira predlog za kliničku primenu preparata Dycal ukoliko obezbeđuje dobru i efikasnu dentinogenezu. Ispitivanje je izvršeno na eksperimentalnim životinjama (domaća svinja). Za ovo istraživanje korišćen je alkalni cement Dycal. Na zubima eksperimentalne grupe uradjene su preparacije V klase sa vestibularne strane. Na jedanaest zuba je uradjeno indirektno, a na jedanaest zuba direktno prekrivanje pulpe. Nakon završene preparacije dentin je direktno prekriven alkalnim cementom Dycal. Preko Dycal-a je postavljena podloga cink fosfatnog cementa i materijal za definitivno zatvaranje kaviteta (amalgam). Na zubima gde je urađena perforacija komore pulpe Dycal je ubacivan direktno u komoru pulpe, a preko toga je postavljena podloga cink fosfatnog cementa i kavitet je definitivno zatvaran amalgamom. Adekvatno pripremljeni zubi i pulpa posmatrani su SEM i polarizacionim mikroskopom. Rezultati: Posmatranjem i analizom dobijenih rezultata, na polarizacionom i skening elektronskom mikroskopu u poređenju sa kontrolnom grupom, dobijeni su rezultati koji mogu imati značajnu kliničku implikaciju u biološkom lečenju pulpe. Dycal direktno apliciran u komoru pulpe: uočava se granica između novostvorenog reparativnog dentina u normalnu dentinsku strukturu, sreću se degradirane smežurane ćelije, zapažaju se jezgra kalcifikacije, mladi krvni sudovi i ćelije (fibrociti, histiociti i fibroblasti). Indirektno aplikovan Dycal: uočava se normalna dentinska struktura, jasno su vidljivi dentinski kanalići, a sreće se i atubulusna dentinska struktura, vidi se slika dentinske strukture koja prožima acelularno pulpno tkivo, hiperacelularnost na granici stvaranja novog dentina i brojni krvni sudovi. Prisustvo amorfnog kalcifikata dentinske strukture govori o početnom stvaranju barijere od čvrstog tkiva što je cilj eksperimenta. Dobijeni rezultati eksperimentalnim istraživanjem sugerišu Dycal kao dobar materijal za direktno i indirektno prekrivanje pulpe.

Cljučne reči: Prekrivanje, Pulpa, Dycal

UVOD

Vitalne funkcije zubnih tkiva odigravaju se pod dejstvom brojnih inicijalnih faktora vezanih za životni ciklus ćelija. Svi inicijalni uticaji ispoljavaju se po genetski utvrđenom redosledu u okviru biološke interakcije ćelija. Ćelije pulpe na odgovarajuće iritacije pod istim okolnostima reaguju na isti način i istim intezitetom. Odontoblasti kao visokodiferencirane, posmitotičke ćelije poseduju specifičnu i samo za njih karakterističnu sposobnost stvaranja dentina, koji predstavlja istinsku zaštitu pulpe u fiziološkom i biološkom smislu. Reaktivna dentinogeneza odvija se u uslovima interakcije između molekularnih stimulusa i odontoblasta [1].

Reparativna dentinogeneza predstavlja sekreciju tubulusnog matriksa od strane polarizovanih odontoblastolikih ćelija (odontoblast - like cells) koje su se diferenciovale u odsustvu dentalnog epitela i bazalne membrane [2].

Ovaj tip dentina se naziva tercijarnim, zamenskim, neodentinom i zahteva novu generaciju ćelija koje su u stanju da formiraju dentinski matriks. Diferencirane ćelije koje sekretuju reparativni dentin liče na primarne odontoblaste. Ove ćelije se u literaturi nazivaju odontoblastolikim ćelijama, često se koristi i termin neodontoblasti ili novi odontoblasti, dentinoblasti, druga generacija odontoblasta [3,4]. Indukciju diferencijacije odontoblastolikih ćelija vrše bioaktivni molekuli (faktori rasta, fibronektin), koji uglavnom potiču iz cirkumpulparnog dentina [5]. Proces reparativne dentinogeneze predstavljen je reakcijama karakterističnim za sva vezivna tkiva: vaskularne i celularne inflamatorne reakcije, modifikacija na nervima, formiranje odbranbenih ekstraćelijskih matrica, promene sistemskih faktora i hormona u okruženju pulpnog tkiva i dentogenim procesima: ćelijska proliferacija, migracija i pripajanje za površinu, promene u ECM, interakcije ćelije-matriks,

procesi dediferencijacije i diferencijacije, sinteza novog matriksa, njegovo taloženje i mineralizacija [6].

Molekularna osnova sposobnosti pulpnih ćelija da učestvuju u primarnoj i reparativnoj dentinogenezi još uvek nije dovoljno razjašnjena. Za inicijaciju primarne dentinogeneze neophodno je prisustvo unutrašnjeg glednog epitela i bazalne membrane. Da bi se inicirala reparativna dentinogeneza neophodna je specifična veza između pulpe i cirkumpulparnog dentina. U toku razvoja zuba, kinetika ćelije dentalne papile je genetski programirana. Da bi ispoljile svoju kompetenciju i odgovorile na epigenetske signale, ćelije dentalne papile moraju podleći minimalnom broju deoba.

Molekuli ekstraćelijskog matriksa (fibronektin) i faktori rasta (naročito TGF- β) mogu predstavljati najvažniji epigenetski signal koji kontroliše citološku i funkcionalnu diferencijaciju odontoblasta [7].

Organizam čoveka je organizovan skup ćelija sa različitim morfološkim, histohemijskim i biohemijskim specifičnostima, u kome svaka ćelija i ako ima specifičan oblik, lokalizaciju i funkcionalni značaj ipak predstavlja samo jedan deo celine.

Rast i diferencijacija ćelija se odvija pod uticajem najmanje dve grupe signala, rastvorljivih i nerastvorljivih. Rastvorljivi molekuli su uglavnom faktori rasta i inhibitori rasta proteinske prirode. Uticaj nerastvorljivih supstanci potiču iz komponenta ECM-a kao što je kolagen, fibronektin, laminin i proteoglikani [8,9].

Faktori rasta, utiču na embriogenezu, normalno održavanje sastava tkiva, imuni odgovor,

zapaljenjska stanja, proces reparacije i regeneracije. Oni deluju endokrinim, parakrinim, autokrinim i jukstakrinim signaliziranjem [8,9].

Faktori rasta su uskladišteni u pericelularnom prostoru i bazalnoj lamini. Pod dejstvom matriksnih glikozidaza i proteaza, faktori rasta se odvajaju od proteoglikana vezuju se za plazmolemalne receptore i ispoljavaju efekat na površini ćelije [10]. Receptori za faktore rasta mogu inicirati sekundarne prenosiocce koji utiču na biosintezu, proliferaciju i citodiferencijaciju [11].

CILJ RADA

U ovom eksperimentalnom istraživanju postavljen je cilj da se polarizacionom mikroskopijom:

- Analiziraju promene na celularnim i ekstracelularnim komponentama zubne pulpe posle direktnog i indirektnog prekrivanja preparatom Dycal
- Utvrdi izgled dentinske površine posle direktnog i indirektnog prekrivanja pulpe
- Formira predlog za kliničku primenu preparata ukoliko obezbeđuje dobru i efikasnu dentinogenezu.

MATERIJAL I METODE

Ispitivanje mogućnosti i stimulacije zubne pulpe sem kliničkih podataka, primenom različitih zaštitnih podloga nije bilo moguće obaviti na ljudima. Zato je ovo istraživanje izvršeno na eksperimentalnim životinjama (domaća svinja). Ovu vrstu životinje izabrali smo iz sledećih razloga: anatomske sličnosti mekih i čvrstih tkiva usne duplje sa odgovarajućim tkivima čoveka, pogodna dimenzija zuba, odgovarajući odnos zuba u okluziji i artikulaciji, adekvatna veličina usne duplje, što je važan

preduslov za rad u ustima, životinja ne zahteva posebne uslove smeštaj.

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

Za ovo istraživanje korišćen je alkalni cement koji se upotrebljava u svakodnevnom radu kao sredstvo za zaštitu pulpe Dycal.

Na zubima eksperimentalne grupe uradjene su preparacije V klase sa vestibularne strane. Sve preparacije rađene su turbinom, okruglim dijamantskim svrdlom, istim brojem obrtaja uz adekvatno hlađenje. Dubine kaviteta su bile različite jer je na jedanaest zuba uradjeno indirektno, a na jedanaest zuba direktno prekrivanje pulpe tj. direktno je ubacivan materijal u komoru pulpe. Nakon završene preparacije kaviteta na zubima gde je indirektno prekrivana pulpa uradjena je toaleta kaviteta 3% hidrogenom, kavitet je posušen i aplikovan je Dycal. Preko ispitivanog materijala postavljena je podloga od cink fosfatnog cementa i materijal za definitivno zatvaranje kaviteta (amalgam).

Na zubima gde je uradjena perforacija komore pulpe, hemoragija je kontrolisana sterilnim tamponima vate, nakon čega je ispitivani materijal ubacivan direktno u komoru pulpe, preko toga je postavljena podloga od cinkfosfatnog cementa i definitivno zatvaran kavitet amalgamom.

Životinje su nakon ovog dela eksperimenta čuvane šest meseci, a posle toga su žrtvovane po industrijskom protokolu.

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

Priprema uzoraka za SEM

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

Priprema uzoraka za polarizacionu mikroskopiju

Odmah, nakon ekstrakcije, zubi su separirani šajbnom zaseceni u meziodistalnom smeru sve do komore pulpe i prepovoljeni. Tkivo pulpe je fiksirano 24 časa u zamboniju u obeleženim bočicama. Nakon toga tkivo pulpe je ispirano u Millonig puferu, a onda prefiksirano u 2% osmijum tetraoksidu i ponovo ispirano u puferu Millonig.

Zatim je izvršena dehidracija alkoholom i to:

- 30% 2x15min.,

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

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

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

REZULTATI

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

Rezultati dobijeni nakon aplikacije zaštitne podloge Dycal posmatrani skening elektronskim mikroskopom

Dycal direktno apliciran u komoru pulpe

Posle šest meseci uočava se granica između novostvorenog reparativnog dentina u normalnu dentinsku strukturu, sreću se degradirane smežurane ćelije u zoni granice između materijala i novostvorenog dentina. (Sl.1;Sl.2;Sl.3;Sl.4)

Indirektno aplikovan Dycal

Posle šest meseci uočava se normalna dentinska struktura, vidljivi su dentinski kanalići a sreću se i atubulusne dentinske strukture. (Sl.5;Sl.6)

Rezultati dobijeni nakon aplikacije zaštitne podloge Dycal posmatrani polarizacionim mikroskopom

Dycal direktno apliciran u komoru pulpe

Posle šest meseci zapaža se jezgro kalcifikacije, mladi krvni sudovi (kapilarnog tipa), krvni sudovi bez zida (sinusoidnog tipa), ćelije: fibrociti i histiociti (izduženi) i fibroblasti (okrugli). (Sl.7;Sl.8)

Indirektno aplikovan Dycal

Posle šest meseci daje sliku dentinske strukture koja prožima acelularno pulpno tkivo, hipercelularnost na granici stvaranja novog dentina, brojni krvni sudovi. (Sl.9;Sl.10)

Kontrolna grupa zuba posmatrana skening elektronskim mikroskopom

Uočava se pravilna dentinska struktura sa pravilnim rasporedom dentinskih kanalića. (Sl.11; Sl.12)

Kontrolna grupa zuba posmatrana na polarizacionom mikroskopu

Uočava se normalna struktura pulpe jasno se vide krvni sudovi koje prate nervna vlakna, kao i brojne ćelije (histiociti, fibrociti i fibroblasti). (Sl.13;Sl.14)

DISKUSIJA

Da bi se dobijeni rezultati objektivno procenili i validno klinički tumačili, neophodan je kritički osvrt na metodologiju koja je primenjena u istraživanju. Za ovo istraživanje su izabrane mlade domaće svinje. Visok biološki potencijal pulpe koji podrazumeva optimalne uslove tkivne funkcije, sa dobrom vaskularizacijom i odsustvom inflamacije, predstavlja osnovni kriterijum za tumačenje dobijenih rezultata.

Materijal koji je korišćen u eksperimentu (Dycal), upotrebljava se u svakodnevnoj stomatološkoj praksi. Za izbor mesta aplikacije preparata poslužili su podaci drugih autora koji su se bavili sličnim problemom Yamamur (1985), Fitzgerald (1990), Tziafas (1990) podržavaju hipotezu da je odontoblastni ćelijski mehanizam za zamenu smešten u središnjem delu pulpe, pri čemu ćelije prvo umnožavaju svoju DNK posle indukcije, a zatim migriraju ka mestu povrede [12,13,14]. Druga grupa autora Slavkin (1981), Takuma (1981), Torneck (1980) predpostavlja da postoje predeterminisane ćelije za koje nije potrebno umnožavanje DNK da bi se posle indukcije diferentovale u funkcionalne odontoblaste.

Izvor ovih predeterminisanih ćelija bila bi zona bogata ćelijama [15,16,17].

Yamamura (1985) je opisao reakciju pulpnog tkiva na postupak prekrivanja kalcijum hidroksidom kod zuba pasa i ustanovio četiri stadijuma: eksudativni stadijum (1-5 dana), proliferativni (3-7), stadijum formiranja osteodentina (5-14), stadijum formiranja tubulusnog dentina (14dana i više).¹² Tziafes i Kalakuris (1990) su demonstrirali da ćelije u središnjem delu pulpe mogu da se diferentuju u neo-odontoblaste kada se izlože demineralizovanom dentinu koji je hiruški implantovan u pulpu [14].

Direktno prekrivanje pulpe frakcijama matriksa koje sadrže košanu morfogenu [18] ili osteogenu aktivnost [19] rezultovalo je sekrecijom fibrodentinskog matriksa i naknadno, sekundarnom indukcijom tubulusnog dentina.

Implantacija bioloških materijala u situacijama prekrivanja, predstavlja složen reparativni proces zbog mehaničke traume, krvarenja u toku hiruškog zahvata i inflamativnih reakcija. Potrebno je isključiti, već spomenute moguće stimulatívne efekte koji potiču iz aktivnih komponenti prisutnih u dentinskim opiljcima (nastali u toku preparacije), ili iz degenerisanih primarnih odontoblasta.

Eksperimentalna aplikacija bioaktivnih molekula na intrapulparna mesta daje manje oštećenje tkiva na mestu aplikacije, što može obezbediti povoljniji pristup

proučavanju specifičnih interakcija koje kontrolišu cito-diferencijaciju neodontoblasta [2,20].

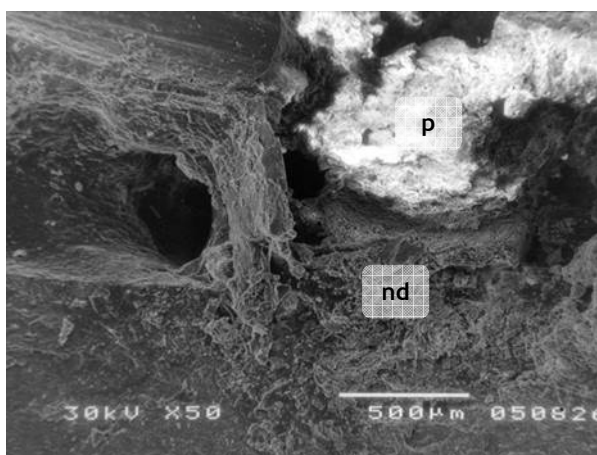
Prema Schoderu (1985) nekrotična zona, koja nastaje posle nanošenja kalcijum hidroksida, stimuliše pulpu na obnavljanje i stvaranjem barijere od čvrstog tkiva [21].

Međutim, stvoreno „čvrsto tkivo” (poduslovom da pulpa izdrži prethodni nekrotični napad) po nekad uopšte ne ide u pravcu formiranja reparativnog dentina, pri čemu se diferencijacija pulpnih ćelija zaustavlja na nivou fibrodentinoblasta i osteodentinoblasta. Pravo zaceljenje pulpnog tkiva, ipak podrazumeva formiranje tubulusnog dentinskog mosta koji predstavlja sekretorni proizvod novostvorenih odontoblastnih ćelija [21].

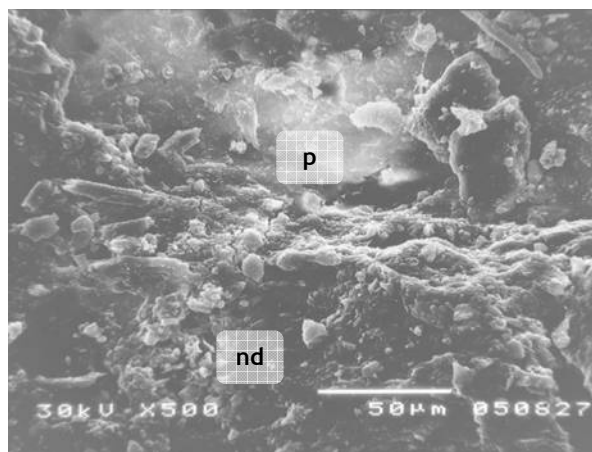
U većini slučajeva fibrodentinski matriks može dalje stimulisati pulpne ćelije jer poseduje specifične induktivne faktore i omogućava formiranje tubulusnog dentinskog tkiva. Ukoliko se to desi, to se ne može sa sigurnošću pripisati kalcijum hidroksidu, već drugim induktorima, faktorima rasta i molekulima ekstracelularnog matriksa. Postoje razmišljanja koja ukazuju da kalcijum hidroksid možda ima posredan hemijski efekat na okolni cirkumpulparni dentin iz koga se oslobađaju rastvoreni faktori rasta [22].

Kalcijum hidroksid nije specifičan faktor za inicijaciju nove dentinogeneze, međutim dovoljan je kontakt pulpne rane sa ovim materijalom samo deset minuta da pulpa stvori barijeru od čvrstog tkiva. 23Pored Ca(OH)₂ materijali koji se koriste kao podloga je nova generacija glas jonomer cementa, koji poseduju dve važne osobine a to je da ostvaruju hemijsku vezu sa dentinom i gleđi zuba, i da oslobađaju jone fluora (deluju kariostatski), što je od velikog značaja za pacijente koji su skloni karijesu [24].

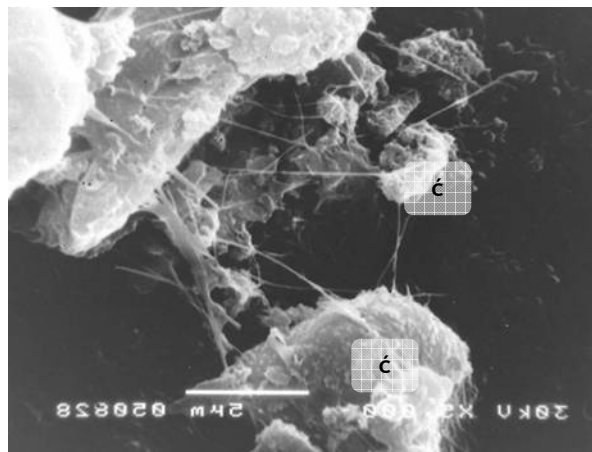
Dosadašnji tretmani biološkim preparatima sa kalcijum hidroksidom mogli bi se zameniti faktorima rasta pogotovu TGF-beta 1 za koga je sada i in vivo dokazana sposobnost da indukuje citološku diferencijaciju druge generacije odontoblastnih ćelija.



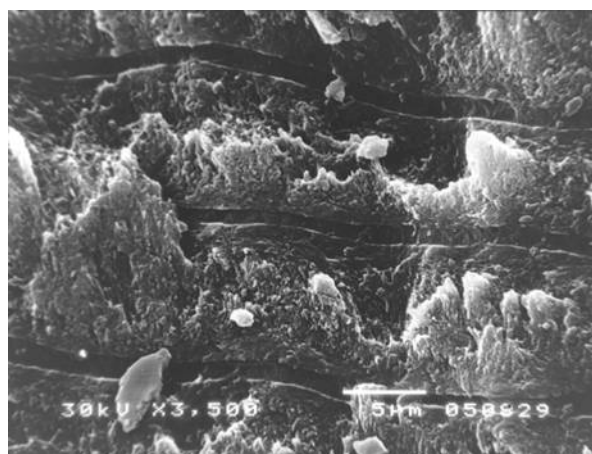
Sl. 1. Dycal direktno: podloga (p); dentin(d); novoformirani atubulusni dentin(nd)



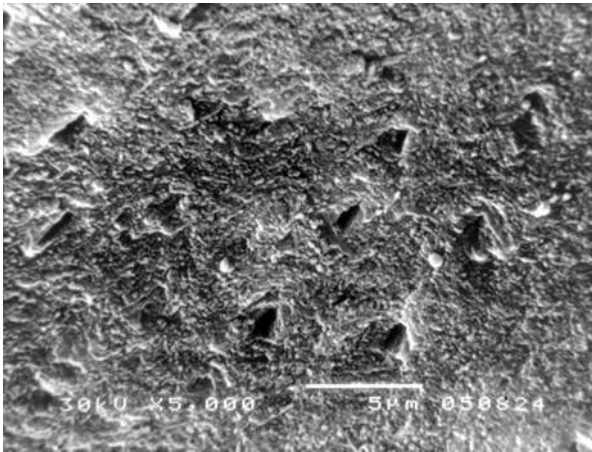
Sl. 2. Dycal direktno: podloga (p); novoformirani atubulusni dentin(nd)



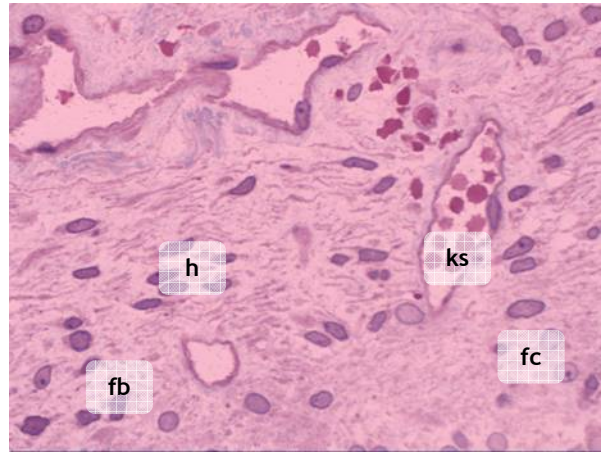
Sl. 3. Dycal direktno: degradirane smežurane ćelije(ć)



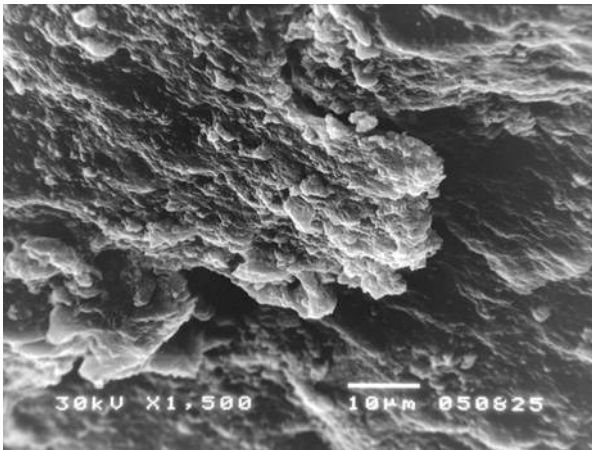
Sl. 4. Dycal direktno: poprečni presek dentinskih kanalića



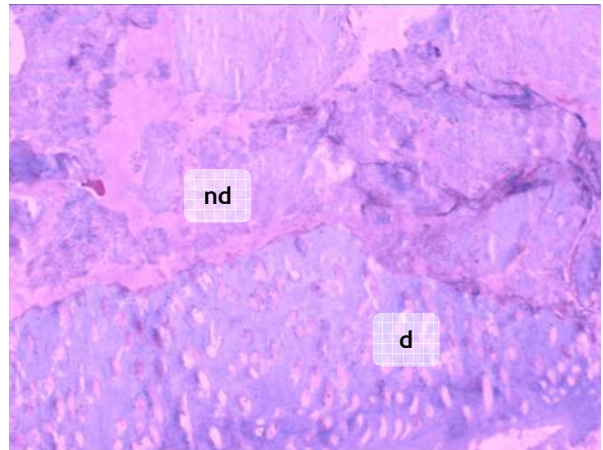
Sl. 5. Dycal indirektno: dentinski kanalići



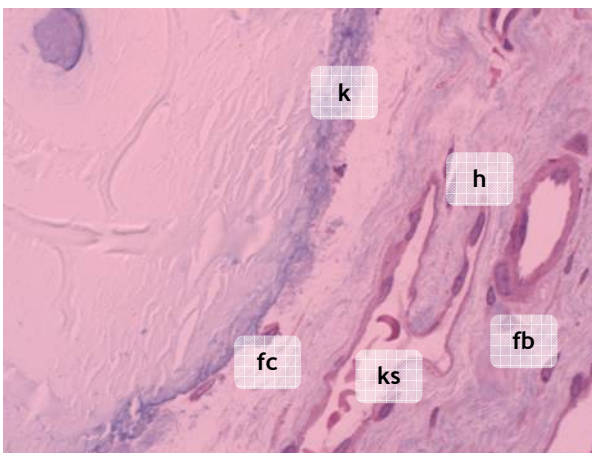
Sl. 8. Dycal direktno: krvni sudovi(ks), histioci(h), fibroblasti(fb), fibrociti(fc)



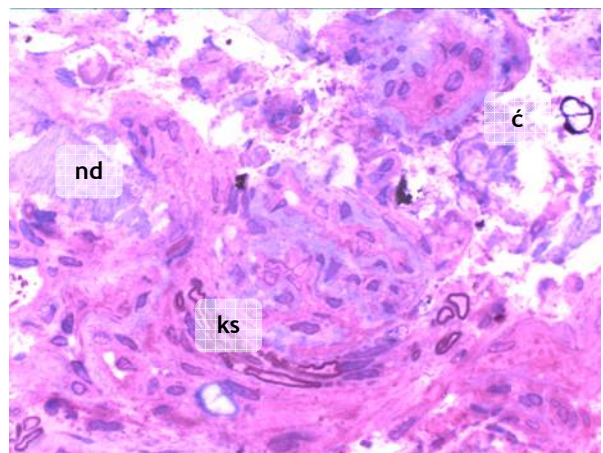
Sl. 6. Dycal indirektno: granica između novoformiranog dentina i normalne dentinske strukture



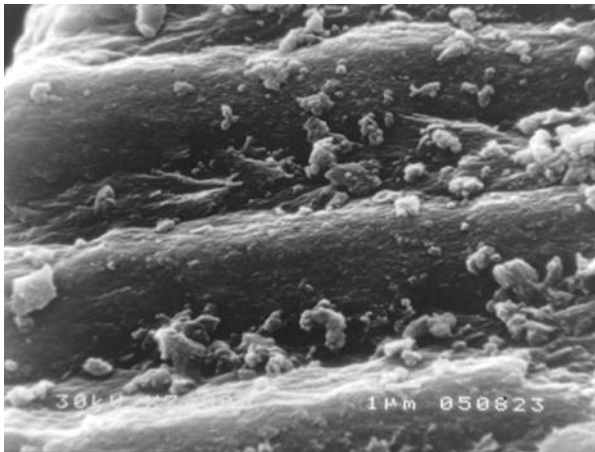
Sl. 9. Dycal indirektno: dentin(d), novoformirani dentin(nd)



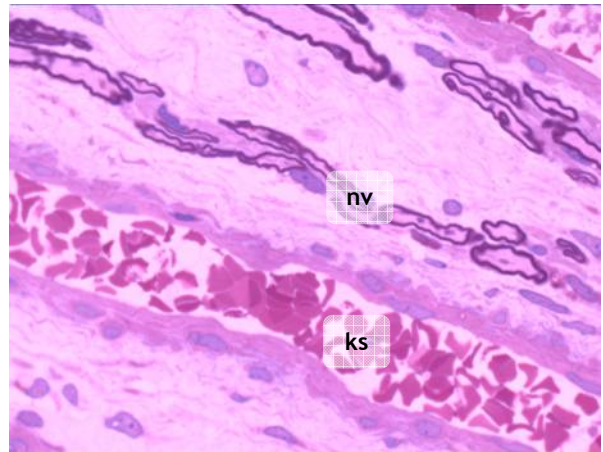
Sl. 7. Dycal direktno: jezgra kalcifikacije(k), krvni sudovi(ks), histioci(h), fibroblasti(fb), fibrociti(fc)



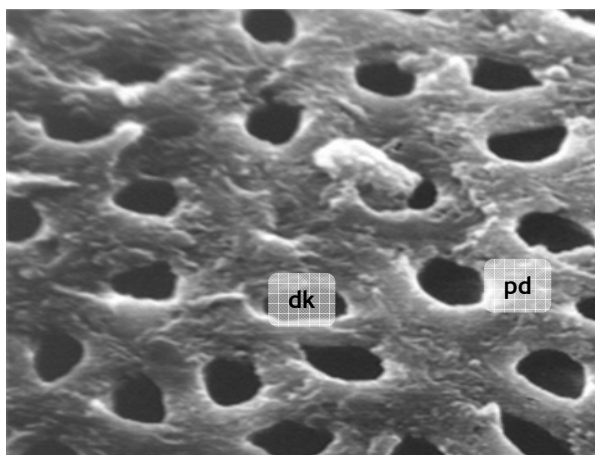
Sl. 10. Dycal indirektno: hipercelularnost(ć), krvni sudovi(ks), novoformirani dentin(nd)



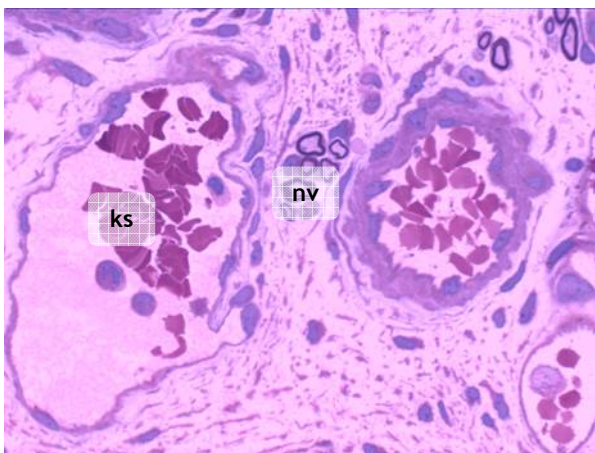
Sl. 11. Kontrolna grupa: uzdužni presek dentinskih kanalića



Sl. 14. Kontrolna grupa: poprečni presek krvnih sudova(ks), nervna vlakna(nv)



Sl. 12. Kontrolna grupa: dentinski kanalići(dk), peritubularni dentin(pd)



Sl. 13. Kontrolna grupa: uzdužni presek krvnih sudova(ks), nervna vlakna(nv)

ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih rezultata u standardizovanim uslovima eksperimenta i provere efekta preparata za stimulaciju dentinogeneze, na proliferativnu aktivnost ćelija pulpe u eksperimentalnim uslovima, na zubima svinje u opservacionom periodu od šest meseci može se zaključiti sledeće:

- Direktna aplikacija preparata Dycal u središte pulpne komore zuba svinje na polarizacionom mikroskopu pokazala je stvaranje jezgra kalcifikacije, mlade krvne sudove (kapilarnog tipa) i celularnu infiltraciju (fibrociti, fibroblasti i histiociti). SEM analiza dentinske strukture pokazuje stvaranje kalcifikovanih jezgara, atubulusnog dentina, fibrodentina i osteodentina na mestu dodira sa Dycalom.

- Indirektna aplikacija preparata Dycal na polarizacionom mikroskopu pokazala je hipercelularnost na granici stvaranja novog dentina (amorfne strukture) i brojne krvne sudove. SEM analizom uocava normalna dentinska struktura na granici sa Dycalom.

- Dobijeni rezultati eksperimentalnim istraživanjem sugerišu Dycal kao dobar preparat za indirektno prekrivanje pulpe.

- Na osnovu dobijenih rezultata Dycal se može preporučiti za direktno prekrivanje.

- Rezultati dobijeni polarizacionim mikroskopom su kompatibilni sa rezultatima skening elektronske mikroskopije.

- Pravilan izbor preparata za stimulaciju dentinogeneze je osnovni preduslov za uspeh bioloških metoda lečenja pulpe. U protivnom terapija može biti kompromitovana.

LITERATURA

1. Smith A.J., Cassidy N., Perry H., Begue-Kirn C., Ruch J.V., Lesot H.: Reactionary dentinogenesis. *Int.J.Dev.Biol.*, 1995;39(1):273-280.
2. Gašić J., Mitić N., Dačić-Simonović D., Radičević G.: Indukcija reparativne dentinogeneze *Stom.Glas.Srbije*, 43:159-163 1996.
3. Tziafas D.: Mechanisms controlling secondary initiation of dentinogenesis. *Int.Endod.J.*, 1994;27:61-74.

4. Tziafas D.:Basic mechanisms of cytodifferentiation and dentinogenesis during dental pulp repair. *Int.J.Dev.Biol.*, 1995;39:281-290.
5. Gašić J., Rančić G., Radičević G., Radenković G.:Molekularni mehanizmi indukcije dentinogeneze. Pp 9-95 Sven, Niš, 2003.
6. Gašić J.:Eksperimentalna studija uticaja bio-aktivnih molekula na neodontoblastnu genezu.Dok.disert.Niš,1998.
7. Ruch.J.V.:Odontoblast differentiation and the formation of the odontoblast layer.*J.Dent.Res.*,1985;64:489-498.
8. Cotran R.S., Kumar V., Robbins S.L.: Robbins pathology, pp.35-50, 5th edition, Philadelphia, W.B.Saunders Com.1994.
9. Goodman S.R.:Medical cell biology, Chapter 6., Cell Division, J.B. Lippinkot Com, Philadelphia.1994.
10. Flaumenhaft R.,Rifkin D.B.:Extracelulare matix regulation of growth factor and protease activity.*Curr.Opin.in Cell Biol.*,1991;3:817-823.
11. Tziafas D.:Reparative dentinogenesis (A monograph on the dentinogenic potential of dental pulp),
12. Yamamura T.:Differentiation of pulpal cells and inductive influences of various pulp cells:an metrices with reference to pulpal wound heling.*J Dent Res.64(SpecIss):530-40.1985.*
13. Fitzgerald M.,JD.Jr., Heys R:Autoradiographic analysis of odontoblast replacement following pulp exposure in primate teeth.*Archs Oral Biol* 1990,35:707-15.
14. Tziafas D.,Kolokuris I.:Induktive influences of demineralized dentim and bone matrix on pulp cells:an approach of secondary dentinogenesis.*J.Dent.Res.*,1990;69(1):75-81.
15. Slavkin H.C. Zeichner-David M., Siddiqui M.: Molecular aspects of tooth Morphogenesis and differentiation.*Mol.Aso.Med.*,1981;4:73-91
16. Takuma S.,Nagai.: Ultrastructure of rat odontoblast in various stages of their development and maturation. *Archs. Oral biol.*,1981;16:993-1011
17. Torneck C.D., Wagner D.:The efect of a calcium hidroxide cavity liner on early cell division in the pulp subsevente to cavity preparation and restoration.*J.Endod.*, 1980;6:719-723.
18. Nakashima M.:An ultrastruktural study of the differentiation of mesenchymal cells in implans of allogeneic dentine matrix on the amputated dental pulp of the dog.*Archs.Oral.Biol.*, 1990;35(4):277-281.
19. Rutherford R.B.,Whle J., Tucker M.,Rueger D., Charette M.: Induction og rearative dentine formation in monceys by recombinant human osteogenic protein-1-*Arch Oral Biol.*,1993;38:571-576. University Studio Press.Thesaloniki,1997.
20. Tziafes D., Alvanou A., Gašić J.,Komnenou A.:Artificial bio-active effects on dental pulp cells in vivo.First Balcan Dent Cong., 28-31 March, Thesaloniki,Greece,Abss.,N 279, pp163.1996.
21. Schoder U .> Effects of calcium hydroxide-containing agent on pulp cell migration, proliferation, and diferentation *J Dent Res* 1985; 64.541-48.
22. Lesot H., Begue-Kirin M.D., Mejer J.M., Smith A.J., Cassidy N., Ruch J.V.:Experimental induction of odontoblast differentiation and stimulation during reparative processes.*Cells Mater.*, 3:201-217.1993.
23. Cvek M., Granath L., Cleaton-Jones P., Austin J.: Hard tissue barrier formation in pulpotomized moncey teeth capped with cyanoacrylate or calcium hydroxide for 10 and 60 minutes. *J.Dent. Res.*, 1987; 66: 1166-1174.
24. Hana M. Jamjoom Clinical evaluation of directiy pulp capped permanenttee with glass ionomer materials; *Cairo Dental Journal* 2008 Vol. 24. No. (II) ; 177:185.

ENGLISH

CHANGES ON PULP AND DENTIN AFTER DIRECT AND INDIRECT OVERLAY OF ALKALINE CEMENT

Šubarić Lj.¹, Mitić A.², Matvijenko V.¹, Živković M.¹, Živković D.¹, Jovanović R.¹, Perić D.¹,
Mitić A.¹, Veselinović J.¹

¹Medical faculty, University of Pristina, Department of Dentistry, Serbia

²Medical faculty, University of Nis, Department of Dentistry, Serbia

SUMMARY

The essence of biological treatment of decay profunda makes the process called "healing" which is based on stimulation of dentine genetic pulp function, which allows creation of mineralized tissue. Due to experimental research goal was to: (with electronic microscopy scanning and microscopic polarization). Analyze changes on cellular and extracellular components of dental pulp after direct and indirect overlay of alkaline cement (Dycal). Determine the appearance of dentine surface after direct and indirect pulp overlay and form proposition for clinical use of product Dycal if it provides good and efficient dentinogenesis. Research was made on experimental animals (domestic pig).For this research was used alkaline cement Dycal. On experimental group of teeth preparations of Class V was made on vestibular side. Indirect method was used for eleven teeth , and for the other eleven we used direct pulp overlay. After the preparation , dentin was directly overlay with the alkaline cement Dycal . Upon the Dycal , we use Glas ionomer

cement (FUJI IX GC Japan) and material for definite cavity filling (amalgam). On teeth where the perforation of the pulp chamber was done, Dycal was directly injected into the pulp chamber, and then the base of Glas ionomer cement was set over it (FUJI IX GC Japan), and cavity was definitely filled with amalgam. Adequately prepared teeth and pulp were observed with SEM and polarization microscope. The reached results, which we observed and analyzed, in comparing with the control group with the polarization and scanning electronic microscope, we got the results which may have important clinical implication in biological pulp treatment. Dycal directly applied in pulp chamber: boundary was indentified between the newly formed reparation dentin and normal dentin structure, degraded shriveled cells are encountered, and cores of calcification are visible, young blood vessels and cells (fibrocystic, hystiocytes and fibroblasts). Indirectly applied Dycal : normal dentin structure is visible, dental tubules are clearly visible, and we can see atubular dental structure, and also picture of dental structure that permeates the acellular pulp tissue, and hyper cellular on the verge of creating a new dentin and numerous blood vessels. Presence of amorphous calcified dentin structure tells about initial creation of barriers of solid tissues which is the goal of the experiment. Received results of experimental research suggest Dycal like good material for direct and indirect pulp overlay.

Keywords: overlay, pulp, Dycal.

ANTROPOMETRIJSKE MERE KOD OBOLELIH OD AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA SA I BEZ METABOLIČKOG SINDROMA

AUTORI

Antić G.¹, Mrdak M.¹, Antić M.¹, Marković S.¹, Marčetić Z.²

¹ KBC Priština u Gračanici, Interna Klinika, Laplje Selo

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Insulinska rezistencija je stanje udruženo sa genetskom predispozicijom, sedantarnim načinom života i starenjem. Ono je izazvano i podstaknuto gojaznošću. Metabolički sindrom (MS) pak, predstavlja koincidentno postojanje više metaboličkih poremećaja u čijoj se osnovi nalazi insulinska rezistencija. Cilj ovog rada je bio da se utvrde antropometrijske mere kod obolelih od akutnog infarkta miokarda (AIM) sa i bez metaboličkog sindroma. Prospektivnom studijom obuhvaćeno je 77 bolesnika oba pola koji su lečeni zbog AIM u koronarnoj jedinici Interne klinike-Laplje selo KBC-a Priština sa sedištem u Gračanici. Bolesnici sa reinfarktom miokarda nisu uključivani u istraživanje. Od ukupno 77 ispitanika sa AIM 44 ispitanika je imalo MS ili 57,1% dok je 33 ispitanika bilo bez MS, ili 42,9%. Naše istraživanje je pokazalo sledeće: učestalost MS kod ispitanika lečenih zbog AIM je bila 57,1% ; u odnosu na polnu zastupljenost nije nađena bitna razlika između ispitanika sa AIM sa i bez MS ; u grupi ispitanika sa AIM i MS muškarci su bili zastupljeniji (63,6%) u odnosu na žene ; nije nađena bitna razlika između poređenih grupa ispitanika u odnosu na starosnu zastupljenost ; poređenjem telesne visine i težine između ispitanika sa AIM sa i bez MS nije nađena značajna razlika ; dobijena je bitna razlika između poređenih grupa ispitanika u odnosu na index telesne mase-BMI. Prosečna vrednost BMI kod ispitanika sa AIM i MS je bila 29,34 kg/m².

Ključne reči: akutni infarkt miokarda, metabolički sindrom.

UVOD

O gojaznosti kao faktoru rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja su postojale dileme. Gojaznost je najčešći, istorijski posmatrano, i najduže poznati metabolički poremećaj kod ljudi, koji je u početku bio statusni simbol i nije se smatrao niti zdravstvenim problemom niti estetskim nedostatkom [1]. Dok su jedni smatrali da gojaznost nije značajan činioc u kardiovaskularnoj patologiji, drugi su bili mišljenja da je rizik od koronarne bolesti srazmeran stepenu gojaznosti. Stvari su počele da bivaju jasnije kada se došlo do saznanja da postoje činioci koji se mogu označiti kao primordijalni, odnosno koji prethode a i učestvuju i u nastanku samih faktora rizika te su tako gojazne osobe sklonije dijabetesu, hiperlipidemiji i arterijskoj hipertenziji ali su osim toga već po suštini samog poremećaja fizički neaktivne, izložene stresu i lošim navikama kao što su pušenje i/ili preterana konzumacija alkohola. U mnogim ispitivanjima dokazana je tesna veza između gojaznosti i psihičkih poremećaja, negativnih emocija, neraspoloženja, agresije, mržnje, koje se suprimiraju unošenjem velike količine, po pravilu aterogene hrane koja je bogata zasićenim masnim kiselinama [2]. Mnogo ljudi jede iz ljutnje, zbog nesigurnosti, dosade ili tuge, često hrana služi da nadoknadi nešto što je izgubljeno [2,3,4]. Tako se povećava količina aterogenih masnih materija što ubrzava proces ateroskleroze, gojaznost biva sve izraženija i tako

zapravo nastaje circulus vitiosus [2]. To znači da se menja broj (gustina) faktora rizika a od značaja je i intenzitet (nivo) i dužina dejstva, odnosno eksponiranost pojedinim faktorima rizika. Od kolikog je značaja ovaj kumulirajući, progresivan, sinergistički efekat udruženih činilaca postaje jasno ako se ima u vidu da ako, na primer, jedan činilac poveća rizik za 2 do 3 puta, udružena dva ili tri činioca daju deset ili čak više puta veći rizik. Dakle, pojedini međusobno povezani činioci rizika stvaraju kumulativni efekat pri čemu to nije prost zbir pojedinih činilaca već daleko više [5].

Nezavisno od pomenutog preterana gojaznost i sama kao individualna varijabla je značajan faktor ateroskleroze i ishemijske bolesti srca [2].

U zapadnim društvima gojaznost je doprinoseći faktor za pojavu najmanje polovine bolesti koje se smatraju hroničnim [6]. Ne treba ni zanemariti što se kod izrazito gojaznih mogu javiti i brojni nekardiovaskularni problemi uključujući [7]: Pikvikov sindrom uz sleep apneu, respiratorni problemi, disfunkcija endokrinih žleza i reproduktivni problemi, acanthosis nigricans, dermatološke komplikacije, osteoarthritis i druge ortopedsko-reumatske bolesti, giht, žučni kamenci zbog toga što raste fluks holesterola kroz bilijarno stablo ali i drugi gastrointestinalni problemi, neurološke i psihosocijalne komplikacije, kao i mnoga maligna oboljenja. Nekada kod ekstremno gojaznih bolesnika smanjenje težine može da poboljša respiratorne volumene ali nedovoljno da popravi arteri-

jsku oksigenaciju [4]. U Evropi je 2000-te godine više od milion ljudi umrlo dok je 12 miliona imalo određeno pogoršanje zdravlja uslovljeno gojaznošću [8]. Treba uzeti u obzir i kvalitet života gojaznih osoba u smislu da su gojazne osobe predmet različitog stepena subjektivne i objektivne diskriminacije u društvu, što izaziva zabrinutost i bes, stvara lošu sliku o sebi i umanjuje društvene pa i profesionalne veze i mogućnosti [1].

