

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 4  
YEAR 2013

YU ISSN  
0350-8773  
UDC 61





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

# PRAXIS MEDICA

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

**GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR IN CHIEF**

Prof. dr Radoslav Katanić

**ZAMENIK GLAVNOG UREDNIKA / DEPUTY EDITOR**

Doc. dr Bojana Kisić

**SEKRETARI / EDITORIAL SECRETARY**

Ass. dr Boban Biševac

Dr Raša Mladenović

**UREĐIVAČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD**

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

**DIZAJN I TEHNIČKI UREDNIK / DESIGN AND TECHNICAL EDITOR**

Dr Raša Mladenović

**LEKTOR ZA ENGLESKI JEZIK / LECTOR FOR ENGLISH**

Larisa Vujnović

**IZDAJU / EDITED BY**

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

**GODIŠNJA PRETPLATA / SUBSCRIPTION**

Za inostranstvo 50 €

Za ustanove 5000 RSD

Za fizička lica 2000 RSD

**ČASOPIS IZLAZI ČETIRI PUTA GODIŠNJE, TIRAŽ: 500**

**ŽIRO RAČUN**

41900-603-1-2799 sa naznakom:

Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica, pretplata za časopis.



## SRPSKI

### ORIGINALNI RADOVI

EFEKAT AKUTNE INTOKSIKACIJE ORGANOFOSFORNIM JEDINJENJIMA NA RENALNU FUNKCIJU DECE / Drmončić Putica J., Putica L. ....	1-5
PRIMENA KVANTITATIVNIH SPIROMETRIJSKIH KRITERIJUMA KOD SUMNJE NA OPSTRUKCIJU GORNJIH DISAJNIH PUTEVA NAKON VIZUELNE ANALIZE PROTOK VOLUMEN KRIVULJE / Mitić R. N., Popović Lj. ....	7-14

### STRUČNI RADOVI

UTICAJ PRENATALNE PRIMENE KORTIKOSTEROIDA NA TELESNU MASU, TELESNU DUŽINU I OBIM GLAVE KOD NOVOROĐENE DECE / Ristić R., Odalović D., Antonović O., Bukumirić Z. ....	15-20
ANALIZA ELEKTROKARDIOGRAMAU RANOJ FAZI AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA / Marčetić Z., Sovtić S., Šipić M., Perić V., Lazić S. ....	21-26
BIOMARKERI SIMPATIČKE AKTIVNOSTI U SALIVI / Ristić S., Medenica S., Božović Đ., Sladojević I., Karić J., Ristić S., Puhalo D., Tošović D. ....	27-33
METICILIN REZISTENTAN STAPHYLOCOCCUS AUREUS U IZOLATIMA HOSPITALIZOVANIH PACIJENATA / Đorđević Z., Stolić R., Milinić S., Todorović Z., Gajović O., Čanović P., Mijailović Ž. ....	35-40



## ENGLISH

### CASE REPORTS

RATE DEPENDENT LEFT BUNDLE BRANCH BLOCK WITHOUT TYPICAL CHEST PAIN / Lazić S., Rašić D., Lazić B., Sipić M., Perić V. ....	45-48
--	-------

### PROFESSIONAL ARTICLES

HIV/AIDS KNOWLEDGE AND ATTITUDES OF SECONDARY SCHOOL STUDENTS FROM SREMSKA MITROVICA / Vojnović M., Trivić S., Jajić S., Gvozdenović Lj., Popović M. ....	49-54
EXTERNALIZING MENTAL PROBLEMS WITH CHILDREN AND ADOLESCENTS IN SOCIAL WELFARE SYSTEM / Damjanović M., Nenadović M., Grbić I., Lakić A., Nenadović N., Đorđević J., Dutina A. ....	55-59



# EFEKAT AKUTNE INTOKSIKACIJE ORGANOFOSFORNIM JEDINJENJIMA NA RENALNU FUNKCIJU DECE

## AUTORI

Drmončić Putica J.<sup>1</sup>, Putica L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Novi Sad, Srbija