Dakle, promenjena su ranija mišljenja u pogledu uzročno-posledične veze između gojaznosti kao faktora rizika i pojave kardiovaskularnih oboljenja. Bilo je mišljenja koja su tu vezu negirala. Tako su postojala mišljenja da gojaznost kao faktor rizika značajno ne doprinosi nastanku ateroskleroze i ishemijske bolesti srca što se baziralo na činjenici da postoji veliki broj gojaznih bez ishemijske bolesti srca [3]. Simberg (1970.) iznosi da telesna težina koja je 22% veća od optimalne "nosi" tri puta veću opasnost od pojave ishemijske bolesti srca u odnosu na normalno uhranjenu populaciju istih godina starosti i istog pola [3]. Buzina nalazi da gojazne osobe dva puta češće oboljevaju od infarkta miokarda nego eutrofične. Prema Himbergu i Lenegreu (1972.), gojaznost doprinosi ranijoj pojavi ateromatoze i infarkta miokarda, a zastupljenost infarkta miokarda raste srazmerno stepenu gojaznosti: umerena gojaznost povećava nastanak infarkta miokarda za 1.4 puta, gojaznost srednjeg stepena povećava pojavu infarkta miokarda za 2.3 puta, ekstremna gojaznost, tj. težeg stepena povećava učestalost infarkta miokarda za 2.5 puta u poređenju sa ljudima normalne telesne težine [2].

Sa porastom stepena gojaznosti raste rizik pojave ishemijske bolesti srca ali i naprasne smrti koronarnog porekla a u prilog ovome govore i izvršena komparativna koronarografska ispitivanja, koja su pokazala da postoji značajna korelacija između stepena gojaznosti i suženja koronarnih arterija [2,9]. Štaviše, danas mnogobrojna klinička iskustva ukazuju da je ljudski vek gojaznih osoba i njegova dužina u obrnutoj srazmeri sa stepenom gojaznosti. Pri tome, u pogledu povećanog rizika od pojave ateroskleroze, ishemijske bolesti srca i smrtnosti od nje, gojaznost koja datira od rane mladosti ima veće praktično značenje, od gojaznosti koja se javlja u kasnijim godinama života [2]. Osobe koje imaju normalnu težinu i posle 25. godine života pet puta manje oboljevaju od ishemijske bolesti srca i arterijske hipertenzije [2].

Dozvoljeno povećanje telesne težine bez posledica za organizam je do 10% od prosečne težine [3]. Telesna težina veća od 10 kg iznad optimalne predstavlja značajno povišen i ozbiljan faktor rizika ishemijske bolesti srca. Dozvoljeno je da posle 30. godine osoba bude teža za 2.5 do 5 kg od normalne težine ali je svakako najpovoljnije da telo ima težinu i posle 25. koju je imalo i u tim godinama [3].

Definisati mere telesne težine i kriterijume koji bi odgovarali najnižoj stopi smrtnosti u opštoj populaciji ispunjeni su brojnim metodološkim problemima, kao što je činjenica da je gubitak telesne težine često posledica neke ozbiljne bolesti koja je zapravo infastna, što stvara utisak da je smrtnost veća kod osoba sa manjom telesnom težinom. I pušenje se povezuje sa visokom stopom mortaliteta bez obzira na ustaljeno mišljenje da pušači imaju manju telesnu težinu. Postoje i drugi faktori koji unose određene kontradiktornosti u pravilnoj proceni korelacije telesne težine i mortaliteta, kao što su alkoholizam, kvalitet ishrane, starost, pol, fizička aktivnost. I arterijska hipertenzija, šećerna bolest, hiperlipidemija,

kao komorbiditeti gojaznosti, mogu dodatno uticati na pretpostavljenu dilemu [1].

Ipak, danas se zna da je dužina života u obrnutoj srazmeri sa stepenom gojaznosti. Danas je poznato da svakih pola kilograma iznad idealne telesne težine smanjuje životni vek za mesec dana [1]. U Framinghamskoj studiji petogodišnjim praćenjem mortaliteta nađeno je da je umrla 1/3 gojaznih osoba čija je telesna težina povećana za 20%, a 1/4 sa povećanom telesnom težinom od 10%. Isto pokazuju i sledeći podaci: višak telesne težine od 13% smanjuje život kod muškaraca za 10%, a kod žena za 9%, pri višku od 20% smanjuje se trajanje života za 25% kod muškaraca i 21% kod žena, ako je gojaznost preko 30% od dozvoljene težine dužina života se smanjuje kod muškaraca za 42%, a kod žena za 30% u odnosu na očekivanu starost [2]. Na primer, eutrofični muškarac star 20 godina ima očekivanu dužinu života još 50 godina ali ako mu telesna težina prelazi 30% od optimalne smanjiće (skratice) mu se život za 31.1 godinu, što u procentima iznosi 42% od očekivane dužine života [3].

Na osnovu epidemioloških studija u SAD, procenjuje se da ako ne bi bilo gojaznih osoba, za 25% bi bilo manje oboljenja od koronarne bolesti a za 36% manje moždanih udara [10].

Konačna sumacija istraživanja različitih autora iz raznih delova sveta je da povećana telesna težina ima vrlo veliki uticaj na zdravlje populacije, kvalitet i dužinu njihovog života [11]. To je možda najbolje opisano rečenicom: „Što je veći obim struka to je kraći život” a što je zapravo opisan zaključak američkih osiguravajućih društava čije statistike pokazuju da je mortalitet veći u osoba sa povećanom telesnom težinom, iznad 35 godina starosti [12,13].

CILJ RADA

Utvrđiti antropometrijske mere kod obolelih od akutnog infarkta miokarda sa i bez metaboličkog sindroma

MATERIJAL I METODE

Ovom prospektivnom studijom obuhvaćeno je 77 bolesnika oba pola koji su lečeni zbog AIM u koronarnoj jedinici Interne klinike-Laplje selo KBC-a Priština sa sedištem u Gračanici. Bolesnici sa reinfarktom miokarda nisu uključivani u istraživanje.

Bolesnicu su bili podeljeni u dve ispitivane grupe: prvu grupu su činili bolesnici sa AIM i MS; drugu grupu su činili bolesnici sa AIM bez MS.

Dijagnoza AIM je postavljana na osnovu: kliničke slike, elektrokardiografskih promena i biohemijskih parametara nekroze miokarda.

Svim bolesnicima, neposredno po prijemu utvrđivan je hemodinamski status (Killip-ova klasifikacija) i vrednosti krvnog pritiska.

Tokom lečenja u koronarnoj i postkoronarnoj jedinici svi bolesnici su bili pod kontinuiranim kliničkim, biohemijskim, elektrokardiografskim i hemodinamskim monitoringom a protokol ispitivanja je podrazumevao i dvodimenzionalni ehokardiografski pregled u određenim vremenskim terminima.

Za dijagnozu MS korišćeni su kriterijumi objavljeni u okviru istraživanja San Antonio Heart Study, tj. ATP III (Adult Treatment Panel III) [14]: vrednosti bazalne glu-

koze u plazmi $6.1 \geq \text{mmol/L}$; obim struka $\geq 102 \text{ cm}$ kod muškaraca i $\geq 88 \text{ cm}$ kod žena; vrednosti triglicerida $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$; vrednosti HDL holesterola $\leq 1.0 \text{ mmol/L}$ kod muškaraca i $\leq 1.16 \text{ mmol/L}$ kod žena; vrednost krvnog pritiska $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ ili lečena hipertenzija. Od navedenih pet kriterijuma prisustvo tri je dovoljno za postavljanje dijagnoze MS.

Izračunavan je indeks telesne mase: $\text{BMI} = \text{telesna težina} / \text{telesna visina}^2 \text{ (kg/m}^2\text{)}$.

Određivan je nivo bazalnog insulina metodom elektrohemioluminiscencije "ECLIA" sa referentnim vrednostima insulina našte od $3\text{-}17 \mu\text{u/ml}$. Vrednost indeksa insulinske rezistencije je određivana po formuli: $\text{HOMA-IR} = \text{bazalni insulin} \times \text{glukoza} / 22.5$. Vrednosti HOMA-IR indeksa ≥ 2.5 su smatrane insulinskom rezistencijom. Svi standardni biohemijski parametri su određivani enzimskim kolorimetrijskim testovima na biohemijskom automatskom analajzeru marke SPHERA.

Statistička obrada podataka urađena je primenom sledećih testova i metoda: Hi-kvadrat test, Student T-test, Mann-Whitney U test, Fisherov test, modeli rađeni Backward i Forward metodom.

Vrednosti testova sa verovatnoćom $p < 0.01$ smatrane su visoko statistički značajnim, a vrednosti $0.01 < p < 0.05$ smatrane su statistički značajnim. Razlika između posmatranih obeležja je smatrana slučajnom ako je $p > 0.05$.

REZULTATI

Ovom prospektivnom studijom obuhvaćeno je 77 bolesnika oba pola koji su lečeni zbog AIM u koronarnoj jedinici Interne klinike - Laplje selo KBC-a Priština sa sedištem u Gračanici.

Tabela 1. Učestalost MS kod ispitanika obuhvaćenih studijom

Učestalost MS	N	%
Ne	33	42.9
Da	44	57.1
Ukupno	77	100.0

Iz tabele broj 1 vidi se da je od ukupno 77 ispitanika sa AIM 44 ispitanika imalo MS ili 57,1% dok je 33 ispitanika bilo bez MS, ili 42.9%.

Od ukupno 44 ispitanika sa AIM i MS bilo je 28 muškaraca (63,6%) i 16 žena (36,4%), dok je od 33 ispitanika sa AIM bez MS bilo 16 muškaraca (48,5%) i 17 žena (51,5%). Na osnovu rezultata Hi-kvadrat testa utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između grupa (MS da/ne) po polu ($X^2 = 1.768$; $p = 0.184$).

Prosečna starost bolesnika sa AIM i MS bila je 64 godine (najstariji ispitanik je imao 83 godine a najmlađi 39 godina), dok je kod ispitanika sa AIM bez MS prosečna starost bila 62 godine (najstariji ispitanik je imao 86 godina a najmlađi 40 godina). Na osnovu rezultata t testa utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između grupa po starosti ($t = 0.381$; $p = 0.704$).

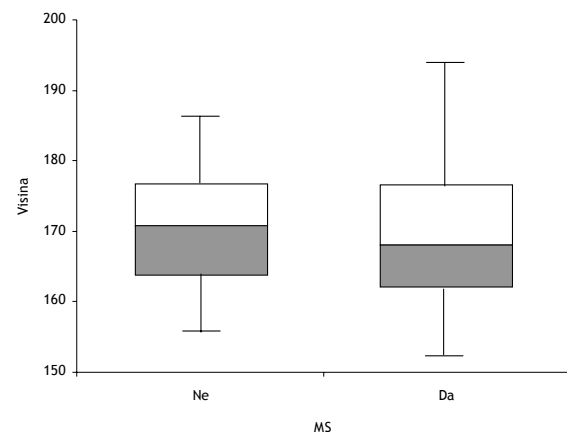
Na grafikonu 1 uočavamo da je prosečna visina ispitanika sa AIM sa MS bila 166 cm (maksimalna visina iznosi 193 cm a minimalna visina iznosi 150 cm). Kod ispitanika sa AIM bez MS prosečna visina je iznosila 169 cm (maksimalna visina iznosi 185 cm a ispitanik sa najmanjom visinom je imao 154 cm). Na grafikonu 2 uočavamo, prosečna vrednost telesne težine kod ispitanika sa AIM i MS iznosi 83 kg (maksimalna težina je iznosila 110kg a

minimalna 46 kg), a kod ispitanika sa AIM bez MS iznosi 76 kg (maksimalna težina 113 kg a minimalna težina 62 kg).

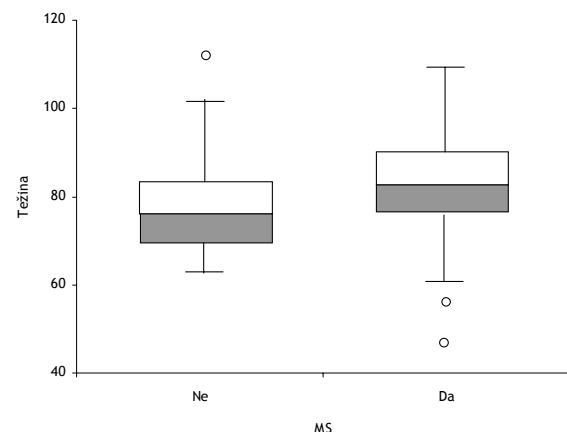
Na osnovu rezultata t testa utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između grupa po visini ($t = 0.505$; $p = 0.615$).

Na osnovu rezultata t testa utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između grupa po težini ($t = 1.643$; $p = 0.105$).

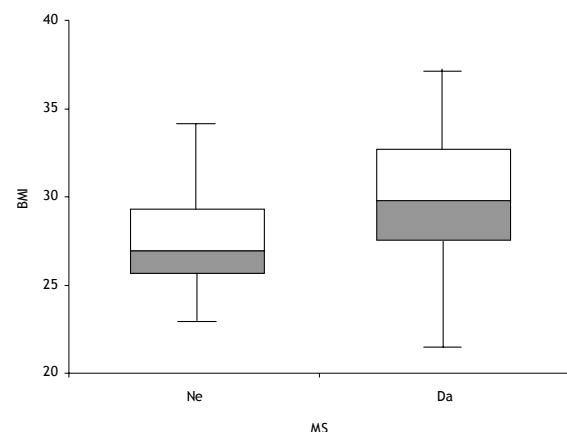
Grafikon 1. Visina ispitanika obuhvaćenih studijom



Grafikon 2. Telesna težina ispitanika obuhvaćenih studijom



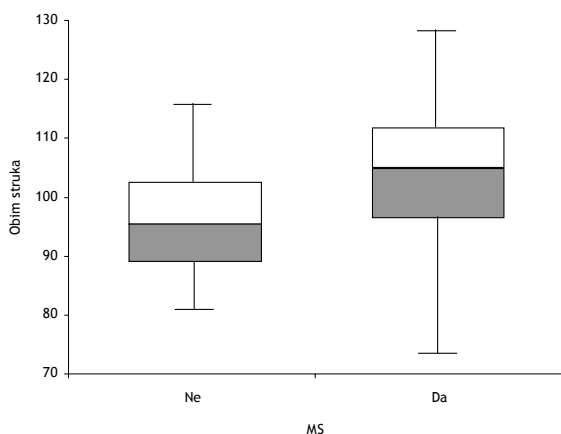
Grafikon 3. Indeks telesne mase (BMI) ispitanika obuhvaćenih studijom



Iz grafikona broj 3 vidimo da je prosečna vrednost BMI kod ispitanika sa AIM i MS bila 29,34 kg/m² (maksimalna vrednost je bila 36,76 kg/m² a minimalna vrednost 20,44 kg/m²), a kod ispitanika sa AIM bez MS je bila 26,33 kg/m² (maksimalna vrednost je bila 33,73 kg/m² a minimalna 22,22 kg/m²).

Na osnovu rezultata t testa utvrđeno je da postoji visoko statistički značajna razlika između grupa po BMI (t= 2.861 ; p=0.005).

Grafikon 4. Vrednosti obima struka kod ispitanika sa AIM sa i bez MS



Na grafikonu broj 4 su prikazane prosečne vrednosti obima struka kod ispitanika sa AIM sa i bez MS. Prosečna vrednost obima struka kod ispitanika sa AIM i MS je bila 103 cm (maksimalna vrednost obima struka je bila 127 cm a minimalna 70 cm), dok je kod ispitanika sa AIM bez MS prosečna vrednost obima struka iznosila 95 cm (maksimalno 116 cm a minimalno 80 cm).

Na osnovu rezultata t testa utvrđeno je da postoji visoko statistički značajna razlika između grupa po OS (t=2.825 ; p=0.006).

DISKUSIJA

Tako smo došli do danas sveopšte prihvaćenog zaključka da je gojaznost od ogromnog značaja ali i do pitanja kako definisati gojaznost ali dalje utvrditi i kog je tipa i stepena jer prema svemu gore rečenom to ima najveći mogući prognostički značaj.

Terminologija u literaturi o gojaznosti može da dovede do zabune. Naime, predlažu se klasifikacije gojaznosti kojima bi se izbegli nejasni opisi kao "progressivna" ili "morbidna" gojaznost [4].

I pored neusaglašenih mišljenja, nesporazuma i razmimoilaženja u pogledu kriterijuma šta podrazumevati pod terminom gojaznost većina pod ovim podrazumeva povećanu telesnu težinu za 20% iznad optimalne a po drugima porast težine za 10% iznad odgovarajuće za uzrast i pol predstavlja gojaznost [3]. Pri proceni normalne telesne težine ne postoje jedinstveni kriterijumi. Tako se u SAD-u određivanje telesne težine vršilo prema tablicama Metropolitan Life Insurance, 1960. [2]. U ranijem SSSR-u koristila se tabela Egorova i Livatskog, 1964., po kojoj je normalna telesna masa: visina u cm puta obim grudnog koša/240. Za praktične svrhe primenjuje se Brucova formula: normalna telesna težina je

dužina tela u santimetrima umanjena za 100. Postoji i modifikovana Brucova formula po kojoj se normalna telesna težina dobija kada se težina dobijena po originalnoj Brucovoj formuli umanjuje za 10% [2]. Postoje i druge metode (Lorencova formula, masa tela = dužini tela - 100 - 0.25 x (dužina tela - 50), ili izračunavanje po Lendu, masa tela = dužina tela u cm : sa 2.4), ali je njihov nedostatak što se njima ne odvajaju masno tkivo od mišićne mase [2]. Uhranjenost se meri i Ketlovim indeksom (Ketelet-indeks, ITM) po formuli: telesna težina u kilogramima podeljena kvadratom visine tela u metrima.

Vrlo prost način određivanja stepena debljine sastoji se u zahvatanjem palcem i domalim prstom kože i potkožnog masnog tkiva na trbuhu. Ako je debljina nabora veća od 2.5 cm znak je da postoji višak masti [2].

Postoji i definicija po kojoj gojaznost predstavlja stanje u kome je masa masnog tkiva uvećana.

Saznanje da u ovim metaboličkim poremećajima ključno mesto pripada visceralnom masnom tkivu nametnulo je potrebu uvođenja u dijagnostički postupak onih metoda koje će omogućiti ispitivanje telesnog sastava uopšte, ali posebno onih koje će odrediti veličinu i specifičnu distribuciju masnog tkiva [15,16,17,18,19,20,21,22,23].

Metode kojima bi se ukupna količina masti merila su i u upotrebi ali i u daljem ispitivanju, ali danas i u kliničkom radu postoje mnogobrojni, relativno pouzdani postupci za određivanje telesnog sastava. Najbolje su izotopske dilucione metode [11].

Osnovna mera je ukupna količina masti u telu tzv. TBFM (total body fat mass). Prema jednoj definiciji gojaznost je prisutna ukoliko mast čini veći deo ukupne telesne težine nego što je to "normalno" [24]. U muškarca od 18 godina, aproksimativno 15-18% telesne težine čini mast dok je kod žena to 20-25% ukupne telesne težine. Dijagnozu gojaznosti postavljamo kada je sadržaj masti >25% ukupne telesne težine u muškaraca i > 30% u žena [11].

Referentne vrednosti za masnu masu tela (prema Brayu, 1998. godina) su [25] : za muškarce - normalne 12-20%, granične 21-25%, povišene □ 25% ; za žene - normalne 20-30%, granične 31-33%, povišene □ 33%.

Određivanje telesnog sastava se postiže na sledeće načine [11,15,25]:

Indirektne metode

- A. Vizuelno posmatranje (somatotipovi)
- B. Antropometrijska merenja
 1. visina (cm), težina (telesna masa u kg)
 2. debljina kožnih nabora
 3. cirkumferencije i dijometri
 4. indeksi
- C. Izotopska ili hemijska dilucija
 1. sadržaj telesne vode
 2. sadržaj telesnog kalijuma
 3. telesna mast (ciklopropan, kripton)
- D. „Imaging tehnike”
 1. ultrazvuk
 2. kompjuterizovana tomografija
 3. magnetna rezonanca

Antropometrijska merenja

- telesna visina u cm
- telesna težina u kg

- Debljina kožnih nabora u milimetrima na četiri mesta:

- Biceps
- Triceps
- S. scapularis
- Iznad kriste, odnosno na truhu gde postoji veći broj mernih mesta lokalizovanih oko pupka.

Merenje debljine kožnih nabora je stara metoda za procenu veličine potkožnog masnog tkiva koje je sa metaboličkog stanovišta od sekundarnog značaja [25]. Svaka tačka tri merenja, naći srednju vrednost a potom sabrati srednje vrednosti na četiri mesta.

Cirkumferencija i dijometri

- Obim struka - na sredini rastojanja između rebarnih lukova i kriste, preko pupka.
- Obim butine - u visini plike glutealis (glutealnog nabora)
- Obim kukova - najveći bikristalni obim

Najčešće korišćeni indeksi

a) RTM (TM/ITM)x100

RTM: relativna telesna masa u procentima

TM: telesna masa u kilogramima

ITM: idealna telesna masa

80% pothranjenost

80-89% mršavost

90-109% normalna uhranjenost

110-119% gojaznost I stepena

120-149% gojaznost II stepena

150-174% gojaznost III stepena

>175% gojaznost IV stepena

b) BMI: kg/m²

BMI; body mass index (Quetelet) ili indeks telesne mase (ITM)

TM: telesna masa

TB²: telesna visina u metrima na kvadrat

20-24 normalna uhranjenost

25-29 prekomerna telesna masa

30-39 II stepen gojaznosti

≥40 III stepen gojaznosti

c) AGR (abdominalno-glutealni odnos ili androidno-ginoidni odnos)

d) WHR - odnos struk/kukovi (Waist-struk, Hip-kukovi, Ratio-odnos).

Postoji studija koja pokazuje direktan linearan odnos između BMI (body mass index) i posledičnog rizika od koronarne bolesti [26]. Mršave žene nisu pokazivale povećanu smrtnost ali se pokazalo da je porast težine ≥ 10 kilograma nakon 18. godine života bio udružen sa povećanjem smrtnosti u srednjim godinama života. Kada BMI (body mass index) prelazi 27, smrtnost se suštinski povećava [4]. U kombinacija sa pridruženim rizicima, 53% smrtnih slučajeva među ženama sa BMI (body mass index) većim od 29 može biti objašnjen njihovom gojaznošću. Smrtnost od koronarne bolesti u ovoj studiji je bila u "boljoj" relaciji sa odnosom struk/kukovi što je mera (marker) abdominalne gojaznosti [4]. U studiji koja je ispitivala populaciju od 18 do 74 godine BMI (body mass index) kao opšte prihvaćeni marker gojaznosti bio je u pogodnoj komparaciji sa odnosom struk/kukovi u predvi-

đanju efekata gojaznosti na krvni pritisak, glikemiju i nivo lipida u plazmi [27].

Značajno mesto pripada sagitalnom abdominalnom dijametri (SAD). U pitanju je antropometrijski parametar koji se određuje pomoću jednostavnog kalipera koji je konstruisao Kahn. Merenje se obavlja na ravnom ležaju tako da se nepokretan krak kalipera stavlja ispod leđa u visini linije koja spaja biilijakalne tačke, a pokreni se spušta na prednji zid abdomena i na skali se očita vrednost izražena u satimetrima. SAD meri samo visceralno masno tkivo i veoma dobro koreliše s pridruženim metaboličkim poremećajima [25].

Prema iznetom, modeli određivanja telesnog sastava su [25]: anatomski, tečno-metabolički, elementarni i hemijsko-biološki.

Najjednostavniji i najpristupačniji su antropometrijski parametri. Oni obuhvataju određivanje telesne visine, telesne mase uz izračunavanje indeksa telesne mase (već pomenuti ITM odnosno BMI) i merenje obima struka. Merenje obima struka se vrši na sredini rastojanja između dve horizontalne linije od kojih jedna ide ispod rebarnih lukova a druga spaja kriste ilijake anterior superior. Na osnovu BMI i TV moguće je izvršiti proračunavanje masne mase tela prema formulama (25):

Muškarci: $(0.715 \times \text{BMI} - 12.1) \times [\text{TV}(\text{m})]^2$

Žene: $(0.713 \times \text{BMI} - 9.74) \times [\text{TV}(\text{m})]^2$

Pored merenja obima struka, ranije je vršeno merenje i obima kukova uz proračunavanje njihovog odnosa (WHR). Danas je ovaj postupak napušten jer, ukoliko se podjednako povećava i jedan i drugi obim njihov odnos ostaje isti, a poznato je da je prognostički od značaja povećanje mase visceralnog masnog tkiva. Stoga se po preporuci Svestke Zdravstvene Organizacije danas meri samo obim struka koji je pouzdan pokazatelj rizika od nastanka metaboličkih komplikacija [25]: na malom riziku su muškarci sa obimom ≤94 cm a na značajnom oni sa obimom ≥ 102 cm; na malom su riziku žene sa obimom ≤ 80 cm a na značajnom one sa obimom ≥88 cm.

U dijagnostici veličine i distribucije masnog tkiva koriste se i drugi složeniji postupci [15,25]:

- merenje gustine (denzitometrija) - telesna gustina = telesna masa/telesni volumen
- tetrapolarna bioelektrična impedantna analiza (BIA)
- ukupni električni otpor tela
- dvostruka fotonska, odnosno apsorpciometrija X-zraka (DPA i DXA)
- radioizotopski postupci
- određivanje ukupne telesne vode (deuterijum, tricijum)
- ukupni telesni kalijum
- infracrvena spektrometrija

Ranije su pomenute: ultrasonografija, kompjuterizovana tomografija i nuklearna magnetna rezonanca.

Ultrasonografsko merenje masnog tkiva je danas favorizovana metoda jer je oprema relativno dostupna a rezultati pouzdani. Pored toga, pomoću ove metode se mogu meriti oba masnotkivna depoa. Merenje se izvodi sondom od 7.5mHZ za potkožno i sondom od 3.5mHZ za visceralno masno tkivo. Supkutano masno tkivo je određeno na jednoj strani kožom i potkožnim masnim tkivom a na drugoj prednjom ivicom m. rectusa abdominis [25].

Visceralno masno tkivo se meri između unutrašnje ivice m. rectus abdominis i prednjeg zida aorte [15,20].

Kao najsavremenije i suverene metode za ispitivanje masnotkivnih depoa navode se kompjuterizovana tomografija i nuklerana magnetna rezonanca [15,22]. Rezultati dobijeni ovim postupcima su vrlo pouzdani ali je potrebna veoma skupa oprema dostupna samo većim centrima. Pored toga kompjuterizovana tomografija izlaže organizam bolesnika i izvesnoj dozi zračenja.

Od svih postupaka namenjenih određivanju masnotkivnih depoa, u praksi je sasvim dovoljno merenje visceralnog masnog tkiva pomoću sagitalnog abdominalnog dijametra i određivanje masnotkivnih depoa pomoću ultrasonografskog postupka [25].

Značaj određivanja veličine i distribucije masnog tkiva je u dijagnostici stepena i tipa gojaznosti. Na osnovu toga moguće je prepoznati bolesnike koji nose rizik za nastanak kardiovaskularnih i metaboličkih komplikacija gojaznosti i započeti njihovo blagovremeno lečenje.

Pored toga ovim postupkom je moguće ustanoviti i postojanje tzv. Sarkopenične gojaznosti, odnosno prepoznati osobe koje imaju normalnu telesnu masu unutar koje je povećana masa masnog tkiva [28,29]. I ove osobe zahtevaju brižljiv nadzor jer i kod njih možemo očekivati razvoj kardiovaskularnih i metaboličkih komplikacija, posebno ako je povećana masa intraabdominalnog masnog tkiva.

Kako stepenovati gojaznost?

O tome je već bilo reči ali kako je stepen gojaznosti od neobične važnosti za tip, učestalost, vreme nastanka, težinu komplikacija i dužinu života navešćemo i sledeće.

Postoje tri stepena gojaznosti za koje francuska izreka kaže: u prvom čoveku zavide, u drugom se smeju, u trećem ga žale [2].

Almazov (1988.) razlikuje 4 stepena uhranjenosti: nulti stepen - normalna uhranjenost; prvi stepen - ako je telesna težina povišena za 15-30% od optimalne; drugi stepen - ako je telesna težina povećana za 30-50%; treći stepen - ako je telesna težina povećana za 50-100%; četvrti stepen - ako je telesna težina povećana preko 100% od optimalne.

Koristeći faktor BMI gojaznost može biti klasifikovana od Klase I do Klase IV kao ekstremne [4].

U proceni distribucije masti kao i funkcije masnih ćelija koristi se i metoda biospije putem igle. Do adolescencije se obično uvećava broj masnih ćelija i taj broj može da se uveća i do 3-5 puta od normale [11]. Uvećanje broja masnih ćelija predstavlja hiperćelularni tip i naziva se stabilan tip [30]. Ukoliko se početak gojaznosti javi u adultnom dobu ili tokom trudnoće, u bioptičkom materijalu nalazimo povećane količine masti u adipocitima masnog tkiva i tada govorimo o hipertrofičnom tipu gojaznosti [11]. Naime, polazeći od sastava masnog tkiva gojaznih ljudi, Björntorp, P. sa saradnicima, još 1972. godine definiše dva tipa gojaznosti [9]: hipertrofični tip, koji se odlikuje uvećanjem zapremine masnih

ćelija, umerenim stepenom povećanja telesne težine i povećanjem metaboličke aktivnosti (poremećaj metabolizma ugljenih hidrata, tj. Diabetes mellitus i lipida, tj. Hipertrigliceridemija), i hiperstenični tip koji se karakteriše povećanjem broja masnih ćelija, mnogo većim stepenom povećanja telesne težine ali koji nije praćen poremećajem metabolizma ugljenih hidrata i lipida.

Istraživanja koja se odnose na distribuciju i funkcije adipocita se usmeravaju na odvajanje maligne ili benigne subgrupe humane gojaznosti, na intraćelijskom nivou, receptorskom i postreceptorskom nivou, sa njihovim kliničkim implikacijama [11].

Po tipu gojaznost se deli na androidni tip - kod muškaraca i žena sa virilnim karakteristikama i ginoidni tip - kod žena i nedovoljno definisanih muškaraca [11].

Epidemiološka istraživanja ukazuju da je lokalizacija povećanog masnog tkiva od fundamentalnog značaja za rizik od udruženih oboljenja. Kod muškog tipa gojaznosti je prisutno povećanje prevalencije hipertenzije, insulinske rezistencije, dijabetes melitusa i hiperlipidemije koji su vodeći faktori rizika kardiovaskularnih oboljenja. Abdominalna gojaznost muškog tipa koja je prisutna u žena povećava ovaj faktor i kod njih [31]. Sledstveno ovome jasno je zašto prospektivne epidemiološke studije, kod abdominalnog tipa gojaznosti, ukazuju na veći broj moždanih udara, miokardnih infarkta i povećanje mortaliteta [11]. I umereno dobijanje na težini u srednjim i kasnijim godinama povećava rizik od koronarne bolesti i među muškarcima i među ženama [32,33], a od značaja je i distribucija masnog tkiva [34], te tako novije studije pokazuju da je odnos struk/kuk koji je pokazatelj centripetalne ili abdominalne gojaznosti nezavisni marker vaskularnog rizika i kod žena i starijih muškaraca [35,36]. I drugi nalaze da je abdominalna gojaznost razlog za posebnu brigu [4].

ZAKLJUČAK

- Učestalost MS kod ispitanika lečenih zbog AIM je bila 57,1%.
- U odnosu na polnu zastupljenost nije nađena bitna razlika između ispitanika sa AIM sa i bez MS.
- U grupi ispitanika sa AIM i MS muškarci su bili zastupljeniji (63,6%) u odnosu na žene.
- Nije nađena bitna razlika između poređenih grupa ispitanika u odnosu na starosnu zastupljenost.
- Poređenjem telesne visine i težine između ispitanika sa AIM sa i bez MS nije nađena značajna razlika.
- Dobijena je bitna razlika između poređenih grupa ispitanika u odnosu na index telesne mase-BMI. Prosečna vrednost BMI kod ispitanika sa AIM i MS je bila 29,34 kg/m².

LITERATURA

1. Stolić R.: Socijalno-medicinski aspekti gojaznosti. U knj. Komorbiditeti gojaznosti i neka odabrana poglavlja. Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica. 2010; 50-60.
2. Milenković S.: Prevencija vodećih bolesti kardiovaskularnog sistema. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva Kosova, Priština. 1990; 200-208.

3. Milenković S.: Primarna prevencija ishemijske bolesti srca. Jedinstvo, Medicinska knjiga. Priština. Priština. 1993; 73-81.
4. Stone N. J.: Diet, nutritional issues, and obesity. In Textbook of cardiovascular medicine. Glavi urednik Topol J. E. Lippincott, Williams&Wilkins, Philadelphia. Drugo izdanje. 2002; 15-41.
5. Kovačević M.: Faktori rizika - savremeno shvatanje o njihovom značaju. U zborniku radova: Koronarna bolest. Niška Banja, 1981; 23-26.
6. NHLBI Obesity Education initiative. Summary report: Strategy development workshop for public education on weight and obesity. NIH publication 94-3314. Bethesda, MD: National Institutes of Health. 1994: 139.
7. Bray G.A.: Pathophysiology of obesity. Am. J. Clin. Nutr. 1992; 55(Suppl.):488S-494S.
8. Zoccali C.: The obesity epidemics in ESRD: from waisting to waist? Nephrol. Dial. Transplant. 2009; 24: 376-380.
9. Stožinić P.S.: Infarkt miokarda. Naučna knjiga. Beograd. 1991; 14-81.
10. Vukotić M.: Osnovne karakteristike nekih pokazatelja studiranih populacija po regionima sa posebnim osvrtom na faktore rizika. U knj. Kardiovaskularna oboljenja - epidemiologija i prevencija. Urednici: Vukotić M., Nedeljković S., Mujović V., Đukić V. Med. Fakultet i društvo fiziologa Srbije. Beograd. 1991; 92-97.
11. Čutović M., Borkovački R.: Gojaznost i zaštita od kardiovaskularnih oboljenja. U Kardiologija. Urednici: Nedeljković I. S., Kanjuh V., Vukotić M. Zavod za izdavačku delatnost. Beograd. 1994; 194-208.
12. Varady P., Maxwell I.I.: Assessment of statistically significant changes in diastolic blood pressure. JAMA. 1972; 221:365-368.
13. Metropolitan Life Insurance Company: New weight standards for men and women. Stat. Bull. 1959; 40:1-4.
14. National Cholesterol Education Program: 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; 285:2486-2497.
15. Ivković-Lazar T.: Savremena dijagnostika specifične distribucije masnog tkiva. Med. Pregl. 2000; 11:584-587.
16. Jensen L.B., Quaade F.R.: Abdominal sagital diameter as indicator of somatic risk obesity. Int. J. Obes. 1995; 19(2):94-96.
17. Wenzel H., Wechsler J.G., Schimming H., Ditschuneit H.: Determination of body density by weighing and measuring gasfree body volume. In: Ditschuneit H., Gries F.A (ed.), Obesity in Europe. London, Libbey. 1993; 101-105.
18. Kushner R.F., Kunigk A., Alspaugh M. et al.: Validation of bioelectrical-impedance analysis in body composition in obesity. Am. J. Clin. Nutr. 1990; 52:219-223.
19. Sjostrom L.: The sagital diameter is a valid marker of visceral adipose tissue. Int. J. Obes. 1994; 18(2): 46-52.
20. Armelini F., Bosello O., Zamboni M. et al.: Real time sonography in the determination of visceral adipose tissue. Int. J. Obes. 1989; 13:73-76.
21. Kahn A.S., Austin H., Williamson D. F. et al.: Anthropometric index for estimating the risk of ischemic heart disease: opportunities for clinical application. Circ. 1993; 88(4): 451-456.
22. Seidell J. C., Bakker C.J.G., Van der Kooy K.: Imaging techniques for measuring adipose tissue distribution. A comparison between computed tomography and magnetic resonance. Am. J. Clin. Nutr. 1990; 5:953-957.
23. Obesity, Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO, Consultation on Obesity, Geneva 3-5, 1997: 9-12.
24. Bray G.A.: The obese patient, major problem. Intern. Med. 1976; 9:1 450.
25. Ivković-Lazar T.: Značaj egzaktnog određivanja veličine i specifične distribucije masnog tkiva u svetlu metaboličkog sindroma. U knj. Praktični i bazični problemi dijabetologije i bolesti metabolizma - Inovacije znanja XI. Medicinski fakultet Beograd - Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma. KCS. 2005; 24-30.
26. Manson J.E., Colditz G.A., Stampfer M.J. et al.: A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. N. Engl. J. Med. 1990; 322:882-889.
27. Chan J.L., Heist K., DePaoli A.M. et al.: The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. J. Clin. Invest. 2003; 111: 1409-1421.
28. Heber D., Ingles S., Ashley J. M. et al.: Clinical detection of sarcopenic obesity by bioelectrical impedance analysis. Am. J. Clin. Nutr. 1996; 645:472-477.
29. Stokić E., Srdić B., Peter A., Ivković-Lazar T.: Masna masa tela u normalnoj uhranjenosti. Med. Pregl. 2002; 9-10:407-411.
30. Saltzler C.C., Mayer J.: Simple criterion of obesity. Postgrad. Med. 1965; 38: A-101-107.
31. Krotkiewski M., Bjorntorp P., Sjostrom L.: Regional variation of fat cell size in young middle aged and obese women. In: Recent Advances in Obesity. Newman Publishing. London. 1975;230-236.
32. Rosengren A., wedwl H., Wilhelmsen L.: Body weight and weight gain during adult life in men in relation to coronary heart disease and mortality: A prospective population study (see coments). Eur. Heart J. 1999; 20:269-277.
33. Willet W.C., Manson J.E., Stampfer M.J. et al.: Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the "normal" weight range. JAMA. 1995; 273:461-465.
34. Ridker M.P., Genest J., Libby P.: Risk factors for atherosclerotic disease. In Heart Disease - a textbook of cardiovascular medicine. Urednici: Braunwald E., Zipes P. D., Libby P. W.B. Saunders company, Philadelphia. Šesto izdanje. 2001; 1010-1039.

35. Rexrode K.M., Carey V.J., Hennekens C.H. et al.: Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1998; 280:1843-1848.
36. Rimm E.H., Stampfer M.J., Giovannucci E. et al.: Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am. J. Epidemiol.* 1995; 141:1117-1127.

ENGLISH

ANTROPOMETRIC MEASURES IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH AND WITHOUT METABOLIC SYNDROME

Antić G.¹, Mrdak M.¹, Antic M.¹, Markovic S.¹, Marčetić Z.²

¹ Clinical Hospital Center Priština-Gračanica, Internal Clinic, Laplje Selo

² Medical Faculty University of Priština-Kosovska Mitrovica

SUMMARY

The aim of this work was to determine combination of extracranial carotid atherosclerosis compared to the side of stroke of subcortical localization. The work itself is a prospective study and is conducted in a group of 40 patients. Parametres for this research were cerebrovascular insult diagnosis made upon clinical and neurological findings which were confirmed by CT recording where you could see the existance of stroke in subcortical part of either left or right hemisphere of brain. Data about extracranial atherosclerotic carotid disease were received from ultrasonography. The most important element of ultrasonography of carotid arteries was graduation of stenosis and estimation of IMT thickness. Risk factors important for occurrence and development of atherosclerosis as well as development of ischemic brain disease were identified in this study. Based on the results, we can conclude that strokes of subcortical localization are more common on the side of carotid atherosclerosis either in the form of atheromatosis of inner carotid artery or IMT thickness especially when they are combined with dominant risk factors for atherogenesis.

Keywords: carotid atherosclerosis, stroke

OSNOVNE KARAKTERISTIKE SPORTSKIH POVREDA I ZNAČAJ NJIHOVE PREVENCIJE

AUTORI

Stanić Đ.¹, Božović A.², Grbić R.², Stamenković D.³

¹ Fakultet fizičkog vaspitanja i sporta, Univerzitet u Istočnom Sarajevu; Istočno Sarajevo, Republika Srpska

² Medicinski Fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica - Srbija

³ Opšta bolnica Pančevo

SAŽETAK

Povrede u sportu su relativno česte i mogu biti akutne i hronične, kao i endogene i egzogene. Na obim i učestalost povređivanja mogu uticati brojni faktori, kao što su loša kondicija, mišićni disbalans, anatomske anomalije, nutritivni faktori i period rasta. Nakon zbrinjavanja i lečenja sportske povrede sledi rehabilitacija i procena takmičarske sposobnosti pojedinca od strane lekara na osnovu prirode povrede, bolne osetljivosti, vremenskog faktora, poređenjem sa zdravim ekstremitetom, funkcionalnim ispitivanjima. Pravilna evaluacija takmičarske sposobnosti nakon povrede je važan faktor prevencije eventualnog povređivanja u kasnijim sportskim aktivnostima pojedinca.

Ključne reči: povreda, sport, prevencija.

UVOD

Sportske povrede zauzimaju visoko mesto u redosledu učestalosti povreda u savremenom svetu, zbog čega prevencija ima veliki značaj i to posebno neposredno posle povređivanja. Sportske povrede su po svojoj prirodi najčešće lake povrede, ali mogu postati problem u odnosu na takmičarsku sposobnost, zbog varljivog uverenja da je moguće brže izlečenje nego što dozvoljavaju prirodni procesi. Oporavak sportiste mora biti potpun, jer se inače rizikuje ponovno povređivanje, koje je u tom slučaju najčešće teže od prethodnog [1].

Povrede koje se dešavaju sportistima dešavaju se i u svakodnevnom životu, samo što je za sportiste karakteristično da se stalno izlažu rizicima povređivanja, što se drugim ljudima retko dešava, izuzimajući neke profesionalne povrede ili oštećenja, kao i povrede koje nastaju u saobraćajnim nesrećama. Pošto su sportske povrede masovna pojava utvrđena su i pravila njihove prevencije. Lečenje sportskih povreda je specifično, a ciljevi su mu tačno definesani: povređeni sportista mora biti potpuno izlečen, a period nesposobnosti zavisi od ocene sposobnosti [2, 3]. Reakcija sportiste na povredu je drugačija nego što je to slučaj u običnim životnim prilikama. Sportista je često spreman da igra i sa povredom koja u običnom životu podrazumeva bolovanje. Uloga profesionalizacije sporta je samo još više zaoštrila sve navedene probleme, jer se radi o zaradi sportiste ili i kluba i svih u njemu.

Ne postoje univerzalne metode koje mogu da ubrzaju prirodan tok lečenja, ali ih zato ima mnogo koje taj tok mogu da produže. Poštovanje ovog stava je često uzrok sukoba lekara i okoline (uprave kluba, trenera, javnosti, itd), a pritisci su utoliko veći ukoliko je i kvalitet

sportiste veći. Iz godine u godinu, u sportu rastu snaga i brzina i izloženost povredama je sve veća. Dokaz za to je činjenica da seniorske svetske rekorde od pre 30 godina danas nadmašuju juniori i to na treninzima. S obzirom na značajnu obuhvaćenost mladih sportskim aktivnostima, cilj ovog rada je da prikaže osnovne karakteristike sportskih povreda što može doprineti prevenciji njihovog nastanka.

PRIRODA I UČESTALOST SPORTSKIH POVREDA

Sportske povrede su najčešće lake, ali sa velikim uticajem na takmičarsku sposobnost pojedinca [4, 5]. Dele se na akutne i hronične, a prema mehanizmu nastanka na endogene i egzogene. Kod endogenih povreda anatomske i fiziološke promene tkiva nastaju usled premera i naprezanja, dok egzogene povrede nastaju delovanjem spoljnjih sila ili agensa. Takođe, postoji podela i na direktne i indirektne, po načinu delovanja povređujuće sile. Kod direktnih povreda, povreda nastaje direktnim i isključivim dejstvom povređujuće sile, a kod indirektnih, povređujuća sila dovodi npr. dopada, a taj pad dovede do povrede. Postoje i termičke povrede, tj. povrede usled dejstva temperature, bilo visoke ili niske. Ovde srećemo i hemijske povrede, npr. usled korozivnog dejstva kalcijum bikarbonata (kreča) kojim su se nekada obeležavali tereni, zbog čega je i zabranjena njegova upotreba u te svrhe.

Sportske povrede učestvuju u ukupnom broju povreda sa 10% - 15% [5], a najčešće zahvaćeni regioni tela su koleno, natkolenica, skočni zglobovi, rame, šaka,

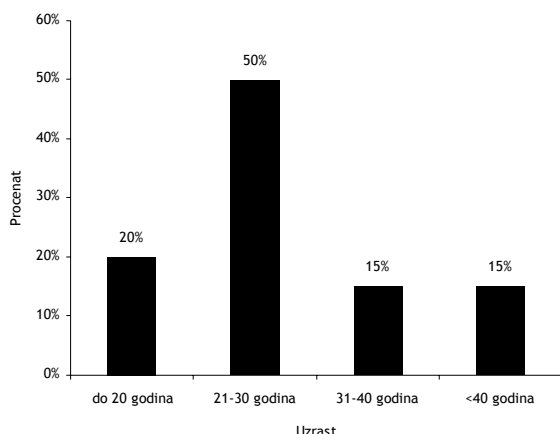
glava, stopalo. Relativna distribucija po tipu i lokaciji povreda je prikazana na Tabeli 1.

Tabela 1. Najčešće lokalizacije sportskih povreda

Lokacija i vrsta povrede	Zastupljenost
Distorzija, dislokacija i rupture ligamenata	60%
Fraktura donjih ekstremiteta	13%
Kontuzija, otvorena ili površinska rana	12%
Fraktura gornjih ekstremiteta	4%
Povredae abdomena i toraksa	4%
Povrede glave	3%
Povrede karlice	1%
Ostale povrede	5%

Distribucija povreda po sportovima pokazuje da se povređivanje najčešće dešava skijašima, zatim vežbačima na spravama, fudbalerima, bokserima, atletičarima i u manjem procentu ostalim sportistima, dok su u odnosu na uzrast najčešće povrede kod sportista starosti 21 - 30 godina (Grafikon 1). Uopšte rečeno, početnici, neiskusni, neoprezni, premoreni, netrenirani, sa lošom samokontrolom, slabom kontrolom trenera i sudija, biće češće povređeni u svakoj sredini, naročito na lošim terenima i bez zaštitne opreme.

Grafikon 1. Distribucija povređivanja u sportu po uzrastu



VRSTE SPORTSKIH POVREDA PREMA TRAJANJU

Akutne sportske povrede nastaju kao posledica trenutnog dejstva snažne sile (pokret ili kontakt), koja prevazilazi kompenzatorne sposobnosti našeg tela i dovodi do mehaničkog oštećenja tkiva. Meka tkiva (mišići, ligamenti, tetive) lokomotornog sistema daju potporu našim zglobovima i sprečavaju nastanak povreda [6, 7]. Ova tkiva se suprotstavljaju sili koja deluje na naše telo do određene granice, posle čega dolazi do narušavanja strukture mekih tkiva (istegnuća, parcijalno ili potpuno kidanje struktura). Dve karakteristike, elastičnost i snaga ovih tkiva određuju njihovu otpornost na povređivanje.

Hronične sportske povrede, koje se još se nazivaju i povrede preopterećenja (overuse injuries, engl.) su posledica ponavljano, učestalog dejstva sile, pri ponavljanim stereotipnim pokretima karakterističnim za određenu vrstu sporta [8]. Dejstvo sile na lokalno tkivo je

kumulativnog karaktera, stvarajući ponavljane mikrotraume, dok se ne prevaziđu sposobnosti regeneracije lokalnog tkiva. Povrede prenaprezanja pogađaju pretežno tkiva koja u sportu trpe zbog ponavljanih pokreta i nakupljanja mehaničkog stresa: tetive, pripoji tetiva za kost, mesta na kojima je izraženo mehaničko trenje i pritisak, delovi kosti na kojima se presecaju sile opterećenja. Najčešće vrste povreda kod sindroma prenaprezanja su tendinitisi (upale tetiva), entezitisi (upale pripoja tetiva za kost), burzitis (upale burze - "sluzne kese", čiji veliki broj u našem telu ima ulogu da amortizuje posledice izraženog trenja i pritiska u lokomotornom sistemu) i stres prelomi (prelomi koji nastaju usled ponavljano mehaničkog stresa na određene delove kosti).

Sindromi prenaprezanja i lokalizacija mogu biti tipični za vrstu sporta, pa tako postoje i karakteristični nazivi (teniski lakat, plivačko rame, skakačko koleno, i slično). Uzroci koji dovode do nastanka ovih povreda mogu biti unutrašnji (vezani za sportistu) i spoljašnji (vezani za uslove treninga). Unutrašnji uzroci povreda prenaprezanja su na primer prethodne povrede. Tkivo oslabljeno prethodnom povredom predstavlja slabu tačku i rizik za nastanak nove povrede. Potpuna rehabilitacija podrazumeva ne samo oslobađanje od bola, nego vraćanje pune funkcije povredjenog dela. Uzrok hroničnih povreda dalje mogu biti i loša kondicija, mišićni disbalans, anatomske anomalije, nutritivni faktori i period rasta. Kondiciono slabije pripremljeni sportisti skloniji su povredama, a povrede se većinom dešavaju na početku sezone [8, 9]. Važno je znati da pripremljenost za jedan sport, ne podrazumeva uvek i pripremljenost za neki drugi sport.

Mišićni disbalans se pojavljuje između mišićnih grupa koje izvode različite pokrete u određenom delu tela - mišići antagonisti (u predelu natkolenice mišići prednje i zadnje lože). Posledica disbalansa je nepravilna funkcija tog dela tela, sa pojavom preopterećenja aktivnih struktura. Anatomske anomalije su najčešće locirane na nivou stopala i kolena, zatim natkolenice i kičmenog stuba. Deformiteti narušavaju uobičajenu šemu pokreta i dovode do kompenzatornog prenaprezanja okolnih mekkih struktura. Deficit u nutritivnom unosu umanjuje sposobnosti organizma, kako u treningu tako i u oporavku. Pravilna ishrana i suplementacija treba da obezbedi nadoknadu svih makro i mikro nutritijenata. U periodu izraženog rasta, kao posledica bržeg rasta skeleta, dolazi do zategnutosti mekih tkiva lokomotornog sistema (mišići, tetive, ligamenti). Ovo dovodi do povećanog opterećenja određenih delova lokomotornog sistema [9].

Spoljašnji uzroci povreda prenaprezanja mogu biti greške prilikom treniranja, neadekvatna oprema kao i nepravilna struktura treninga. Najčešće greške u treningu predstavljaju preveliki obim i intenzitet treninga. Rezultati u treningu se ne mogu ostvariti preko noći. Kao i u svemu u životu, previše dobrog ne znači još bolje, već naprotiv, postaje loše. Preterivanje u doziranju opterećenja u treningu snage u teretani put je ka mišićnoj povredi, pre nego ka većoj mišićnoj masi. Postepenost i strpljenje su najbolji recept [10]. Pravilna šema organizacije treninga podrazumeva: zagrevanje, kardio trening, glavni deo treninga, hladjenje, istezanje. Najvažnije za prevenciju povreda u sportu je zagrevanje na početku treninga i istezanje na kraju treninga. Zagrevanje na početku treninga podrazumeva podizanje cirkulacije kroz mišić, lokalne temperature i elastičnosti tkiva. Istezanje

na kraju treninga povećava elastičnost mekotkivnih struktura, dovodi do opuštanja mišića i poboljšava prokrvljenost mišića. Nedovoljno elastična tkiva su najpodložnija povredama.

OSNOVNI PRINCIPI LEČENJA SPORTSKIH POVREDA

Postoje četiri postupka koja su univerzalna za sve sportske povrede i koje treba primeniti odmah posle povređivanja [7, 8, 11]. To su hlađenje i kompresija, elevacija i imobilizacija povređenog ekstremiteta. Hlađenje, koje treba da traje 24-48 sati od momenta povređivanja, i to uglavnom, 3 puta po 15 minuta dnevno. Ako se hlađenje duže primenjuje, onda se strogo treba držati sledećih principa: hladnoća treba da bude suva (led se stavi u specijalnu gumenu posudu za to -termofor- ili u običnu plastičnu kesu koju treba dobro zatvoriti da voda ne curi kad se led bude topio, a kesa se zatim, omota peškirom). Važno je da između kože i leda, bude izolator koji ne dozvoljava direktan kontakt kože sa ledom, čime se izbegava nastanak smrztina, koje mogu da budu veoma neprijatne.

Mesto povrede treba komprimovati fiksacionim ili elastičnim zavojem, uz predhodno stavljanje sloja vate ili sundera između ekstremiteta i zavoja, da bi se izbeglo ugrožavanje krvotoka. Veoma je važno da kompresiju (bandažiranje) uradi stručno osposobljeno lice baš zbog mogućnosti ugrožavanja krvotoka [12]. Povređeni ekstremitet treba podići, ako je moguće da povređeno mesto bude najviša tačka tela, kad povređeni legne. Elevacija je važna jer se na taj način smanjuje hidrostatski pritisak krvi u krvnim sudovima i ekstravazacija tečnosti koje stvaraju otok, pa se tako smanjuje količina krvi u hematoma. Imobilizacijom se postiže mirovanje koje povređenom tkivu omogućava brže zarastanje. Pa ipak, moramo naglasiti da za sada ne postoji način da se ubrza izlječenje povrede.

Po smirivanju akutne faze, u zavisnosti od vrste povrede, započinje intenzivna rehabilitacija. Sve vreme od momenta povređivanja, sportista treba da radi vežbe mišića do granice bola. Bol je kontrolni mehanizam koji pokazuje oštećenje tkiva, i, protiv njega ne treba raditi ništa. Kako se bol smanjuje, vežbe treba pojačavati, i sportisti dozvoljavati sve veću aktivnost i napore, sve do povratka u punu formu koja u slučaju oporavka od povrede, znači da može da izdrži puno opterećenje bez bola. Obim, vrstu i način rehabilitacije odeđuje lekar.

Tipične povrede fudbalera nastaju indirektnim mehanizmima, sa najčešćom lokalizacijom na nadkolenici, kolenu i skočnom zglobo. 60% povreda u fudbalu otpada na koleno. Razlog je upotreba krampona na kopačkama, koji onemogućavaju rotaciju stopala na podlozi, nego se "zakopaju" u teren. To omogućava stabilnost oslonca pri šutu, ali se rotacione sile iscrpljuju na kolenu gde onda dolazi do povreda meniskusa i ligamenata. U hokeju, koji je mnogo grublji sport od fudbala, nema povreda meniskusa [13]. Povrede meniskusa i ligamenata se leče operativno. Na drugom mestu, po učestalosti povređivanja, je skočni zglob. Ovde su najčešće povređeni ligamenti. U zaštiti ligamenata skočnog zgloba od povređivanja pomaže zaštitna bandaža. Veoma često se fudbaleri žale na bol u preponi. Najčešći uzrok bola u preponi je razlika i neravnoteža u snažnim butnim i slabim trbušnim mišićima, što dovodi do preopterećenja preponskih liga-

menata i otvaranja preponskog kanala (preteća kila), što izaziva bol. Kao preventiva, osnovna stvar je jačanje trbušnih mišića, a u slučaju otvorenog preponskog kanala i objektivne opasnosti od stvaranja preponske kile, neophodna je operacija. Kao posledica čestih udaraca u stopala (protivnik, lopta, teren) razvijaju se paraosalne egzostoze stopala, koje mogu ometati sportistu zbog pojave bola pri osloncu, skoku ili šutu. Po pravilu, lečenje ovakvih povreda je operativno. Prelomi kostiju nisu retki. Najčešći prelomi su prelomi ključne kosti (zbog padova na rame), potkolenica, prelomi kostiju stopala. Lečenje ovakvih preloma je hirurško. Kod sportista se mogu javiti i problemi u stopalu zbog loših kopački. One mogu napraviti dekubitalne povrede stopala, ili dovesti do povreda mekih struktura i ligamenata stopala, kao i skočnog zgloba, zbog loše pozicije stopala.

STARTEGIJE PREVENCIJE SPORTSKIH POVREDA

Primena preventivnih mera je svakako najbolji način borbe protiv povređivanja u sportu. Na povređivanje u sportu, pa samim tim i na prevenciju povređivanja mogu uticati brojni faktori, kao na primer predhodno odabiranje sportista, takmičarska spremnost pojedinca, kvalitet sportskog borilišta, kvalitet zaštitne opreme, postavljanje preventivne bandaže, uticaj ranijih povreda, kao i uticaj ranijih povreda, i svakako postojanje kontrole i samokontrole svakog pojedinog sportiste.

Trening snage dovodi do hipertrofije i povećanja snage mišića, čime se povećava stabilnost zglobova i otpornost na povrede. Pravilno doziran trening i postupnost u treningu štite od povreda mišića i tetiva [12, 13]. Vežbe istezanja obezbeđuju pun obim pokreta u zglobovima, sprečavajući povrede mišića i tetiva. Suplementacija i adekvatna ishrana doprinose kvalitetnijoj građi mekih tkiva, povećavajući sadržaj kolagena u njima. Kolagen je odgovoran za čvrstinu mekih tkiva, pri čemu je vitamin C neophodan za pravilnu sintezu kolagena u našem telu. U prevenciji i oporavku od povreda suplementacija preparatima kolagena, glukozamina, hialuronske kiseline pokazuje pozitivne efekte.

Predhodni pregled i odabiranje mladih sportista služe da se utvrdi ko je fizički kvalifikovan da se bavi sportom i da se eliminišu nesposobni, zatim da kvalifikuje osposobljene za određenu vrstu sporta, kao i da odredi postupke koji neke mlade sportiste mogu da dovedu do takvog stanja da im postane moguće učešće u nekom sportu bez većih opasnosti od povređivanja ili nastanka hroničnih oštećenja. Ovde je važno i doba rasta, jer u adolescenciji lakše dolazi do trajnih oštećenja tkiva, a motivisanost mladog čoveka je velika pa on često prikriva tegobe (disimulacija). Postavlja se pitanje smisla bavljenja takmičarskim sportom u doba rasta, i to pitanje najčešće postavljaju lekari, koji su u sukobu sa interesima sve veće profesionalizacije sporta. Ipak, treba znati da se pametnim treningom i radom mnogo može postići [14].

Takmičarska spremnost je rezultat treninga, kondicije i sportskog iskustva. Od značaja je i sportska tehnika, koja je rezultat treninga i dobre škole, a koja omogućava izvočenje najtežih radnji uz minimalan napor. Treba voditi računa o posebno opterećenim regionima, posebno opterećenju mišićnih grupa, koje treba podvrgi posebnom režimu vežbanja. Pretreniranost predstavlja veliku opasnost po sportistu, jer mišići onda

postaju osjetljiviji na povrede. Sportisti pokazuju preosetljivost na infekcije a rane i prelomi im sporije zarastaju, jer veliki telesni napori smanjuju imunu snagu organizma [15].

Sportska borilišta moraju ispunjavati sve uslove za što bezbednije bavljenje sportom. Npr. fudbalski teren mora biti ravan, sa pravilno podšišanom travom, bezbedno obeležen i sa dobrom drenažom, a danas i sa grejanjem ispod trave (da se ne bi pojavio led na terenu). Slično važi i za ostale terene, s tim što je pravilima takmičenja propisano koje uslove teren mora da ispunjava.

Izgled sportske i zaštitne opreme u svakom sportu je definisan odgovarajućim propisima. Odgovornost za neprimenjivanje je pravilnu upotrebu zaštitne i sportske opreme snose sportisti, ali i treneri, sudije i sportski lekari. Pravilna upotreba preventivne bandaže može da spreči nastanak ili smanji povrede ligamenata, tetiva, pa i kostiju, kao na primer bandaža šake kod boksera, koja je pravilima obavezna [16].

Prerano opterećenje neizlečenih sportista mogu, u najmanju ruku, dovesti do lakog obnavljanja povrede, a često dovodi do većeg i težeg povređivanja. Nema čudotvornih postupaka u lečenju sportske povrede i ništa ne može da ubrza prirodni tok izlečenja povrede. U zdravom sportskom kolektivu, lekar i trener ne mogu biti dva različita pola, tj. ne mogu i ne smeju biti suprotstavljeni, jer obojica moraju da rade u interesu sportiste, pre svega. Bolje je sportistu osposobiti, greškom, 7 dana kasnije, nego 1 dan ranije.

Da bi se sprečio nastanak povreda, neophodno je striktno poštovanje pravila igre. U tim naporima, trener, sudija i lekar moraju biti članovi istog tima, tima koji brine o bezbednosti sportiste. Oni moraju biti ti koji će insistirati na striktnim pravilima takmičenja, od poštovanja pravila igre, do poštovanja propisa u vezi terena i sportske i zaštitne opreme. S druge strane, sportista mora nastojati da samokontrolu podigne na najviši mogući nivo, čuvajući pri tom i sebe i protivničkog sportistu od povreda. Oba faktora su neophodna istovremeno.

Bezbednost takmičara zavisi u celini i najviše od stepena organizovanosti preventivnih mera i stručnog nivoa tih mera. Razne naučne discipline pomažu da sportisti povećaju snagu, brzinu, izdržljivost, da poboljšaju tehniku i taktiku. Njihovo usavršavanje, kao i poboljšanje kvaliteta izhrane, proširuju granice telesnih sposobnosti i omogućavaju bolje prilagođavanje tkiva i celog organizma na sve veće zahteve i opterećenje. Sportskih povreda će uvek biti, ali se njihov broj, pre svega uz pomoć navedenih preventivnih mera, može značajno smanjiti.

OCENA TAKMIČARSKE SPOSOBNOSTI POSLE POVREDE

Osnovna greška u ovome je verovanje da je izlečenje i rehabilitacija povređenog sportiste moguća brže nego što to biološki zakoni ljudskog organizma dopuštaju [4]. Tačna dijagnoza povrede je osnov procene dužine takmičarske nesposobnosti. Povređeni sportista različito reaguje na činjenicu da je povređen, a njegova reakcija zavisi od uslova u kojima se povređeni sportista nalazi i od ličnosti samog sportiste. Na njegovu reakciju mogu uticati položaj u ekipi, pritisak trenera i članova rukovodstva kluba, pritisak javnosti, novac, želja sportiste da nastavi sa takmičenjem i slično [5,13].

Postoji nekoliko osnovni reakcija povređenog sportiste [17]. Kod adekvatne reakcije sportista je svestan činjenice da je povređen, shvata potrebu pravilnog lečenja svoje povrede i spreman je da saraduje sa lekarom i ostalim medicinskim osobljem u klubu i van njega, u cilju potpunog izlečenja povrede i povratka pune takmičarske sposobnosti i to mu je prvenstveni cilj bez obzira na potrebno vreme da se povreda izleči. Kod simulacije povrede sportista prikazuje okolini svoju povredu težom nego što je ona u stvari, ili kada povreda uopšte ne postoji. Ova pojava se javlja u dva vida: na terenu - kada nastoji da navede sudiju da donese odluku u korist svog kluba i sebe, u cilju os-tvarivanja boljeg rezultata, ili kada provocira publiku, koja onda vrši pritisak na sudiju i protivničke igrače (što može dovesti i do incidenta na stadionu) i pred lekarom - kada tako nastoji da reši neke svoje lične probleme u klubu ili opravda loše sportske rezultate, pred saigračima, trenerom i javnošću. U slučaju disimulacije povređeni sportista nastoji da prikrije povredu da bi nastavio da se takmiči iz želje da se dokaže treneru, saigračima, okolini, ili da zaradi što više. Ovo se najčešće sreće kod mladih, još neafirmisanih sportista i može da bude veoma opasno, ako se ne prepozna.

Pravu procenu takmičarske sposobnosti može da da samo lekar i to na osnovu nekoliko elemenata: prirode povrede, bolne osjetljivosti, vremenskog faktora, poređenjem sa zdravim ekstremitetom, funkcionalnim ispitivanjima. Kod težih povreda (prelomi ili iščašenja) skoro nikada se ne postavljaju pitanja u vezi trajanja lečenja, nego se prihvataju klasična pravila i kriterijumi izlečenja takvih povreda. Problem se javlja u slučaju tzv. "malih" povreda, koje su i najčešće kod sportista i koje su najčešći razlog odsustva sa terena. Ako se uzme u obzir da zarastanje kože, posle ušivanja rane, traje 8-10 dana, očigledno je da zarastanje podkožnih struktura traje najmanje toliko [18]. Posle toga, potreban je period rehabilitacije. Nastup povređenog sportiste, neposredno posle ukazane prve pomoći ili kraće poštode, sa još uvek postojećim krvnim podlivom (hematomom), otokom i bolom, predstavlja grešku i lekara, i trenera i neodgovoran odnos prema mladom čoveku. Davanje injekcija protiv bola, ili lokalnih anestetika u bolno mesto, da sportista ne oseća bol dok nastupa je ne-etičko i kažnjivo kao kriminalni čin.

ZAKLJUČAK

Povrede u sportu su relativno česte i mogu biti akutne i hronične, kao i endogene i egzogene. Na obim i učestalost povređivanja kogu uticati brojni faktori, kao što su loša kondicija, mišićni disbalans, anatomske anomalije, nutritivni faktori i period rasta. Nakon zbrinjavanja i lečenja sportske povrede sledi rehabilitacija i procena takmičarske sposobnosti pojedinca od strane lekara na osnovu prirode povrede, bolne osjetljivosti, vremenskog faktora, poređenjem sa zdravim ekstremitetom, funkcionalnim ispitivanjima. Pravilna evaluacija takmičarske sposobnosti nakon povrede je važan faktor prevencije eventualnog povređivanja u kasnijim sportskim aktivnostima pojedinca.

LITERATURA

1. Brandes L, Franck E, Nuesch S. Local heroes and superstars-An empirical analysis of star attraction in German soccer. *J Sport Econ.* 2008;9(3):266-286.
2. Vaeyens R, Lenoir M, Williams AM, Philippaerts RM. Talent identification and development programmes in sport-Current models and future directions. *Sports Med.* 2008;38(9):703-714.
3. Stanić Đ, Pržulj D, Grbić R. Morfološke karakteristike i agilnost dece obuhvaćene aerobnim treningom. *Praxis Med* 2013. Article in Press.
4. Mohr M, Krusturup P, Bangsbo J. Match performance of high-standard soccer players with special reference to development of fatigue. *J Sports Sci.* 2003;21(7):519-528.
5. FIFA Big Count. <http://www.fifa.com/worldfootball/bigcount/>
6. Vasić A, Jakšić M, Adžić V, Milović D, Božović A, Petrović D, Jakšić Lj. Prelomi potkolenice i rešavanje preloma spoljnim fiksatorom po Mitkoviću zatvorenim metodom. *Praxis Med* 2008; 36 (3-4): 63-67.
7. Božović A, Jakšić M, Adžić V, Milović D, Vasić A, Petrović D, Jakšić Lj. Uticaj spoljašnjeg fiksatora po Mitkoviću na povratak rane funkcionalnosti donjeg ekstremiteta u operisanih nakon dijafiznih preloma femura i tibije. *Praxis Med* 2007; 35 (3-4): 53-65.
8. Castagna C, Abt G, D'Ottavio S. Activity profile of international-level soccer referees during competitive matches. *J Strength Cond Res.* 2004;18(3):486-490.
9. Fauno P, Kalund S, Andreasen I, Jorgensen U. Soreness in lower extremities and back is reduced by use of shock absorbing heel inserts. *Int J Sports Med.* 1993;14(5):288-290.
10. Zinn C, Schofield G, Wall C. Development of a psychometrically valid and reliable sports nutrition knowledge questionnaire. *J Sci Med Sport.* 2005;8(3):346-351
11. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Stat Med.* 1998;17(8):857-872.
12. Yeung SS, Suen AM, Yeung EW. A prospective cohort study of hamstring injuries in competitive sprinters: preseason muscle imbalance as a possible risk factor. *Br J Sports Med.* 2009;43(8):589-594.
13. Askling C, Saartok T, Thorstensson A. Type of acute hamstring strain affects flexibility, strength, and time to return to pre-injury level. *Br J Sports Med.* 2006;40(1):40-44.
14. Emery CA. Identifying risk factors for hamstring and groin injuries in sport: a daunting task. *Clin J Sport Med.* 2012;22(1):75-77.
15. Wang H, Zheng N. Knee rotation and loading during spin and step turn. *Int J Sports Med.* 2010;31(10):742-746.
16. Blake C, Sherry J, Gissane C. A survey of referee participation, training and injury in elite gaelic games referees. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009;10:74. doi: 10.1186/1471-2474-10-74.
17. Wright JM, Webner D. Playing Field Issues in Sports Medicine. *Curr Sports Med Rep.* 2010;9(3):129-133.
18. Petrović D, Vasić A, Dimić S, Božović A. Mogućnost hirurškog lečenja preloma trohanterne regije unutrašnjim fiksatorom sa dvostrukom dinamizacijom po Mitkoviću. *Praxis Med* 2007; 35(1-2): 77-83.

ENGLISH

BASIC CHARACTERISTICS OF SPORTS INJURIES AND SIGNIFICANCE OF PREVENTION

Stanić Đ.¹, Božović A.²

¹University of Eastern Sarajevo, Faculty of Physical Education and Sports, Eastern Sarajevo, Republic of Serbska

²Medical Faculty, University of Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

Sports injuries occur relatively frequent, and can be acute and chronic as well as enogenous and exogenous. The extent and frequency of injury in sportsmen is often influenced poor physical training, muscular imblanace, anatomical abnormalities, poor nutrition, and periods of intensive growth. After medical care and rehabilitation have been completed the doctor must evaluate the competing ability of the sportsmen, taking into account the nature of the injury, the pain soreness and the time elapsed from the injury. This can be accomplished by comparisons with uninjured limb, as well as with functional examinations. Accurate evaluation of competing ability after injury is considered to be important preventive measure in further sports activities.

Keywords: injury, sport, prevention.

MEZENHIMALNE MATIČNE ĆELIJE IZ MASNOG TKIVA - IZOLACIJA, KULTIVACIJA I CILJANA DIFERENCIJACIJA

AUTORI

Nurković J.¹, Dolićanin Z.¹, Tutić I.², Hajrović Š.², Mustafić F.³, Todorović V.⁴, Kovačević-Filipović M.⁵

¹ Državni Univerzitet u Novom Pazaru, Departman za biomedicinske nauke

² Opšta bolnica Novi Pazar

³ Privatna praksa „Dental Centar Jezero“, Novi Pazar

⁴ Stomatološki fakultet, Univerzitet Privredna akademija, Novi Sad

⁵ Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu

SAŽETAK

Matične ćelije su nespecializovane ćelije organizma u vrlo ranom stadijumu razvića, koje u normalnim uslovima u datom tkivu mogu da se diferenciraju u različite tipove funkcionalno specializovanih zrelih ćelija. Mezenhimalne matične ćelije (MSCs) su atraktivni kandidati za kliničku primenu u obnavljanju oštećenih tkiva, pogotovu što se mogu izolovati iz više izvora i umnožavati, a njihova primena ne nosi nikakve etičke probleme. Metode izolacije MSCs iz masnog tkiva zasnivaju se na enzimatskom razlaganju dobijenog materijala. Uslovi kultivacije mezenhimalnih matičnih ćelija su temperatura od 37°C i parcijalni pritisak CO₂ 5%. MSCs se gaje u medijumu, najčešće u α -MEM medijumu sa 10% ili 20% fetalnim telećim serumom. Pod tim uslovima kultivisanja za 7-14 dana adherisane ćelije formiraju kolonije. MSCs su multipotentne i sposobne da se diferenciraju u uslovima in vitro u mezodermalnom pravcu, stvarajući osteoblaste, hondroците i adipocite. Međutim, one mogu da se diferenciraju i u ćelije ektodermalnog (npr. neurone) i ćelije endodermalnog porekla (npr. β -ćelije Langerhansovih ostrvaca pankreasa i hepatocite). U Laboratoriji za matične ćelije Departmana za biomedicinske nauke Državnog univerziteta u Novom Pazaru sprovodi se istraživanje MSCs poreklom iz humanog masnog tkiva. U saradnji sa hirurzima Zdravstvenog centra Novi Pazar, a uz poštovanje normi Etičkog komiteta obe ustanove u periodu od 01.07.2011. do 01.07.2012. godine dobijeno je 22 uzorka potkožnog humanog masnog tkiva od ispitanika starosti od 18 do 65 godina. Od 15 uzoraka uspešno je završen proces izolacije i kultivacije, a od 8 i ciljane mezodermalne diferencijacije.

Ključne reči: mezenhimalne matične ćelije, izolacija, kultivacija, diferencijacija.

UVOD

Matične ćelije su nespecializovane ćelije organizma u vrlo ranom stadijumu razvića, koje u normalnim uslovima u datom tkivu mogu da se diferenciraju u različite tipove funkcionalno specializovanih zrelih ćelija. One imaju važnu ulogu u embrionalnom razviću i organogenezi (embrionalne i fetalne matične ćelije), kao i u tkivnoj homeostazi i regeneraciji (adultne matične ćelije) [1,2].

U odnosu na funkciju, matične ćelije se klasifikuju na normalne i kancerske matične ćelije, a u odnosu na izvor izolacije na embrionalne, fetalne, matične ćelije iz krvi pupčanika i adultne matične ćelije [2,3]. Postojanje humanih adultnih matičnih ćelija do danas je dokazano u koštanoj srži, perifernoj krvi, folikulu dlake, epitelu digestivnog trakta, skeletnom i srčanom mišiću, plućima, retini, mozgu, jetri, pankreasu, masnom tkivu, sinovijumu, periostijumu i zubu [4,5].

Tri osnovne karakteristike obeležavaju matične ćelije: sposobnost samoobnavljanja, klonogenost i potentnost [5].

Početna istraživanja matičnih ćelija rađena su na materijalu iz koštane srži odraslih ispitanika. Nekoliko decenija kasnije došlo se do dokaza da mezenhimalne matične ćelije postoje u skoro svim tkivima odraslih osoba [6-8]. Trenutno postoji veliki broj informacija koje ukazuju da su mezenhimalne matične ćelije nezavisna populacija matičnih ćelija koje imaju sposobnost samoobnavljanja i multipotentne diferencijacije u in vitro uslovima [9].

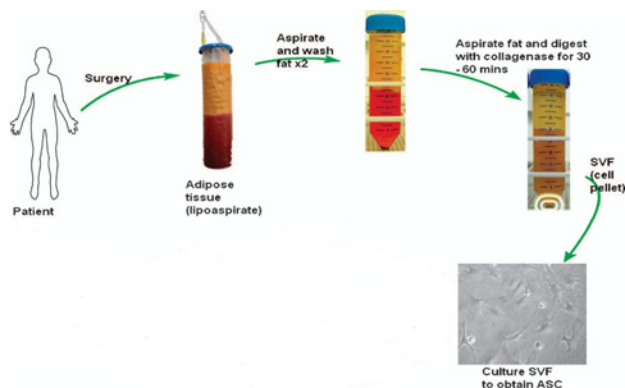
Mezenhimalne matične ćelije (MSCs) su atraktivni kandidati za kliničku primenu u obnavljanju oštećenih tkiva, pogotovu što se mogu izolovati iz više izvora i umnožavati, a njihova primena ne nosi nikakve etičke probleme [10-12]. Međunarodno udruženja za ćelijsku terapiju (engl. International Society for Cellular Therapy) predložilo je tri minimalna kriterijuma za definisanje mezenhimalnih matičnih ćelija u kulturi. Minimalni imunofenotipski profil MSCs i kriterijumi dati su u tabeli

Tabela 1. Minimalni kriterijumi za definisanje kulture mezenhimalnih matičnih ćelija - MSC

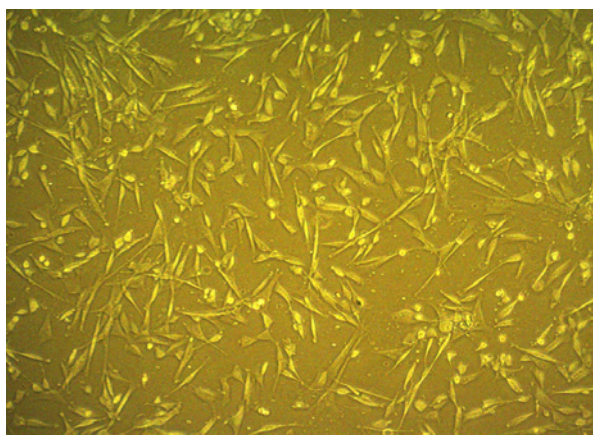
Minimalni kriterijumi za definisanje kulture mezenhimalnih matičnih ćelija - MSCs (preporuka Međunarodnog udruženja za ćelijsku terapiju - <i>International Society for Cell Therapy</i>)	
1. Adherentnost (lepljivost) za plastiku	
2. Ekspresija	
CD105	Neekspresija
CD73	CD34
CD90	CD45
	CD14 ili CD11b
	CD79 α ili CD19
	HLA-DR
3. Mogućnost trilinearne diferencijacije u adipocite, hondrocite i osteoblaste	

1 [13]. Međutim, ovaj skup kriterijuma nije definitivani niti skroz precizan, jer ćelijski markeri u in vitro i in vivo uslovima nisu isti zbog dejstva spoljašnjih faktora u početnim pasažama, pa je važno napomenuti da ekspresija ćelijskih markera u in vitro uslovima ne mora u potpunosti da korelira sa in vivo uslovima [14,15].

Optimalna primena mezenhimalnih matičnih ćelija u terapijske svrhe podrazumevala bi dobijanje humanog materijala i izolaciju ćelija uz minimalnu štetu prema pacijentu, mogućnost umnožavanja ćelija do velikog broja i njihovu sposobnost diferenciranja u širok spektar ćelijskih tipova [12].



Slika 1. Metoda izolacije mezenhimalnih matičnih ćelija iz humanog masnog tkiva
(Locke M, Windsor J, Dunbar PR. Human adipose-derived stem cells: isolation, characterization and applications in surgery. ANZ J Surg. 2009 ;79(4):235-44)



Slika 2. Kultivacija mezenhimalnih matičnih ćelija iz humanog masnog tkiva u Laboratoriji za matične ćelije Departmana za biomedicinske nauke Državnog univerziteta u Novom Pazaru

IZOLACIJA MEZENHIMALNIH MATIČNIH ĆELIJA

Mezenhimalne matične ćelije prvo su izolovane iz punktata koštane srži. Izolacija se bazira na izdvajanju mononuklearnih ćelija na gradijentu gustine i kultivisanju na plastičnim podlogama na koje one adheriraju razdvajajući se od neadherentnih hematopoetskih ćelija [16]. Iz ovako izdvojenih adherentnih mononuklearnih ćelija, tokom kultivacije u odgovarajućem medijumu, posle dve do tri nedelje ostaju samo ćelije sa visokim proliferativnim potencijalom, među kojima se nalaze MSCs različitih stadijuma primitivnosti.

Zbog određenih nedostataka prilikom dobijanja MSCs iz koštane srži (mali broj izolovanih ćelija, bol prilikom biopsije i morbiditet), u traganju za alternativnim izvorima MSCs, kao veoma dobri su se pokazali: masno tkivo, zubna pulpa i krv pupčane vrpce. Metode izolacije MSCs iz masnog tkiva (Slika 1) i zubne pulpe zasnivaju se na enzimatskom razlaganju dobijenog materijala, a izolacija iz krvi pupčane vrpce, takođe, postupkom izdvajanja mononuklearnih ćelija [17-20].

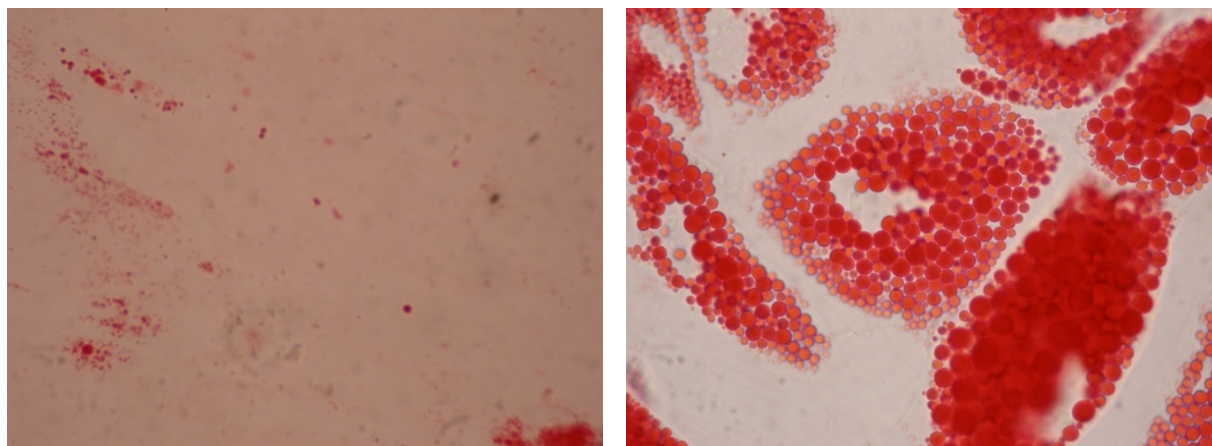
KULTIVACIJA MEZENHIMALNIH MATIČNIH ĆELIJA

Uslovi kultivacije mezenhimalnih matičnih ćelija su temperatura od 37°C i parcijalni pritisak CO₂ 5%. MSCs se gaje u medijumu, najčešće u α -MEM medijumu sa 10% ili 20% fetalnim telećim serumom - FCS. Pod tim uslovima kultivisanja za 7-14 dana adherisane ćelije formiraju kolonije (engl. Colony - Forming Units - Fibroblast, CFU-F) i to obično jednu do deset kolonija na 10⁵ ćelija položenih na podlogu. Ove CFU-F ćelije predstavljaju mešavinu klonogenih mezenhimalnih matičnih ćelija i progenitornih ćelija. Deo CFU-F ćelija ima izrazito visok proliferativni kapacitet u uslovima in vitro i u optimalnim uslovima kultivisanja ove ćelije mogu da se dupliraju i do 50 puta (ex vivo propagacija MSCs) i na taj način da obezbede dovoljan broj ćelija za transplataciju [21] (Slika 2).

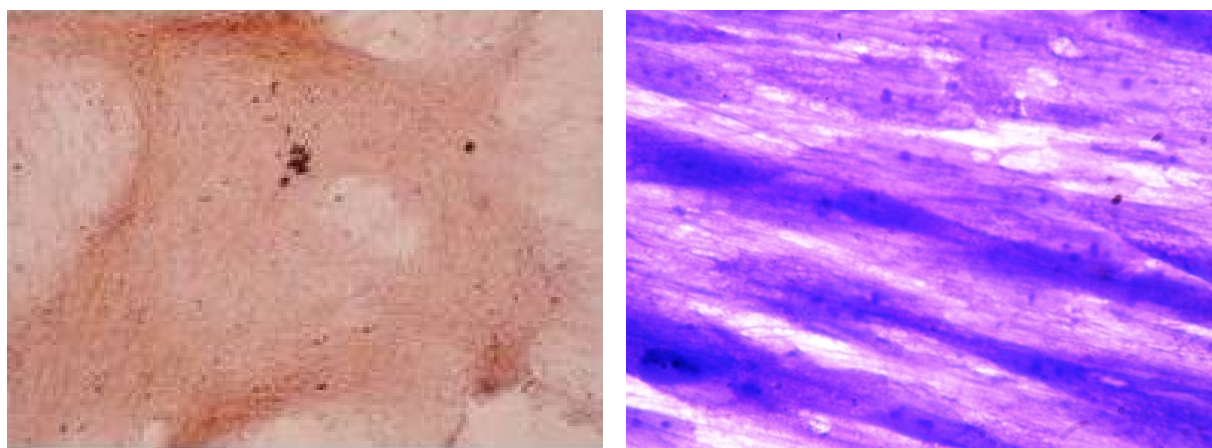
Matične ćelije iz masnog tkiva postaju sve popularnije kao ćelije koje poseduju veliki potencijal za kliničku primenu, a dobijaju se iz lako dostupnog tkiva, koje, ukoliko se ne upotrebi, predstavlja medicinski otpad [22-24].

DIFERENCIJACIJA MEZENHIMALNIH MATIČNIH ĆELIJA

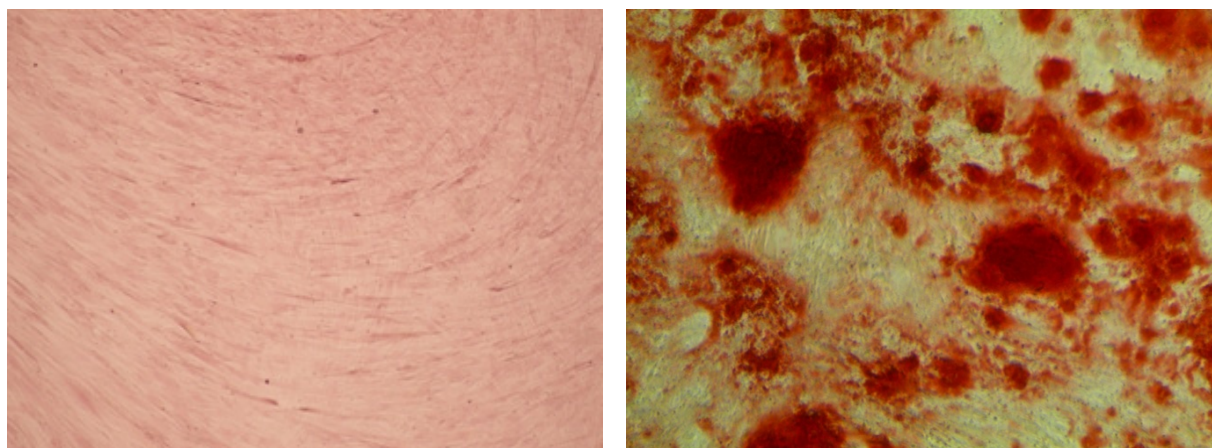
MSCs su multipotentne i sposobne, pre svega, da se diferenciraju u uslovima in vitro u mezodermalnom pravcu, stvarajući osteoblaste, hondrocite i adipocite. Međutim, one mogu da se diferenciraju i u ćelije ektoermalnog (npr. neurone) i ćelije endodermalnog porekla (npr. B-ćelije Langerhansovih ostrvaca pankreasa i hepatocite). Mnogobrojni signalni putevi učestvuju u diferencijaciji MSCs (Blok dijagram 1) [23].