## SAŽETAK

Širok je raspon hemijskih jedinjenja koje mogu izazvati akutno bubrežno oštećenje. Akutno bubrežno oštećenje izazvano tokom akutnog trovanja dece organofosfornim jedinjenjima retko je bilo detektovano i opisivano u literaturi. Ali, poznato je da pacijenti sa akutnim trovanjem organofosfornim jedinjenjima mogu razviti akutnu bubrežnu insuficijenciju. Cilj rada je da se na uzorku dece sa akutnim trovanjem organofosfornim jedinjenjima [OFJ], koji su korišćeni kao pesticidi, detektuje uticaj akutne ekspozicije OFJ na renalnu funkciju dece. Istraživanje je sprovedeno retrospektivno, a u svetlu novijih istraživanja i saznanja iz ove oblasti, 43-je dece koja je detaljnije analizirana, kontrolnu grupu činilo je 16-oro dece koja nisu eksponirana organofosfornim jedinjenjima. Kontrolisani su i analizirani rutinski konvencionalni parametri za procenu bubrežne funkcije, obuhvatili su rutinski određivane testove za funkcionalno praćenje bubrežne funkcije, hidroelektrolitni status, alkalna rezerva, rutinski pregled urina. Dominira muški pol dece sa 54,9% i uzrastne grupe 13-36 mes i 4. Do 7.godina, deca sa teškom kliničkom slikom trovanja 46,2%, teške oblike poremećaja hidracije zastupljene su kod 16,28%. Urea i kreatinin u serumu u ispitivanoj i kontrolnoj grupi dece pokazali su statistički značajnu razliku  $p > 0,01$ . Koncentracija elektrolita natrijuma i kalijuma u serumu, kao i bikarbonatnog anjona pokazali su statistički relevantne razlike. U ovom saopštenju su razmatrani mogući mehanizmi razvoja akutne bubrežne insuficijencije kod naših pacijenata vezano za akutno trovanje OFJ i nefrotoksičnosti, kao direktna veza između trovanja i akutne bubrežne insuficijencije. Akutno trovanje OFJ može dovesti do akutne bubrežne insuficijencije, koje sa odgovarajućim tretmanom može biti reverzibilna, ali ako ostane neprepoznata pogoršava klinički tok i ishod.

**Ključne reči:** akutno trovanje organofosfornim jedinjenjima, akutna bubrežna insuficijencija, deca.

## UVOD

Intoksikacije spadaju među najčešća urgentna stanja u detinjstvu [1]. Organofosforna jedinjenja [OFJ] spadaju u najčešće korišćene pesticide širom sveta. Danas je u upotrebi više od 100 visoko toksičnih OFJ. Akutna trovanja OFJ predstavljaju značajan socijalno epidemiološki, ali i značajan klinički, odnosno terapijski problem. Namerna ingestija organofosfatata vezana je za visoku stopu smrtnosti [2] i karakteristika je adultne populacije. Akutna intoksikacije dece najčešće nastaje kao posledica akcidentalne ekspozicije putem ingestije, transdermalnom apsorpcijom ili inhalacijom [3].

Poznato je da organofosforna jedinjenja [OFJ] inhibiraju enzim acetilholinesterazu što ima za posledicu nagomilavanje acetilholina kao potentnog neurotransmitera. Rezultat je prekomerna holinergična stimulacija koja dovodi do hiperholinergične krize i kliničkih manifestacija akutnog trovanja. Kod pacijenata sa teškom kliničkim oblikom trovanja smrt može nastupiti zbog respiratorne depresije, koja nastaje sekundarno usled kombinacije bronhokonstrikcije, bronhoreje, zamora i paral-

ize respiratorne muskulature kao i depresije centralnog nervnog sistema [CNS] ili kardiovaskularnog kopalsa [4].

Teški oblici akutnog trovanja dece OFJ imaju visoku stopu mortaliteta zbog respiratornih ili neuroloških komplikacija. Širok je raspon raznih hemijskih jedinjenja koja mogu izazvati akutno bubrežno oštećenje. Retki su radovi o oštećenju bubrega zbog delovanja OFJ tokom akutnog trovanja. Međutim u sklopu teških akutnih formi trovanja javlja se sindrom multisistemske odnosno multioranske insuficijencije [MOSF] u čijem sklopu, relativno retko, ali se može javiti i akutna bubrežna insuficijencija, koja je, smatra se, u korelaciji sa smrtnim ishodom. Do sada nije bilo temeljnijih kliničkih ispitivanja delovanja OFJ na renalni sistem dece. Istraživanja u ovoj oblasti uglavnom su u domenu eksperimentalnih studija na animalnim modelima.

Oštećenje bubrega kao direktna komplikacija akutnog trovanja OFJ retko je opisivana i njena etiologija je ostala nejasna. Akutno bubrežno oštećenje [ABO] u velikoj meri ostaje asimptomatsko, a postavljanje dijagnoze zavisi od funkcionalnih biomarkera, kao što je na

primer kreatinin, koji je zakasneli i nepouzdati indikator ABO nastalog zbog raznovrsnih razloga [5,6,7].

## CILJ RADA

Cilj rada je da se na uzorku dece sa akutnim trovanjem organofosfornim jedinjenjima [OFJ], koji su korišćeni kao pesticidi, detektuje uticaj akutne ekspozicije OFJ na renalnu funkciju dece .

## MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno retrospektivno, a u svetlu novijih istraživanja i saznanja iz ove oblasti, i obuhvatilo je grupu od 173-oje dece sa akutnim trovanjem OFJ iz koje je izdvojena metodom slučajnog izbora grupa od 43-je dece kod koje je detaljnije analizirana bubrežna funkcija.

Ispitanicima je odmah pri prijemu pored detaljne anamneze i kliničkog pregleda, izvršena dekontaminacija, uključena antidot terapija i izvršeno uzimanje pune krvi za određivanje rutinskih laboratorijskih parametara, uzimanje prvog uzorka urina za rutinski pregled. Pored uzrasta, pola, analizirani su i konvencionalni parametri za rutinsku procenu renalne funkcije dece, hidroelektrolitni status, alkalna rezerva , rutinski pregled urina i pregled sedimenta urina na celularne elemente. Određivanje serumske koncentracije uree, kreatinina određivano je kolorimetrijskom metodom na analajzeru marke Sfera, natrijuma [Na], kalijuma [K], alkalne rezerve fotometrijskom metodom na analajzeru Humalite, a ovi parametri su predstavljali rutinsku kliničku proceduru i metod rutinske procene zdravstvenog stanja ovih pacijenata pri prijemu. Vršen je rutinski pregled urina pri prijemu na kvalitativno prisustvo belančevina, glukoze i krvi test trakama Combina 10M Human. Prisustvo celularnih elemenata verifikovano je mikroskopskom inspekcijom.

### Statistička analiza

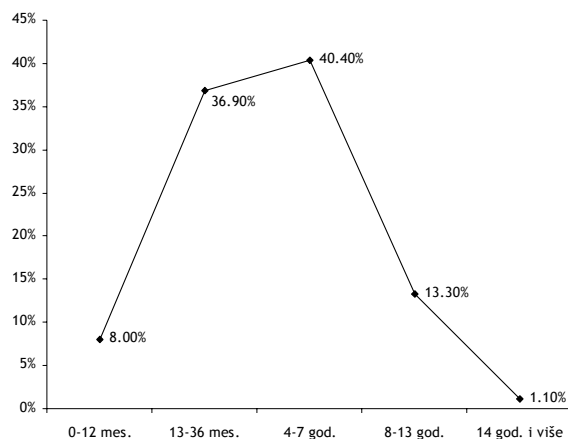
Podaci dobijeni ovim istraživanjem su statistički obrađeni korišćenjem deskriptivnih statističkih. Statistička evaluacija izvršena je uz parametarske i neparametarske testove: Mann-Whitney U test,  $\chi^2$  (Yates Corr) test, Fisher's Exact test, Point-biserijski koeficijent korelacije, Student t-test sa određivanjem značajnosti razlika sa nivoom značajnosti [p]. Kriterijum za značajnost razlike bila je vrednost p manja od 0.05 .