Slika 3. Diferencijacija mezenhimalnih matičnih ćelija iz humanog masnog tkiva u Laboratoriji za matične ćelije Departmana za biomedicinske nauke Državnog univerziteta u Novom Pazaru; ADIPOGENEZA, bojenje OIL RED: kontrola (levo) i adipogeneza (desno)



Slika 4. Diferencijacija mezenhimalnih matičnih ćelija iz humanog masnog tkiva u Laboratoriji za matične ćelije Departmana za biomedicinske nauke Državnog univerziteta u Novom Pazaru; HONDROGENEZA, bojenje TOLUIDIN PLAVO: kontrola (levo) i hondrogeneza (desno)

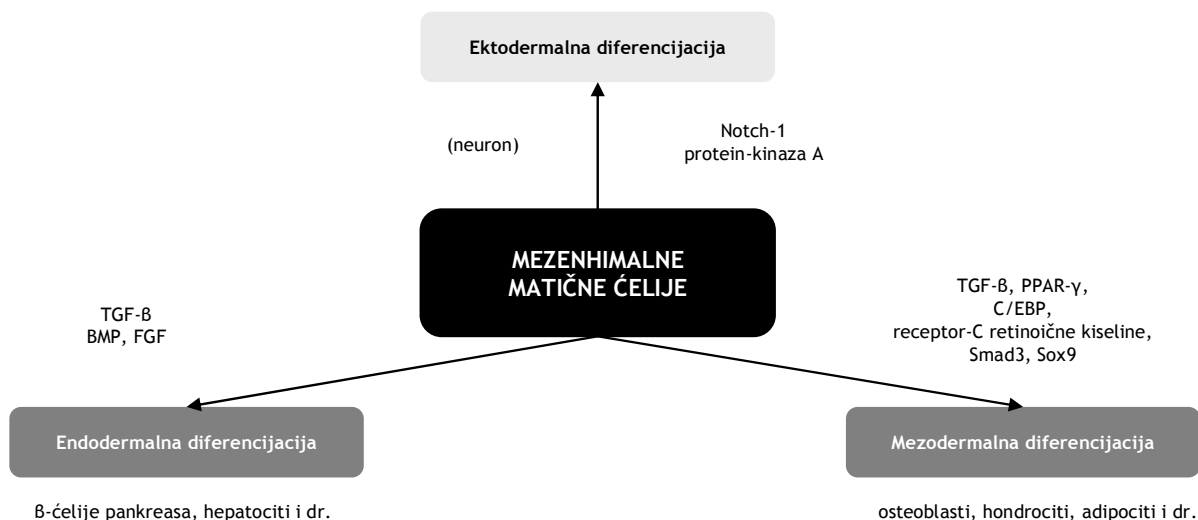


Slika 5. Diferencijacija mezenhimalnih matičnih ćelija iz humanog masnog tkiva u Laboratoriji za matične ćelije Departmana za biomedicinske nauke Državnog univerziteta u Novom Pazaru; OSTEOGENEZA, bojenje ALIZARIN CRVENO kontrola (levo) i osteogeneza (desno)

NAŠI REZULTATI I ISKUSTVA

U Laboratoriji za matične ćelije Departmana za biomedicinske nauke Državnog univerziteta u Novom

Pazaru sprovodi se istraživanje mezenhimalnih matičnih ćelija poreklom iz humanog masnog tkiva. U saradnji sa hirurzima Zdravstvenog centra Novi Pazar, a uz poštovanje normi Etičkog komiteta obe ustanove u periodu od 01.07.2011. do 01.07.2012. godine dobijeno je



Blok dijagram 1. Glavni signalni putevi koji učestvuju u ektodermalnoj, mezodermalnoj i endodermalnoj diferencijaciji mezenhimalnih matičnih ćelija

TGF-β - Transforming Growth Factor-β; BMP - Bone Morphogenic Protein; FGF - Fibroblast Growth Factor; PPAR-γ - Peroxisome Proliferator-Activated Receptor - γ; Smad3 (SMAD proteini su homologni dva proteina - proteina Drosophile koji se zove Mothers Against Decapentaplegic, MAD, i proteina Caenorhabditis elegans, koji se zove SMA; ime je kombinacija ova dva naziva); Sox9 (engl. SRY - Sex determining region Y-box 9, Sox9).

22 uzorka potkožnog humanog masnog tkiva od ispitanika starosti od 18 do 65 godina. Od 15 uzoraka uspešno je završen proces izolacije i kultivacije, a od 8 i ciljane mezodermalne diferencijacije. Neuspešnost izolacije, kultivacije i ciljane diferencijacije svih uzoraka pripisuje se vrlo zahtevnim uslovima rada i zagađenjem ćelijskih kultura sojevima Mycoplasme, što je u korelaciji sa radom i rezultatima u drugim laboratorijama [25].

Procesi izolacije i kultivacije sprovodili su se po standardnim principima i uslovima [26], a procesi ciljane diferencijacije uz pomoć kitova za diferencijaciju (Stem Pro Adipogenesis Differentiation Kit, Stem Pro Chondrogenesis Differentiation Kit, Stem Pro Osteogenesis Differentiation Kit) (Slika 3, 4 i 5).

ZAKLJUČAK

Potencijal široke primene u regenerativnoj medicini i tkivnom inženjeringu, kao i nepostojanje etičkih prepreka, čini mezenhimalne matične ćelije iz masnog tkiva atraktivnim izvorom za ćelijsku terapiju, posebno imajući

u vidu dostupnost ovog tkiva. Dobro urađen eksperimentalni deo neophodan je uslov za uspešna preključka i klinička istraživanja.

Uspešnom izolacijom, kultivacijom i ciljanom diferencijacijom ovih ćelija, Laboratorija za matične ćelije Departmana za biomedicinske nauke Državnog univerziteta u Novom Pazaru je vrlo ambiciozno krenula sa istraživačkim radom.

ZAHVALNICA

Ovaj rad je finansiran u okviru projekta broj 175061 Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Rezultati su saopšteni na 5. Kongresu medicine sporta i sportskih nauka Srbije sa međunarodnim učešćem, u Centralnom domu vojske u Beogradu, 6. i 7. decembra 2012. godine.

LITERATURA

1. Todorović V, Nikolić I, Glibetić M, Balint B. Humane embrionalne matične ćelije - dosadašnja saznanja. Anestezija, reanimacija, transfuzija 2006; 34:109-29
2. Todorović V, Nikolić RI. Stem ćelije, kloniranje sisara. U: Ivan R. Nikolić, urednik i ilustrator. Embriologija čoveka, tekst i atlas (treće izdanje). Beograd: Data Status, 2007 :45-70
3. Malanchi I, Peinado H, Kassen D, et al. Cutaneous cancer stem cell maintenance is dependent on catenin signalling. Nature 2008; 452:650-3
4. Brašanac D, Boričić I, Todorović V, Tomanović N, Radojević S. Cyclin A and -catenin expression in actinic keratosis, Bowen's disease and invasive squamous cell carcinoma of the skin. Br J Dermatology 2005; 153:1166-75
5. Vats A, Bielby RC, Tolley NS, Nerem R, Polak JM. Stem cells. Lancet 2005; 366:592-602

6. L. da Silva Meirelles, P. C. Chagastelles, and N. B. Nardi. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *Journal of Cell Science*, 2006; vol. 119, no. 11, pp. 2204-2213.
7. I. Kassis, L. Zangi, R. Rivkin et al. Isolation of mesenchymal stem cells from G-CSF-mobilized human peripheral blood using fibrin microbeads. *Bone Marrow Transplantation*, 2006; vol. 37, no. 10, pp. 967-976.
8. Z. Zou, Y. Zhang, L. Hao et al. More insight into mesenchymal stem cells and their effects inside the body. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2010; vol. 10, no. 2, pp. 215-230.
9. M. Dominici, P. Paolucci, P. Conte, and E. M. Horwitz. Heterogeneity of multipotent mesenchymal stromal cells: from stromal cells to stem cells and vice versa. *Transplantation*, 2009; vol. 87, no. 9, pp. 536-42.
10. K. Le Blanc. Immunomodulatory effects of fetal and adult mesenchymal stem cells. *Cytotherapy*, 2003; vol. 5, no. 6, pp. 485-489.
11. M. Krampera, A. Pasini, G. Pizzolo, L. Cosmi, S. Romagnani, and F. Annunziato. Regenerative and immunomodulatory potential of mesenchymal stem cells. *Current Opinion in Pharmacology*, 2006; vol. 6, no. 4, pp. 435-441.
12. K. McIntosh, S. Zvonic, S. Garrett et al. The immunogenicity of human adipose-derived cells: temporal changes in vitro. *Stem Cells*, 2006; vol. 24, no. 5, pp. 1246-1253.
13. G. Siegel, R. Schaffer, and F. Dazzi. The immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells. *Transplantation*, 2009; vol. 87, no. 9, pp. 545-49.
14. Baer PC, Geiger H. Adipose-derived mesenchymal stromal/stem cells: tissue localization, characterization, and heterogeneity. *Stem Cells Int* 2012; 812693.
15. M. Dominici, K. Le Blanc, I. Mueller et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 2006; vol. 8, no. 4, pp. 315-317.
16. S. Gronthos, P. J. Simmons, S. E. Graves, and P. G. Robey. Integrin-mediated interactions between human bone marrow stromal precursor cells and the extracellular matrix. *Bone*, 2001; vol. 28, no. 2, pp. 178-181.
17. G. Chamberlain, J. Fox, B. Ashton, and J. Middleton. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells*, 2007; vol. 25, no. 11, pp. 2739-2749.
18. Lennon DP and Al Caplan. Isolation of human marrow-derived mesenchymal stem cells. *Exp Hematol* 2006; 34:1604-1605
19. Oscar K. Lee, Tom K. Kuo, Wei-Ming Chen, Kuan-Der Lee, Shie-Liang Hsieh, and Tain-Hsiung Chen. Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Blood*, 2004; 103: 1669-1675
20. Forraz N, McGuckin CP. The umbilical cord: a rich and ethical stem cell source to advance regenerative medicine. *Cell Prolif* 2011; 44 (Suppl 1):60-69.
21. Todorović V. Matične ćelije zuba: molekularne i funkcionalne karakteristike i značaj u kliničkoj praksi. Drugi simpozijum stomatologa Vojvodine, Novi Sad, 20-22. maja 2011. Zbornik sažetaka, str. 56-59.
22. Hombach-Klonisch S, Panigrahi S, Rashedi I, Seifert A, Alberti E, Pocar P, Kurpisz M, Schulze-Osthoff K, Mackiewicz A, Los M. Adult stem cells and their trans-differentiation potential--perspectives and therapeutic applications. *J Mol Med* 2008; 86:1301-1314
23. Todorović V, Đukanović D. Matične ćelije, regenerativna medicina i starenje. U: Hristo Anđelski et al. Gerontostomatologija. Pančevo: Stomatološki fakultet, 2012; 16:255-299
24. Locke M, Windsor J, Dunbar PR. Human adipose-derived stem cells: isolation, characterization and applications in surgery. *ANZ J Surg*. 2009;79(4):235-4
25. Young L, Sung J, Stacey G, Masters JR. Detection of Mycoplasma in cell cultures. *Nature Protocols* 5, 2010; 929 - 934
26. Tobita M, Orbay H, Mizuno H. Adipose-derived stem cells: current findings and future perspectives. *Discov Med* 2011; 11:160-170.

ENGLISH

ADIPOSE TISSUE MESENCHYMAL STEM CELLS - ISOLATION, CULTIVATION AND INDUCED DIFFERENTIATION

Nurković J.¹, Dolićanin Z.¹, Tutić I.², Hajrović Š.², Mustafić F.³, Todorović V.⁴, Kovačević-Filipović M.⁵

¹ State University of Novi Pazar, Department of Biomedical sciences, Stem Cell Laboratory

² Health Center of Novi Pazar

³ Private Practice „Dental Centar Jezero“, Novi Pazar

⁴ Faculty of Stomatology, University Business Academy in Novi Sad

⁵ Faculty of Veterinary Medicine, University of Belgrade

SUMMARY

Stem cells are non-specialized body cells at a very early stage of development, which under normal conditions in a given tissue can differentiate into different types of functionally specialized mature cells. Mesenchymal stem cells (MSCs) are attractive candidates for clinical use in the reconstruction of damaged tissue, especially as it can be isolated from various sources and reproduced, and

their use does not carry any ethical problems. Isolation methods of MSCs from adipose tissue are based on enzymatic degradation of the obtained materials. Terms for cultivation of mesenchymal stem cells are temperature of 37 °C and the partial pressure of CO₂ 5%. MSCs are cultured in the medium, often in α -MEM medium with 10% or 20% of fetal calf serum. Under these conditions of cultivation adherent cells form colonies in 7-14 days. MSCs are multipotent and able to differentiate in vitro conditions into Mesodermal differentiation, forming osteoblasts, chondrocytes and adipocytes. However, they can be differentiated into cells of ectodermal origin (such as neurons) and cells of endodermal origin (eg, β -cells of the pancreatic islets of Langerhans and hepatocytes). The Laboratory for stem cell of the Department of Biomedical Sciences at the State University of Novi Pazar conducts research of MSCs originating from human adipose tissue. In collaboration with surgeons of Health Center of Novi Pazar, and respecting the norms of the Ethics Committee of both institutions in the period from 01.07.2011. to 01.07.2012. were obtained 22 samples of human subcutaneous adipose tissue of patients aged 18 to 65 years. 15 samples successfully completed the process of isolation and cultivation, and 8 induces Mesodermal differentiation.

Keywords: mesenchymal stem cell, isolation, cultivation, differentiation.

UČESTALOST KORIŠĆENJA GRAFIČKIH TEHNIKA U META-ANALIZAMA OPSERVACIONIH STUDIJA

AUTORI

Ilić A.¹, Trajković G.², Bukumirić Z.², Kostić M.¹

¹ Katedra za preventivnu medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

² Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

SAŽETAK

Meta-analiza je kvantitativna statistička analiza koja se koristi za sintezu i sumiranje rezultata istraživanja više studija. Da li su studije kvalitativno dovoljno slične da se kombinuju i da li postoji publikaciona pristrasnost? Grafički prikazi su moćno sredstvo koje može dati odgovor na ova pitanja. Cilj rada jeste da se predstavi učestalost korišćenja grafičkih tehnika za prikaz rezultat u meta-analizama opservacionih studija. Urađeno je pretraživanje Medline i izdvojeno je 473 meta-analiza studija slučaj-kontrola i kohortnih studija. Studije su pregledane u cilju otkrivanja upotrebe grafičkog prikaza i vrste grafikona, broja studija koje su obuhvaćene meta analizom i vremena objavljivanja date meta-analize. Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode i analitičke metode- hi kvadrat test. Kriterijum za statističku značajnost je bio $p < 0,05$. 82% studija koje su uključene u analizu za prikaz rezultata su koristile forest plot. Kod meta-analiza sa manje od 30 opservacionih studija, 60% studija je koristilo forest plot a sa povećanjem broja studija njegova primena se smanjuje na 49%. Upotreba funnel plot sa povećanjem broja uključenih studija beleži porast primene sa 20% na 29%. Grafički prikazi u studijama objavljenim posle 2000. godine su statistički značajno učestaliji, $p < 0,05$. Učestalost korišćenja potvrđuje značaj grafičkih tehnika u meta-analizi i važno je ukazati na informacije koje su sadržane u grafikonima.

Ključne reči: grafički prikaz rezultata u meta analizi, forest plot, funnel plot.

UVOD

Pojavom medicine zasnovane na dokazima stvoren je znatan interes u razvijanju i primeni metoda koje mogu poboljšati procenu i sintezu podataka iz različitih studija [1]. U središtu medicine zasnovane na dokazima leži sistematski pregled koji ima za cilj sistematsku identifikaciju i objedinjavanje svih relevantnih studija (objavljenih i neobjavljenih) koje se odnose na specifično istraživačko pitanje. Krajni rezultat sistematskog pregleda je lista studija, a svaka od njih daje vrednosti za određeni ishod mera. Statistička kvantitativna sinteza rezultata iz pojedinačnih i metodološki prihvatljivih studija naziva se meta-analiza.

Svaki sistematski pregled neizbežno uključuje studije koje su po nekoj meri heterogene, što može biti samo posledica slučajnosti ali može biti uzrokovano i kliničkim ili metodološkim razlikama između istraživanja i time da dovede do sistemskih grešaka [2]. Pristrasnost u meta-analizi potiče od nekoliko izvora koji su vezani za pretraživanje literature, a to uključuje publikacionu pristrasnost, pristrasnost citiranja, višestruko objavljivanje i pristrasnost engleskom jeziku. Svaka od ovih pristrasnosti povećava verovatnoću da će meta-analiza obuhvatiti „pozitivne“ studije, odnosno studije koje pokazuju statistički značajnu razliku [3]. Procenu heterogenosti moguće je utvrditi primenom forest plot, dok se funnel plot široko koristi kao grafički prikaz publikacione pristrasnosti.

Literaturnim pretraživanjem nismo pronašli nijedno empirijsko istraživanje na temu učestalosti primene grafičkih tehnika u meta analizi, ali je tema bila obrađena kroz jedno teorijsko istraživanje [4]. Osnova našeg empirijskog istraživanja obuhvatila je meta-analize dva epidemiološka dizajna, studija slučaj-kontrola i kohortnih studija sa osvrtom na grafičke tehnike koje su korišćene za prikaz rezultata.

CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja je da ispitamo učestalost primene grafičkih prikaza u meta analizi opservacionih studija.

MATERIJAL I METODE RADA

Pretražena je baza podataka MEDLINE koristeći izraz meta analysis u naslovu, case control i cohort u naslovu i sažetku ((meta analysis[Title]) AND case control[Title/Abstract]) AND cohort[Title/Abstract].

Kao rezultat pretraživanja, do oktobra 2012, dobijeno je 612 literaturnih jedinica od kojih je na engleskom jeziku bilo 599 (98%).

Studije koje su identifikovane pretraživanjem po datim izrazima, obuhvatile su meta analize opservacionih studija koje su objavljene u periodu od 1990- 2012.

Broj literaturnih jedinica koje su bile dostupne u formi punog teksta je bio 513 (83,8%). Od 513 studija, 40 studija nije imalo podataka o broju uključenih studija slučaj-kontrola i kohortnih studija, tako da su isključene iz dalje analize. Konačan broj literaturnih jedinica koje su uključene u analizu je 473 (77,3%), čime je obuhvaćeno 9730 opservacionih studija od toga studije slučaj-kontrola je bilo 5779 a kohortnih 3951.

Kriterijumi za uključnje u dalju analizu su bile studije koje su obuhvatale meta-analizu i kohortnih studija i studija slučaj-kontrola. Pregledane su prikupljene meta-analize u cilju otkrivanja upotrebe grafičkih prikaza (forest plot i funnel plot). Osim postojanja grafičkog prikaza u meta-analizi, beleženi su i podaci o vrsti grafičkog prikaza, ukupan broj studija u meta analizi: manje od 30/ 30 i više studija, i vreme objavljivanja date meta analize.

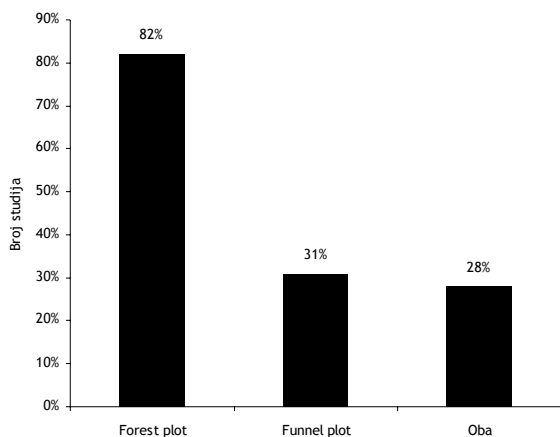
Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode i analitičke metode. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina) i relativni brojevi. Od analitičkih metoda korišćen je hi kvadrat test. Kriterijum za statističku značajnost je bio $p < 0,05$. Za statističku obradu rezultata korišćen je softverski program SPSS Statistics 20.

REZULTATI RADA

Od ukupnog broja studija 473 koje su uključene u analizu, grafički prikaz je imalo 401 (85%) studija a bez grafičkog prikaza je bilo 72 (15%) studije.

Distribuciju učestalosti pojedinih grafičkih prikaza u meta-analitičkim studijama je prikazana na grafikonu 1. Ukupan broj grafičkih prikaza u vidu pojedinačnih grafikona ili oba grafikona zajedno je iznosio 663. Primena forest plota u meta analizama opservacionih studija je pokazala najveću učestalost u 387 (82%) meta-analitičkih studija, u 145 (31%) studija za prikaz rezultata korišćen je funnel plot dok je korišćenje oba grafikona bilo zastupljeno u 131 (28%) studiji.

Grafikon 1. Distribucija učestalosti grafičkih prikaza u meta-analitičkim studijama



Učestalosti pojedinih grafičkih prikaza pokazala je povezanost u odnosu na ukupan broj opservacionih studija koje su uključene u meta-analizu (Tabela 1.). Literaturne jedinice su prema ukupnom broju opservacionih studija podeljene u 2 grupe: meta-analize sa manje od

30 opservacionih studija i meta analize sa 30 i više opservacionih studija. Kod meta-analiza kod kojih je uključeno manje od 30 opservacionih studija učestalost primene forest plota iznosi 60%, funnel plot 20% i oba grafikona zajedno 19%. Kod meta analiza sa 30 i više studija učestalost primene forest plot 49% a funnel plot beleži učestaliju primenu od 29%.

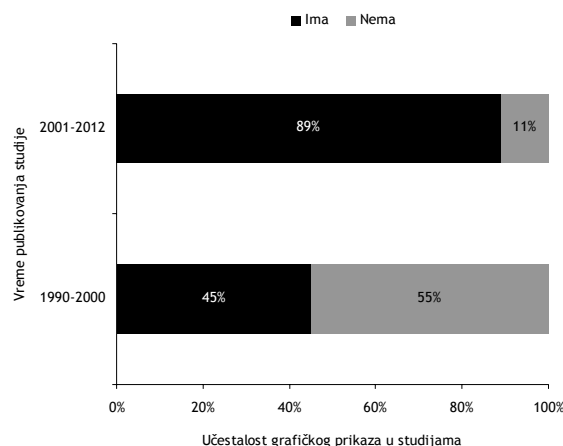
Tabela 1. Učestalost primene pojedinih vrsta grafikona prema broju opservacionih studija uključenih u meta-analizu

Grafički prikaz	Broj opservacionih studija				Ukupno (n=663)	
	Manje od 30 (n=542)		30 i više (n=121)		Broj	%
	Broj	%	Broj	%		
Forest plot	328	60.5	59	48.8	387	58.4
Funnel plot	110	20.3	35	28.9	145	21.9
Oba	104	19.2	27	22.3	131	19.8

U okviru istraživanja procenjena je i učestalost primene grafičkih tehnika u odnosu na vreme publikovanja meta-analitičkih studija (Grafikon 2.). Literaturne jedinice su prema vremenu publikovanja podeljene u 2 grupe: studije publikovane u periodu pre 2000. godine i posle 2000. godine. U meta-analizama objavljenim pre 2000. godine grafički prikaz je bio zastupljen u 45% studija, dok je u studijama objavljenim posle 2000. godine upotreba grafičkih tehnika statistički značajno učestalija sa 89%, (Hi kvadrat=67,367, DF=1, $p < 0,05$).

Aritmetička sredina vremena publikovanja meta-analiza koje nemaju grafički prikaz je iznosila 2002,8 godina, dok kod studija koje su koristile grafičke tehnike aritmetička sredina je bila 2008,3 godina.

Grafikon 2. Učestalost grafičkog prikaza u odnosu na vreme publikovanja meta-analitičke studije



DISKUSIJA

Po našim saznanjima, na osnovu pregledane literature, ovo je prvo empirijsko istraživanje sa osvrtom na učestalost korišćenja grafičkih tehnika u meta analizama opservacionih studija. U toku izrade ovog rada javile su se izvesne poteškoće koje su proizlazile prvenstveno iz otežanog prikupljanja literaturnih jedinica, što i jeste osnovni problem kada su u pitanju istraživanja u oblasti meta-analitičkih studija. Drugo, prikupljene su samo

studije objavljene na engleskom jeziku a kod određenog broja studija su nedostajali podaci o broju uključenih opservacionih studija (studija slučaj- kontrola i kohortnih studija) i one su eliminisane iz dalje analize. Kao rezultat ovih ograničenja, konačan broj studija koje su uključene u analizu je bio 77% od početnog pretraživanja bibliografske baze podataka.

Grafički prikazi su sastavni deo meta-analize i oni daju korisne smernice u pronalaženju najboljeg pristupa za sintezu studijskih podataka. Forest plot je grafikon izbora u većini meta-analitičkih studija, i naši rezultati su pokazali da 4/5 istraživača za prikaz rezultata koristi forest plot. Zapažanja drugih autora potvrđuju naše rezultate i mišljenja su da je prednost upotrebe forest plota zato što na prvi pogled pruža čitaocima jednostavan vizuelni prikaz pojedinačnih studija koje su uključene u meta-analizu, pokazuje veličinu varijacije između ocena efekta pojedinačnih studija i ocenu ukupnog efekta svih studija zajedno [5, 6].

Do danas nije bilo uporednih procena upotrebe grafičkih tehnika u meta-analitičkim studijama. Bax i saradnici su autori do sada jedinog teorijskog istraživanja koje je nama bilo dostupno u literaturi. Osnova istraživanja je bila procena reproduktivnosti i valjanosti grafikona koji se koriste za procenu heterogenosti i publikacione pristrasnosti u meta-analizi [4]. Ocena je bila da su forest plot i standardizovani rezidualni histogram najbolje povezani sa parametrima heterogenosti, dok je povezanost između grafičkog prikaza i publikacione pristrasnosti bila slaba.

Pitanje loše reproduktivnosti grafičkih tehnika u meta analizi je pokrenuto i od strane drugih autora [1,7, 8] posebno za funnel plot. To je dijagram rasturanja koji procenjuje povezanost ocene efekta i preciznosti studija. Sve studije uključene u meta analizu, na dijagramu se predstavljaju tačkama i u odsustvu publikacione pristrasnosti, tačke će biti simetrično raspoređene oko pravog efekta u obliku obrnutog levka [9]. Međutim, ako je levak asimetričan npr. ako delovi levka nedostaju ili nisu dovoljno predstavljani, onda to sugeriše na publikacionu pristrasnost [10].

Lau i saradnici ukazuju na potencijalne nedostatke funnel plota. Na izgled grafikona mogu uticati izbori parametara za ocenu efekta i preciznosti studije. Smatra se, da čak i uvođenje standarda u primeni parametra na odgovarajućoj osi ne bih mogla da se eliminiše subjektivnost u vizuelnoj interpretaciji različitih istraživača. To može dovesti do previda ozbiljne pristrasnosti ili napuštanja validnih dokaza jednostavno zbog asimetrije funnel plota [1].

Egger i Sauerland predstavljaju funnel plot kao jednostavnu analizu i koristan test za procenu verovatnog prisustva pristrasnosti u meta analizi ali konstruisanje funnel plota i sposobnost otkrivanja pristrasnosti će biti ograničena malim brojem studija koje su uključene u

meta analizu. Rezultate takvih analiza treba posmatrati za značajnim oprezom. [11, 12].

Rezultati našeg istraživanja govore u prilog predhodnih stavova. Univerzalna namena forest plota opravdava razlog najčešće korišćene grafičke tehnike u meta-analizi. Međutim, količina podataka koja je sadržana u grafikonu utiče na njegovu veličinu, dimenzije grafikona u pojedinim situacijama mogu prevazilaziti mogućnost njegovog prikazivanja tako da se to može smatrati ograničavajućim faktorom njegove upotrebe kada su u pitanju meta analize koje uključuju veliki broj studija. Kod meta-analiza koje uključuju više od 30 studija istraživači se češće odlučuju da prikažu rezultate funnel plotom.

Sledeći aspekt koji je analiziran u ovom istraživačkom radu je učestalost grafičkih prikaza u odnosu na vreme publikovanja meta-analiza. Upotreba grafičkog prikaza je učestalija kod meta-analiza publikovanih posle 2000. godine. Objašnjenje treba tražiti u vremenu kada su ovi grafikoni uvedeni u meta analitičke studije. Forest plot datira najranije od 1970.godine, međutim 1982. je prvi put korišćen u kontekstu meta analize od strane Lewis-a i Ellis-a koji su na dijagramu prikazali i ukupnu ocenu efekata [4]. Termin forest plot je prvi put upotrebljen 1996. godine a primena dijagrama u modernom obliku kakav se i danas koristi potiče od 1998. [5, 13, 14]. Funnel plot su uveli Light and Pillemer 1985. godine [1, 4, 9] pa ovi podatci mogu jednim delom objasniti veću učestalost primene grafičkih tehnika posle 2000. godine, a naročito kada je u pitanju primena forest plota.

Kao potencijalo ograničenje našeg istraživanja treba navesti da nismo bili u mogućnosti da prikupimo 23% članaka iz početnog pretraživanja bibliografske baze podataka. U ovoj studiji su obrađeni samo najčešće korišćeni grafički prikazi meta-analize, forest plot i funnel plot. Međutim u meta analizi manju učestalost u prikazivanju rezultata pokazuju i drugi grafikoni koji su karakteristični za meta-analizu ali u ovom radu nisu pomenuti.

ZAKLJUČAK

Iako postoje različiti stavovi autora o značaju grafičkih tehnika za identifikaciju heterogenosti i publikacione pristrasnosti, rezultati ovog empirijskog istraživanja daju važan doprinos u literaturi o učestalosti primene grafičkih tehnika u meta analizi. S obzirom na broj meta analiza koje se godišnje objave u literaturi a u poređenju s tim da je jako mali broj studija koje su obradile temu koja se odnosi na grafičke tehnike, rezultati ovog empirijskog istraživanja treba da podstaknu dalji razvoj ove teme i mogućnost procene značaja i drugih grafičkih tehnika meta-analize.

LITERATURA

1. Lau J, Ioannidis JP, Terrin N, Schmid CH, Olkin I. The case of the misleading funnel plot. *BMJ*. 2006; 333(7568):597-600.
2. Langan D, Higgins JP, Gregory W, Sutton AJ. Graphical augmentations to the funnel plot assess the impact of additional evidence on a meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2012; 65 (5): 511-9
3. Ferrer RL. Graphical methods for detecting bias in meta-analysis. *Fam Med*. 1998; 30 (8): 579-83.

4. Bax L, Ikeda N, Fukui N, Yaju Y, Tsuruta H, Moons KG. More than numbers: the power of graphs in meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2009; 169 (2): 249-55.
5. Lewis S, Clarke M. Forest plots: trying to see the wood and the trees. *BMJ.* 2001; 322 (7300): 1479-80.
6. Akobeng AK. Understanding systematic reviews and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2005; 90(8): 845-8.
7. Tang JL, Liu JL. Misleading funnel plot for detection of bias in meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(5):477-484.
8. Terrin N, Schmid CH, Lau J. In an empirical evaluation of the funnel plot, researchers could not visually identify publication bias. *J Clin Epidemiol.* 2005; 58(9): 894-901.
9. Liu JL. The role of the funnel plot in detecting publication and related biases in meta-analysis. *Evid Based Dent.* 2011; 12(4): 121-2.
10. Bowers D. *Medical Statistics from Scratch.* 2nd ed. England: JohnWiley & Sons Ltd; 2008
11. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997; 315(7109): 629-34.
12. Sauerland S, Seiler CM. Role of systematic reviews and meta-analysis in evidence-based medicine. *World J Surg.* 2005; 29(5): 582-7.
13. No authors listed. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988; 296(6618): 320-31.
14. Sindhu F. Are non-pharmacological nursing interventions for the management of pain effective? - A meta-analysis. *J Adv Nurs.* 1996; 24(6): 1152-9.

ENGLISH

FREQUENCY OF THE USE OF GRAPHIC TECHNIQUES IN META-ANALYSES OF OBSERVATIONAL STUDIES

Ilić A.¹, Trajković G.², Bukumirić Z.², Kostić M.¹

¹Department of Preventive Medicine, Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

²Institute of Medical Statistics and Informatics, University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Meta-analysis is a quantitative statistical analysis used to synthesize and summarize the results of multiple research studies. Are the studies sufficiently similar in qualitative terms to be combined and is there a publication bias? Graphic displays are a powerful tool to answer these questions. The goal of the research work was to show the frequency of the use of graphic techniques for showing the results in meta-analyses of observational studies. A database search of Medline and produced 473 meta-analyses of case-control studies and cohort studies. The studies were reviewed to identify the use of graphic displays and types of graphs, number of studies encompassed by the meta-analysis and the time of publication of the respective meta-analysis. For the analysis of primary data descriptive statistical methods were used as well as analytical methods - chi square test. Statistical significance in the study was set to $p < 0.05$. 82% of studies included in the analysis for the results display used the forest plot display. In meta-analyses with less than 30 observational studies, the forest plot display was used in 60% of studies, while with the increase of the number of studies its use was decreased to 49%. With the increase of the number of included studies the use of funnel plot display increased from 20% to 29%. Graphic displays in studies published after 2000 are significantly more frequent ($p < 0.05$). Frequency of their use confirms the significance of graphic techniques in meta-analyses and it is important to point to information contained in the graphs.

Key words: graphic display of results in meta-analysis, forest plot, funnel plot.

MORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE I AGILNOST DECE OBUHVAĆENE AEROBNIM VEŽBANJEM

AUTORI

Stanić D.¹, Pržulj D.¹, Grbić R.², Stamenković D.³

¹ Fakultet fizičkog vaspitanja i sporta, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Istočno Sarajevo, Republika Srpska

² Medicinski Fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica - Srbija

³ Opšta bolnica Pančevo

SAŽETAK

Osnovni cilj istraživanja je utvrđivanje relacija između morfoloških karakteristika sa rezultatskom efikasnošću u agilnosti kod učenika starih četrnaest godina obuhvaćenih aerobnim vežbanjem. U studiju je bilo uključeno 112 dece oba pola, učenika osnovnih škola u Kosovskoj Mitrovici uzrasta 14 godina \pm 6 meseci. Procena antropometrijskih karakteristika ispitanika je vršena na osnovu sledećih mera: longitudinalna dimenzionalnost skeleta (visina tela, dužina ruke, dužina noge), cirkularna dimenzionalnost skeleta i masa tela (srednji obim grudnog koša, obim butine opružene noge, maksimalan obim podkolenice, masa tela), potkožno masno tkivo (debljina kožnog nabora trbuha, butune i potkolenice). Procena agilnosti ispitanika je testirana pomoću, koverta test, dužne koraca u stranu i izvoženje osmice sa savijanjem. Statistička analiza je obuhvatala osnovne parametre deskriptivne statistike, dok su kao mera diskriminativnosti merenja korišćeni indeksi zakrivljenosti i spljoštenosti. Kanonička korelaciona analiza primenjena je da bi se objasnila struktura relacija između dva skupa varijabli. Rezultati kanoničke korelacione analize na uzorku ispitanika pokazali su da na multivarijantnom nivou postoji jaka linearna veza između morfoloških karakteristika i agilnosti dece obuhvaćene aerobnim vežbanjem.

Ključne reči: Aerobno vežbanje, Morfološke karakteristike, Agilnost, Antropometrija.

UVOD

Nastava fizičkog vaspitanja u osnovnim školama se već duže vremena suočava sa nizom problema koji nepovoljno deluju na njenu efikasnost. Nastava fizičkog vaspitanja u srednjim školama prema nekim istraživačima [1,2], forsira pretežno informatičku komponentu sadržaja rada (učenje motoričkih znanja), te je najčešće bez dovoljno efikasnih vežbi za razvoj sposobnosti i osobina koje su osnovni uslov promena kvantitativnih i kvalitativnih dimenzija antropološkog statusa učenika. Kako je fizičko vaspitanje, inače, neadekvatno zastupljeno nedeljnim brojem časova (dva časa), nastava se ostvaruje niskom energetsom komponentom, što predstavlja veliki problem u ostvarivanju cilja i zadataka nastave fizičkog vaspitanja [3].

Sve je veći broj dokaza da identifikacija sposobnosti i osobina dece i omladine pretežno naslednim faktorom uz doprinos spoljašnjih faktora ne doprinosi otkrivanju naučno zasnovanih međusobnih odnosa, tzv. neurofizioloških relacija i uticaja spoljašnjih faktora [3-6]. Zato se poslednjih godina, korišćenjem multivarijantnih metoda obrade dobijenih rezultata učenika, povećao pristup ispitivanja interakcija između dimenzija antropoloških karakteristika i njihovih relacija sa uspehom

u sportskim aktivnostima koje nude programski sadržaji nastave fizičkog vaspitanja.

U skladu sa tim veći broj autora potvrdio je valjanost ranije postavljene teorije integralnog razvoja, posebno za utvrđivanje relacija između motoričkih sposobnosti i drugih subsistema psihosomatskog statusa [5,7-10]. Neki istraživači su u više navrata nalazili pozitivnu povezanost između antropometrijskih mera morfoloških karakteristika, motoričkih i funkcionalnih sposobnosti, sa jedne strane, i rezultata atletskih disciplina koja se realizuju programom rada u redovnoj nastavi fizičkog vaspitanja, sa druge strane [4,6,11-13].

Malo je istraživanja bilo na populaciji učenika osnovnih škola sa primenom savremenih metoda i metodologije da bi se dobijeni rezultati prihvatili kao aplikativna vrednost za nastavu fizičkog vaspitanja u realizaciji programskih zadataka u kojima dominira agilnost i eksplozivna snaga [6]. Iz navedenih razloga je u ovom istraživanju proučavan uticaj morfoloških karakteristika i motoričkih sposobnosti na rezultate postignute u agilnosti i eksplozivnoj snazi kod učenika osnovnih škola, što bi imalo za posledicu postizanje boljih rezultata u nastavi fizičkog vaspitanja.

S obzirom da postoji mogućnost značajne obostrane interakcije morfoloških karakteristika i agilnosti, cilj ovog istraživanja je utvrđivanje relacija između mor-

foloških karakteristika sa rezultatskom efikasnošću u agilnosti kod učenika završnog razreda osnovnih škola obuhvaćenih aerobnim vežbanjem.

MATERIJAL I METODE

Ispitanici

U studiji su učestvovali učenici završnog razreda osnovnih škola u Kosovskoj Mitrovici, oba pola, koji su obuhvaćenih redovnom nastavom fizičkog vaspitanja i aerobnim vežbanjem. Pre početka istraživanja za sve ispitanike su prethodno bili definisani uslovi koje je trebalo da zadovolje, i to:

- da su tokom merenja, testiranja bili klinički zdravi i bez izrazitih psihofizičkih aberacija.

- da su dobrovoljno pristali da učestvuju u istraživanju.

Antropometrijska merenja i testovi agilnosti

Za procenu antropometrijskih dimenzija korišćene su sledeće mere sa određenom signaturom. Longitudinalna dimenzionalnost skeleta je definisan na osnovu visine tela u cm (AVIS), dužine ruke u cm (ADRK) i dužine noge u cm (ADUN). Cirkularna dimenzionalnost skeleta i masa tela bili su definisani na osnovu srednjeg obima grudnog koša u cm (AOGK), obima butine opružene noge u cm (AOBU), maksimalanog obima potkolenice u cm (AOPK) i mase tela u kg (AMAS). Potkožno masno tkivo je bilo definisano debljinom kožnog nabora trbuha u mm (AKNN), debljinom kožnog nabora butine u mm (AKNB) i debljinom kožnog nabora potkolenice u mm (AKNP).

Predloženi model uzorka antropometrijskih mera za procenu morfoloških karakteristika primenjen je prema uputstvima Kurelića i saradnika [3].

Procena agilnosti bazirana je na sledećim testovima:

1. Koverta test (MKOT), koraci u stranu (MKUS) i osmica sa savijanjem (MOSS). Prilikom izbora mernih instrumenata vodilo se računa o njihovoj pouzdanosti, objek-

tivnosti i validnosti. Varijable za ovo istraživanje odabrane su tako da procenjuju morfološke i motirčke dimenzije, kao prediktorski sistem, kao i agilnost, kao kriterijumski sistem.

Statističke metode

Za obradu podataka upotrebljene su sledeće metode: osnovni deskriptivni parametri: srednja vrednost (MEAN), minimalna vrednost (MIN), maksimalna vrednost (MAX), standardna devijacija (SD), raspon (RANGE), standardna greška srednje vrednosti (ERROR). Diskriminativnost merenja je procenjena na osnovu spljoštenosti (engl. Skewness; skjunis) i zakrivljenosti (engl. Kurtosis; kurtozis) krive distribucije podataka [5]. Primenjena je i interkorelaciona matrica antropometrijskih mera, testova motoričkih sposobnosti i brzine trčanja kratkih staza. Kanonička korelaciona analiza je primenjena da bi se objasnila struktura relacija između dva skupa varijabli. Izračunata je veličina kanoničke korelacije (Can. R), zatim kanonički koren (koeficijent) determinacije (Can. R²) - predstavlja procenat zajedničkog varijabiliteta istraživanog prostora. Značajnost koeficijenta kanoničke korelacije je testirana Bartlettovim Hi-kvadrat testom.

REZULTATI RADA

Ovom je studijom obuhvaćeno 112 učenika osnovnih škola oba pola, prosečne starosti 14.0 ± 0.5 godina. Dobijeni podaci morfoloških karakteristika ispitanika su prikazani na Tabeli 1. Naši rezultati (Tabela 1) da ni jedna od antropometrijskih mera morfoloških karakteristika ispitanika nije značajnije odstupala od normalne distribucije. Osim toga, u intervalima minimalnih i maksimalnih vrednosti rezultata nalazilo se najmanje pet standardnih devijacija, što ukazuje na značajnu raspršenost. tj. osetljivost antropometrijskih mera.

Vrednost skjunisa pokazuju da ni kod jedne mere nema značajnih odstupanja rezultata od normalne dis-

Tabela 1. Osnovni statistički parametri za procenu morfoloških karakteristika ispitanika

Var.	N	Mean	Min.	Max.	Std. Dev	Skewn.	Kurtos.
AVIS	112	167.32	162.00	186.00	3.23	0.178	0.898
ADRK	112	72.48	68.00	88.00	1.61	0.342	-1.187
ADUN	112	96.73	89.00	106.00	5.48	0.511	0.571
AOGK	112	81.56	76.00	92.00	5.12	0.933	1.424
AOBU	112	44.80	41.00	49.00	8.79	-0.057	-0.439
AOPK	112	32.20	29.00	37.00	2.91	-0.148	-0.771
AMAS	112	56.70	52.00	76.00	7.72	0.437	1.796
AKNN	112	10.56	6.00	14.00	13.48	-0.160	0.333
AKNB	112	12.72	9.00	17.00	6.25	0.034	-0.557
AKNP	112	9.48	7.00	12.00	4.23	-0.200	0.321

Prikazane su aritmetička sredina (Mean), minimum (Min), maksimum (Max), standardna devijacija (Std. dev.), skjunis (Skewn.), kurtozis (Kurtos.); AVIS (Visina tela u cm), ADRK (Dužina ruke u cm), ADUN (Dužina noge u cm), AOGK (Srednji obim grudnog koša u cm), AOBU (Obim butine opružene noge u cm), AOPK (Maksimalan obim potkolenice u cm), AMAS (Masa tela u kg), AKNN (Debljina kožnog nabora trbuha u mm), AKNB (Debljina kožnog nabora butine), AKNP (Debljina kožnog nabora potkolenice u mm).

Tabela 2. Osnovni statistički parametri za procenu agilnosti

Var.	N	Mean	Min.	Max.	Std. Dev	Skewn.	Kurtos.
MKOT	112	18.72	15.00	19.00	4.21	-0.196	0.242
MKUS	112	11.84	9.00	15.00	3.00	0.306	-0.600
MOSS	112	14.36	11.00	18.00	1.97	0.259	-0.423

Prikazane su aritmetička sredina (Mean), minimum (Min), maksimum (Max), standardna devijacija (Std. dev.), skjunis (Skewn.), kurtozis (Kurtos.); MKOT (Koverta test), MKUS (Koraci u stranu), MOSS (Osmica sa savijanjem).

Tabela 3. Interkorelaciona matrica morfoloških karakteristika ispitanika

	AVIS	ADRK	ADUN	AOGK	AObU	AOPK	AMAS	AKNN	AKNB	AKNP
AVIS	—									
ADRK	0.88	—								
ADUN	0.69	0.69	—							
AOGK	0.68	0.57	0.77	—						
AOPK	-0.67	0.10	-0.22	-0.34	—					
AOPK	-0.06	0.51	0.30	0.23	0.55	—				
AMAS	0.80	0.43	0.72	0.85	-0.53	0.17	—			
AKNN	0.50	0.52	0.60	0.68	0.04	0.59	0.69	—		
AKNN	0.84	0.50	0.71	0.82	-0.50	0.16	0.91	0.77	—	
AKNP	0.20	0.62	0.56	0.50	0.39	0.75	0.49	0.82	0.47	—

Skraćenice kao u Tabeli 1. Boldirani rezultati predstavljaju statistički značajne koeficijente linearne korelacije ($p < 0.05$).

Tabela 4. Interkorelaciona matrica testova agilnosti ispitanika

	MKOT	MKUS	MOSS
MKOT	1.00		
MKUS	-0.38	1.00	
MOSS	-0.49	-0.40	1.00

Predstavljani su koeficijenti linearne korelacije između MKOT (koverta test), MKUS (koraci u stranu) i MOSS (osmica sa savijanjem).

Tabela 5. Kanonička korelaciona analiza morfoloških karakteristika i uspeha u agilnosti

	R	R ²	Chi-sqr.	df	P
0	0.67	0.44	68.60	90	0.000
1	0.35	0.12	23.98	41	0.264
2	0.12	0.01	20.56	24	0.389

Prikazani su koeficijent kanoničke korelacije (R), koeficijent determinacije (R²), Hi- kvadrat test (Chi-sqr.), stepen slobode (df.) i značajnost (p).

Tabela 6. Kanonički faktori motoričkih varijabli ispitanika

VARIJABLA	Root 1
AVIS	-0.19
ADRK	-0.16
ADUN	-0.15
AOGK	-0.24
AObU	-0.55
AOPK	-0.24
AMAS	-0.32
AKNN	-0.23
AKNB	-0.41
AKNP	-0.24

Korišćene su skraćenice kao u Tabeli 1.