## REZULTATI

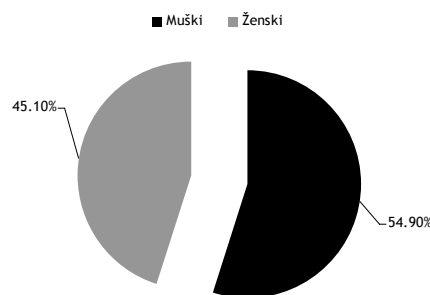
95-oro dece [54,9%] bili su dečaci, 78 [45,0%] devojčice; uzrasta 0-12 mes. 14 [8,0%], 13-36 mes 64 [36,9%], 4-7 god 70 [40,4%], 8-14 god 23 [13,3%], 14 god 2 [1,1%], sa rasponom od 5 mes do 14 god.

Distribucija pacijenata prema polu pokazuje zasupljenost muškog pola sa 54,9%, ženskog pola sa 45,0%. Izdvojena je grupa od 43-oje dece kod koje je detaljnije analizirana bubrežna funkcija u inicijalnoj fazi akutnog trovanja.

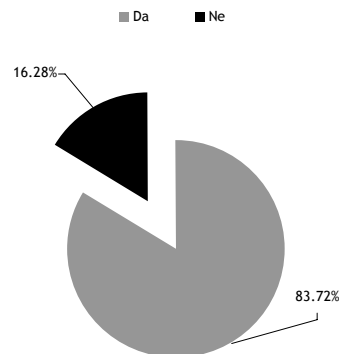
Grafikon 1. Distribucija pacijenata prema uzrastu



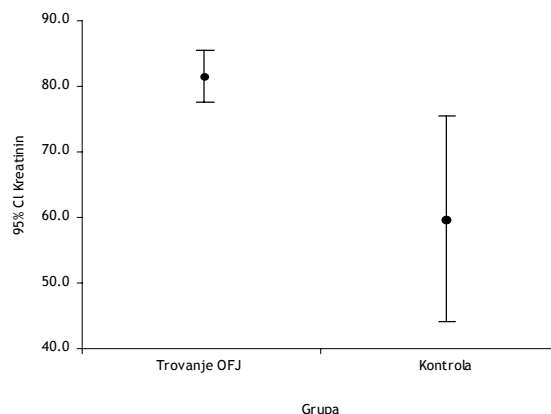
Grafikon 2. Distribucija pacijenata prema polu



Grafikon 3. Teži poremećaji hidratacije



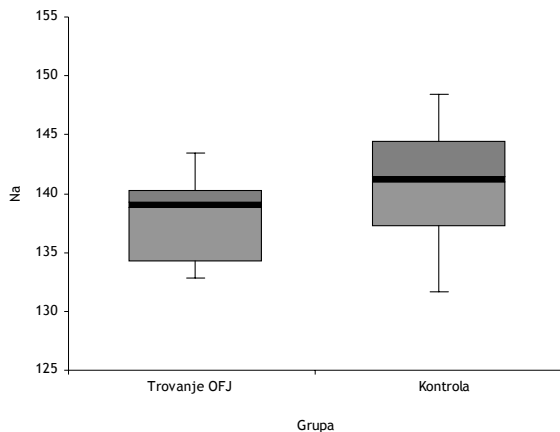
Grafikon 4. Distribucija prema težim poremećajima hidroelektrolitne i acidobazne homeostaze





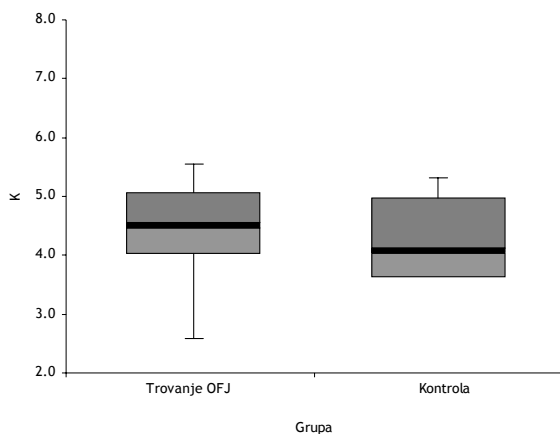
Konstatovano je da urea pokazuje statistički značajnu razliku, sa nivoom značajnosti  $p < 0,01^{**}$ . Za kreatinin je takođe konstatovana statistički značajna razlika sa nivoom značajnosti  $p < 0,01^{**}$ ; razlika je statistički značajna i kvantitativno solidna, što je potvrđeno i Mann-Whitney U testom; sa nivoom značajnosti  $p < 0,05^*$ .

Grafikon 5. Distribucija prema težim poremećajima hidroelektrolitne i acidobazne homeostaze

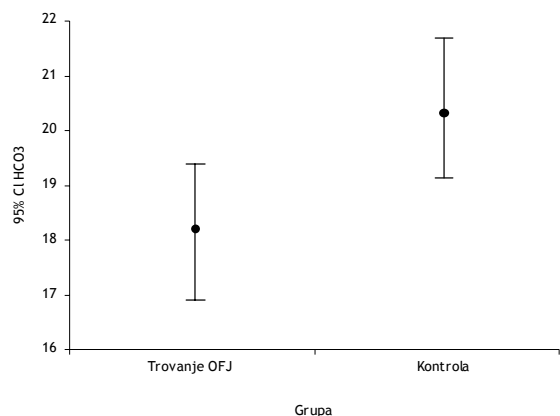


Analizom koncentracije elektrolita u serumu dece sa akutnim trovanjem OFJ konstatuje se statistički značajna razlika među grupama po koncentraciji serumskog natrijuma [ $p < 0,01$ ].

Grafikon 6. Distribucija prema težim poremećajima hidroelektrolitne i acidobazne homeostaze



Grafikon 7. Distribucija prema težim poremećajima hidroelektrolitne i acidobazne homeostaze



Statistički je bila značajna razlika među grupama po koncentraciji serumskog kalijuma [ $p < 0,05$ ].

Prisutna statistički značajna razlika prema alkalnoj rezervi u ispitivanoj i kontrolnoj grupi [ $p < 0,05$ ], govori u prilog poremećaja acidobazne homeostaze [12] kod ispitivanih pacijenata sa akutnim trovanjem OFJ.

## DISKUSIJA

Dijagnoza akutnog trovanja OFJ je u suštini urgentna klinička dijagnoza i bazira se na podacima u istoriji bolesti o ekspoziciji, prepoznavanju holinergičnog toksidroma i poboljšanju ili povlačenju simptoma posle odgovarajućeg tretmana [8]. OFJ ireverzibilno inhibiraju aktivnost acetilholinesteraze što rezultira akumulacijom acetilholina u sinapsama, a to predstavlja uzrok prekomerne stimulacije i centralnog i perifernog nervnog sistema [9]. Oštećenje bubrega kao direktna komplikacija akutnog trovanja OFJ retko je opisivana i njena etiologija je ostala nedovoljno jasna [10]. Malo je radova u literaturi koji saopštavaju o promenama na bubrežima i promenama bubrežne funkcije kod dece koje su posledica toksičnog delovanja inhibitora acetilholinesteraze. Takođe nema dovoljno podataka ni o tome koliko konvencionalna terapija akutnog trovanja doprinosi tim promenama.

Iako je jasno da serumski kreatinin i slični marker nisu tako senzitivni govoreći uopšteno kada je akutno bubrežno oštećenje [ili hronično bubrežno oštećenje] već ustanovljeno [14]. Rezultati analiziranih pacijenata u ovom istraživanju su pokazali da je akutno povećanje serumске koncentracije uree i kreatinina pri prijemu dece, statistički značajno razlikuje u odnosu na serumске koncentracije uree i kreatinina kontrolne grupe zdrave dece, odnosno dece koja nisu bila eksponirana OFJ i bila su zdrava [ $p < 0,01$  za oba parametra]. Rutinskom analizom urina nije nađena značajna promena ukupnih proteina u urinu (rezultati testiranja pokazali su da je  $X^2$  [Yates Corr]=0,204;  $p > 0,05$  i da nema statistički značajne razlike po proteinuriji) mada nije bilo preciznog određivanja proteinurije, što bi bilo neophodno. Nije bilo niti signifikantne promene u sedimentu urina.