Tabela 7. Kanonički faktori kriterijumskih varijabli

VARIJABLA	Root 1
MKOT	-0.58
MKUS	0.47
MOSS	-0.36

Korišćene su skraćenice kao u Tabeli 4.

Tabela 8. Kros-korelaciona analiza antropometrijskih mera i agilnosti

	MKOT	MKUS	MOSS
AVIS	0.21	-0.12	0.14
ADRK	0.16	-0.13	-0.13
ADUN	0.25	-0.18	0.17
AOGK	0.21	-0.48	-0.43
AObU	0.52	-0.55	-0.55
AOPK	0.26	-0.24	-0.12
AMAS	0.47	-0.12	-0.17
AKNN	0.36	-0.45	-0.45
AKNB	0.54	-0.57	-0.52
AKNP	0.43	-0.16	-0.17

Skraćenice: MKOT (koverta test), MKUS (koraci u stranu), MOSS (osmica sa savijanjem); AVIS (visina tela u cm), ADRK (dužina ruke u cm), ADUN (dužina noge u cm), AOGK (srednji obim grudnog koša u cm), AObU (obim butine opružene noge u cm), AOPK (maksimalan obim podkolenice u cm), AMAS (masa tela u kg), AKNN (debljina kožnog nabora trbuha u mm), AKNB (debljina kožnog nabora butine), AKNP (debljina kožnog nabora potkolenice u mm).

kod jedne antropometrijske mere. Naši rezultati pokazuju da se kod ispitanika vrednosti kurtozisa nalaze ispod normalne vrednosti distribucije 2.75, što čini distribuciju platikuričnom ili rasplnutom. Dobijeni rezultati antropometrijskih mera ne odstupaju od rezultata sličnih istraživanja proverenih kod nas na ovoj populaciji ispitanika, te je time omogućena primena multivarijantnih metoda obrade rezultata u ovom istraživanju. Time je omogućena generalizacija rezultata na populaciji iz koje je izveden uzorak ovih ispitanika.

Rezultati testiranja agilnosti ispitanika su prikazani na Tabeli 2. Ovi rezultati pokazuju da ni kod jednog testa nema značajnih odstupanja od normalne distribucije. U intervalima minimalnih (Min.) i maksimalnih (Max) rezultata nalazi se najmanje pet standardnih devijacija (St. Dev.) što ukazuje na značajnu raspršenost, tj. osetljivost testova agilnosti. Vrednost skjunisa pokazuju da ni kod jednog testa nema značajnih odstupanja rezultata od normalne distribucije, s obzirom na to da vrednosti ne prelaze 1.00 ni kod jednog testa. Rezultati kurtozisa se kreću ispod normalne vrednosti distribucije 2.75. što čini distribuciju platikuričnom ili rasplnutom. Dobijeni rezultati agilnosti ne odstupaju od rezultata sličnih istraživanja proverenih kod nas na ovoj populaciji ispitanika, te je time omogućena primena multivarijantnih metoda obrade rezultata u ovom istraživanju, kao i generalizacija rezultata na populaciji iz koje je izveden uzorak ovih ispitanika.

Na Tabeli 3 je prikazana interkorelaciona matrica morfoloških karakteristika. Kao što pokazuju naši rezultati, najveći koeficijent korelacije ($R = 0.91$) nađen je između antropometrijske vrednosti kožni nabor butine (AKNB) i mase tela (AMAS).

Ispitali smo zatim međusobni odnos pojedinih parametara agilnosti. Na Tabeli 4 je prikazana interkorelaciona matrica agilnosti. Kao što pokazuju naši rezultati, statistički najznačajnija korelacija je bila između testova osmica sa savijanjem (MOSS) i koverta test (MKOT) i imala je vrednost od $R = -0.49$.

Rezultati kanoničke korelacione analize morfoloških karakteristika i uspeha u agilnosti prikazani su na Tabeli 5. Rezultati ove analize pokazuju da su u relacijama između sistema prediktora, koje čine varijable za procenu morfoloških karakteristika i kriterijuma, koje čine varijable za procenu agilnosti, dobijen je jedan statistički značajan par kanoničkih faktora.

Kanonički faktor (Tabela 5) značajno objašnjava nivo povezanosti seta prediktorskih varijabli sa kriterijumom ($R=67$), kao i njihova zajednička varijansa ($R^2=.44$), čime je uticaj morfoloških karakteristika na uspešnost u agilnosti objašnjen koeficijentom determinacije sa 44%. Verovatnoća greške za odbacivanje hipoteze o tome da li je funkcija značajna ili ne, utvrđena je između prediktora i kriterijuma ($P=.000$) na nivou 99%.

Uvidom u strukturu kanoničkih faktora (Tabela 6), može se konstatovati da primarni faktori morfoloških karakteristika ne učestvuju podjednako u formiranju strukture kanoničkog faktora, a to znači da se ova ka-

nonička dimenzija malo razlikuje od generalnog faktora. Može se konstatovati da veći broj faktora utiče na efikasno izvođenje varijabli agilnosti, stim što je njihov uticaj različit. Najveći uticaj imaju faktori obim butine (AOBU -0.55) i kožni nabor butine (AKNB -0.41).

Kanonički faktori agilnosti (Tabela 7) ukazuju na postojanje jednodimenzionalne strukture prostora. Faktor uspešnosti agilnosti najbolje je definisan koverta testom (MKOT - 0.58).

Iz kros-korelacione matrice morfoloških varijabli i varijabli uspešnosti u agilnosti (Tabela 8), kod ispitanika, može se uočiti postojanje različitih nivoa koeficijentata korelacije. Uzevši u obzir sve prikazane mere i njihove odnose sa testovima agilnosti naši rezultati ukazuju da kod dece završnih razreda osnovne škole uspehu u agilnosti značajno doprinosi antropometrijska mera obim butine (AOBU) i kožni nabor butine (AKNB).

DISKUSIJA

Rezultati prezentovani u ovoj studiji pokazuju da na multivarijantnom nivou postoji povezanost između morfoloških karakteristika i agilnosti dece obuhvaćene aerobnim vežbanjem. Ovi rezultati impliciraju da morfološke karakteristike individue mogu biti predisponirajući faktor budućih rezultata sportista. Bez obzira na ulogu u sportskom treningu, aerobne vežbe mogu imati povoljan učinak na mnoge aspekte života i rada i kod ne-sportista. Tako novija istraživanja pokazuju da kod dece školskog uzrasta aerobne vežbe povećavaju učinak učenja i pomažu upamćivanju pređenog gradiva [13,14].

Nastavnoj praksi redovne i dodatne nastave fizičkog vaspitanja nedostaju u potrebnoj meri naučno zasnovani planovi i programi rada za neposrednu realizaciju programskih sadržaja redovne i dodatne nastave fizičkog vaspitanja sa učenicima, što je posebno prisutno kod nekih specifično motoričkih sposobnosti agilnosti i eksplozivne snage [11,12]. Rezultati istraživanja nekih autora na populaciji sportista učenika srednjih škola pokazali su pozitivne relacije i uticaje između dimenzija morfoloških karakteristika i motričkih sposobnosti i sa rezultatskom efikasnošću u agilnosti i eksplozivnoj snazi [3,10,13].

ZAKLJUČAK

Rezultati kanoničke korelacione analize na uzorku ispitanika pokazali su da na multivarijantnom nivou postoji jaka linearna veza između morfoloških karakteristika i agilnosti. Nalaz statistički značajne korelacije između morfoloških karakteristika, sa jedne strane, i rezultata agilnosti, sa druge strane, ukazuju na veliki značaj aerobnog vežbanja u uzrastu obuhvaćenom ovom studijom.

LITERATURA

1. Shephard, R.J. Effectiveness of training programs for prepubescent children. *Sports Meicine* 1992; 13: 194-213.
2. Telama, R. (1988): Sports in and out of school. In: Malina, R.M. (Ed.): *Young Athletes. Biological, Psychological, and Educational Perspectives.* Human Kinetics Books, Champaign, Illinois, 205-221.

3. Tremblay A, Simoneau JA, Bouchard C. Impact of exercise intensity on body fitness and skeletal muscle metabolism. *Metabolism* 1994; 43(7):814-818.
4. Bala G. (1981). *Struktura i razvoj morfoloških dimenzija dece SAP Vojvodine*. Novi Sad; Fakultet fizičke kulture Univerziteta u Novom Sadu (OOUR Institut fizičke kulture).
5. Malacko J, Rađo I. (2004). *Tehnologija sporta i sportskog treninga*. Sarajevo: Fakultet za sport i tjelesni odgoj Univerziteta u Sarajevu.
6. Višnjic D. (2006). *Nastava fizičkog vaspitanja: od V do VIII razreda osnovne škole: priručnik za studente, nastavnike i profesore*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva.
7. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metabolism* 2012; 17:162-184.
8. Grassi GP, Turci M, Sforza C. Aerobic fitness and somatic growth in adolescent: a cross sectional investigation in a high school context. *J Sports Med Phys Fitness* 2006; 46(3):412-418.
9. Zdanski, I. i Galić, M. (2002). *Didaktika fizičkog vaspitanja In: Organizacioni oblici nastave u fizičkom vaspitanju*. Fakultet fizičkog vaspitanja i sporta. Banja Luka, 148-165.
10. Mandarić S, Sibinović A, Stojiljković S. Effects of a high-low program on the morphological features, functional and motor abilities of female elementary school eight graders. *Facta Univers* 2011; 9(3): 307-319.
11. Najšteter, D. (1991). *Metode i organizacioni oblici rada*. U: *Teorija i metodika sportskog treninga*, Sarajevo, 39-48.
12. Pržulj, D. (2004). *Topološke karakteristike proporcionalnosti tjelesne građe dječaka uzrasta 10 godina*, II simpozijum antropologa Republike Srpske sa međunarodnim učesćem. *Zbornik sažetaka* (35-36). Jahorina: Društvo antropologa Republike Srpske.
13. Monti JM, Hillman CH, Cohen NJ. Aerobic fitness enhances relational memory in preadolescent children: The FITKids randomized control trial. *Hippocampus* 2012; 22:1876-1882.
14. Raine LB, Lee HK, Saliba BL, Chaddock-Heyman L, Hillman CH, et al. The influence of childhood aerobic fitness on learning and memory. *PLoS ONE* 2013; 8(9):e72666. doi:10.1371/journal.pone.0072666.

ENGLISH

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND AGILITY IN CHILDREN ENGAGED IN AEROBIC EXERCISE

Stanić D.¹, Pržulj D.¹, Grbić R.²,

¹University of Eastern Sarajevo, Faculty of Physical Education and Sports, Eastern Sarajevo, Republic of Serbska

²Medical Faculty, University of Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

The main goal of this study was to determine the relationship between the subjects' morphological characteristics and the efficiency in agility that they can achieve in aerobic exercise. The sample comprises 112 pupils both gender, aged 14 years \pm 6 months, recruited from elementary schools in Kosovska Mitrovica. Anthropometric characteristics of the subjects were determined as follows: longitudinal skeletal dimension (body height, as well as the lengths of upper and lower extremities), circular skeletal dimension and body mass (mean circumference of the chest, circumference of the thigh of an extended leg, maximum circumference of the calf, body mass) and subcutaneous fat (skin thickness of the abdomen, thigh and calf). The agility was estimated by the envelope test, side steps and a figure-of-eight with bending. For statistical analysis we employed the basic methods of descriptive statistics, while the discriminatory power of measurements was estimated by calculation of skewness and kurtosis of the data. Canonical correlation analysis was applied to explain the structure of the relationships between the two sets of data. The results of the analysis on this sample suggest that there is a strong linear relationship on a multivariate level between morphological characteristics and agility.

Keywords: Aerobic exercise, Morphological characteristics, Agility, Anthropometry.

VREDNOVANJE KOŠTANIH MARKERA U KLINIČKOJ PRAKSI

AUTORI

Smilić Lj.¹, Muratović M.², Mitić J.³, Smilić T.⁴, Biševac B.⁵

¹ Medicinski fakultet Univerzita u Prištini sa privremenim smeštajem u Kosovskoj Mitrovici

² OB Berane

³ KBC Priština sa privremenim smeštajem u Gračanici

⁴ Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

⁵ Medicinski fakultet Univerzita u Prištini sa privremenim smeštajem u Kosovskoj Mitrovici

SAŽETAK

Koštani markeri su veoma korisno dijagnostičko sredstvo, mada je njihova klinička upotreba ograničena specifičnim tehničkim i analitičkim aspektima, kao i njihovom pre-analitičkom varijabilnošću. Koštani markeri, za razliku od mineralne gustine kosti, ukazuju na posebne aspekte kvaliteta kostiju, te stoga nude zasebnu i prognostičku perspektivu u ispitivanju promena mineralne gustine kosti i smanjivanju rizika od fraktura. Smanjenje nivoa koštanih markera usko je povezano sa smanjenjem rizika od frakture vratnih pršljenova usled korišćenja raloksifena, rizedronata i alendronata. Postoje brojne mogućnosti za korišćenje ovih markera u kratkoročnom praćenju toka lečenja osteoporoze, pored merenja mineralne koštane gustine, kako bi se otkrili pacijenti koji ne reaguju na terapiju.

Ključne reči: mineralna gustina, kvalitet kostiju, remodeliranje kostiju, rizik od fraktura, osteoporoza.

UVOD

Markeri koštanog turnover-a detektovani iz uzorka seruma i urina, pokazali su se kao korisni pri evaluaciji fizioloških i patofizioloških procesa koštanog metabolizma, za razumevanje patogeneze bolesti kostiju tokom deficijencija, u stanjima povišenih vrednosti hormona, imobilizacije, sistemske inflamacije ili maligniteta, ili dugotrajnog delovanja kost specifičnih lekova kao što su glikokortikoidi, diuretici i imunosupresanti [23].

U kliničkoj praksi, markeri koštanog turnover-a su naročito korisni u diferencijalno-dijagnostičkom smislu i kontroli metaboličke bolesti kostiju, kao što je postmenopauzalna osteoporoza, Paget-ova bolest, osteomalacija ili hiperparatiroidizam. Markeri reflektuju ratu resorpcije i koštanog formiranja na nivou celog tela, i izgleda da reflektuju promene u broju remodelirajućih mesta u postmenopauzalnih žena [23].

S toga nijedan od biohemijskih markera koštanog turnover-a se nije pokazao kao ultimativan u diferencijalno-dijagnostičkom smislu i kontroli metaboličke bolesti kostiju, kao što je postmenopauzalna osteoporoza, Paget-ova bolest, osteomalacija ili hiperparatiroidizam. Markeri reflektuju ratu resorpcije i koštanog formiranja na nivou celog tela, i izgleda da reflektuju promene u broju remodelirajućih mesta u postmenopauzalnih žena [23].

S toga nijedan od biohemijskih markera koštanog turnover-a se nije pokazao kao ultimativan u diferencijalno-dijagnostičkom smislu i kontroli metaboličke bolesti kostiju, kao što je postmenopauzalna osteoporoza, Paget-ova bolest, osteomalacija ili hiperparatiroidizam. Markeri reflektuju ratu resorpcije i koštanog formiranja na nivou celog tela, i izgleda da reflektuju promene u broju remodelirajućih mesta u postmenopauzalnih žena [23].

S toga nijedan od biohemijskih markera koštanog turnover-a se nije pokazao kao ultimativan u diferencijalno-dijagnostičkom smislu i kontroli metaboličke bolesti kostiju, kao što je postmenopauzalna osteoporoza, Paget-ova bolest, osteomalacija ili hiperparatiroidizam. Markeri reflektuju ratu resorpcije i koštanog formiranja na nivou celog tela, i izgleda da reflektuju promene u broju remodelirajućih mesta u postmenopauzalnih žena [23].

u cilju postavljanja dijagnoze osteoporoze individualno, kod svakog pacijenta

Markeri kao prediktori brzine kojom se gubi koštana masa kod postmenopauzalnih žena

Rezultati brojnih studija, koje su se bavile biohemijskim markerima koštanog turnover-a i i brzinom gubitka koštane mase kod žena u menopauzi, ukazuju da osobe sa visokim stepenom koštane resorpcije gube koštanu masu brže, od osoba sa normalnim ili niskim turnover-om.

Prospektivne studije su uglavnom limitirane zbog grešaka u preciznosti, koje se potkradaju tokom ponovljenih merenja, kako markera tako i BMD-a kao i i zbog činjenice da stepen gubitka koštane mase nije isti na različitim mestima skeleta. Šta više nije jasno ni da li gubitak kosti na različitim mestima ostaje trajan proces, koji se vremenom nastavlja. U jednoj studiji, serumske vrednosti markera su bile relativno stabilne kroz period od 4 godine, [1] iako je 20-30% od 268 žena u menopauzi, koje nisu bile na terapijskom režimu, a koje su bile klasifikovane pri prvom pregledu u grupu osoba sa visokim stepenom koštanog turnover-a na osnovu serumskog OC i CTX-a, ili oba markera, se nakon 4 godine istim metodom nisu mogle klasifikovati u istu grupu.

Šta više, bilo je više izveštaja o cikličnim varijacijama na duži period [2], tako da odluku o započinjanju terapije ne treba bazirati samo na osnovu rezultata dobijenih jednim merenjem markera, jer se maksimumom dostupnih informacija, koje može da da jedan marker

ili panel koštanih markera, može objasniti samo 20%-40% varijacija u BMD-u.

Druge studije studije su došle do još skromnijih rezultata, ili pak nisu uspele da nađu nikakvu značajniju korelaciju [3]. Promenljivo stvaranje prekursora seksualnih hormona i individualni odgovor na estrogenu deficijenciju, su tek jedan od mogućih uzroka za povećani inter-individualni gubitak koštane mase, ili promenljivost u gubitku kosti koja se ipoljava kroz duži vremenski period. Na osnovu svega rečenog, dostupne informacije ne ukazuju, da dobijene individualne vrednosti markera koštanog turnover-a iz seruma ili urina, mogu precizno predvideti brzinu gubitka koštane mase na kičmi i kuku za period od tri godine.

Markeri kao prediktori rizika za nastanak fraktura kod žena, u postmenopauzalnom periodu, koje nisu na terapijskom režimu

Kao što je već napomenuto, na koštane markere se ne može u potpunosti osloniti pri tumačenju BMD-a i brzine nastajanja njenih promena, zato što koštani mineralni i koštani markeri reflektuju različite aspekte kvaliteta kostiju. Ovo je vrlo jasno dokumentovano analizama, randomiziranih kliničkih studija na ženama u postmenopauzalnom periodu sa osteoporozom, grupi na transdermalnom estrogenu i kontrolnoj grupi na placebo terapiji

Autori su koristili kompjuterski konstruisanu trodimenzionalnu grafičku šemu koja se odnosila na registrovanu brzinu nastanka vertebralne frakture na lumbalnoj kičmi BMD-om i na rezultat koštanog turnover-a dobijenog direktno sa iličnih biopsijskih uzoraka-tetracycline-baziranom histomorphometry-om [4]. U ovoj studiji na ženama koje su bile na placebo tetmanu, autori su opisali dva vertebralna fraktura pika, koja su docnije upoređivali: jedan se odnosio na veliki koštani turnover, a drugi na bazični mali BMD imbarne kičme. Nakon jednogodišnjeg tretmana estrogenima, fraktorni pik koji se odnosio na koštani turnover je nestao, dok se pik, koji se odnosio na niski BMD zadržao, verovatno s toga što je povećanje BMD indukovano tretmanom, bilo skromno.

Više prospektivnih studija je podržalo pretpostavku da promene na BMD-u i koštanom turnover-u mogu da dovedu do promena frakturnog rizika [5], ukazujući da standardni-bazični nivo koštanih markera resorpcije može da predvidi fraktorni rizik nezavisno od BMD-a. Konkordantni rezultati dobijeni u 3 prospektivne stuije (EPIDOS, Rotterdam i OFELY) ukazuju da povećane vrednosti S-CTX i U-CTX i slobodni DPD koreliraju sa povećanim frakturnim rizikom za kuk, vebre ali i frakture koje se ne odnose niti na kuk niti vertebre, tokom perioda praćenja od 1.8-5 godina [6].

Slični rezultati su dobijeni i u studiji urađenoj na 693 pacjenta na risedronatu 5mg) dnevno i placebo [7] Standardne vrednosti CTX i NTX u urinu korelirale su sa incidencom vertebralnih fraktura u periodu od 1-3 godine, dok su samo NTX vrednosti korelirale sa incidencom fraktura nevezano za vertebre kroz period od 3 godine.

Biohemijski markeri dakle, mogu predvideti frakture, posebno klinički vertebralne frakture, kod starijih žena [8] To se uglavnom odnosi na visoke vrednosti resorpcionih markera kod osoba sa niskim BMD-om i/ili prevalentnim frakturama. Zbog overlap-a frakturnih

rizika među podgrupama pacjenata, u kliničkoj praksi, jedno jedino beleženje vrednosti i to jednog resorpcionog markera, ne može biti pouzdano u predviđanju rizika od fraktura, naprotiv biohemijski markeri kao vredni parametri u predviđanju rizika od fraktura, mogu se prihvatiti jedino ako se posmatraju u zajedničkom kontekstu sa drugim faktorima rizika uključujući niski BMD, ličnu i porodičnu anamnezu po majci o frakturama, i malu telesnu težinu [25].

Rizik od kliničkih fraktura se povećava sa godinama kod starijih žena, kako kod onih sa normalnim tako i povećanim vrednostima markera, s time što je taj rizik dva puta veći kod žena sa povećanim vrednostima resorpcionih markera. Međutim, kada su u pitanju markeri izgradnje, njihova povezanost sa rizikom za nastanak fraktura ostaje nejasna. Rezultati prospektivnih studija koji se tiču koncentracija koštanih markera izgradnje i njihove već pomenute povezanosti sa frakturnim rizikom, su uglavnom konfliktni. Bez obzira da li radi o smanjenim ili povišenim vrednostima markera izgradnje, one su sve povezane sa povećanim rizikom za nastanak fraktura [29,5]

Disocijacija između povišenih vrednosti koštane ALP izuzev/i osteokalcina i redukovano spinalno koštano formiranje u okviru opšte koštane izgradnje, (mereno direktnim funkcionalnim imidzing tehnikama 18F-pozitron emisionom tomografijom) kod žena sa osteoporozom [32,8], pokazuje da postoji potreba za boljim neinvazivnim tehnikama koje mogu pratiti funkciju osteoblasta i osteocita.

Markeri kao prediktori rizika za nastanak fraktura kod žena, u postmenopauzalnom periodu, koje su na terapijskom režimu

Kako se puno istraživača bavilo i bavi osteoporozom, podaci dobijeni u ranije rađenim studijama, sugerišu, da je terapijska efikasnost antiresorpcione terapije zavisna od stepena reterapijskog koštanog turnover-a. Kako su rezultati ovih studija bazirani na BMD-u kao jedinjoj merodavnoj metodi, da bi se dokazala istinitost tvrdnje, koja se odnosi na incidentalne frakture, urađeno je nekoliko post hoc analiza sa risedronatom, pri čemu je kao pre terapijski index za određivanje koštane resorpcije korišćen deoxypridinolin-a u urinarnoj ekskreciji.

Rezultati su pokazali da je efikasnost risedronata u redukovanju incidentalnih vertebralnih fraktura, kod žena sa postmenopauzalnom osteoporozom, bila u velikom obimu nezavisna od preterapijske rate koštane resorpcije. Ultimativni cilj svakog anti-osteoporoznog tretmana je smanjiti rizik od fraktura, a kao što je gore već napomenuto, smanjenje frakturnog rizika sa anti-resorpcionom terapijom za osteoporozu je posledica smanjenja koštanog remodeliranja i povećanja BMD-a [22]. Kako se smanjenje vertebralnih i ne-vertebralnih fraktura kod žena na antiresorpcionoj terapiji može samo delimično objasniti povećanjem BMD-a [9,10] uvedeni su, koštani markeri kako bi se proučio odnos između promena u koštanom turnover-u i rizika od vertebralnih fraktura za vreme trajanja MORE studije od tri godine sa pacjentima na roloxifenu. Tom prilikom su jednoj trećini od 7705 randomizirano odabranih žena, urađeni koštani markeri, najpre prvo određivanje, kao standard, zatim nakon 6 i 12 meseci participacije Predikcija frakturnog rizika je pručavana na osnovu promena u BMD-u i vred-

nosti dva koštana markera. Obrazac kontrolnog modela čini: procenat promena u BMD-u u toku jedne godine, koštani markeri i relevantni demografski standardi za predviđanje frakturnog rizika, na raloxifenu za period od tri godine.

Srednje vrednosti procentualnog smanjenja serumskog OC, ALP i povećanje BMD-a bilo je: -28,2, -29,0, i 1,9) posle godinu dana. Od markera najbolji pokazatelj bio je serumski OC. Prevalentni vertebralni frakturni status ($P < 0.0001$), standardna vrednost lumbalne kičme ($P < 0.0001$) i godine od menopauze ($P < 0.0005$) su nezavisni prediktori frakturnog rizika.

BMD promene u vratu femura i OC signifikantno predočavaju uticaj raloxifena, na nastanak rizika od fraktura u odnosu na placebo. Promene u vrednostima serumskog OC signifikantno koreliraju sa rizikom za vertebralne frakture ($P = 0.01$), takođe i po podešavanju prema standardnom statusu i BMD-u. Nasuprot ovim nalazima, BMD promene u vratu femura posle 12 i 24 meseca, nisu korelirale sa rizikom od fraktura ni u jednim analizama [11].

Studije sa alendronatom, dale su sične rezultate, veće smanjenje koštanog turnover-a u odnosu na placebo tretman, korelirao je sa smanjenjem incidence frakture kuka, ne-vertebralnih i vertebralnih fraktura.

Slična hipoteza testirana je na 693 pacijenta, tretiranih risedronatom -5mg- placebo, tri godine. (6) Standardne vrednosti CTX i NTX u urinu korelirale su sa incidencom vertebralnih fraktura u toku jedne do tri godine, dok su samo NTX vrednosti korelirale i sa ne-vertebralnim frakturama tokom 3 godine. Smanjenje vrednosti CTX (srednja vrednost 60%) i NTX (51%) za 3-6 meseci uz risedronat terapiju signifikantno ($P < 0.05$) koreliraju sa smanjenjem vertebralnog frakturnog rizika (75% za 1 god. i 50% za 3 godine). Promenama NTX i CTX-a vrednosti, se pripisuje 49-55% pozitivnih efekta risedronata u redukovanju rizika od vertebralnih fraktura u prvoj godini, i 67% i 66% respektivno tokom tri godine u odnosu na placebo. Dalje smanjenje vrednosti za CTX ispod 55-60% i 45-40% za NTX, nije imalo uticaja na dalje smanjenje frakturnog rizika, sugerišući da su postignute vrednosti prag vrednosti za koštanu resorpciju i smanjenje faktora rizika za vertebralne frakture.

Slični ovim rezultatima, prag promena u BMD-u i smanjenje vertebralnog frakturnog rizika su zabeleženi i u studiji sa ibandronatom [13]. Rano smanjenje vrednosti biohemijskih markera koštanog turnover-a tokom antiresorptivnog tretmana negativno koreliraju sa subsekventnim povećanjem BMD-a.

Individualni monitoring pacijenata na terapijskom režimu antiresorptivnim lekovima

Određivanje koštane gustine DXA metodom, kao surogat indikatora terapijske efikasnosti, je do sada eksploatisano u velikom broju studija sa antiresorptivnom terapijom. Dobijeni rezultati pokazuju, smanjenje rizika za nastanak fraktura, 2-4 godine posle terapije.

U kliničkoj praksi je, međutim, mnogo važnije, u prvoj godini po inicijaciji terapije, otkriti, da li izabrana terapija odgovara pacijentu. U tom kontekstu, da bi se individualno promene mogle detektovati BMD merenjem kičme i kuka, potrebno je da uz dozvoljenu grešku pri merenju od 1-1,5%, te promene budu od 3-5% da bi se mogle prihvatiti kao signifikantne. Ovakve promene se mogu videti samo na lumbalnoj kičmi i to kod malog

broja pacijenata na antiresorptivnoj terapiji. Prema tome tokom prve godine trajanja terapije DXA-om je nemoguće otkriti sve respondere od nerespondera na alendronat, risedronat, raloxifene ili nazalni spraz calcitonina.

Tamo gde BMD nije u potpunosti iskazan do tri godine od inicijacije terapije, najefektivnija antiresorptivna terapija, indukuje smanjenje koštanog turnover-a, koji dostiže plato u toku nekoliko nedelja ili meseci, u zavisnosti od potentnosti leka, puta njegove administracije i od markera.

Hormonska supstitucionna terapija, kao i terapija raloxifenom i oralnim alendronatom, dovodi do brzog pada koštanih resorpcionih markera, za 3-6 meseci, i markera koštanog formiranja za 6-12 meseci. Plato koji se postiže korišćenjem raloxifena je uglavnom u okviru $\pm 1SD$ od srednje vrednosti referentnih preremenopauzalnih vrednosti markera resorpcije i izgradnje. (14,15). Koncentracije markera nakon 3 godine od započinjanja terapije, sa oralnim alendronatom uglavnom se održavaju na nivou upola manjem od pacjenteve, ispod najniže vrednosti referentnih premenopauzalnih vrednosti za markere resorpcije. (CTX) i markere izgradnje (PINP) [16,17] Koncentracije markera registrovane nakon tri godine po antiresorptivnom tretmanu sa oralno aplikovanim risedronatom bile su prosečne među najnižim grupama premenopauzalnih referentnih vrednosti za markere resorpcije i izgradnje [6].

Koštani markeri mereni kod pacijenata na terapiji nasalnim calcitoninom, pokazuju prosečne vrednosti ali na gornjem nivou premenopauzalnih graničnih vrednosti [18].

Bazične vrednosti koštanog turnover-a nisu validan prediktivni parametar za praćenje individualnog odgovora na terapiju. Ipak smanjenje koštanih turnover markera tokom antiresorptivne terapije, obično izražen u procentima incijalnih vrednosti, korelira sa povećanjem BMD-a. Velike studije koje su se bavile antiresorptivnom terapijom, u kojima su korišćeni markeri kao intermeijarni ciljevi, demonstrirale su da markeri mogu da se koriste u monitoringu BMD odgovora na hormonsku supstitucionu terapiju (HST) [14] tibolon-a [19], alendronata [20], risedronata [6] i calcitonina [21]. Izražen pad markera povezan je sa subsekventnim pozitivnim BMD odgovorom, dok kod nerespondera ima sasvim malih ili nema promena u vrednostima markera. Treba naglasiti međutim, da su u ovim studijama placebo i terapijski formirane grupe, tako sređene da daju izraženu korelaciju. Čak i tada promene bazičnih vrednosti OC i CTX-a u serumu i CTX i NTX u urinu, dvanaestog meseca, stoje za 40- 60% registrovanih promena u dvogodišnjem spinalnom BMD odgovoru [20] Ovaj pristup nam omogućava identifikaciju ne-respondera, tj. pacijenata kod kojih ne dolazi do signifikantnog povećanja BMD-a posle dvogodišnjeg terapijskog tretmana, pre nego beleženje promena BMD-a individualno kod svakog pacijenta.

Još uvek se ne zna, da li će pacijent kod koga se vrednosti resorpcionih i markera formiranja nalaze u granicama postmenopauzalnih referentnih vrednosti (pr. HRT, raloxifene, risedronate) imati više koristi od antiresorptivne terapije, od pacijenata sa vrednostima markerima signifikantno ispod premenopauzalnih referentnih graničnih vrednosti [pr. Alendronat 16,17]. Odgovor na ovo pitanje ne može se dobiti BMD merenjem.

Morfometrijski vertebralni i nevertebralni rizik od fraktura, bio je sličan između žena tretiranih alendro-

natom 10 godina i onih koje su bile na tretmanu 5 god. Kod pacijenata koji su primale Risedronat 6-7 godina, nije bilo promena u rati nastajanja novih fraktura. Šta više, direktna izučavanja antifrakturne efikasnosti terapije uz placebo kontrolu za poređenje, kroz duži vremenski period, zahteva velika populaciona izučavanja, što pak zadire u neka etička pitanja, koja se odnose na uskraćivanje adekvatne terapije pacijentima u kontrolnim grupama.

Antiresorptivni lekovi različito utiču i na druga tkiva, mimo kostiju, postoji prihvatljiv rizik od sprednih reakcija, a ostaje i pitanje kvaliteta kostiju. Ovo se odnosi na efekat supresije koštanog remodeliranja, stepen sinteze organskog matriksa i homogenost koštane mineralizacije, elastičnost kostiju, hypo-adinamičnu bolest kostiju?! Osteonekrozu vilice kod pacijenata na dugogodišnjoj terapiji aminobisphosphonatima. Kod starijih pacijenata akumuliraju se i mikrooštećenja, više kod onih sa niskim BMD, i prevalentnim frakturama i ova ispoljavanja se uglavnom javljaju kod pacijenata na tretmanu alendronatom, kod pacijenata koji nisu na terapiji, se ne vidjaju.

ZAKLJUČAK

Markeri koštanog turnover-a detektovani iz izoraka seruma i urina, pokazali su se kao korisni pri evaluaciji fizioloških i patofizioloških procesa koštanog metabolizma, za razumevanje patogeneze bolesti kostiju u stanjima povišenih vrednosti hormona, imobilizacije, sistemske inflamacije ili maligniteta, ili dugotrajnog

delovanja kost specifičnih lekova kao što su glikokortikoidi, diuretici i imunosupresanti.

U kliničkoj praksi, markri koštanog turnover-a su naročito korisni u diferencijalno-dijagnostičkom smislu i kontroli metaboličke bolesti kostiju, kao što je postmenopauzalna osteoporoza, Paget-ova bolest, osteomalacija ili hiperparatiroidizam.

Nijedan od biohemijskih markera koštanog turnover-a se nije pokazao kao ultimativan u diferentovanju zdravih od osteopeničnih i osteoporotičnih, osoba, tokom prvog dijagnostičkog postupka. Biohemijski markeri koštanog metabolizma ne daju suficijentne dijagnostičke informacije za diferentovanje osoba sa normalnom od onih sa niskom koštanom masom. Čak i kada se koriste udruženo sa antropometrijskim merama, pružaju malo praktičnih informacija za određivanje BMD-a individualno kod od svakog pacijenata. Pa sumarno, markeri se ne mogu koristiti kao surogat BMD-a merenja u cilju postavljanja dijagnoze osteoporoze individualno, kod svakog pacjenta

LITERATURA

1. Garnero P, Mulleman D, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Long-term variability of markers of bone turnover in postmenopausal women and implications for their clinical use: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2003; 18(10): 1789-94.
2. Mazzuoli G, Acca M, Pisani D, Diacinti D, Scarda A, Scarnecchia L, et al. Annual skeletal balance and metabolic bone marker changes in healthy early postmenopausal women: results of a prospective study. *Bone* 2000; 26 (4): 381-6.
3. Stepan JJ. Prediction of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2000; 11 (54): 6s45-54.
4. Riggs BL, Melton LJ, O'Fallon WM. Drug therapy for vertebral fractures in osteoporosis: evidence that decreases in bone turnover and increases in bone mass both determine antifracture efficacy. *Bone* 1996; 18 (3 Suppl): 197s-201s
5. Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. *Osteoporos Int* 2000; 11 (Suppl 6): 55-65.
6. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003; 18 (6): 1051-6.
7. Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, Halleen JM, Hellman J, Isaksson A, et al. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res* 2004; 19 (3): 386-93.
8. Frost ML, Fogelman I, Blake GM, Marsden PK, Cook G, Jr. Dissociation between global markers of bone formation and direct measurement of spinal bone formation in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19 (11): 1797-804.
9. Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents is related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (1): 231-6.
10. Delmas PD, Seeman E. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. *Bone* 2004; 34(4): 599-604.
11. Sarkar S, Reginster J-Y, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19 (3): 394-401.
12. Bauer DC, Black DM, Garnero P, Hochberg M, Ott S, Orloff J, et al. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2004; 19(8): 1250-8.
13. Wasnich R, Miller PD, Huss H, Chesnut CH, Wilson K, Schimmer RC. Association between fracture efficacy and bone mineral density change with ibandronate: results from the BONE Study *Osteoporos Int* 2003; 14 (Suppl 7): S 76.
14. Delmas PD, Hardy P, Garnero P, Dain M. Monitoring individual response to hormone replacement therapy with bone markers. *Bone* 2000; 26 (6): 553-60.

15. Stepan J, Michalska D, Zikan V, Vokrouhlicka J. Biochemical markers of type I collagen synthesis and degradation in monitoring osteoporosis treatment with raloxifene and alendronate. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (Suppl 1): S233.
16. Stepan JJ, Vokrouhlicka J. Comparison of biochemical markers of bone remodelling in the assessment of the effects of alendronate on bone in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chim Acta* 1999; 288 (1-2): 121-35.
17. Michalska D, Stepan JJ, Basson BR, Pavo I. The effect of raloxifene following the discontinuation of long-term alendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (3): 870-77.
18. Kraenzlin ME, Seibel MJ, Trechsel U, Boerlin V, Azria M, Kraenzlin CA, et al. The effect of intranasal salmon calcitonin on postmenopausal bone turnover as assessed by biochemical markers: evidence of maximal effect after 8 weeks of continuous treatment. *Calcif Tissue Int* 1996; 58 (4): 216-20.
19. Bjarnason NH, Bjarnason K, Hassager C, Christiansen C. The response in spinal bone mass to tibolone treatment is related to bone turnover in elderly women. *Bone* 1997; 20 (2): 151-5.
20. Ravn P, Clemmesen B, Christiansen C. Biochemical markers can predict the response in bone mass during alendronate treatment in early postmenopausal women. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *Bone* 1999; 24 (3): 237-44. Nielsen NM, Von der Recke P, Hansen MA, Overgaard
21. K, Christiansen C. Estimation of the effect of salmon calcitonin in established osteoporosis by biochemical bone markers. *Calcif Tissue Int* 1994; 55 (1): 8-11.
22. Clinical value of the biochemical markers of bone remodeling in the assessment of bone metabolic diseases Jan J. Stepan *Jugoslav Med Biochem* 2006; 25 (3) 247
23. Ljiljana Smilić; Mehaničke i endokrine manifestacije na koštanom sistemu kod gojaznih Komorbiditeti gojaznosti i neka odabrana poglavlja, R. Stolić, Kos. Mitrovica 2010.

ENGLISH

BIOCHEMICAL MARKERS IN CLINICAL PRACTICE

Smilić Lj.¹, Muratović M.², Mitić J.³, Smilić T.⁴, Biševac B.⁵

¹ Medical faculty, University of Prishtina temporarily displaced in u Kosovska Mitrovica

² General Hospital, Berane

³ KBC Prishtina temporarily displaced in Gračanica

⁴ Medical faculty, University of Niš

⁵ Medical faculty, University of Prishtina temporarily displaced in u Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Bone markers have been useful research tools, with their clinical utility limited by their specific technical and analytical aspects and pre-analytical variability. Bone markers reflect different aspects of the quality of bone than BMD and, therefore, may add an independent, predictive value to the assessment of changes in bone mineral density and reductions in the risk of fracture. The decrease in bone marker levels is strongly related to the reduction in vertebral fracture risk through raloxifene, risedronate and alendronate.. There are potential advantages of using markers for monitoring anti-osteoporosis treatment in the short term, in addition to the bone mineral measurements, to identify non-responders or non-compliance.

Keywords: mineral density, bone quality, bone remodeling, fracture risk and osteoporosis.

HISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE INTRINZIČKOG STARENJA KOŽE

AUTORI

Leštarević S.¹, Petrović A.⁴, Savić S.¹, Mandić P.², Mijović M.³, Vitković L.¹

¹ Institut za histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

² Institut za anatomiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

³ Institut za patologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

⁴ Institut za histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet, Niš

SAŽETAK

Starenje kože je spor, ali progresivan degenerativni proces. U literaturi se definišu dve varijante bioloških okolnosti starenja kože: jedna objašnjava prirodno, fiziološko starenje, u funkciji vremena, na genetskoj osnovi - hronološko ili intrinzičko starenje (engl. chronological/ intrinsic skin aging) koje se klinički zapaža kao glatka, tanka, fino naborana koža, a druga povezuje i analizira promene na koži nastale pod uticajem spoljnih činilaca, uglavnom UV zračenja, - tzv. solarno ili ekstrinzičko starenje (engl. photoaging / extrinsic skin aging). Normalno ili intrinzičko starenje je praćeno atrofijom epiderma i derma, destrukcijom kolagenih i elastičnih vlakana, uz poremećaj proliferacijske homeostaze brojnih ćelija i posledične pojave benignih i malignih lezija kože.

Cljučne reči: koža, starenje, intrinzičko starenje, histološke karakteristike.

UVOD

Starenje je prirodan, vremenski zavisn proces koji karakteriše progresivna pojava ireverzibilnih promena na molekularnom nivou, u ćelijama, tkivima i organima. Nastaje kao rezultat kumulativnog oštećenja na različitim nivoima organizacije biološkog sistema, naročito oštećenjem proteinskih molekula, DNK (nuklearne i mitohondrijalne) i dejstvom slobodnih kiseoničnih radikala. Ćelijsko starenje uslovljeno je skraćivanjem telomera u toku svakog ćelijskog ciklusa. Skraćivanjem telomera aktivira se sistem za prevenciju daljeg umnožavanja ćelija. Značajnu ulogu u nastanku starenja imaju i neuroendokrini i imunski sistem, kao i njihove međusobne interakcije. Proces starenja je najverovatnije posledica dejstva različitih mehanizama (ne samo genetičkih nego i stečenih), koji vode permanentnom gubitku proliferativnog kapaciteta i poremećaju homeostaze [1].

Koža, kao najveći organ čovečijeg tela, sa površinom od 1,5-2m² i težinom od oko 3,5 do 10 kg, kod odraslog čoveka, predstavlja anatomska granicu između organizma i spoljašnje sredine i čini permanentnu barijeru prema mnogobrojnim fizičkim, hemijskim i biološkim uticajima iz okoline, te samim tim trpi ogroman uticaj svih egzogenih faktora koji deluju na ljudski organizam. Istovremeno, zbog činjenice da je najvidljiviji deo našeg organizma, na koži se najlakše manifestuju sve promene koje su posledice procesa starenja [2].

Starenje kože je spor, ali progresivan degenerativni proces. U literaturi se jasno odvajaju i definišu dve varijante bioloških okolnosti starenja kože: jedna objašnjava

prirodno, fiziološko starenje, uglavnom u funkciji vremena - hronološko ili intrinzičko starenje (engl. chronological/ intrinsic skin aging), a druga povezuje i analizira promene na koži nastale pod uticajem spoljnih činilaca, uglavnom ultravioletnog (UV) zračenja - tzv. solarno ili ekstrinzičko starenje (eng l. photoaging/ extrinsic skin aging). Solarno starenje se, razumljivo, zapaža isključivo na regionima kože prolongirano izloženim suncu [3,4].

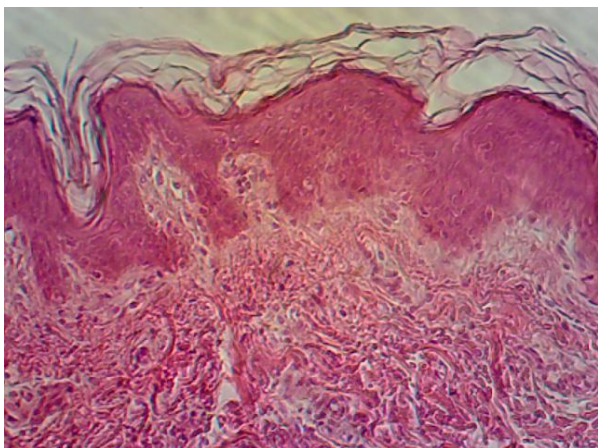
Morfološke karakteristike epidermisa

Normalno ili intrinzičko starenje je praćeno atrofijom epiderma i derma. Epidermis vremenom postaje tanji (Sl.2) (smanjuje se broj živih slojeva) [39] zbog smanjenja broja keratinocita i njihove zapremine, uz promenu oblika keratinocita (smanjuje se visina). Bazalni keratinociti pokazuju morfološke promene koje mogu da se opišu kao difuzna epidermna displazija - heterogenost u veličini, obliku i prihvatanju histoloških boja [5]. Takođe se zna da se promene epidermisa ne događaju zbog smanjenog broja mitozaz bazalnih keratinocita. Naprotiv, smatra se da je broj mitozaz povećan, ali je životni vek ćelija smanjen gotovo na polovinu [3,6]. Ima, međutim, i stavova po kojima je mitotska aktivnost u ćelijama bazalnog sloja redukovana [37], a vreme tranzicije keratinocita od bazalnog sloja do Stratuma corneum-a produženo, pa se uobičajeni 28-dnevni „turnover time“ keratinocita povećava aproksimativno 30% do 50% u 80-tim godinama [7,8,9].