Sve to govori u prilog da kod dece tokom akutnog trovanja OFJ može doći do akutnog oštećenja bubrežne funkcije. Ove promene su bile tranzitorne i reverzibilne i povukle su se posle urgentne korekcije deficita volumena tečnosti i sa gubitkom znakova akutnog trovanja. Ove promene su, između ostalog, bile posledica direktnog dejstva OFJ na strukturu bubrega, ali su bili uključeni i sekundarni mehanizmi kao što je hipovolemija, što je analizom hidroelektrolitnog i acidobaznog statusa kod ispitivanih pacijenata i nađeno kod oko 16,2% pacijenata [12]. Bubrež je veliki organ za detoksifikaciju [pored jetre] mnogih ksenotioika, ali je često i osetljiv na njihovo nefrotoksično delovanje. On je esencijalni organ za ekskreciju, pa kombinacija visokog protoka krvi i velike površine bubrega povećavaju osetljivost renalnog parenhima vodeći do različitih komplikacija [Burdmann et al., 2010]. Stanja hipovolemije koja prate akutno trovanje dece OFJ mogu imati uticaja na detoksifikacionu funkciju kako jetre tako i bubrega.

Patogeneza oštećenja bubrega u akutnom trovanju OFJ je spekulativna i za sada nema dovoljno ni kliničkih ni eksperimentalnih podataka o direktnom toksičnom oštećenju bubrega. Smatra se da nekoliko mehanizama može da se pretpostavi kao uzrok bubrežnog oštećenja

i/ili insuficijencije u toku akutnog trovanja OFJ: nivo pseudoholinesteraze u distalnim konvolutama i tubulima bubrega, zatim visoka intratubularna koncentracija OF, rabdomioliza, kao i hipovolemija zbog dehidracije [11,12]. Omcu M. S sa sar. 2002.[13] je pokazao da histopatološki u bubrežnom tkivu tretiranih eksperimentalnih pacova nastaju signifikantne subcelularne promene, kao što je celularna proliferacija u glomerulima, hidropska degeneracija epitelijalnih ćelija tubula, glomerularna skleroza i cistično proširenje nekih delova lumena tubula; zadebljanje Bowman-ove kapsule je minimalno, u većini vaskularnih struktura bila je prisutna kongestija; vezivno tkivo ima povećanu masu i infiltrisano je mononuklearnim ćelijama. Neki radovi nam govore o mehanizmu oštećenja bubrežnih struktura posredstvom oksidativnog stresa i slobodnih kiseoničkih radikala [Poovala et al.,1999].

Kao i kod odraslih, smatra se da čak osrednji stepen oštećenja bubrega kod dece može biti riziko factor za smrtni ishod [15]. Poznato je da kod odraslih povećanje serumskog kreatinina od 0,3 mg/dl može da dovede do povećanja mortaliteta, a povećanje serumskog kreatinina za najmanje 0,5 povećava rizik od smrtnog ishoda šest puta [16].

Senzitivniji parametri za nefrotoksičnost kod ove grupe dece sa akutnim trovanjem OFJ nisu određivani [GF, i dr], ali je pri analizi koncentracije elektrolita u plazmi konstatovana statistički značajna razlika za kalijum [p<0,05], natrijum [p<0,01] i alkalnu rezervu [p<0,01], što govori u prilog tome da je kod ispitivane grupe dece sa hipovolemijom bila aktuelan i poremećaj acidobazne homeostaze. Analizom rutinskih pregleda urina nije nađena statistički značajna razlika za proteinuriju, mada to nije dovoljno za donošenje relevantnog zaključka.