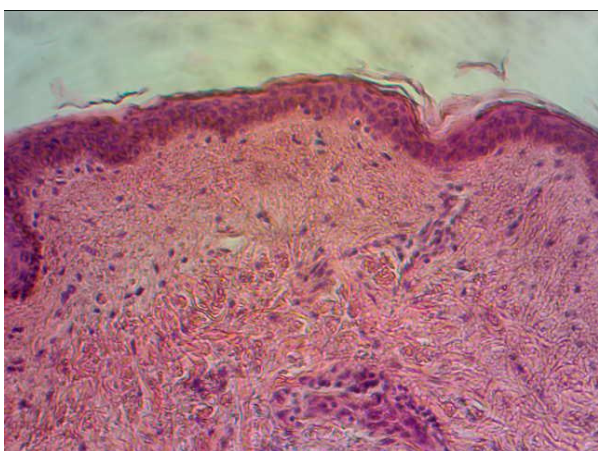
Tabela 1. Morfološke promene epidermisa pri hronološkom starenju [37]

EPIDERMIS
Smanjenje ukupne debljine za 10-50%
Atrofija spinoznog sloja
Povećanje volumena i površine korneocita
Povećanje heterogenosti keratinocita po formi i veličini
Snižavanje mitotske aktivnosti bazalnih keratinocita
Manje obnavljanje lipida
Zaravnjenje dermo-epidermalne granice
Smanjenje broja i izražena heterogenost melanocita
Smanjenje broja Langerhansovih ćelija

Sa starenjem, otpornost keratinocita na apoptozu raste, a akumulacija promenjenih DNK i proteina predstavlja pogodan teren za razvoj karcinogeneze [8,10]. Ukupna debljina epiderma se smanjuje, najviše kao posledica smanjenja debljine Stratum spinosum-a [11,12], mada neki autori smatraju da je atrofija epiderma izražena opštim stanjivanjem (sl.2) i gubitkom dubokih grebenova, što dovodi do zaravnjavanja dermo-epidermalne granice [3,4,11]. Zaravnjenje granične linije smanjuje otpor prema tenzijama i vodi ka oslabljenoj adheziji epiderma i njegovom odvajanju usled manjih povreda.



Slika 1. Normalan izgled kože mlade osobe. Koža stomaka. Muškarac 16g. HE-100x



Slika 2. Izražena atrofija epiderma. Dermo-epidermalni spoj je zaravnjen i bez epidermalnih prečki. Koža stomaka. Žena 72 g. HE-100x

Debljina kornealnog sloja nije redukovana u starosti. Sa starenjem se linearno povećavaju prosečna površina i zapremina korneocita, što sa druge strane znači smanjenje međucelijskih prostora po jedinici zapremine Stratum corneum-a [6].

Tokom starenja, Langerhansove ćelije se mogu brojno smanjiti čak do 50% [13]. Ova pojava je posebno naglašena na fotoeksponiranoj koži. Smanjenje broja Langerhansovih ćelija jedan je od uzroka oslabljenog imunskog odgovora u koži i, između ostalog, povećanog rizika od maligne transformacije keratinocita [3,14].

U epidermu starijih osoba očigledno je smanjenje broja melanocita i Merkelovih ćelija [3,4,5,15]. Broj melanocita smanjuje se za 8-20% svakih deset godina posle 30. godine života i manji je na fotoeksponiranoj koži [3,5,16]. Kod starijih osoba melanociti su funkcionalno oslabljeni, nepravilno raspoređeni i produkuju nepravilnu pigmentaciju, nakon izlaganja suncu. Posledica toga je smanjena sposobnost pigmentacije posle izlaganja sunčevoj svetlosti, što sa svoje strane povećava izloženost bazalnih keratinocita UV zracima i verovatnoću nastanka karcinoma bazalnih ćelija [3]. Paradoksalno, u ostareloj koži prisutna je tendencija preostalih melanocita ka fokalnoj proliferaciji i obrazovanju lentiginoznih makula - Lentigo senile. Pojedinačni melanociti veći su i morfološki heterogeniji nego u koži mladih osoba [5]. Smanjenje broja i funkcije melanocita, povezano je i sa pojavom osedlosti [17].

Najvidljivije promene uočavaju se u predelu dermo-epidermalnog spoja u smislu njegovog zaravnjenja, tj. smanjenja broja dermalnih papila, odnosno epidermalnih prečki za preko 50% u odnosu na jedinicu površine kože (sl.2) i zadebljanje lamine denze [3,4,5,6,15,40]. Dok bazalni keratinociti mladih osoba poseduju brojne citoplazmatske produžetke kojima prodiru u derm, ostarelim bazalnim epidermalnim ćelijama ovi produžeci upadljivo nedostaju [5], naročito posle 6-te deкаде [18]. Opisane promene odgovorne su za smanjenje epidermo-dermalne adhezije i naglašeniju sklonost ovako izmenjene kože ka razvoju bula posle manjih povreda [3,4,5].

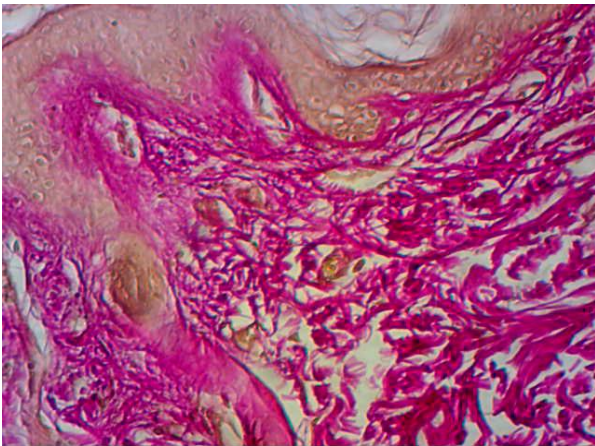
Morfološke karakteristike dermisa

Za razliku od epiderma, derm trpi izraženije promene u procesu starenja kože. Histološke promene u dermu su uglavnom odgovorne za izgled ostarele kože, njenu neelastičnost, mlitavost i naboranost. Najupadljivije promene su smanjenje debljine derma, smanjenje količine i dezintegracija kolagenih i elastičnih vlakana, smanjenje osnovne supstance, smanjena vaskularizovanost i hipocelularnost [3,4,5].

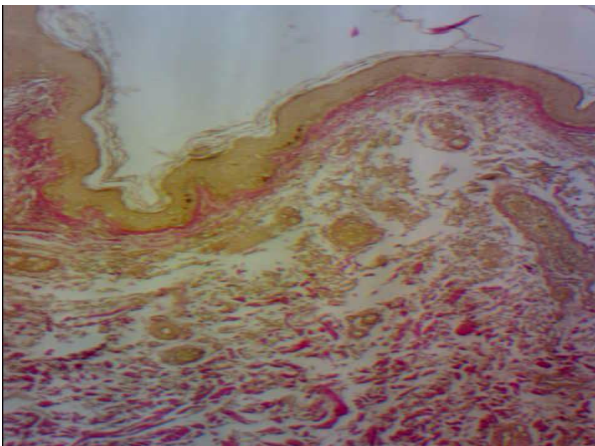
Tabela 2. Morfološke promene dermisa pri hronološkom starenju [37]

DERMIS
Smanjenje debljine
Smanjenje broja fibroblasta
Atrofija međucelijskog matriksa
Smanjenje količine i dezintegracija kolagenih vlakana
Gruba, nepravilna elastična vlakna
Odlaganje amiloida
Skraćene i manje brojne kapilarne petlje
Promene adneksa kože:
Smanjenje broja dlaka
Smanjenje broja ekkrinih žlezda
Hiperplazija lojnih žlezda
Smanjenje broja nervnih završetaka

Bez obzira na različitu etiologiju, oba tipa starenja (intrinzičko i ekstrinzičko) imaju opšte fundamentalne molekularne mehanizme, asocirane sa narušavanjem homeostaze kolagena - osnovne strukturne komponente derma (sl.4) [20,21,22,23,24]. Atrofija derma je posledica smanjene sinteze kolagena, usled redukcije fibroblasta [3-6,19]. Produkcija kolagena kod starih ljudi (preko 80 godina) u poređenju sa kožom mladih ljudi (18 do 29 godina) snižena je na nivo od približno 75% [25], dok je nivo degradacije kolagena povećan na 75% [22]. Posmatrajući paralelno sniženje sadržaja kolagena tip I i kolagena tip III, utvrđeno je da dolazi do promene u kvalitativnom odnosu kolagenih vlakana u korist kolagena tip III, kao i da ta promena korelira sa uzrastom čoveka [44].



Slika 3. Debeli, vijugavi snopovi kolagena, usmereni u različitim pravcima, zauzimaju najveći deo volumena derma. Koža stomaka, osobe starosti 25g. Van-Gieson, 100X, kamera 4x



Slika 4. Veliki fokus kompletne degeneracije kolagena u gornjem sloju retikularnog derma. Koža stomaka, osobe starosti 77 g. Van-Gieson, 100X, kamera 4x

Kod hronološki ostarele kože primetan je gubitak fascikularnih kolagenih fibrila koje zamenjuju vlakna dezorganizovanog i granularnog izgleda (sl.3 i 4) [5]. Dermis gubi turgor. Sadržaj kolagena smanjuje se približno 1% godišnje posle puberteta, a pošto kolagen koži daje čvrstinu, gubitak integriteta kolagenih vlakana objašnjava sklonost ostarele kože ka cepanju i pri umerenoj fizičkoj sili [26]. Zanimljivo je, da se u procesu starenja ukupna količina hijaluronske kiseline značajno ne menja,

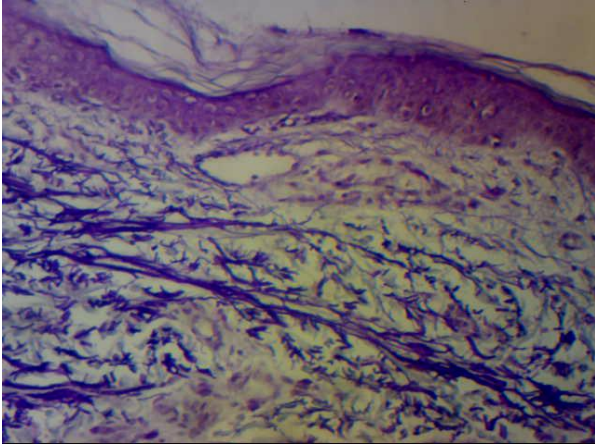
ali je ustanovljena promena njene distribucije unutar kože, povećanje tkivno-vezane frakcije i promena molekulske mase [27].

U morfogenezi i dinamičnom preuređenju derma centralnu ulogu imaju fibroblasti. Fibroblast je glavna ćelija vezivno tkiva („Master cells“) [41]. U stanju mirovanja fibroblasti se samo povremeno dele i sintetisju male količine proteoliznih enzima. Reagujući na različite stimulse, menjaju svoj fenotip, ulaze u ćelijski ciklus i povećavaju produkciju proteoliznih enzima u vidu proenzimske forme [5,32]. Proenzimi matriksnih metaloproteinaza (MMP) lokalno se aktivisju i započinje destrukcija vanćelijskog matriksa. Kolagenaza je ključni enzim u degradaciji kolagena koji započinje njegovu digestiju, tako da molekul kolagena „odmotan“ njenim delovanjem, dalje razara enzim gelatinaza [5,32,42]. Stromelizin 1 i 2 deluju na fibronektin, protein jezgra proteoglikana, nehelijsni deo elastina, kolagen II, IV i IX, laminin, proteoglikane I i III i gelatin [5,43]. Kada se uporede fibroblasti stare i mlade osobe, zapaža se da su ostarele ćelije ne samo izgubile moć proliferacijskog odgovora u prisustvu serumskih faktora rasta, već i sposobnost modulacije funkcije fibroblasta u modelovanju vanćelijskog matriksa. Međutim, ostareli fibroblasti nisu blokirani u pravom stanju mirovanja, već se nalaze u stadijumu neprekidne delimične aktivacije. Oni produkuju znatno manje kolagena i inhibitora metaloproteinaza, a istovremeno sintetizuju povećane količine kolagenaze i drugih proteinaza. Plazmin koji proizvedu ostareli fibroblasti može da aktivisje proelastazu koju sekretuju makrofagi. Krajnji rezultat ove neravnoteže je povećana destrukcija vanćelijskog matriksa u dermu, stanje koje se redovno zapaža u ostareloj koži [5].

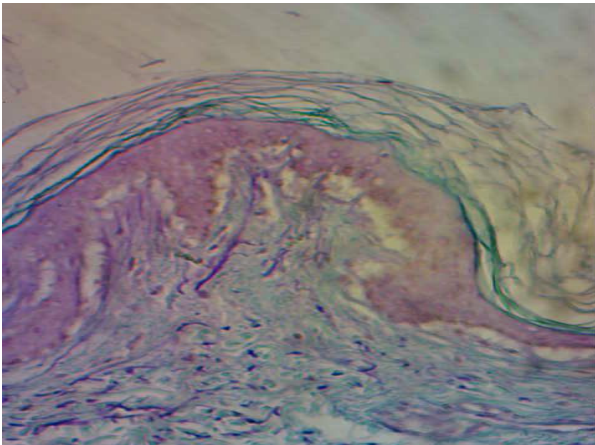
Pri starenju se, dakle, smanjuje broj, menja morfologija, proliferativni potencijal i funkcionalna aktivnost fibroblasta [28,20,22], s tim što je najkarakterističnija promena vezana za proliferativnu i biosintetsku aktivnost (29). Promene fibroblasta tokom starenja, utiču na povećanje ekspresije matriksnih metaloproteinaza (MMP), enzima uključenih u proces degradacije kolagenih vlakana i smanjenje ekspresije njihovih inhibitora [26,24].

Elastin čini 2% od ukupnih proteina kože, ali je od presudnog značaja za njenu elastičnost [32,47]. U toku starenja dolazi do progresivne dezintegracije elastičnih vlakana u papilarnom dermu (sl.6), tako da je posle 70. godine života ovim procesom zahvaćena većina vlakana [5,33]. Smanjen je broj i prečnik elastičnih vlakana koja izgledaju fragmentovana, posebno u dermo-epidermom regionu sa „čupavim“ krajevima koji upućuju na delovanje elastoliznih enzima [3,5]. Nasuprot papilarnom, u retikularnom sloju derma, tokom starenja, povećava se broj i širina elastičnih vlakana, oni postaju grubi, fragmentirani i elastozno izmenjeni [45]. Postoje, takođe, naglašene fokalne nepravilnosti u rasporedu elastičnih vlakana. Dakle, karakteristika hronološkog starenja kože je progresivna autodestrukcija elastičnih vlakana koja započinje posle 30. godine života i postaje izražena posle 70. godine [5].

Vaskularizacija kože je takođe redukovana tokom intrinzičkog starenja, pri čemu su arteriovenske anastomoze dermalnih papila, posebno zahvaćene [34]. Promene se ispoljavaju u vidu stanjenja zida krvnih sudova, koji iznosi približno 0,5-1 μ m (normalno od 2-3 μ m) [46]. Broj kapilarnih petlji subpapilarnog pleksusa se takođe smanjuje sa godinama (35), a sam pleksus je izmenjen, vijugav, izdužen, dezorganizovan i proširen [36].



Slika 5. Znatna količina elastičnih vlakana u papilarnom i retikularnom dermu. Koža stomaka, osobe uzrasta 18g. Spicer, 100X, kamera 4x



Slika 6. Jako proređena vlakna i u papilarnom i u retikularnom dermu. Koža stomaka, osobe starosti 58g. Spicer, 100X, kamera 4x

Sa godinama se smanjuje broj i sekrecijska funkcija ekernih žlezda [3,37], a dolazi do hiperplazije lojnih žlezda, uz istovremeno smanjenje produkcije loja, približno za 20-30% svakih 10 godina posle puberteta [3,4,5,37]. Značajne promene u procesu starenja zapazaju se i na dlakama [5]. U ostareloj koži smanjena je čulna percepcija [3].

Treba naglasiti, da hronološko starenje može biti uzrokovano narušavanjem endokrinog statusa organizma,

posebno promenom nivoa polnih hormona. Kod žena se ovaj proces označava kao menopauzalno starenje. Koža je organ osetljiv na delovanje estrogena i reaguje negativno na deficit ovog hormona, stanjenjem epidermisa (posledica sniženja proliferativnog kapaciteta bazalnih keratinocita) i stanjenjem derma (posledica smanjenja sadržaja kolagenih i elastičnih vlakana, glikozaminoglikana i proteoglikana) [37]. Pokazano je da se prvih pet godina posle perioda menopauze količina kolagena u koži smanjuje za približno 30% [38].

Prethodno pomenute strukturne promene u epidermu i dermu (progresivno istanjenje, gubitak elastične mreže u dermu, povremeno uz fokalno zadebljanje i dezorijentaciju kolagenih vlakana), nastale kao posledica hronološkog starenja, su nespecifične, gotovo kao i njihova klinička manifestacija (stanjenje kože sa finim borama i gubitak elastičnosti) ali se ne smeju zanemariti jer predstavljaju pogodnu osnovu za razvoj ozbiljnih patoloških promena na koži, uključujući i maligne lezije [3].

ZAKLJUČAK

Normalno funkcionisanje ljudskog organizma nije moguće bez očuvanog integriteta i funkcije jednog od najvažnijih i najvećih organa, a to je koža.

Starenje kože je biološki proces, neposredno povezan sa starenjem ostalih organa i organizma u celini. Spor, ali progresivan, ovaj degenerativni proces je neizbežan i predvidljivog toka. Razumevanje molekularnih mehanizama i biohemijskih procesa koji se nalaze u osnovi ovog procesa, podjednako su značajni kao i saznanja o promeni histoarhitektonike organa tokom starenja. Iako ortodoksne histološke metode imaju nedostatak, koji se ogleda u nemogućnosti sagledavanja dinamike tih promena, one mogu pružiti dodatni uvid u distribuciju, brojčanu i procentualnu zastupljenost pojedinih vrsta ćelija, ulogu međucelijskih i ćelijsko-matriksnih interakcija strukturnih komponenti epidermisa i dermisa, koji su važni za održavanje homeostaze kože. Krajnji cilj svih ovih istraživanja je sveobuhvatno sagledavanje problema hronološkog starenja kože i iznalaženje kvalitetnih mera prevencije mogućih, posledičnih patoloških pojava, kao što su benigne i maligne lezije.

Takođe, treba pomenuti da je starenje kože pokretač moćne kozmetološke industrije, od kozmetske hirurije na jednoj, do mnoštva kozmetičkih preparata za podmlađivanje na drugoj strani. Deo te kozmetološke industrije gotovo smo svi mi, bilo profesionalno, bilo kao konzumenti najrazličitijih preparata i usluga.

LITERATURA

1. Vrnđić O., Kostić I., Jeftić I., Stanojević M., Živančević-Simonović S: Patofiziološki mehanizmi procesa starenja. Med Čas 2010; 3: 30-36.
2. Paravina M., Spalević L.J., Stanojević M., Todorović J., Binić I., Jovanović D: Dermatovenerologija. Medicinski fakultet Niš, Prosveta, 2006.
3. Gilchrist B.A: Aging of skin. In: Fitzpatrick T.B., Eisen A.Z., Wolff K. Freedberg I.M., Austen K.F., editors. Dermatology in general medicine. New York:McGraw-Hill, 1993;150-7.
4. Gilchrist B.A: A review of skin aging and its medical therapy. Br J Dermatol 1996; 135:867-75.
5. West M.D: The cellular and molecular biology of skin aging. Arch Dermatol 1994; 130:87-95.
6. Marks R: Sun-damaged skin. London: Martin Dunitz, 1992.

7. Gilhar A., Ullmann Y., Karry R., i sar: Ageing of human epidermis: the role of apoptosis, Fas and telomerase. *Br J Dermatol.* 2004;150:56-63.
8. Yaar M., Gilchrist B.A: Ageing and photoageing of keratinocytes and melanocytes. *Clin Exp Dermatol.* 2001; 26:583-591.
9. Wulf H.C., Sandby-Moller J., Kobayasi T., Gniadecki R: Skin aging and natural photoprotection. *Micron.* 2004; 35:185-191.
10. Gilchrist B.A., Murphy G.J., Soter N.A: Effect of chronologic aging and ultraviolet irradiation on Langerhans' cells in human epidermis. *J Invest Dermatol.* 1982;79:85-88.
11. Engelke M., Jensen J-M., Ekanayake-Mudiyanselages S., Proksch E: Effects of xerosis and ageing on epidermal proliferation and differentiation. *Brit J Derm.* 1997;137:219-225.
12. Wulf HC, Sandby-Moller J, Kobayasi T, Gniadecki R: Skin aging and natural photoprotection. *Micron.* 2004; 35:185-91.
13. Grewe M: Chronological ageing and photoageing of dendritic cells. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:608-612.
14. Gilchrist B.A., Blog F.B., Szabo G: Effects of aging and chronic sun exposure on melanocytes in human skin. *J Invest Dermatol.* 1979;73:141-143.
15. Stuttgen G.: Historical observations. *Clin Dermatol* 1996; 14:135-42.
16. Tobin D.J., Paus R: Graying: gerontobiology of the hair follicle pigmentary unit. *Exp Gerontol.* 2001;36:29-54.
17. Gibson S.J: A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clin J Pain.* 2004;20:227-239.
18. Humbert P., Sainthillier J.M., Mac-Mary S., et al.: Capillaroscopy and videocapillaroscopy and assessment of skin microcirculation: dermatologic and cosmetic approaches. *J Cosmetic Dermatol.* 2005;4:153-162.
19. Goihman-Yahr M: Skin aging and photoaging: an outlook. *Clin Dermatol* 1996; 14: 153-60.
20. Fisher G., Varani J., Voorhees J: Looking older: Fibroblast Collapse and Therapeutic Implications. *Arch Dermatol.* 2008; 144(5): 666-672.
21. Fisher G., Voorhees J: Molecular mechanisms of retinoid actions in skin. *FASEB J.* 1996; 10: 1002-1013.
22. Fisher G., Kang S., Varani J., et al.: Mechanism of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 1462-1467.
23. Reed M.J., Ferrara N.S., Vernon R.B. Impaired migration, integrin function, and actin cytoskeletal organization in dermal fibroblasts from a subset of aged human donors. *Mech. Ageing Dev.* 2001; 122(11): 1203-1220.
24. Varani J., Warner R., Gharaee-Kermani M., et al.: Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin. *J Invest Dermatol.* 2000; 114: 480-486.
25. Varani J., Dame M., Rittie L., et al.: Decreased collagen production in chronologically aged skin. Roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. *Am J Pathol.* 2006; 168(6): 1861-1868.
26. Ghersetich K., Lotti T., Campanile G., Grappone C., Dini G.: Hyaluronic acid in cutaneous intrinsic aging. *Int J Dermatol.* 1994;33:119-122.
27. Manuskiatti W., Maibach H.I.: Hyaluronic acid and skin:wound healing and aging. *Int J Dermatol* 1996; 35:539-44.
28. Sorrell M., Caplan A.I: Fibroblasts - a diverse population at the center of it all. *Int Rev Cell Mol Biol* 2009; 276: 161-214.
29. Jenkins G.: Molecular mechanisms of skin ageing. *Mech Ageing Develop* 2002; 123: 801-810.
30. Bernstein E.F., Uitto J.: The effect of photodamage on dermal extracellular matrix. *Clin Dermatol* 1996; 14: 143-51.
31. Ledo E.: Photodermatosis: I. Photobiology, photoimmunology, and idiopathic photodermatoses. *Int J Dermatol* 1995; 32:387-96.
32. Uitto J., Christiano A.M.: Elastic fibers. In: Fitzpatrick T.B., Eisen A.Z., Wolff K., Freedberg I.M., Austen K.F., editors.: *Dermatology in general medicine.* New York:McGraw-Hill, 1993;339-49.
33. Zouboulis C.C., Boschnakow A.: Chronological ageing and photoageing of the human sebaceous gland. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:600-607.
34. Petrović A.: Planimetrijsko-kariometrijska analiza seboroičnih i solarnih keratoza i bazo- i spinocelularnih karcinoma kože, Magistarska teza, Niš, 2002.
35. Li L., Mac-Mary S., Marsaut D., et al. : Age-related changes in skin topography and microcirculation. *Arch Dermatol Res.* 2006;297:412-416.
36. Millis A.J., Hoyle M., McCue H.M., Martini H.: Differential expression of metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase genes in aged human fibroblasts. *Exp Cell Res.* 1992; 201:373-379.
37. Zouboulis C., Makrantonaki E. Clinical aspect and molecular diagnostics of skin aging. *Clin in Dermatol* 2011; 29: 3-14.
38. Brincat M.: Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas* 2000; 35(2): 107-117.
39. Levakov A., Vučković N., Đolai M., Mocko Kačanski M., Božanić S. Age-related skin changes. *Med Pregl* 2012; LXV (5-6): 191-195.
40. Al-Habib F.M., Kadhim S.S.: Age-related changes in human skin: histological, morphometric and immunocytochemical Study Using S-100. *IRAQI J Med SCI* 2012; Vo 10 (2): 111-118.
41. Lever WF, Schaumburg-Lever G. In: *Histopathology of the skin*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott, 1983; 29-30.

42. Eisen AZ., Goldberg GI.: The role of extracellular matrix metalloproteinases in connective tissue remodeling. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Editors. *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill, 1993:315-328.
43. Murphy G, Ward R, Gavrilović J, Atkinson S.: Physiological mechanisms for metalloproteinase activation. *Matrix Suppl* 1992;1:224-230.
44. Смирнова И.О.: Функциональная морфология старения кожи. *Успехи геронтологии*. 2004; 13: 44-45.
45. Lavker, R.M., Zheng PS., Dong G :Morphology of aged skin. *Clin. Geriatr. Med.* 1989; 5(1): 53-67.
46. Braverman IM.: The cutaneous microcirculation. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2000;5:3-9.
47. Uitto J.: The role of elastin and collagen in cutaneous aging: intrinsic aging versus photo exposure. *J Drugs in Dermatol* 2008;7 (2):12-6

ENGLISH

INTRINSIC SKIN AGING- HISTOLOGICAL PROPERTIES

Leštarević S.¹, Petrović A.⁴, Savić S.¹, Mandić P.², Mijović M.³, Vitković L.¹

¹ Histology and Embriology Department, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

² Anatomy Department, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

³ Pathology Department, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

⁴ Histology and Embriology Department, Medical Faculty Nis

SUMMARY

Skin aging is slow, but progressive degenerative process. According to the biological circumstances that induce skin aging, we discern natural, physiological aging, genetically based - named chronological or intrinsic aging, which is clinically visible as smooth, thin, slightly wrinkled skin, and extrinsic aging, which include skin changes caused by environmental circumstances, mostly UV radiation - photo aging. Normal, intrinsic aging is followed by the atrophy of epidermis and dermis, collagen and elastic fibers destruction, followed by proliferation homeostasis disorder of number of cells, and consequently appearance of benign and malignant lesions.

Keywords: skin aging, damage, intrinsic aging, histological properties.

PERIAPARTALNA
KARDIOMIOPATIJA

AUTORI

Šipić M.¹, Lazić S.¹, Fajertag M.³, Rašić D.¹, Antić G.²

¹ Medicinski Fakultet u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Kosovska Mitrovica, Srbija

² Kliničko Bolnički Centar Priština sa sedištem u Gračanici, Gračanica, Srbija.

³ Zdravstveni centar Kosovska Mitrovica, Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Peripartalna kardiomiopatija (PPKM) je redak poremećaj srčane slabosti nepoznatog uzroka koji je često fatalan za mlade žene. Javlja u kasnoj trudnoći ili postpartalnom periodu. PPKM može biti teško dijagnostikovati jer simptomi srčane slabosti mogu imitirati one simptome koji se inače javljaju u trudnoći. Prikaz bolesnika, 29-godišnja žena, u 38. nedelji gestacije primljena je na odeljenje zbog otežanog disanja, zamora pri minimalnom naporu i osećaja ubrzanog lupanja srca. Na prijemu bleđa, lako oznojena i dispnoična, blede kože i vidljivih sluznica. Gojazna. Auskultacijom na plućima bazalno obostrano oslabljen disajni šum uz inspirijumske pukote bazalno desno. Akcija srca je tahikardna (135/min), tonovi oslabljeni, ritam galopa, sistolni šum na ictusu 3/6 po Levinu. TA 130/90. Abdomen je iznad ravnih koša, inspekcijom se uočavaju gravidarne strije. Ekstremiteti bez edema. Elektrokardiogram pokazuje sinusnu tahikardiju sa fr 130/min, pQ 0,10 sec, qr u D3, slaba progresija r zubca od V1-V4, bifazan p talas u V1, povremene VES, nema značajnih ST-T promena. Odmah urađena transtorakalna ehokardiografija (TTE) pokazala je levi ventrikul uvećanih enddiastolnih i endsistolnih dimenzija (EDDLV 82mm, ESDLV 72 mm), uredne debljine zidova, sa globalnom hipekinezijom i bez regionalnih ispada u kinetici, sa sniženom EF koja je procenjena na oko 25-30%. Tretirana kardiostimulacijom, diureticima, uz susstituciju kalijuma, i Antagonistima kalcijuma što dovodi do poboljšanja stanja. Nakon 5 dana trudnoća je završena carskim rezom i rođeno je zdravo žensko dete. Zaključak: Peripartalna kardiomiopatija je oboljenje čija je etiologija još uvek nedovoljno rasvetljena, i na našim prostorima nije tako česta, ali neblagovremena ili zakasnela dijagnoza su fatalni za trudnicu.

Ključne reči: trudnoća, kardiomiopatija, srčana slabost.

UVOD

Peripartalna kardiomiopatija (PPKM) je redak poremećaj srčane slabosti nepoznatog uzroka koji se javlja u kasnoj trudnoći ili postpartalnom periodu[1]. Srčana insuficijencija tokom trudnoće prepoznata je još 1849. godine, ali je prvi put opisana kao karakteristična forma kardiomiopatije 1930-e godine[2]. Demakis i sar. su 1971. godine opisali 27 pacijentkinja koje su u puerperijumu imale kardiomegaliju, abnormalan elektrokardiogram i srčanu insuficijenciju i to su nazvali sindrom peripartalne kardiomiopatije[3]. Evropsko Udruženje Kardiologa nedavno je definisalo peripartalnu KMP kao formu dilatativne kardiomiopatije koja se karakteriše simptomima i znacima srčane insuficijencije tokom zadnjeg meseca trudnoće ili u prvih 5 meseci nakon porođaja[4]. PPKM može biti teško dijagnostikovati jer simptomi srčane slabosti mogu imitirati one simptome koji se inače javljaju u trudnoći. Obbolele žene se mogu potpuno oporaviti, ili se stabilizovati uz pomoć medikamentne terapije, ali i progredirati u tešku srčanu insuficijenciju koja zahteva mehaničku podršku ili transplantaciju srca. Čak i kada se srce oporavi, druga trudnoća može biti povezana sa rizikom od ponovne srčane insuficijencije.

PRIKAZ SLUČAJA

Dvadesetdevetogodišnja žena, u 38. nedelji gestacije, primljena je na odeljenje zbog otežanog disanja, zamora pri minimalnom naporu i osećaja ubrzanog lupanja srca. U toku poslednjeg trimestra trudnoće zabeležene su povišene vrednosti arterijskog pritiska zbog čega je propisan Verapamil. Tokom poslednjeg meseca trudnoće počele su tegobe u vidu intenzivnog zamaranja pri najmanjem naporu, gušenje uz suv kašalj (naročito u ležećem položaju) sa intenziviranjem tokom noći pre hospitalizacije. To je prva trudnoća. U ličnoj anamnezi negira hipertenziju pre trudnoće, raniji pušač. Pozitivna je porodična anamneza za dilatativnu kardiomiopatiju.

Na prijemu bleđa, lako oznojena i dispnoična, blede kože i vidljivih sluznica. Gojazna. Vene vrata nisu nabrekli. Auskultacijom na plućima bazalno obostrano oslabljen disajni šum uz inspirijumske pukote bazalno desno. Akcija srca je tahikardna (135/min), tonovi oslabljeni, ritam galopa, sistolni šum na ictusu 3/6 po Levinu. TA 130/90 mmHg. Abdomen je iznad ravnih grudnog koša, inspekcijom se uočavaju gravidarne strije. Jetra ne prelazi DRL. Renalna sukusija negativna. Ek-

stremiteti bez edema. Elektrokardiogram pokazuje sinusnu tahikardiju sa frekvencijom 130/min, pQ 0,10 sec, qr u D3, slaba progresija r zubca od V1-V4, bifazan p talas u V1, povremene VES, nema značajnih ST-T promena. Odmah urađena transtorakalna ehokardiografija (TTE) pokazala je levi ventrikul uvećanih enddiastolnih i endsistolnih dimenzija (EDDLV 82mm, ESDLV 72 mm), uredne debljine zidova, sa globalnom hipokinezijom i bez regionalnih ispada u kinetici, i sa sniženom EF koja je procenjena na oko 25-30%. Nađena je i MR 2+(mitralna regurgitacija) u levu prekomoru koja je povećanog dijametra(45mm). Desni ventrikul urednog promera. Zabeležena blaga TR (trikuspidna regurgitacija). U perikardu nađena manja količina perikardnog izliva (do 4mm) sa mekotkivnim depozitima na visceralnom perikardu.

Laboratorisjke analize :glikemija 4,5mmol/L, urea 5,4mmol/l, kreatinin 50 µmol/L, K 3,2..4,6mmol/L, CRP 35..6..48..8, Leukociti 13,2..6,1x 10⁹/L, Trombociti 456..365x 10⁹ /L, HGB 120gr/L, ER 4,6 x 10¹²H/L, holesterol 9,0 mmol/L, trigliceridi 2,82 mmol//L, priokalci-tonin < 0,20,D-dimer 0,31.

Tretirana je inicijalno parenteralnom diuertskom terapijom (Furosemid), uz nadoknadu kalijuma, antagonistima kalcijuma i kardiotonikom nakon čega dolazi do subjektivnog poboljšanja stanja. Nakon 5 dana započeo je porođaj i pacijentkinja porođena carskim rezom, rođeno je živo žensko dete. Posle porođaja uključena je terapija beta blokatorima, ACE inhibitorima, uz niske doze diuretika, antagonisti aldosterona i antiagregaciona terapija. Zbog ventrikularnog poremećaja ritma u terapiju kratko uključen i amiodarone. Pacijentkinja je praćena ehokardiografski, sve vreme je i dalje na opisanoj medikamentnoj terapiji. Nakon šest meseci praćenja EF leve komore je procenjena na oko 40%, uz smanjenje enddiastolnih i endsistolnih dijametara leve komore. Subjektivno bez tegoba u smislu zamaranja, gušenja, kašlja, preskakanja srca ili oticanja nogu.

Tabela 1. Rezultati ehokardiografskog pregleda 29-godišnje žene na prijemu i 6 meseci posle porođaja

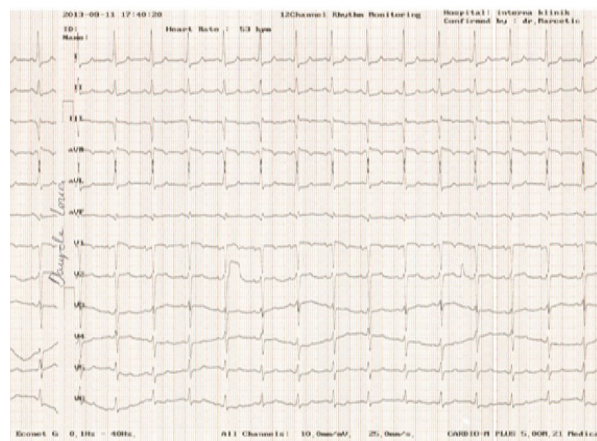
	Na prijemu	Šest meseci nakon porođaja	Normalne vrednosti*
LA dimenzija	45mm	40mm	(27-40mm)
LV dimenzija			
Sistola	72mm	50mm	(<40mm)
Dijastola	82 mm	63 mm	(39-56mm)
EF% LV	25-30%	40%	(>55%)
FS%LV	12,2%	20,6%	(>25%)
Interventrikularni septum	7mm	8mm	(6-10mm)
Zadnji zid	8mm	8mm	(6-10mm)
Mitralna regurgitacija	2-3+	2+	(bez regurgitacije)
Aortna regurgitacija	/	/	(bez regurgitacije)
Perikard	raslojavanje 4 mm	bez raslojavanja	(bez raslojavanja)

LA- Levi atrijum, LV - Levi ventrikul,

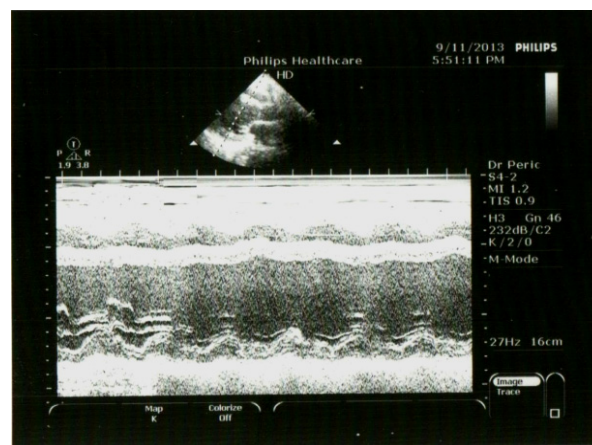
EF%-ejekciona frakcija,

FS%- Frakcija skraćenja

*Normalne vrednosti ehokardiografskih parametara preporučene od strane Evropskog kardiološkog društva



Slika 1. Elektrokardiogram godinu dana nakon porođaja (sinusni ritam, fr 90/min, osovina u levo, Qr u D3 i aVF, depresija ST segmenta u D1, aVL, aplatirani T talasi od V2-V4)



Slika 2. Ehokardiografski zapis -uzdužni parasternalni presek. Dilatirana leva komora uz nešto slabije pokrete septuma, posteriorni zid se dosta dobro kreće. EPSS 17mm

DISKUSIJA

Peripartalna kardiomiopatija je forma dilatativne kardiomiopatije u kojoj su komore srca uvećane ili dilatirane, srčana funkcija oslabljena što dovodi do slabijeg udarnog volumena i povećanog pritiska u srcu. Peripartalna KMP se dijagnostikuje kada su ispunjena sledeća 3 kriterijuma [1,4]:

1. Srčana slabost se razvija u tokom poslednjeg meseca trudnoće ili 5 meseci nakon porođaja
2. Funkcija srca kao pumpe je redukovana i EF iznosi do 45%, merena ehokardiografski
3. Nijedan drugi uzrok srčane insuficijencije nije nađen.

PPKMP je retka, i tačna incidencija nije poznata ali se procenjuje 1 na 3000-4000 porođaja u SAD [5]. Većina pacijenata se otkrije (80%) u toku nekih 3 meseca nakon porođaja, mnogo manje u toku zadnjeg meseca trudnoće (10%) i tokom 4 i 5-og meseca posle porođaja (10%) [1]. U nekim zemljama PPKM je učestalija (1 na 1000 živorođene dece u Africi i 1 na 300 na Haitiju) [1].

To može da bude povezano sa razlikama u ishrani, načinom života ili je pitanje genetike.

Srčana insuficijencija je stanje u kome srce kao pumpa ne može da zadovolji potrebe tela u uslovima adekvatnog priliva krvi u srce. Većina pacijenata koji imaju srčanu insuficijenciju imaju od ranije neku povredu, bolest ili stres koji su razlog oslabljene srčane funkcije. U slučaju PPKM, smatra se da je okidač trudnoća, ali sami mehanizmi nisu baš rasvetljeni. Tokom normalne trudnoće, da bi se obezbedila dobra perfuzija placente i adekvatan razvoj ploda dolazi do određenih hemodinamskih promena. Dolazi do porasta ukupnog volumena krvi, a zbog relaksacije glatkih mišićnih ćelija smanjuje se naknadno opterećenje (afterload), povećan je dotok krvi (preload) u srce i raste srčana frekvencija. Ukupan obim cirkulišuće krvi povećava se za više od 40%. Broj otkucaja srca u minuti raste od prosečnih 75 min pre trudnoće do blizu 90 u minuti pri kraju trećeg semestra. Osim toga često je prisutna i relativna anemija, dolazi do dilatacije levog ventrikula, pojačani su metabolički zahtevi i povećan je udarni volumen. Porast volumnog opterećenja i udarnog volumena dovodi do tranzitorne i reverzibilne hipertrofije levog ventrikula koja treba da zadovolji potrebe i majke i fetusa. Minutni volumen dostiže maksimum oko 20-e nedelje trudnoće [6]. Tranzitorna sistolna disfunkcija leve komore tokom trećeg trimestra i u ranom postpartalnom periodu vraća se na normalne vrednosti čim se vrednosti udarnog volumena smanje [2,7,8]. Drugi istraživači kao etiološki faktor navode miokarditis koji je nađen endomiokardijalnom biopsijom desnog ventrikula kod pacijentkinja sa PPKM i u različitim studijama prevalencija je od 8,8 do 78% [9,10]. Sledeći etiološki faktor je kardiotropna virusna infekcija. Neadekvatan imunološki odgovor nakon virusne infekcije koji je usmeren protiv sopstvenih srčanih tkivnih proteina može da dovede do srčane disfunkcije. Bultmann [11] i sar. nalaze parvovirus B19, humani herpes virus 6, Epstein Berr virus, ili citomegalovirus DNA u materijalu miokardne biopsije kod 8 (31%) od 26 pacijenata uz imunohistohemijske znake intersticijalne inflamacije. Himerizam je još jedan etiološki faktor koji se okrivljuje za nastanak PPKM. Fenomen koji je nazvan himerizam odnosi se na to da ćelije fetusa koje dođu u telo majke (ili obrnuto) ponekad izazovu imuni odgovor [12,13]. Ansari i sar. [14] nalaze u serumu bolesnica sa peripartalnom kardiomiopatijom autoantitela u visokom titru, koja nisu prisutna u serumu sa idiopatskom kardiomiopatijom. Većina ovih antitela su protiv normalnih srčanih tkivnih proteina 37,33 i 25 KD. Periferna krv ovih pacijenata ima visok nivo fetalnog mikrohimerizma u mononuklearnim ćelijama i abnormalan profil citokina.

Ostali potencijalni uzroci koji se najčešće istraživani su faktori inflamacije i apoptoze, zatim prolaktin, relaksin, imuni kompleksi, kardijalna Azot oksid sintetaza, kardijalni distrofin i drugi [2]. U literaturi se navodi da bi potencijalni uzroci mogli biti i deficit u ishrani, spazam koronarnih arterija, bolest malih krvnih sudova i neadekvatna antoksidansna odbrana organizma. Genetika takođe ima značajnu ulogu u razvoju PPKM [1,15].

Faktori rizika

Nekoliko faktora rizika su povezani sa PPKM [1,2]:

1. Starost majke (veća incidencija kod žena starijih od 30 godina)

2. Multiparitet (1 ili više prethodnih trudnoća)
3. Afričko poreklo
4. Visok krvni pritisak
5. Ranija izloženost toksinu (kokain)
6. Korišćenje nekih lekova kako bi se sprečio preveremni porođaj

PPKM ima više mogućnosti da se razvije kod majke starosti preko 30 godina sa blizanačkom trudnoćom koja je već rađala, mada može da se javi i kod mlade žene koja je u prvoj trudnoći.

Simptomi

Glavni simptomi peripartalne KMP su u stvari znaci srčane insuficijencije i uključuju zamor, otežano disanje i retenciju tečnosti. Ali postoji mnogo preklapanja simptoma vezanih za trudnoću i srčanu insuficijenciju, naročito pri kraju trećeg trimestra ili nakon porođaja, pa dijagnoza na prvom pregledu može biti pogrešna i tek kasnije postavljena. Dispneja tokom normalne trudnoće smatra se da je posledica hiperventilacije a uzrokovana efektom progesterona, i takođe pritiskom dijafragme zbog uvećanog uterusu [16]. Periferni edemi se javljaju kod otprilike dve trećine zdravih trudnica [17]. Zadržavanje tečnosti se manifestuje oticanjem potkolenica, naticanjem i nadimanje abdomena, bolom, gubitkom apetita, osećajem nadutosti, zatim pojavom zastoja na plućima u vidu kašlja, gušenja i otežanog disanja noću, povećanog mokrenja i dobijanja na težini. Pacijentkinje sa insuficijencijom srca zbog PPKM mogu da imaju još i osećaj lupanja i preskakanja srca, malaksalost i skoro nesvesticu. Retko, mogu se javiti simptomi vezani za embolizaciju organa krvnim ugruškom iz srca koji u mozgu izaziva moždani infarkt, a u koronarnim arterijama infarkt miokarda. Embolija pluća izaziva otežano disanje, lupanje srca, malaksalost ili iskašljavanje krvi.

Fizikalni nalaz i dijagnostika

Pri pregledu žene su obično dispnoične, ortopnoične, umorne, otečene, sa znacima paroksizmalne noćne dispneje, žale se na neku nelagodnost u grudima a nekada i na bolove u trbuhu. Fizikalnim pregledom često se nalazi povišen arterijski pritisak, naglašen venski jugularni puls, kardiomegalija, treći srčani ton, sistolni šum na mitralnom i/ili trikuspidnom ušću, periferni edemi, pukoti na plućima, hepatomegalija a ponekada hemoptizije i ascites [18].

Laboratorijske analize krvi i mokraće su standardni deo dijagnostike svakog pacijenta sa dijagnozom kardiomiopatije uključujući i pacijentkinje sa PPKM. To podrazumeva procenu funkcije bubrega, jetre, elektrolitski status, hematološki status i da li postoje laboratorijska potvrda infekcije. Kardiospecifični markeri kao što su troponin i B-natriuretски peptid imaju značajno mesto u proceni stepena srčane insuficijencije i daljoj prognozi. Dodatne analize mogu biti tražene u svrhu da se isključi mogućnost da je kardiomiopatija posledica lupusa ili virusa humane imunodeficijencije [1].

Elektrokardiogram može biti bez promena ili pokazivati nespecifične promene u ST segmentu i T talasu, znake hipertrofije levog ventrikula, produženje PQ ili QT intervala, nisku voltažu i povremeno blok leve grane [18,19]. Rendgen pluća i srca obično pokazuju tipične znake kongestivne srčane insuficijencije, uz kardiomegaliju, plućnu kongestiju, intersticijalni edem i/ili

pleuralni izliv. Ehokardiografijom nalaze se uvećane dimenzije srčanih šupljina, ali pre svega leve komore. Povećane endsistolne i enddiastolne dimenzije leve komore uz normalnu debljinu zidova, sa difuznom hipokinezijom i sa niskom ejectionom frakcijom su osnovne karakteristike peripartalne kardiomiopatije. Česta je i dilatacija levog atrijuma uz mitralnu regurgitaciju i povremeno prisustvo muralnih tromba. Zavisno od toka bolesti nekada je neophodno dijagnostiku upotpuniti kateterizacijom srca sa koronarnom angiografijom i endomiokardijalnom biopsijom. Naravno, kompjuterizovana tomografija pluća (CT) i Magnetna rezonanca (MR) su neophodne kada se sumnja na embolizaciju pluća i krvnih sudova u srcu.

Terapija

Kod većine pacijentkinja simptomi srčane insuficijencije se stabilizuju i povlače na primenu medicamentne terapije uz promene u načinu života i korekciji ishrane. Lečenje PP KMP je isto kao ostalih formi kongestivne srčane insuficijencije: odmor u krevetu, restrikcija soli i vode, i medikamentna: beta blokatori, diuretici, kardiotonici, sem ACE inhibitora (inhibitori angiotensin I converting enzima) i blokatora receptora angiotenzina ARB (engl: Angiotensin receptor blockers) koji su kontraindikovani u trudnoći. Tokom trudnoće bezbedno je primeniti kardiotonik, beta blokatore, diuretike Henleove petlje, i lekove koji smanjuju afterload: hidralazin i nitratre [5]. Postpartalno lečenje je isto kao kod ostalih pacijenata sa dilatativnom kardiomiopatijom. Znači ACE inhibitori, ARB, diuretici (tiazidi i diuretici Henleove petlje), spironolakton, kardiotonici i beta blokatori. Dojenje može biti uskraćeno majkama čije stanje zahteva primenu ACE inhibitora. Prednison i azathioprin su korišćeni kod pacijenata sa PPKM i biopsijom-dokazanim miokarditisom, ali ishod tretmana je protivrečan i primena imunosupresiva ostaje korotroverzna. Kardijalna transplantacija je opcija za pacijente sa PPKMP čije se stanje pogoršava uz medikamentnu terapiju. Tromboembolizam može da komplikuje PPKM. Antikoagulansi

se mogu primeniti kod odabrane gupe pacijenata bez detektovanih tromba na ehokardiografiji, ali sa EF% levog ventrikula od 25% ili sa anamnezom embolizacije [18]. Tromboembolijske komplikacije se tretiraju subkutanom heparinom tokom trudnoće i sa heparinom i varfarinom u postapartalnom periodu. Ni heparin ni varfarin se ne sekretuju u majčino mleko [20].

Odluku da li trudnoću treba završiti vaginalnim porođajem ili carskim rezom donosi multidisciplinarni tim (kardiolog, pedijatar, anestetičar, ginekolog).

Što se tiče prognoze, skorašnji podaci ukazuju da je ishod PPKM poboljšán, i da je preživljavanje 90-95% uz savremenu terapiju i primenu savremenih medicinskih aparata. Mada brzi oporavak EF (u toku prvih 3-6 meseci) predskazuje dobar ishod, neke žene imaju spor, postepen oporavak EF tokom godina [1,21]. U značajne prognostičke faktore ubrajaju se širina QRS kompleksa, zatim dimenzije leve komore i Ejectiona frakcija (EF%). Širina QRS kompleksa veća od 120 ms je identifikovan kao prediktor smrti [22]. Faktor koji predskazuje normalizaciju funkcije leve komore je inicijalna endsistolna dimenzija leve komore 55mm ili manja i EF leve komore veća od 27 ili 30% [23]. Ostali prediktori slabijeg oporavka su enddiastolna dimenzija levog ventrikula veća od 56mm pri inicijalnom pregledu, tromba u levom ventrikulu i Afro-Američko poreklo [24].

ZAKLJUČAK

Peripartalna kardiomiopatija je oboljenje čija je etiologija još uvek nedovoljno rasvetljena, na našim prostorima nije tako česta, ali je njen ishod često fatalan za trudnicu. Oporavak funkcije levog ventrikula u toku prvih 6 meseci nakon porođaja bitni su kako za opšte stanje majke tako i za planiranje narednih trudnoća. Perzistentna srčana insuficijencija je svakako razlog da majku treba odgovoriti od narednih trudnoća. Uloga lekara je da je posavetuje o merama kontracepcije, dojenju i eventualno budućim trudnoćama (jer nema garancije da se stanje neće ponoviti).

LITERATURA

1. Michael M. Givertz. Peripartum Cardiomyopathy. Cardiology Patient Page. Circulation 2013;127:e622-e626
2. Radhakrishnan RamaRaj, Vincent L. Sorrell. Medical Problems in Pregnancy. Peripartum cardiomyopathy: Causes, diagnosis, and treatment. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2009;76(5): 289-296
3. Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC, et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. Circulation 1971;44:1053-1061
4. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2008; 29:270-276.
5. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, Hsia J, Oakley CM, Hosenpud JD, Ansari A, Baughman KL. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. JAMA. 2000;283:1183-1188.
6. Mabie WC, DiSessa TG, Crocker LG, Sibai BM, Arheart KL. A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1994;170:849-856
7. Mone SM, Sanders SP, Colan SD. Control mechanisms for physiological hypertrophy of pregnancy. Circulation 1996;94:667-672
8. Julian DG, Sykely P. Peripartum cardiomyopathy. Prog Cardiovasc Dis. 1985;27:223-240
9. Midei MG, DeMent SH, Feldman AM, Hutchins GM, Baughman KL. Peripartum myocarditis and cardiomyopathy. Circulation 1990; 81:922-928.
10. Rizeq MN, Rickenbacher PR, Fowler MB, Billingham ME. Incidence of myocarditis in peripartum cardiomyopathy. Am J Cardiol 1994; 74:474-47

11. Bultmann BD, Klingel K, Nabauer M, Wallwiener D, Kandolf R. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:363-365
12. Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338:1186-1191
13. Nelson JL. Microchimerism: expanding new horizon in human health or incidental remnant of pregnancy? *Lancet* 2001; 358:2011-2012
14. Ansari AA, Fett JD, Carraway RE, Mayne AE, Onlamoon N, Sundstrom JB. Autoimmune mechanisms as the basis for human peripartum cardiomyopathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23:301-324
15. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Watkins H, Shah AJ, Seferovic PM, Elkayam U, Pankuweit S, Papp Z, Mouquet F, McMurray JJ; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on Peripartum Cardiomyopathy. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on Peripartum Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:767-778.
16. Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Fencel V, Teghtsoonian M, Weinberger SE. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1009-1014
17. Cho S, Atwood JE. Peripheral edema. *Am J Med* 2002; 113:580-586
18. Stanislav J, Skaluba, David M, Berkson. Peripartum Cardiomyopathy: Case Report and Literature Review. *Congestive Heart Failure.* 2001; 7:88-92
19. Chou T, Knilans TK. *Electrocardiography in Clinical Practice, Adult and Pediatric.* 4th ed. Philadelphia, PA: W.B.Saunders Company, 1996
20. Ginsberg JS, Hirsh J. Anticoagulants during pregnancy. *Ann Rev Med.* 1989;40:79-86
21. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000;342:1077-1084.
22. Yu CM, Abraham WT, Bax J, et al; PROSPECT Investigators. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT)—study design. *Am Heart J* 2005; 149:600-605.
23. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005; 111:2050-2055
24. Amos AM, Jaber WA, Russell SD. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am Heart J* 2006; 152:509-513.

ENGLISH

PERIPARTUM CARDIOMYOPATHY

Šipić M.¹, Lazić S.¹, Fajertag M.³, Rašić D.¹, Antić G.²

¹ Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

² Clinical Center Pristina, Gračanica, Serbia

³ Health Center Kosovska Mitrovica, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

29 - year old woman, in the 38 weeks of gestation was admitted to the hospital because of shortness of breath, fatigue on minimal exertion and feeling of rapid heartbeat. On admission, pale, sweaty and easily dispnoic, pale skin and visible mucous membranes. Obese. Auscultation of the lungs bilaterally weakened respiratory sound with basal crackles on the right. Tachycardia (a heart rate 135 /min), sounds weak, presence of S3, systolic murmur on apex grade 3/6 by Levin. Blood pressures 130/90mmhg. The abdomen is above chest level, inspections are observed in pregnancy stretch marks. Extremities were without edema. An electrocardiogram showed sinus tachycardia with fr 130/min, PQ, 0.10 sec, qr in D3, poor r progression of tooth V1-V4 two phases: p wave in V1, occasional VES, no significant ST-T changes. Immediately underwent transthoracic echocardiography (TTE) showed left ventricle enlarged enddiastolic and endsistolic dimensions (EDDLV 82mm, ESDLV 72 mm), adequate wall thickness, with a global LV hypokinesis, and estimated ejection fraction of 25-30 %. Her fatigue and dyspnea greatly decreased with loop diuretics (furosemid), with substitution of potassium, digitalis, and calcium channel blockers. After 5 days pregnancy was terminated by cesarean section and were born healthy female child. Peripartum cardiomyopathy is a disease whose etiology yet fully understood, and in our country is not so common, but misdiagnosed or delayed diagnoses are fatal for pregnant women.

Keywords: pregnancy, heart failure, cardiomyopathy

„STORE AND FORWARD“ TELEMEDICINSKA KONSULTACIJA U ENDODONTSKO-ORALNOHIRURŠKOJ PRAKSI

AUTORI

Dubovina D.¹, Mihailović B.¹, Tošić G.², Perić D.², Vlahović Z.¹, Živković D.¹, Jovanović R.¹, Miladinović M.¹

¹ Medicinski fakultet u Prištini - Kos. Mitovica, Klinika za stomatologiju

² Medicinski fakultet u Nišu, Klinika za stomatologiju

SAŽETAK

Telemedicina je kao sistem pružanja zdravstvene zaštite, definisana od Svetske zdravstvene organizacije (SZO) kao praktična zdravstvena zaštita koja koristi interaktivnu zvučnu, vizuelnu komunikaciju i razmenu podataka. Univerzitetski telemedicinski centar u Kosovskoj Mitrovici obezbeđuje stalnu dostupnost kadra neophodnih specijalnosti za brzu i efikasnu telekonsultaciju u slučajevima kada je ona neophodna ili se nameće kao metoda izbora u pomoći kod postavljanja dijagnoze, ali i planiranja i sprovođenja same terapije. Prikazana je „store and forward“ telemedicinska konsultacija u vidu slučaja normalnog nivoa hitnosti koji je zahtevao interdisciplinarni pristup između stomatologa endodonta i stomatologa oralnog hirurga. Kao pametna veza između telekonsultanata pri Univerzitetском telemedicinskom centru korišćen je XPA3 online aplikacioni sistem. Nakon adekvatne telekonsultacije u kojoj su učestvovali lekari iz Kosovske Mitrovice, Niša i Podgorice, na pacijentu je uspešno sprovedena endodontsko oralnohirurška terapija, čime je pacijent u potpunosti zbrinut.

Cljučne reči: Telemedicina, telestomatologija, XPA3 Online, endodoncija, oralna hirurgija.

UVOD

Savremeni razvoj društva i civilizacije je praćen informatičkom i tehnološkom ekspanzijom koja, ne da samo nije zaobišla zdravstveni sistem već ga je namerljivo unapredila, ubrzala i globalizovala. Praktično korišćenje proizvoda novih tehnologija olakšava i ubrzava proces zdravstvene zaštite, i dovodi do ubrzanog razvoja novih grana medicine: telemedicine, telestomatologije i telefarmacije.

Telemedicina je kao sistem pružanja zdravstvene zaštite, definisana od Svetske zdravstvene organizacije (SZO) kao praktična zdravstvena zaštita koja koristi interaktivnu zvučnu, vizuelnu komunikaciju i razmenu podataka. Predstavlja novi tehnološki razvoj i ima za osnovni cilj da unapredi zdravstvenu zaštitu i zdravstvenu negu korišćenjem računara u sprezi sa dugim telekomunikacionim tehnologijama. Važno je naglasiti da je telemedicina medicinski proces a ne čista tehnologija. S obzirom na njenu tehnološku izvodljivost, svakodnevni napredak i ekonomsku isplativost, možemo reći da zaslužuje punu pažnju istraživača [1-3]. Telemedicina je jedna od najstarijih grana zdravstvene informatičke tehnologije i datira od nastajanja prve telefonske konsultacije. Njen prevashodni zadatak će biti, ali i već jeste, postavljanje dijagnoze na daljinu jer se prirodan tok, dijagnostički i terapijski pristup mnogih bolesti vremenom menja [4].

Telestomatologija, koja predstavlja telemedicinu primenjenu u stomatologiji, nastala je 1994. godine kao

projekat Američke vojske (U.S. Army's Total Dental Access Project) u cilju unapređenja zaštite bolesnika, pružanja stomatološke edukacije i ostvarivanja komunikacije stomatolog - zubotehnička laboratorija. Pomoću telestomatologije stomatolozi mogu međusobno da se konsultuju na udaljenim lokacijama. Vojni projekat pokazao je da telestomatologija snižava ukupne troškove, proširuje sistem stomatološke zaštite u udaljenim i ruralnim oblastima i pruža kompletnije informacije potrebne za analize [5]. Telestomatološki sistem omogućuje stomatolozima da distribuiraju anamnestičke podatke o bolesniku, radiološke snimke, (klasične i po potrebi trodimenzionalne) grafičko predstavljanje periodontalnog i čvrstog tkiva, primenjenih terapija, napomena, fotografija i drugih informacija koje se mogu transportovati kroz multiple provajdere. Ova distribucija podataka može biti od izuzetne važnosti za pacijente, pogotovo za one kojima je potrebna specijalistička konsultacija, a saradnja između stomatologa olakšava i podiže nivo kvaliteta donošenja kliničkih odluka [6].

U oralnoj i maksilofacijalnoj hirurgiji osim video konferencijske veze i prenosa operacija putem Interneta, telestomatologija se koristi i u daljinskom planiranju ugradnje implantata [7,8]. Potreba za udaljenom dijagnostikom i planiranjem intervencija posebno je velika kod vojnika, nepokretnih osoba, osoba sa posebnim potrebama, itd... [9]. U ovakvim slučajevima dostupnost lekara specijalista ograničena je geografskim, finansijskim i drugim mogućnostima. Glavna prepreka u ovakvim situacijama je odlazak bolesnika na dijagnostiku ili

planirani tretman koji može često biti težak, a nekada i nemoguć [5,10,11].

U našoj zemlji je od pre godinu dana u pripremi sistem (Telemedicinski centar Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini - Kosovska Mitrovica) koji bi trebao u skorije vreme dovesti do stvaranja adekvatnog regionalnog i državnog telemedicinskog centra. Rad ovog sistema, koji je trenutno u eksperimentalnoj fazi bazira se na kompjutersko-aplikacionom sistemu XPA3 Online (M.Miladinović, Srbija). Sistem funkcioniše na sledeći način:

Univerzitetski telemedicinski centar obezbeđuje stalnu dostupnost kadra gotovo svih neophodnih specijalnosti. Pripravni specijalisti (telekonsultanti) sa sobom nose mobilne telefone i u blizini imaju računarski pristup Internet mreži, ili su opremljeni smartphone uređajima koji sami pristupaju svetskoj mreži. Kada je nekom lekaru potrebna specijalistička konsultacija, on po jasno utvrđenoj proceduri sakuplja anamnestičke i kliničke informacije o pacijentu, pravi digitalne fotografije, ciljane i ortopan RTG snimke, video, docx, pdf i drugi materijal, te logujući se na sajt sistema prenosi informacije na centralni server. Zahtevaoc specijalističke konsultacije je u mogućnosti da personalno odabere konsultanta ili da generalno zahteva specijalističku konsultaciju svih dostupnih telekonsultanata. Takođe, u mogućnosti je i da odabere nivo urgentnosti odgovora: niska, normalna i urgentna konsultacija. Zatim, centralni server prelistava dostupne specijaliste telekonsultante i šalje im SMS obaveštenje o zahtevu za telekonsultacijom, pri čemu u tekstu navodi temu zahteva, nivo urgentnosti i zahtevano vreme. Koristeći smartphone ili neki od drugih pristupa Internetu, telekonsultant se prijavljuje telemedicinskom sistemu, preuzima i analizira pristigao zatev i prateće fajlove (fotografije, RTG snimke, laboratoriju, anamnezu, klinički nalaz zahtevaoca i dr). Telekonsultant daje svoje mišljenje i sugestije i šalje ih na centralni server. Sistem obaveštava doktora - zahtevaoca telekonsultacije o pristiglom odgovoru, pri čemu mu je omogućeno i ostvarivanje direktnog kontakta sa telekonsultantom kroz međusobni chat ili upućivanjem na telefonsku vezu.

Ovde navodimo prikaz slučaja koji pokazuje primenu ovog centra u realnim uslovima.

PRIKAZ SLUČAJA

Odeljenju za bolesti zuba i endodonciju Stomatološkog odeljka Medicinskog fakulteta u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici javila se pacijentkinja J.R. ženskog pola, starosti 28 godina, zbog povremenog bola uzrokovanim spoljnim nadražajima u predelu drugog premolara gornje vilice sa desne strane. Kliničkim pregledom je ustanovljena duboka karijesna lezija na zubu 15. Zub je bio osetljiv na vertikalnu i horizontalnu perkusiju, a elektrotest vitaliteta je bio pozitivan (vrednost 4). Urađeno je digitalno intraoralno snimanje zuba 15 od strane ordinirajućeg stomatologa, i tada je u predelu periapeksa zuba zapaženo nehomogeno rasvetljenje koje rendgenološki podseća na cistu. Kako je diferencijalno dijagnostički bila opravdana mogućnost greške pri izboru terapije, ordinirajući stomatolog je zatražio užu specijalističku konsultaciju telestomatoloških konsultanata iz oblasti Bolesti zuba i Oralne hirurgije putem sistema Telestomatološkog centra Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini - Kosovska Mitrovica.

Figura 1. Pregled telestomatološkog zahteva od strane telekonsultanata

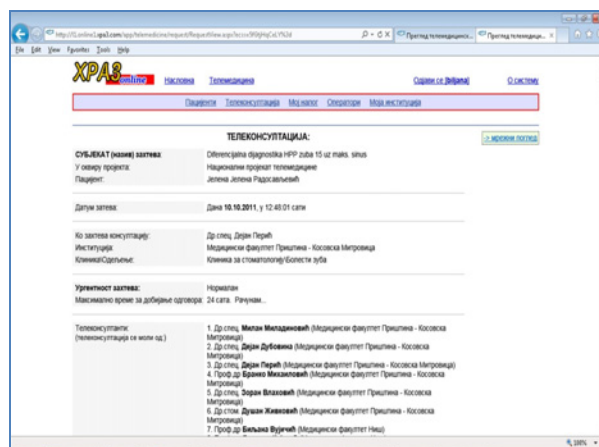
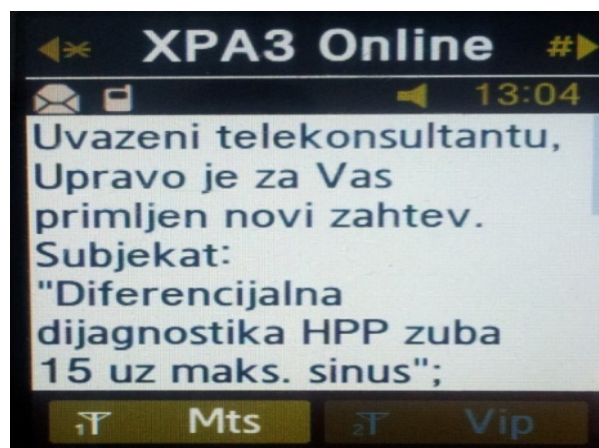


Figura 2. Mrežni pogled na telestomatološki zahtev i prateće fajlove



Figura 3. Telekonsultant prima obaveštenje na mobilnom telefonu koje inicira pristup online centru



Nakon pristupa Internet domenu www.XPA3.com, autorizacije i autentikacije stomatologa na sistemu, omogućen je pristup formiranju novog zahteva za konsultacijom. Nakon ispravnog popunjavanja obrasca zahteva gde su navedeni anamnestički podaci, subjektivne tegobe i klinički nalaz, izvršen je upload RTG snimaka i načinjenih intraoralnih fotografija. Nakon toga, zahtev je prosleđen telekonsultantima u Kosovskoj Mitrovici, Nišu i

Podgorici, a oni su momentalno obavešteni putem SMS-a o pristiglom telekonsultacionom zahtevu. Telekonsultanti su imali na raspolaganju 24 sata da daju stručno mišljenje o postojećem problemu, što su oni blagovremeno i učinili. Putem PC računara i smartphone uređaja, a konektovanjem na domen www.XPA3.com većina konsultanata je pri prvoj konsultaciji, nakon preuzetih podataka, bila mišljenja da je priloženi retroalveolarni snimak zuba nedovoljnog kvaliteta te je zatražen novi.

Figura 4. Brzi odgovori telekonsultanata i zahtev za dodatnim dijagnostičkim procedurama

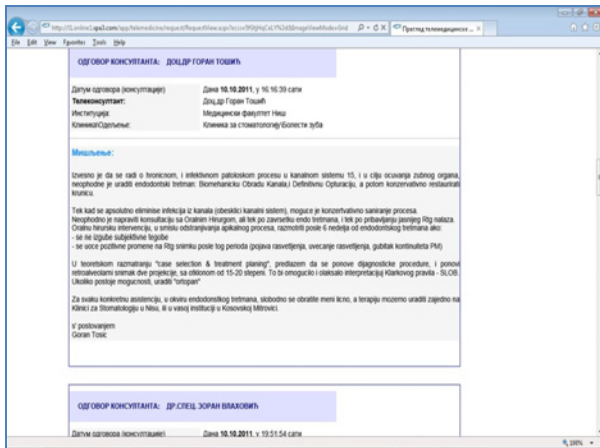
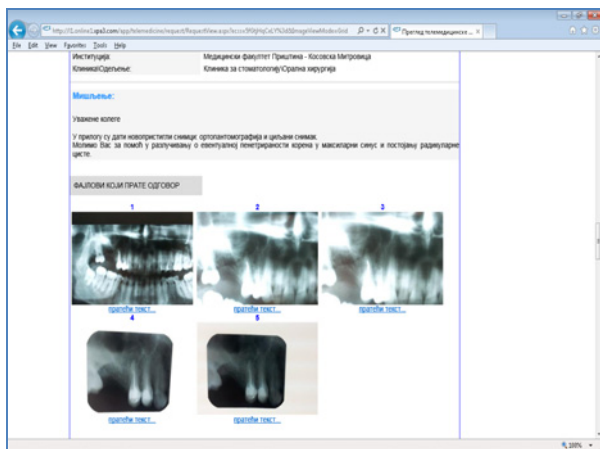


Figura 5. Dodatni radiogrami (ortopantomografija i ponovljeni ciljani snimak) su prosledeni na sistem



Zatražene dodatne informacije i RTG snimci, su urgentno obezbeđeni od strane ordinirajućeg stomatologa i

prosledeni na XPA3 online sistem. Telekonsultanti su zatim dali svoje stručno mišljenje i predlog terapije u predviđenom roku. Stručna mišljenja telekonsultanata bila su da se na zubu 15 treba revidirati punjenje kanala, resecirati apeks korena zuba, i intraoperativno proveriti i ukloniti eventualni cistični sadržaj bez obzira na moguću koliziju sa maksilarnim sinusom. Pristigla mišljenja su se podudarala sa mišljenjem ordinirajućeg stomatologa i prisutnim konsultantima na klinici zahtevaoca telekonsultacije koji su imali priliku da urade i fizički pregled pacijenta u okviru konsultacije. Plan terapije je uspešno postavljen i sproveden, a pacijent u potpunosti zbrinut.

DISKUSIJA

Telemedicinska konsultacija može biti od odlučujuće pomoći tokom postavljanja dijagnoze u slučajevima kada lekar nije dovoljno siguran, ali i kao sigurnosna provera postavljene dijagnoze.

Prikazana konsultacija pokazuje kako se putem „Store And Forward“ telemedicinskog sistema, brzo i efikasno dobija potrebno mišljenje oralnog hirurga i kolege endodonta, za kombinovan endodontsko oralnohirurški tretman. Endodont, zahtevaoc konsultacije, brzo biva rasterećen nedoumica pravog puta terapije usled mogućnosti ili nemogućnosti hirurškog zbrinjavanja ciljanog zuba i okolnih struktura. Ovakva telekonsultacija posebno dobija na značaju kada je u pitanju zub koji se razmatra kao potencijalni nosač fiksne protetske nadoknade, jer prava odluka o očuvanju zuba u vilici odnosno njegovoj ekstrakciji, može potpuno promeniti plan i tok stomatološkoprotetskog rešenja, a time i konformnost kasnije protetski zbrinutog pacijenta.

Naš rad ukazuje na veliki potencijal telemedicinskih rešenja u stomatološkim ordinacijama gde rade stomatolozi početnici, ili stomatolozi bez specijalizacije. Oni dobijaju novi potencijal u donošenju pravilne odluke kada njihovo tekuće znanje i iskustvo nije u stanju da se odgovori nedovoljno poznatim izazovima kombinovanog endodontsko oralno-hirurškog zbrinjavanja.

ZAKLJUČAK

Na kraju možemo konstatovati da telemedicinski centar Univeziteta u Prištini - Kos. Mitrovica, pruža brzu dostupnost potrebnih informacija kliničaru, značajno smanjuje ukupne troškove lečenja, i ubrza sam proces ponovnog ozdravljenja pacijenta.

LITERATURA

1. Kehle SM, Greer N, Rutks I, Wilt T. Interventions to improve veterans' access to care: a systematic review of the literature. J Gen Intern Med. 2011 Nov;26 Suppl 2:689-96.
2. Schiener R, Bredlich RO, Pillekamp H, Peter RU. Evaluation of a telemedicine pilot project. Der Hautarzt 2001; 52(1):26-30.
3. American Telemedicine Association, Teledermatology Special Interest Group. SIG Survey on Teledermatology Activity in the US. Available from: URL: [http://www.atmeda.org/ICOT/sigtelederm.SIG Survey Database2003-v.2.pdf](http://www.atmeda.org/ICOT/sigtelederm.SIG%20Survey%20Database2003-v.2.pdf)
4. Jevtović I. Telemedicine - the future that has already begun. ragujevac: School of Medicine Kragujevac; 2008. (Serbian)
5. Mihailović B, Miladinović M, Mladenović D, Lazić Z, Janković A, Živković D, Vujičić B. Kompjuterizovana stomatologija. Obeležja, Beograd 2009.

6. Rocca MA, Kudryk L, Pajak JC, Morris T. The evolution of a teledentistry. [accessed 2004 August 20]. Available from: <http://www.amia.org/pubs/symposia/D005388.pdf>.
7. Wittwer G, Adeyemo WL, Schicho K, Gigovic N, Turhani D, Enislidis G. Computer-guided flapless transmucosal implant placement in the mandible: a new combination of two innovative techniques. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006. pp. 718-23.
8. Schicho K, Ewers R. *Teleplanning in image-guided dental implantology*. Berlin: Springer Heidelberg; 2008.
9. Mogel GT. The role of the department of defense in PACS and telemedicine research and development. *Comput Med Imaging Graph* 2003; 27(2-3): 129-35.
10. Berndt J, Leone P, King G. Using teledentistry to provide interceptive orthodontic services to disadvantaged children. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2008;134(5):700-6.
11. Bonnardot L, Rainis R. Store-and-forward telemedicine for doctors working in remote areas. *J Telemed Telecare* 2009; 15:1-6.

ENGLISH

"STORE AND FORWARD" TELEMEDICINE CONSULTATION IN ENDODONTIC-ORAL-SURGICAL PRACTICE

Dubovina D.¹, Mihailović B.¹, Tošić G.², Perić D.², Vlahović Z.¹, Živković D.¹, Jovanović R.¹, Miladinović M.¹

¹ Medical faculty Pristina, Kos. Mitovica, Dental Clinic

² Medical faculty Nis, Dental Clinic

SUMMARY

Telemedicine, as a health care aid system, is defined by World health organization (WHO) as practical health care which uses interactive audio-visual communication and data transfer. The University Center for Telemedicine in Kosovska Mitrovica provides permanent availability of different medical specialists for fast and efficient teleconsultation when needed (diagnosis, treatment planning etc.). This article explains a case of „store and forward“ telemedicine consultation. A normal level urgency case required an interdisciplinary approach between endodontist and oral surgeon. As a smart link among teleconsultants in The University Center for Telemedicine in Kosovska Mitrovica XPA3 online application system was used. After adequate teleconsultation which involved doctors from Kosovska Mitrovica, Nis and Podgorica, patient was successfully managed by endodontist and oral surgeon (apicoectomy was performed).

Keywords: Telemedicine, teledentistry, XPA3 Online, endodontics, oral surgery.

DIASTOLIC HEART FAILURE IN RESTRICTIVE MYOCARDIAL PATHOLOGY

AUTHORS

Lazić S.¹, Stolić R.¹, Lazić B.², Marcetić Z.¹, Šipić M.¹

¹ Medical Faculty Pristina, Internal clinic, Serbia

² Kliničko Bolnički Centar Priština sa sedištem u Gračanici, Gračanica, Srbija.

SUMMARY

This paper presents an 86-year old female patient, presenting with massive biatrial dilation, non-dilating and non-hypertrophied ventricles and normal systolic function due to which she was examined by Doppler echocardiography and diagnosed with restrictive cardiomyopathy and diastolic heart failure. Due to age of the patient, endomyocardial biopsy was not performed, and the priority treatment objective was aimed at lowering NYHA functional class.

Keywords: restrictive cardiomyopathy, diastolic heart failure, Doppler echocardiography.

INTRODUCTION

When heart failure is accompanied by a predominant or isolated abnormality in diastolic function, this clinical syndrome is called diastolic heart failure. Restrictive cardiomyopathy is a disease of a heart muscle characterized by restricted ventricular filling associated with increased ventricular rigidity. Many cases of restrictive cardiomyopathy were described as idiopathic. The term “cardiomyopathy” was first established in 1957, defining these conditions as non-coronary heart diseases of an unknown etiology (1). In 1980, World Health Organization (WHO) defined cardiomyopathies as heart muscle diseases of an unknown etiology (2). The latest report by WHO/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of the Cardiomyopathies has broadened the classification taking into account dominant pathophysiological and etiological factors (3).

Etiologically, the restrictive cardiomyopathy (RCM) may be primary, also called idiopathic, and secondary (4). The idiopathic restrictive cardiomyopathy (IRC) may develop as sporadic or familial form (5). It is common at older age. The atrial amyloid deposits containing atrial natriuretic peptide and amyloid P component have been seen in 91% out of 100 “senior hearts”, especially in individuals older than 80 (6). Due to amyloid accumulation, ventricular cavities are usually normal or small, with rigid walls and without ventricular dilation, resulting in diastolic heart failure. The American Heart Association defines RCM in case of presence of the following: restricted filling with non-hypertrophic, non-dilating ventricles, normal or reduced diastolic volumes and normal to near-normal systolic function (4).

There are reports in the literature of very rare cases of RCM as well. Christiano Pereira Silva and colleagues (7) reported male patient with desmin-associated RCM. The desmin accumulation that led to disintegration and dysfunction of myofibrils was proved by myocardial biopsy. Jason Robin and colleagues (8) described a case of RCM after liver transplantation in patient with familial amyloid polyneuropathy. Mahdavan and colleagues (9) reported a case of RCM in patient with multiple myeloma. Rodrigo Morel and colleagues (10) described myocardial cysticercosis that caused RCM and diastolic heart failure.

CASE REPORT

This was the first hospital admission of an 86 years old female patient due to heart complaints. She denied hypertensive disease or symptoms of angina pectoris. The causes for admission were rapidly emerging fatigue, palpitations, lack of breath, loss of appetite, and leg edemas. The above mentioned complaints were present for the period of one month, and became more intensive three days ago. At admission, the patient was conscious, oriented, asthenic, non-febrile, dyspneic, and with livid lips. Jugular veins were slightly distended; baseline breath sound was weaker, especially basally on the right, accompanied with late inspiratory crackles basally on both sides. The blood pressure was 110/70 mmHg. The heart rhythm showed irregularities of absolute arrhythmia type, heart rate was 55/min, and there was a holosystolic murmur with maximum intensity over icus. The liver was palpable on the costal margin, and there were pretibial edemas. The O₂ saturation was 65%.

Blood analyses showed that SE, CBC, CRP, thyroid status, kidney function parameters, and troponin I (< 0,01 ng/mL) were within physiological range, while NT pro BNP was 872 pg/mL. The ECG showed atrial fibrillation with average ventricular response of 60/min, as well as non-specific ST changes. The 24-hour electrocardiogram (Vision 5L Holter Recorder, Burdick, Bothell, Washington) at all time registered atrial fibrillation of ventricular rate of 43-90/min, with a total of 1000 individual ventricular extrasystoles (VES) of two morphological variations. No pauses longer than 2 seconds were registered.

The patient underwent standard echocardiographic assessment using CW, PW and CD technique (PHILIPS HD7, Bothell, Washington, USA, 2008). Biatrial dilation was identified, with mitral regurgitation (MR) of 1-2+ and tricuspid regurgitation (TR) of 3+. Left atrial (LA) dimension was 56 mm, left ventricular end-systolic/end-diastolic diameters (EDDLV/ESDLV) were 26/48 mm, right ventricular end-diastolic diameter (EDDRV) was 20 mm, thickness of the interventricular septum (IVS) was 10 mm, and left ventricular posterior wall (LVPW) was 9 mm. The aortic root measured 30 mm, with systolic separation of 18 mm. The ejection fraction (EF) was 50%. Valve apparatus is free from significant morphological changes. No regional myocardial motility disorders or pericardial effusion have been observed. The maximum velocity of tricuspid regurgitation (VTR) was 3.94 m/s, and the tricuspid pressure gradient (PG) was 62 mmHg. The inferior vena cava (IVC) measured 30 mm with inspiratory collapse of <50%. The right ventricle mean pressure (RVMP) was indirectly estimated at 80 mmHg. The Eustachian valve was prominent within the exceptionally dilated right atrium. Transmitral flow spectrogram showed no respiratory variations, while peak E and A velocities could not be normally evaluated due to atrial fibrillation (Figures 1, 2 and 3).

Abbreviations:

- IRC - idiopathic restrictive cardiomyopathy,
- RCM - restrictive cardiomyopathy,
- RVSP - right ventricular systolic pressure.
- DHF - diastolic heart failure

Figure 1. Apical 4Ch slice - distinct biatrial dilation and normal ventricular cavities

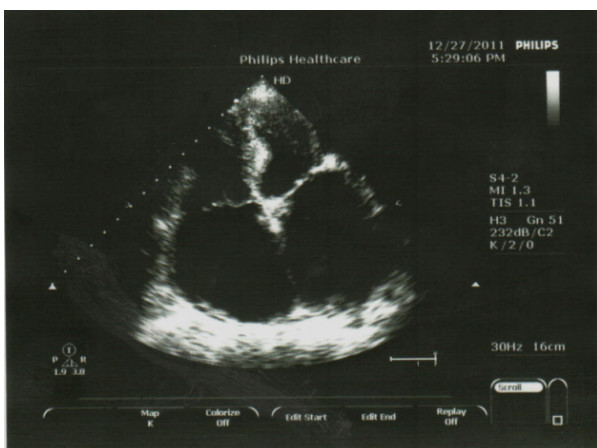


Figure 2. Prominent Eustachian valve, dilated IVC and pleural effusion

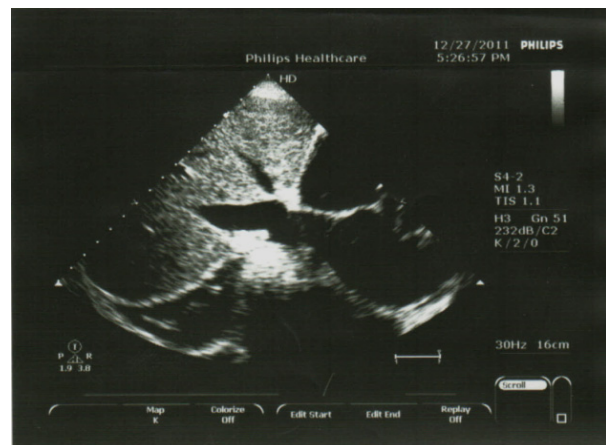
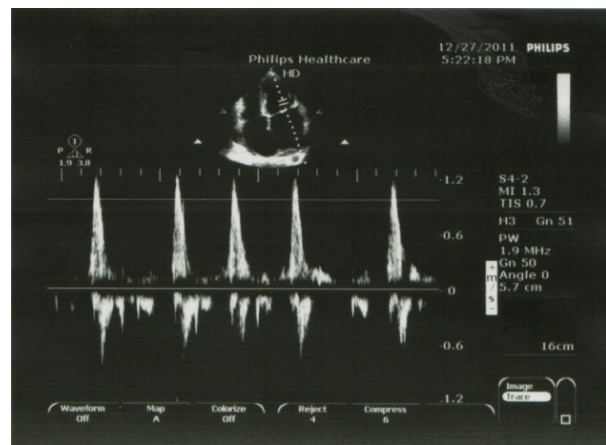


Figure 3. Transmitral flow (PW)



DISCUSSION

Restrictive cardiomyopathy is characterized by clinical heterogeneity. Benotti JR (11) described the most common symptoms to be: cough, exertional dyspnea, night dyspnea, chest pain, loss of appetite, abdominal tension. The other reported symptoms were lack of concentration, urge to urinate at night, decreased urine production. The causes for admission of our patient were rapidly emerging fatigue, palpitations, lack of breath, loss of appetite, and leg edemas. Based on their research published in 2011, Hare (12) argued that RCM symptoms sometimes have abrupt onset and are very severe, but can also develop gradually over several years, which corresponds to our case. Our patient's first hospital admission was at her age of 86.

Ammash and colleagues (13) consider that idiopathic restrictive cardiomyopathy is 6 times more common in senior population, with 1.5 time higher frequency among females, which corresponds to our case. Their study included 94 patients aged 10-90, with frequency of female patients as high as 61%.

The effects of ageing process on myocardial function have been insufficiently investigated. In their study, Dougherty and colleagues (14) thoroughly described a separate pathological entity they called

"senile cardiac amyloidosis" in individuals older than 70 who didn't have a personal history of heart disease or coronary artery disease, and who may present with echocardiographic picture of RCM, which could be translated to the case we hereby present. They emphasized that the prevalence of senile cardiac amyloidosis increases with age, reaching as much as 80% in patients older than 95, due to amyloid accumulation in atrial capillaries. The problem of "normal" heart in older age deserves more precise criteria and future studies. Using standard echocardiography, Thomas L and colleagues (15) showed significantly higher peak A velocity on mitral spectrogram in healthy individuals above 50 years of age, compared to those below 50. Considering that our patient was in atrial fibrillation, the ratio between peak velocities of early and late diastolic filling could not be analyzed on mitral spectrogram.

The standard Doppler echocardiography is being considered significant non-invasive technique for detection of pathophysiology, morphology and prognosis of RCM (16) which is in support of our choice of methods.

In general, in patients with heart failure, echocardiographic evaluation must be conducted because of its significant role in differential diagnosis. Contractile function of heart is evaluated through ejection fraction (EF), classifying patients in those with preserved and others with reduced EF. Coronary arteries disease and idiopathic dilating cardiomyopathy are the most common causes of heart failure associated with reduced systolic function. The echocardiographic examination of our patient did not show dilated ventricular cavities or segment myocardial kinetic changes, while the systolic function was estimated to be normal (50%).

The most commonly used criterion for diastolic heart failure is baseline EF of at least 45% with symptoms and signs of congestion (17). Left ventricular diastolic function is established as basis for heart failure in patients with normal left ventricular systolic function (18). Considering that our patient's EF was 50%, it can be concluded that the diastolic heart failure was predominant and that it was caused by diastolic dysfunction. The diastolic heart failure mostly occurs in elderly population (19) which also corresponds with our case report. The heart with restrictive cardiomyopathy has biatrial dilation associated with chronically increased atrial pressure (20,21) which contributed to expression of diastolic heart failure in our patient. According to the results of several studies (3,4), restrictive cardiomyopathies as uncommon myocardial conditions with frequent evolution towards diastolic heart failure are characterized by normal or decreased volume of both ventricles, normal dimensions of ventricular cavities, biatrial dilation, normal or near-normal ventricular wall thickness, ventricular filling disorder of restrictive physiology, and normal or near-normal EF. It is being considered that systolic function (EF) is preserved even in final stage of restrictive cardiomyopathy (22,23) which is also demonstrable in case of our patient. Naturally, clinical studies are limited by small number of patients and incoherent criteria.

With the increase in ventricular rigidity, the left atrial pressure rises attempting to maintain adequate filling of the left ventricle (24), and the increased tension of atrial wall therefore leads to a dilation of atrial cavity. The left atrial volume increases causing deterioration of diastolic function (25). The above

described mechanisms play central role in pathophysiology of RCM. Dilated left atrium increases ventricular filling pressure, and on the other hand, it suffers due to regurgitation blood volume from the left ventricle, and the additional volume load therefore contributes to its dilation. This mechanism may explain left atrial dilation in case of our patient.

The enlarged left atrium (measured by echocardiography) increases the possibility of development of atrial fibrillation. Considering that this was our patient's first hospital admission, there was no insight into duration of atrial fibrillation. The study by Ammash and colleagues (3) emphasized poorer prognosis in cases of elderly age, left atrial dimension >60 mm, higher NYHA classes, which was not encouraging in case of our patient. In their study that evaluated 94 patients, Ammash showed mortality of 50% within 68 months of follow-up, whereas 4% of patients underwent heart transplantation. Atrial fibrillation that was present accompanied with irregular ventricular response contributed to the worsening of diastolic heart failure. It is known that atrial contraction increases the atrial pressure during late diastole; therefore, the late diastolic filling happens secondary to repeated transmitral pressure gradient. Due to assumed increased rigidity of ventricular walls, atrial contribution to ventricular filling is in our case insufficiently effective, especially in the light of preexisting atrial arrhythmia. In their study published in 2011, Bilal Bin Abdulah (26) emphasized frequency of atrial fibrillation in IRC, which corresponds to the case of our patient. Hatle and colleagues (27) reported that biatrial dilation worsens over time with progress of MR and TR, which is probably the case in our patient.

According to the results published by Tsang TS and colleagues (28), it is considered that the enlargement of the left ventricle increases the risk from atrial fibrillation in elderly individuals, independently from valve disease, pacemaker implantation, and congenital heart disease. There are few studies that analyzed left atrial dimensions, filling pressure and diastolic function in patients with atrial fibrillation, which additionally impedes understanding of complex pathophysiological processes in our patient and has implications on remodeling of the left atrium. Falk and colleagues (29) reported that in cases of IRC, there is a possibility of complex arrhythmias that are considered to be associated with the severity of heart failure and echocardiographic abnormalities, which would correspond to our case. In our patient, the 24-hour Holter monitoring registered a total of 1000 individual VESs of two morphological variations.

Echocardiography can also distinguish cases of predominantly right-sided cardiomyopathy due to left ventricle dysplasia characterized by right ventricular dilation in absence of pulmonary hypertension. In our case, indirectly estimated RVMP was 80 mmHg, while EDDRV was normal. The diagnosis of pulmonary hypertension was probable in our patient, and it was in accordance with arbitrary criteria for pulmonary hypertension (30) based on velocity values for TR >3.4 m/s and on pulmonary artery (PA) systolic pressure of >50 mmHg. The maximum VTR in our case was 3.94 m/s. The ageing process itself, as reported by numerous studies, affects the development of tricuspid regurgitation, mitral regurgitation, atrial fibrillation, as

well as increase of ventricular rigidity. Multak D and colleagues (31) even showed severe TR in 157 out of 252 patients aged >76. After eliminating potential causes, they concluded that in elderly population, TR is often idiopathic and caused by annular dilation developed secondary due to ageing process.

In our patient, echocardiography showed prominent Eustachian valve. In fact, it is a normal right atrial structure, but sometimes, additional imaging techniques are required for its identification. The observation of Eustachian valve was important in our case because it did not cause turbulent flow within right atrium, which virtually rules out obstruction caused by intracardiac mass. In our case, the dilated IVC (30 mm) with absence of respiratory variations supports the diagnosis of pulmonary hypertension.

Natriuretic peptides are synthesized in heart ventricles and their levels rise due to increased filling pressure in patients with ventricular dysfunction. NT pro BNP has been identified as a marker of systolic and diastolic heart failure (32). The level of NT pro BNP <300 pg/mL is considered to rule out the diagnosis of heart failure (33). Considering normal systolic function in our patient that was estimated by heart ultrasound, increased NT pro BNP levels (872 pg/mL) contribute to the diagnosis of primary diastolic heart failure.

In the study by LK Hatle and colleagues (34), 10/12 patients with RCM were in the NYHA class III (as well as our patient), while 4/12 were in atrial fibrillation. All seven patients with constrictive pericarditis had sinus rhythm. Four out of 12 patients with RCM had severe tricuspid regurgitation, while all patients with constrictive pericarditis had trivial mitral and/or tricuspid regurgitation. In the RCM group, respiratory

variations in E velocity were no more than $1.8 \pm 1,0$ mm. The respiratory variations in E velocity in our presented case are almost absent, and noticeable valvular regurgitations may be explained by faster reduction of ventricular compliance compared to atrial compliance. Our patient did not undergo any previous heart surgery or radiation therapy, which largely rules out the diagnosis of constrictive pericarditis.

Normal serum troponin I levels, absence of regional myocardial motility disorders, as well as absence of ECG evolution, rule out the increased NT pro BNP levels as cause of acute coronary syndrome. In the literature, there are many reports of childhood IRC who underwent heart transplantation. Rapezzi (35) emphasized that this type of treatment can be considered if there is no secondary injury of other organs or development of severe pulmonary hypertension. Anyhow, the possibility of such treatment attempt was limited by our patient's age.

CONCLUSION

It is our opinion that this is a case of idiopathic restrictive cardiomyopathy, considering its long evolution, diastolic heart failure on presentation, and echocardiographic confirmation of extreme biatrial dilation, non-hypertrophied and non-dilated ventricles, with preserved systolic function. The diastolic heart failure was predominant in our case. The age of our patient has limited the feasibility of more exact diagnostic methods (endomyocardial biopsy) and directed the primary treatment objective towards reduction of NYHA functional class and improvement of quality of life.

REFERENCES

1. Brigden W. Uncommon myocardial diseases. The noncoronary cardiomyopathies. *Lancet* 1957; 2: 1179.
2. WHO. ISFC Task Force Report of the WHO/ISFC Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980; 44: 672.
3. Richardson P (Chairman). Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of the Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-2.
4. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807-16.
5. Katriotis D, Wilmschurst PT, Wendon JA, Davies MJ, Webb-People MM. Primary restrictive cardiomyopathy: clinical and pathologic characteristics. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1230-5.
6. Kawamura S, Takahashi M, Ishiara T, Uchino F. Incidence and distribution of isolated atrial amyloid: histologic and immunohistochemical studies of 100 aging hearts. *Pathol Int* 1995; 45: 335-42.
7. Christiano Pereira Silva, Fernando Bacal, Luiz Alberto Benvenuti, Edimar Alcides Bocchi. Desmin Related Restrictive Cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol* 2007; 89(6): 150-152.
8. Jason Robin, Sheridan Meyers, Maher Nahlawi, Jyothy Puthumana, Jon Lomasney, David Mehlman, Vera Rigolin, Charles Davidson. Accelerating restrictive cardiomyopathy after liver transplantation in a patient with familial amyloidotic polyneuropathy: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2008; 2: 35.
9. S Madhavan, PK Sasidharan, Udayabhaskaran, R Krishnan. Restrictive Cardiomyopathy due to Primary Plasma Cell Leukemia. *JAPI* 2004, 52. 826-27.
10. Rodrigo Morel Viera de Melo; Almiro Vieira de Melo Neto; Luis Claudio L. Correa; Almiro Vieira de Melo Filho. Restrictive cardiomyopathy due to myocardial cysticercosis. *Arq Bras Cardiol* . vol 85 no. 6 Sao Paulo Dec. 2005.

11. Benotti JR, Grossman W, Cohn PF. Clinical profile of restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 1980 Jun; 61(6): 1206-2.
12. Hare JM. The dilated, restrictive and infiltrative cardiomyopathies. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. *Braunwalds Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011: chap 68.
13. Ammash NM, Seward JB, Bailey KR, et al. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101: 2490-6.
14. Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA. Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol* 1984; 54: 778-82.
15. Thomas L, Levett K, Boyd A, Leung Dy, Shhiller NB, Ross DL. Changes in regional left atrial function with aging: evaluation by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr* 2003 Jun; 4(2): 92-100.
16. Klein A, Cohen G, Pietronungo J et al. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy by Doppler transesophageal echocardiographic measurements of respiratory variation in pulmonary venous flow. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1935-1943.
17. Cohn JN, Johnson G. Heart failure with normal ejection fraction. The V-HeFT Study. *Circulation* 1990; 81: III-48-III-53.
18. Schirmer H, Lunde P. et al. Mitral flow derived Doppler indices of left ventricular diastolic function in a general population: The TRIMS study. *Eur Heart J*. 2000; 21(16). Pp. 1376-86.
19. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hessom. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res*.2000 Mar; 45(4): 813-25.
20. Gewillig M, Mertens L, Moerman P, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in childhood. A diastolic disorder characterized by delayed relaxation. *Eur Heart J*. 1996; 17: 1413-1420.
21. Hancock EW. Differential diagnosis of restrictive cardiomyopathy and constrictive pericarditis. *Heart*. 2001; 86: 343-349.
22. Cetta F, O'Leary PW, Seward JB, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in childhood: diagnostic features and clinical course. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 634-640.
23. Peddy SB, Vricella LA, Crosson JE, et al. Infantile restrictive cardiomyopathy resulting from a mutation in the cardiac troponin T gene. *Pediatrics* 2006; 117: 1830-1833.
24. Greenberg B., Chatterjee K., Parmley WW., Werner JA., Holly AN.: The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output. *Am Heart J* 98 1979; 742-751.
25. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ., Bailey KR., Seward JB.: Left atrial volume as a morphophysiological expression on left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Card* 90 2002; 1284-1289.
26. Bilal Bin Abdullah, Mehboob. M. Kalburgi, Sahana Shetty Case Report. *Al Ameen J Med Sci*(2011); 4(2): 204-207.
27. Hatle LK, Appleton CP, Popp RL. Differentiation of constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy by Doppler echocardiography. *Circulation*. 1989; 79: 357-370.
28. Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC. et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1665 older men and women. *Mayo Clin Proc* 2001 May; 76(5): 467-75.
29. Falk RH, Lee VW, Cohen AS. Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis: correlation with echocardiographic abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 107-13.
30. Mazzareno Galie, Marius M. Hoepfer, Mare Humbert et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and European Respiratory Society (ERC), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT); *European Heart Journal* 2009; 30: 2493-2537.
31. Multak D, Lessick J, Reisner SA, Aronson D, Dabbah S, Agmon Y. Echocardiography - based spectrum of severe tricuspid regurgitation: the frequency of apparently idiopathic tricuspid regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 2007 Apr; 20(4): 405-8.
32. Richards AM. The natriuretic peptides in heart failure. *Basic Res Cardiol*. 2004; 99:94-100.
33. Januzzi J. L., Camargo C.A., Anwaruddin S., Baggish A. L., Chen A.A. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95:948-954.
34. LK Hatle, CP Appleton and RL Popp. Differentiation of constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy by Doppler echocardiography. *Circulation*. 1989; 79:357-370.
35. Rapezzi C, Ortolani P, Binetti G, Picchio FM, Magnani B. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in the young: report of two cases. *International Journal of Cardiology* 1990; 29(2): 121-126.

DIJASTOLNA SRČANA SLABOST U RESTRIKTIVNOJ MIOKARDNOJ PATOLOGIJI

Lazić S.¹, Stolić R.¹, Lazić B.², Marcetić Z.¹, Šipić M.¹¹ Medicinski Fakultet Priština, Interna klinika, Srbija² Medicinski Fakultet Priština, Hirurška klinika, Srbija

SAŽETAK

U radu je prikazana žena starosti 86 godina kojoj je ehodoplerkardiografskim pregledom postavljena dijagnoza restriktivne kardiomiopatije i dijastolne srčane slabosti zbog prezentovane enormne biatrijalne dilatacije, nedilatirajućih i nehipertrofičnih komora i normalne sistolne funkcije. Zbog starosnog doba nije realizovana endomiokardna biopsija, a prioritetni terapijski cilj je usmeren ka smanjenju Nyha funkcionalne klase.

Ključne reči: restriktivna kardiomiopatija, dijastolna srčana slabost, ehodoplerkardiografija.

SOCIODEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF PERSONS TREATED FOR MIXED ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDER ON THE TERRITORY OF NOVI PAZAR

AUTHORS

Kajkuš A.¹, Nenadović M.^{2,3}, Živković N.³, Janković Z.³, Grbić I.^{2,3}, Đokić-Pješčić K.^{2,3}

¹ General hospital, Novi Pazar

² Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

³ Clinic for psychiatric illnesses "Dr Laza Lazarević", Beograd

SUMMARY

Mixed anxiety-depressive disorders are the most common psychiatric disorders in ambulatory practice and, by recent data, they make up 50% of psychiatric diagnoses in primary health care. This diagnosis is used for such neurotic disorders where both the symptoms of anxiety and depression are present at the same time, and neither one is dominant. Goal of this research is to show demographic characteristics of mixed anxiety-depressive disorder in Novi Pazar during 2012. The research encompassed 489 patients with the diagnosis of mixed anxiety-depressive disorder, from a total of 9746 ambulatory patients treated in the general hospital Novi Pazar during 2012. The data have been statistically measured, and the variables were gender (male and female), age (by age categories) and work status (employed, unemployed and retired). For testing the differences between the test subjects for categorical variables χ^2 was used. Results of this research show that the incidence of mixed anxiety-depressive disorder is higher amongst women, in the ratio 2:1. The biggest number of patients is in the age category 51-60 years old. Higher percentage of patients is unemployed (39.3%), compared to employed (22.3%), and unemployed men are about 5 times more likely to develop the disorder than employed men. Data gathered in the territory of Novi Pazar don't deviate from the data gathered in other studies around the world. Increase of incidence of this disorder in the world, and so with us, is a result of multiple causes: world economic crisis, natural disasters, wars, etc. Research shows that the mixed anxiety-depressive disorder is most common in the sixth decade of life, much more common amongst unemployed, and two times as common amongst women.

Keywords: Anxiety disorder, symptoms of depression, lower employment rate, tension and irritation.

INTRODUCTION

Mixed anxiety-depressive disorders are most common psychiatric disorders in primary health care and, by the most recent data, they make up 50% of psychiatric diagnoses. Prevalence of depressive and anxiety disorders in general public is 6-5%, with a growing tendency[1]. By definition, mixed anxiety-depressive disorder has both the symptoms of anxiety and depression which aren't intense enough to fulfill the criteria for isolated diagnosis of anxiety or depressive disorders, and the symptoms aren't clearly predominant and characteristic to justify a single isolated diagnosis[2]. By the criteria of DSM-IV, diagnosis of mixed anxiety-depressive disorder is used when there is a dysphoric mood that lasts for at least a month: difficulties in concentration, sleeping disorder, loss of energy, anxiety, tearfulness, over caution, expectations of the worst, pessimism and hopelessness. Next condition is that the symptoms are interfering with patients functioning in various domains, and that no criteria are being fulfilled for other mood disorders or anxiety disorder and that they aren't a con-

sequence of psychoactive substances or an organic illness [3].

Patients with mixed anxiety-depressive disorder are showing a distinct heterogeneity in clinic presentation, considering the varying combinations of anxiety and depression [4]. Representations of the symptoms are sub-syndromal in relation to depression and in relation to a state of fear. There are somatic symptoms as well, which can explain the observations of these patients usually turning to general medical doctors rather than to psychiatrists.

It's commonly hard to differentiate symptoms of anxiety and symptoms of depression, considering that most of the symptoms are characteristic for both of the states. With patients that have the diagnosis of mixed anxiety-depressive disorder both the symptoms of depression and the symptoms of anxiety can be observed at the same time, but in a different relations[5]. Intensity and prevalence of hardships (tension, anxiety, irritations, disinterest, hypersensitivity, sleeping disorder, mood loss, ideas of being sinful, feeling of guilt, self depreciation, tearfulness and pessimism) are varying with time[4,6]. Mixed anxiety-depressive disorders, apart

from being common, are noticeably impairing the patients both socially and professionally. Also, the quality of life of the patients is greatly reduced. Anxiety in a combination with the symptoms of depression is prolonging episodes of the illness. Remissions are shorter, of lower quality and incomplete, and receives are longer and more often [7]. Relation between anxiety and depression is not fully explained. Opinions differ on whether the anxiety leads to depression, is a risk factor for depression, or if it's the case of two disorders with similar risk factors and vulnerabilities [2]. Mixed anxiety-depressive disorder is the most common form of neurotic reaction to common problems of every day life, and sometimes is a prelude to a mental illness. Symptoms are usually appearing acutely and are preceded by stressful events..

THE AIM

Goal of this research is to show the sociodemographic characteristics of patients with mixed anxiety-depressive disorder in Novi Pazar for period January - December 2012.

MATERIAL AND METHODS

Research conducted in the period January - December 2012. encompassed 489 patients that were treated ambulatory, and that had been diagnosed with mixed anxiety-depressive disorder (F41.2). A standard psychiatric interview was conducted with each patient in order to set the diagnosis and suggest a treatment.

Researched sociodemographic characteristics were gender (male and female), age (by age categories) and working status (employed, unemployed and retired). Data were first analyzed descriptively (simple distribution) according to gender, age and working status of the patients. For testing the differences between the participants for categorical variables we used χ^2 -test of exact probability of zeroth hypothesis; p-values below 0.05 were taken as statistically relevant.

Incidence of the disorder was determined, meaning the number of newly diagnosed in 2012. in Novi Pazar. According to census from 2011, Novi Pazar has a total of 100,410 citizens, 49,984 male and 50,426 female [8].

RESULTS

In the period January - December 2012. in Novi Pazar ambulatory were treated 9746 patients (first and control examinations) with one of the psychiatric diagnoses. With 489 patients mixed anxiety-depressive disorder was diagnosed. Of 489 patients, 296 (60.5%) were women, and 193 (39.5%) were men (graph 1). The youngest patient had 20, and the oldest 89 years; the biggest number of patients were in the age category of 51-60 years (108 or 22.2% - and graph 2).

According to working status, the number of unemployed patients was 192 or 39.3%, number of employed - 109 or 22.3%, and number of retirees - 188 or 38.4% (2).

Total incidence of the disorder is 4.9% per 1000 citizens per year. Incidence for men is 3.2% per 1000 men, and incidence for women - 6.5% per 1000 women. Inci-

dence of mixed anxiety-depressive disorder is bigger amongst women than amongst men.

There were 301 work capable patients (employed and unemployed). From those, 190 patients (63.1%) were unemployed, and 111 (36.9%) were employed. Observed by gender, according to employment, there is a significant statistical difference between the groups. In the group of employed 86.5% are women and 13.5% are men. A high significance of divergence $p < 0.001$ was confirmed. Generally speaking, women who aren't employed are not under higher risk of getting ill than employed ones, but in the group of ill men unemployed make up almost 6 times more than the employed ones (tab. 1).

Chart 1. Distribution of patients by age categories

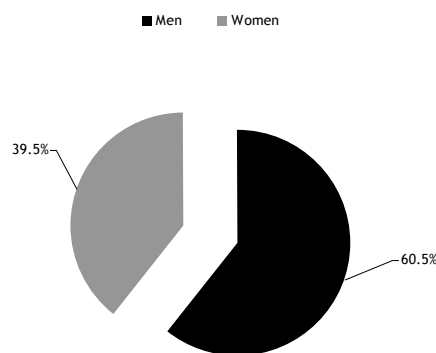
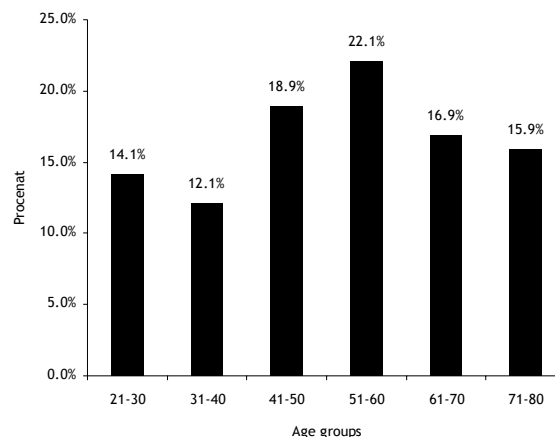


Chart 2. Distribution of patients by age categories (%)



Amongst the patients were 188 (38.4%) retirees. In the group of retirees were equally represented both men and women. In the group of ill men, retirees were making up 48.2% of all the patients. In the group of women, retired ones were making up 32.1% of all the patients. The group of work capable patients with the diagnosis of mixed anxiety-depressive disorder (F41.2) makes up 61.5% of all the patients, while the group of retirees makes up 38.5% of the participants. Statistically high significance between these two groups was confirmed $p < 0.001$ (tab. 2).

Representation of the participants by age groups was the highest in the group of 51-60 years old, and makes up 22.1% of all the patients, and the lowest was in the group of 31-40 years, and makes up 12.1% (tab. 3).

Table 1. Distribution of patients by work status

POL	EMPLOYEES	UNEMPLOYED	PENSIONERS	ALL
Women	96 (32.4%)	105 (35.5%)	95 (32.1%)	296 (60.5%)
Men	15 (7.7%)	85 (44.1%)	93 (48.2%)	193 (39.5%)
All	111 (22.7%)	190 (38.9%)	188 (38.4%)	489 (100.0%)

Table 2. Distribution of work capable and retired patients

Pol	Employment Status				ALL
	WORKING AGE		PENSIONERS		
	n	%	n	%	
Women	201	67.9	95	32.1	296
Men	100	51.8	93	48.2	193
All	301	61.5	188	38.5	489

$\chi^2 = 43.4; df 0 1; p < 0.001$

Table 3. Distribution of mixed anxiety and depression disorder amongst work capable and retired patient

Age groups	Number	%
21-30	69	14.1
31-40	59	12.1
41-50	92	18.8
51-60	108	22.1
61-70	83	17.0
71-80	78	15.9
All	489	100.0

DISCUSSION

Mixed anxiety-depressive disorder around the world is a significant medical problem, for the patient as well as their family, community and health care system [9]. Sociodemographic factors are a considerable element in the explanation of the variations of the prevalence of this disorder. According to research of other researchers, prevalence of this disorder varies from 2.8% to 10.3%, depending on demographic data: age and gender. Depression viewed on a yearly level is most common at the age group of 20-24 years, both amongst men and women, and then it slowly gets lower with years (it is lowest amongst participants over 75 years) [10,11], and in our research it's lowest in the group of 31-40 years, and then in the group of 71-80 years.

Number of women with diagnosed mixed anxiety-depressive disorder in our research is significantly higher compared to men, which is in accordance with data of other researchers [12]. Total incidence of the disorder in our research is 4.9% per 1000 citizens per year. Incidence for men is 3.2% per 1000 men, and incidence for women is 6.5% per 1000 women. Two times higher incidence of mixed anxiety-depressive disorder amongst women can be explained with culturological and sociological reasons of the researched territory. Women in this territory are more often asking for psychiatric aid than men, and are more willing to reveal their mental problems, while men are showing some resistance to show them viewing a disorder as a sign of weakness.

Our research shows that the biggest number of patients with mixed anxiety-depressive disorder is in the age group of 51-60 years, when general physical and working capabilities begin to drop, and the focus of life is changing, when more attention is given to the elements of disturbed psycho-physical health. Similar data were found by other researchers [13,14].

Representation of ill persons in our research is higher amongst unemployed than amongst employed.

Viewing from the perspective of egistical problems with which the group of unemployed is being confronted with, manifestation of mixed anxiety-depressive symptomatology can be largely founded on their economic status. It has been shown that employed women are not under a higher risk of illness than unemployed ones, but statistically significant difference can be seen amongst the male participants: unemployed men are about five times more likely to become ill than employed ones. Traditionally, man in the territory the research was conducted on has a duty to provide material security of the family, which can be the cause of more often expressed anxiety and depression amongst unemployed. Retired men get ill 6 times more often than employed men, which can be seen as a consequence of their significantly reduced financial and status power in the context of sub cultural milieu.

Data gathered by this research on the territory of Novi Pazar are consistent with data of studies from around the world. Tendency of growth of this disorder in the world is not stopping [15] and is a consequence of multiple reasons: world economic crisis, natural disasters, wars, lack of social adaptability, as well as other factors that make life stressful and burden it with uncertainty.

CONCLUSION

- Total incidence of mixed anxiety-depressive disorder is 4.9 per 1000 citizens per year in Novi Pazar.
- Women are getting ill twice as often as men.
- Unemployed are suffering from mixed anxiety-depressive disorder significantly more often than employed.
- Mixed anxiety-depressive disorder most often occurs in the age group of 51-60 years, and least often in the age group of 21-30 years.

REFERENCES

1. Jašović Gašić Miroslava, Lečić Toševski Dušica et al.: Psihijatrija: udžbenik za studente medicine, Medicinski fakultet Univerziteta, Centar za izdavačku, bibliotečku i informacionu delatnost CIBID, Beograd 2007.
2. Nenadovic M. Milutin: Propedeutika psihijatrije, psihijatrijske dijagnostike i terapije; Bigraf Beograd, 2004.
3. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV); Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
4. Sadock J. B, Sadock A. V, Ruiz P.: Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry Williams & Wilkins, Baltimore, 2009
5. Das-Munshi J, Goldberg D, Bebbington PE, Bhugra DK, Brugha TS, Dewey ME, Jenkins R, Stewart R, Prince M. Public health significance of mixed-anxiety and depression: beyond current classification. *Br J Psychiatry*. 2008; 192 (3): 171-177.
6. Cvetković-Bošnjak M., Soldatović-Stajić B., Lisulov-Ratomir M., Nedić A. J.: Anksiozno-depresivni poremećaji i depresivni poremećaji - klinička slika i prognoza. *Aktuelnosti iz neurologije, psihijatrije i graničnih područja*, 2004; 12 (3-4): 36-39.
7. Farnam A., Farhang S., Bakhshipour A., Niknam E.: The five factor model of personality in mixed anxiety-depressive disorder and effect on therapeutic response. *Asian j Psychiatr*. 2011; 4: 255-257.
8. Republički zavod za statistiku Srbije, Statistički godišnjak 2012. god.
9. Skapinakis P., Bellos S., Koupidis S., Grammatikopoulos I., Theodorakis P. N., Mavreas V.: Prevalence and sociodemographic associations of common mental disorders in a nationally representative sample of the general population in Greece. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 163.
10. Means-Christensen A. J., Sherbourne C. D., Roy-Byrne P. P., Schulman M. C., Wu J., Dugdale D. C., Lessler D., Stein M. B.: In search of mixed anxiety-depressive disorder: a primary care study. *Depress Anxiety*. 2006; 23 (4): 183-189.
11. Ali B. S., Rahbar M. H., Gui T. A., Samad L., Naeem S.: Prevalence of and Factors associated with Anxiety and Depression among Women in a lower middle class semi-urban community of Karachi, Pakistan; *Journal Of Pakistan Medical Association (JPMA)* 2002; 52: 513.
12. Balesrtieri M., Isola M., Quartaroli M., Roncolato M., Bellantuono C.: Assessing mixed anxiety-depressive disorder. A national primary care survey. *Psychiatry Res*. 2010; 176: 197-201.
13. Spijker J., Batelaan N., De Graaf R., Cuijpers P.: Who is MADD. Mixed anxiety depressive disorder in the general population. *J Affect Disord*. 2010; 121 (1-2): 180-183.
14. Weisberg R. B., Maki K. M., Culpepper L., Keller M. B.: Is anyone really M.A.D.? The occurrence and course of mixed-anxiety depressive disorder in a sample of primary care patients. *J Nerv Ment Dis*. 2005; 193 (4): 223-230.
15. Akhtar-Danesh N., Landeen J.: Relation between depression and sociodemographic factors; *International Journal of Menatl Health System* 2007; 1: 4.

SRPSKI

SOCIODEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE OSOBA LEČENIH SA DIJAGNOZOM MEŠOVITI ANKSIOZNO-DEPRESIVNI POREMEĆAJ NA TERITORIJI NOVOG PAZARA

Kajkuš A.¹, Nenadović M.^{2,3}, Živković N.³, Janković Z.³, Grbić I.^{2,3}, Đokić-Pješčić K.^{2,3}

¹ Opšta bolnica, Novi Pazar

² Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

³ Klinika za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“, Beograd

SUMMARY

Mešoviti anksiozno-depresivni poremećaji su najčešći psihijatrijski poremećaji u ambulantnoj praksi i, prema no-vijim podacima, obuhvataju 50% psihijatrijskih dijagnoza u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Ova dijagnoza se postavlja kod takvih neurotičnih poremećaja u kojima istovremeno postoje simptomi anksioznosti i depresije, a ni jedni ni drugi ne dominiraju. Cilj ovog istraživanja je da se prikažu sociodemografske karakteristike mešovitog anksiozno-depresivnog poremećaja u Novom Pazaru tokom 2012. godine. Istraživanjem je obuhvaćeno 489 pacijenata sa dijagnozom mešoviti anksiozno-depresivni poremećaj, od ukupno ambulantno 9746 pacijenata lečenih u opštoj bolnici Novi Pazar tokom 2012. godine. Statistički su obrađeni podaci, a varijable su bile pol (muški i ženski), godine starosti (po dobnim grupama) i radni status (zaposlen, nezaposlen i penzioner). Za testiranje razlike između ispitanika za kategoričke varijable korišćen je χ^2 . Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je incidenca mešovitog anksiozno-depresivnog poremećaja veća kod žena, i to u razmeri 2:1. Najveći broj pacijenata pripada dobnjoj grupi 51-60 godina. Veći procenat obolelih je nezaposlen (39,3%), u poređenju sa zaposlenima (22,3%), a nezaposleni muškarci obolevaju oko pet puta češće od zaposlenih. Podaci dobijeni na prostoru Novog Pazara ne odstupaju od podataka dobijenih u studijama širom sveta. Rast incidence ovog poremećaja u svetu, pa i kod nas, posledica je više razloga: svetska ekonomska kriza, pri-roodne katastrofe, ratovi, itd. Istraživanjem je utvrđeno da je mešoviti anksiozno-depresivni poremećaj najzastupljeniji u šestoj deceniji života, i to češće kod nezaposlenih, a dva puta češće kod žena.

Ključne reči: Anksiozni poremećaj, simptomi depresije, sniženje zaposlenja, napetost i razdražljivost

ANXIETY DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN GROUP HOMES IN THE SOCIAL WELFARE SYSTEM

AUTHORS

Damjanović M.¹, Nenadović M.^{1,2}, Kuzmanović A.¹, Živković Ž.¹, Nenadović N.³, Grbić I.^{1,2}

¹ Clinic for psychiatric illnesses „Dr Laza Lazarević“, Beograd

² Medical faculty of University in Priština, Kosovska Mitrovica

³ Psychiatric clinic „Military Medical Academy“, Beograd

SUMMARY

Children and adolescents that are in the social welfare system, particularly children in group homes, represent a vulnerable population with a tendency for mental disorders. Goal of this work is to assess anxiety disorders of children and adolescents in group homes in the social welfare system. Study encompassed 229 children of ages between 8 and 18 - 111 children from group homes and 118 from general population. For assessment, discovery and search of anxiety and anxiety disorders, SCARED test was used. For data processing, descriptive statistical methods were used, as well as Pearson's χ^2 -test and multivariable regression analysis. Gathered data were statistically processed, and the results show that for 41.4% of children and adolescents in group homes significant anxiety symptoms were present. Children and adolescents in group homes, compared with the control group, had a bigger prevalence of anxiety symptoms. Multivariable regression analysis showed that children from group homes have 4 to 8 times higher risk of developing an anxiety symptom when compared to adolescents in group homes. Prevalence of mental disorders in the form of anxiety symptoms is high amongst children and adolescents in group homes of social welfare system of Republic of Serbia when compared to children and adolescents in general population.

Keywords: foster family, anxiety, mental health.

INTRODUCTION

Children and adolescents in social welfare system present a vulnerable population with tendencies towards mental disorders[1,2]. Numerous studies show that over 50% of children and adolescents in social welfare system exhibit certain psychopathology, while the prevalence of mental disorders in this population is over 70%[3,4,5]. Particularly vulnerable population in social welfare system are children and adolescents in group homes. With these children and adolescents psychopathological contents and mental disorders are very common and are more like a rule, rather than an exception. Most commonly recorded are externalizing problems like attention disorders, delinquency and social problems, and, somewhat less often, internalizing problems like anxiety and depression[6,7]. Of the rest of specific disorders there are alcohol abuse and other psychoactive substances, as well as suicide attempts[4,8].

Psychic life of adolescents is very suitable for undesired influences, meaning it is susceptible to disorders[9]. Mental health of children and adolescents, as a vulnerable population, until now was rarely researched in Serbia[9]. Relevant data about mental health and prevalence of specific problems are missing, and there is no systematic approach to prevention of mental health problems in children and adolescents in social welfare system.

THE AIM

Goal is to determine the representation of anxiety and anxiety disorders in children and adolescents in group homes in social welfare system compared to children and adolescents in general population.

MATERIAL AND METHODS

This research encompasses 229 children and adolescents that live in group homes, as well as children and adolescents from general population ages between 8 and 18. Approval was given by the Ethic committee of Medical college of Belgrade University, as well as consent from those in charge of the centers that were included in this research. Criteria for disregarding children and adolescents are existence of a diagnosed mental disorder and functional illiteracy. Two groups of examinees were formed: group Home and Control group. Group Home was made of 111 participants from group homes, and Control group was made of 118 participants from general population. Research was conducted in three regional centers: Beograd, Niš and Kruševac. Children and adolescents were thoroughly informed of the goals of the study. Consent for participation in the research was given by guardians of the examined

Appendix 1. Median value; standard deviation (M, SD) with 95% trust interval (95% IP) for questionnaires (RCG - Dom, CG - Control group)

Scales	Groups	M	SD	95% CI	F*
Generalized anxiety	RCG, N = 111	7,5	3,63	6,82-8,19	16,94"
	CG, N = 118	5,04	3,75	4,56-5,52	(0,000)
Separation anxiety	RCG, N = 111	0,61	0,75	0,47-0,75	39,64"
	CG, N = 118	3,05	2,67	2,71- 3,39	(0,000)
Social anxiety	RCG, N = 111	5,59	3,37	4,96-6,23	7,78"
	CG, N = 118	4,21	2,89	3,84-4,58	(0,000)
Avoiding school	RCG, N = 111	2,06	1,67	1,75-2,38	20,09"
	CG, N = 118	1,07	1,31	0,9-1,24	(0,000)
Somatic panic disorder	RCG, N = 111	7,45	5,79	6,36-8,54	21,66"
	CG, N = 118	4,24	3,73	3,76-,72	(0,000)
All SCARED	RCG, N = 111	23,22	12,17	20,93 -25,51	9,05"
	CG, N = 118	17,61	11,12	16,18 -19,03	(0,000)

ANOVA adjusted for year
 "Bonferroni: RCG vs. CG, P < 0.000;
 "'Bonferroni: RCG vs CG, P < 0.000;
 ""Bonferroni: RCG vs CG, P < 0.000;

Table 1. General demographic characteristics of groups

Sex	Dom (N=111)	Control group (N = 118)
Men	61 54,9%	47 39,9%
Women	50 45,1%	71 60,1%

Table 2. Percentage of anxiety and depression syndromes compared to borderline values of SCARED questionnaire (Dom, Control group)

Symptoms	Dom (n = 111)	Control group (n = 118)	Pearson x2 (P)
Anxiety	41,4	23,6	11,57 (0,003)
Somatic panic disorder	48,6	24,1	25,01 (0,000)
Generalized anxiety	36,0	20,3	10,15 (0,006)
Separation anxiety	/	22,4	1,45 (0,14)
Social anxiety	33,3	13,5	19,12 (0,000)
Avoiding school	35,1	13,5	26,85 (0,000)

Table 3. Multivariable regression analysis (Odd-ratio with P-values), occurrence probability of mental problems by age and gender

Analasys	Anxiety	
Children Vs. adolescents	Dom	4,18 (0,003)
	Control group	0,79 (0,44)
Boys Vs. girls	Dom	1,11 (0,78)
	Control group	0,85 (0,6)

children in group homes, and from parents of children in general population.

To assess the degree of anxiety, discovery and search of types of anxiety disorders in children and adolescents we used SCARED (Self-reporting for Children Anxiety RElated Disorders)[10] questionnaire. SCARED consists of 41 questions, with answers scaled with 0-1-2 („incorrect“, „partially correct“and „correct“). Questions were grouped into scales: Genral anxiety (8 questions), Separational anxiety (8 questions), Social anxiety (7 questions), School avoidance (4 questions) and Panic-somatic disorder (13 questions). Sum of all the questions presents the total SCARED score (possible range 0-123). Borderline values of the scores are: General anxiety > 9, Separational anxiety > 5, Social anxiety > 8, School avoidance > 3, Panic-somatic disorder > 7 and total SCARED > 25. Internal consistency was 0.9

for the total score, while the value of subscales was 0.7-0.86.

Gathered data were processed by descriptive statistical methods, while ANOVA (Analysis Of Variance) was used to compare the differences in scores of the questionnaires between groups. Pearson's x2test was used to test the differences in borderline scores of the questionnaire to assess the mental health between groups (dichotomy of characteristics). Mental disorders in researched groups were analyzed by multivariable regression analysis.

RESULTS

Sample encompassed 229 participants, children and adolescents ages 8-18. Group Home consisted of 111 participants, while control group consisted of 118

participants (table 1). Average age of participants in group Home was 14.43 years ($SD=2,57$), and in group Control it was 12.76 ($SD=2,17$).

According to scores in scales of SCARED questionnaire, 41.4% of all the children and adolescents in group Home had considerable anxiety symptoms. Of all the children and adolescents in group Control 23.6% had anxiety symptoms. In both groups the most prominent anxiety symptoms were generalized anxiety and panic-somatic disorder. For all the items of SCARED questionnaire, except for separational anxiety, values were higher in the group Home than in the group Control. Also, total SCARED score was higher in the group Home than in the group Control: 23.22 vs 17.61. Compared to children and adolescents in general population, children and adolescents in group homes have more often, almost two times, exhibited problems in the form of anxiety symptoms (appendix 1).

Multivariable regression analysis was used for borderline values of SCARED questionnaire of the researched and control group. In children and adolescents from group Home (researched group) there is significantly higher probability for some of the anxiety disorders to develop compared to children and adolescents in group Control (table 3). In children from group homes compared with adolescents in group homes the probability of manifestation of anxiety symptoms is almost four times higher. This type of findings doesn't exist for children and adolescents in general population where children aren't with higher risk for anxiety than adolescents (table 3). In both groups there wasn't any higher risk for the manifestation of anxiety symptoms dependant of gender.

DISCUSSION

Results of our research show that with children and adolescents in group homes included in this study symptoms of anxiety are more frequent than with children and adolescents in general population.

Considerable symptoms of anxiety were exhibited by 41.1% of children and adolescents in group homes. Participants from group homes were most often exhibiting panic-somatic disorder - 48.6%, and the most intense were the symptoms of generalized anxiety. With children and adolescents in group homes anxiety symptoms were considerably more represented than with children and adolescents in general population. Results of several studies show that 8.6-11% of children exhibits

symptoms of clinical depression[8], and 14-56% exhibit emotional problems[3,6,11].

Epidemiological studies of numerous authors show that with children and adolescents that are in the social welfare system prevalence of anxiety disorders is 4-26%[12,13,14]. Higher appearance of anxiety in girls (29.7%) than in boys (23.1%) asserts itself. This gender difference in prevalence of anxiety was not established in our research. As the most common anxiety disorders other researchers cite specific phobias (15.8%), generalized anxiety (10.7%) and separational anxiety (5.8%)[15]. They consider the most crucial factor for anxiety to develop in children and adolescents to be: life in foster families, life in group homes and growing up without parents[10]. Results of our research show that with children and adolescents in group homes in the social welfare system of Republic of Serbia anxiety symptoms are more prevalent than is shown in the results of research of foreign authors. Question arises what are the reasons for these results. Are these societal specifics tied to economic crisis and hard material position of our society as a whole, or some specifics with group homes in our country?

Advantages of this study are these: this is one of the rare studies that assessed mental problems and anxiety disorders of children and adolescents in the social welfare system of Republic of Serbia, on the representative sample; questionnaire that was used in this study is psychometrically sound, valid and sensitive; general population was used as control group. Disadvantages of this study are these: use of a questionnaire built on self evaluation and unstructured psychiatric interview for the assessment of mental health can be a limiting factor. The research is a study of sample, so it is limited on its own because we weren't able to analyze the changes in mental states during a given time period.

CONCLUSION

- Study has shown that with children and adolescents in group homes in social welfare system of the Republic of Serbia anxiety disorders are prominent.

- With children and adolescents in group homes in social welfare system, mental problems in the form of social anxiety are much more frequent than with children and adolescents in general population.

REFERENCES

1. Burns BJ, Phillips SD, Wagner HR, Barth RP, Kolko DJ, Campbell Y, Landsverk J. Mental health need and access to mental health services by youths involved with child welfare: A national survey. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2004; 43: 960-970.
2. Leslie LK., Gordon JN, Lambros K, Premji K, Peoples J, Gist K. Addressing the developmental and mental health needs of young children in foster care. *Developmental and Behavioral Sciences* 2005; 26: 140-151.
3. Mount J, Lister A, Bennun I. Identifying the mental health needs of looked after young people. *Clinical Child Psychology and Psychiatry* 2004, 9: 363-382.
4. Sawyer MG, Carbone JA, Searle AK, Robinson P. The mental health and well-being of children and adolescents in home-based foster care. *Medical Journal of Australia* 2007, 186: 181-184.
5. Abbo C, Kinyanda E, Kizza RB, Levin J, Ndyabangi S, Stein DJ. Prevalence, comorbidity and predictors of anxiety disorders in children and adolescents in rural north-eastern Uganda. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2013; 7(1): 21.

6. Egelund T, Lausten M. Prevalence of mental health problems among children placed in out-of-home care in Denmark. *Child and Family Social Work* 2009; 14: 156-165.
7. Janssens A, Deboutte. Psychopathology among children and adolescents in child welfare: a comparison across different types of placement in Flanders, Belgium. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2010; 64: 353-359.
8. Keller TE, Salazar AM, Courtney ME. Prevalence and timing of diagnosable mental health, alcohol, and substance use problems among older adolescents in the child welfare system. *Children and Youth Services Review* 2010; 32: 626-634.
9. Nenadović M, Milutin: Psihologija razvojnog doba i starenja. TONPLUS, Beograd 2010
10. Birmaher B, Brent DA, Chiappetta L, Bridge J, Monga S, Baugher M. Psychometric properties of the Screen For Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): a replication study. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1999; 38: 1230-1236.
11. Drahotka A, Sterling L, Hwang WC, Wood JJ. Daily living skills in school-age children with and without anxiety disorders. *Br J Clin Psychol.* 2013; 52 (1): 107-112.
12. Blower A, Addo A, Hodgson J, Lamington L, Towlson. K. Mental health of 'looked after' children: a needs assessment. *Clinical Child Psychology and Psychiatry* 2004; 9: 117-129.
13. McMillen JC, Zima BT, Scott LD, Auslander WF, Munson MR, Ollie M.T, et al. Prevalence of psychiatric disorders among older youths in the foster care system. *Journal of Academia of Child and Adolescent Psychiatry* 2005; 44(1): 88-95.
14. Leyfer O, Gallo KP, Cooper-Vince C, Pincus DB. Patterns and predictors of comorbidity of DSM-IV anxiety disorders in a clinical sample of children and adolescents. *J Anxiety Disord.* 2013; 3: 306-311.
15. Delghani F, Amiri S, Molavi H, Neshat-Doost. Psychometric properties of the Persian version of the screen for child anxiety-related emotional disorders (SCARED). *J Anxiety Disord.* 2013;27 (5): 469-474. 2007.

SRPSKI

ANKSIOZNI POREMEĆAJI DECE I ADOLESCENATA U DOMSKOM SMEŠTAJU SISTEMA SOCIJALNE ZAŠTITE

Damjanović M.¹, Nenadović M.^{1,2}, Kuzmanović A.¹, Živković Ž.¹, Nenadović N.³, Grbić I.^{1,2}

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

² Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica

³ Klinika za psihijatriju „Vojnomedicinska akademija“, Beograd

SAŽETAK

Deca i adolescenti koji su u sistemu socijalne zaštite, naročito deca u domskom smeštaju, predstavljaju vulnerabilnu populaciju sklonu mentalnim poremećajima. Zadatak ovog rada je da se procene anksiozni poremećaji dece i adolescenata u domskom smeštaju u okviru sistema socijalne zaštite. Studijom je obuhvaćeno 229 dece uzrasta od 8 do 18 godina - 111 dece iz domskog smeštaja i 118 iz opšte populacije. Za procenu, otkrivanje i pretragu anksioznosti i anksioznih poremećaja primenjen je SCARED upitnik. Za obradu podataka korišćeni su deskriptivni statistički metod, Pirsonov χ^2 -test i multivarijabilna regresiona analiza. Dobijeni podaci su statistički obrađeni, a rezultati pokazuju da su kod 41,4% dece i adolescenata iz domskog smeštaja postojali značajni anksiozni simptomi. Deca i adolescenti iz domskog smeštaja, u odnosu na kontrolnu grupu, imali su mnogo višu prevalenciju anksioznih simptoma. Multivarijabilna regresiona analiza je pokazala da deca iz domskog smeštaja imaju od 4 do 8 puta veći rizik da razviju neki od anksioznih simptoma u odnosu na adolescente u domskom smeštaju. Prevalencija mentalnih poremećaja u vidu anksioznih simptoma je visoka kod dece i adolescenata koji su u domskom smeštaju sistema socijalne zaštite Republike Srbije u odnosu na decu i adolescente u opštoj populaciji.

Ključne reči: hraniteljska porodica, anksioznost, mentalno zdravlje.

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 *British English*. 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>

KORICE: „BOJ NA KOSOVU“ - ADAM STEFANOVIĆ