Preliminarni rezultati koji su dobijeni u ovom istraživanju pokazuju da kod dece sa akutnim trovanjem OFJ može biti aktuelan poremećaj hidroelektrolitnog i acidobaznog statusa. Ovakav poremećaj može biti posledica hipovolemije koja nastaje zbog gubitka telesne tečnosti [putem povraćanja, proliva, ekscesivnog znojenja i neunošenja] i prati teške oblike akutnog trovanja OFJ, i zahtevaju urgentnu korekciju. Brienza N. i sar. smatraju da je ključna komponenta optimalne prevencije ABO održavanje renalne perfuzije uz izbegavanje precipitirajućih faktora. Održavanje adekvatnog krvnog protoka kroz bubreg treba upotrebiti ne samo za obezbeđenje renalne oksigenacije, već takođe i za prevenciju nefrotoksičnog ABO. U budućim istraživanjima je potrebno da

se u focus stavi renalno orijentisan pristup, ne samo terapijski pristup [17].

U prilog aktuelanog poremećaja hidroelektrolitnog i acidobaznog statusa govori i acidoza metaboličkog tipa, u grupi ispitivane dece alkalna rezerva je pokazala statistički značajnu razliku [p<0,05], u odnosu na kontrolnu grupu. Zbog toga je usledila neophodna terapijska korekcija. Dodavanje bikarbonata eksperimentalnim životinjama akutno otrovanim dihlorvos-om, pokazalo se da signifikantno poboljšava efekte atropina i oksima. Korelacija između protektivnih i biohemijskih rezultata, evidentna je posle dodavanja bikarbonata atropinu (Stefanović i sar. 2006. [18]. U slučaju naših pacijenata bikarbonati su korišćeni za korekciju poremećaja acidobazne homeostaze, što je istovremeno dovelo i do poboljšanja protektivnih efekata antidot terapije. Koliko u akutnom trovanju OFJ dolazi do akutnog bubrežnog oštećenja ostaje da bude predmet nekih budućih istraživanja.

## ZAKLJUČAK

U zaključku bi se moglo reći da u ovoj preliminarnoj analizi tokom akutnog trovanja dece OFJ bubreg nije pošteđen. Promene u funkciji bubrega koje su evidentirane a bile su posledica akutnog trovanja dece OFJ bile su sa kliničkog stanovišta akutne, tranzitorne i reverzibilne. S obzirom da je bubreg značajan organ za detoksikaciju i za održavanje homeostaze organizma svaki podatak koji rasvetljava njegovu ulogu u akutnom trovanju dece OFJ može da dovede do poboljšanja u lečenju ove dece i preveniranju akutnog bubrežnog oštećenja. O implikacijama delovanja OFJ na dalji razvoj i funkciju bubrega i njegove funkcije, u najmlađim uzrastima, treba posebno sprovesti detaljnija istraživanja. Pored konvencionalne terapije akutnog trovanja OFJ kod dece je neophodno primeniti i terapiju urgentne nadoknade deficita tečnosti, što predstavlja dobar način lečenja odnosno terapiju izbora, koja treba da dovede do urgentne korekcije hipovolemije, koja može da prati akutnu intoksikaciju OFJ, a sem toga koriguje detoksifikaciju zbog uspostavljanja adekvatne bubrežne funkcije i pospešenog izlučivanja metabolita OFJ.

## LITERATURA

1. Madden M.A.: Pediatric poisoning: recognition, assessment and management, Crit Care Nurs Clin North Am, 2005; 17: 395-404
2. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH: Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. Lancet 2008, 371:597-607.
3. Drmončić Putica J, Živković J: Socijalno pedijatrijski aspekti akutnog trovanja dece organofosforinim jedinjenjima, Praxis medica, 2009; 37 [3-4]: 73-76
4. Thundiyil G.J., Stober J., Besbellic N., Pronczukd, J.: Acute pesticide poisoning: a proposed classification tool, Bulletin of the World Health Organization 2008;86:205-209.
5. Murray PT, Devarajan P, Levey AS, et al. A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3:864-868.
6. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. J Am Soc Nephrol 2006; 17:1503-1520.

7. Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17:127-132
8. Aygun D: Diagnosis in acute organophosphate poisoning: report of three interesting cases and review of literature. *Eur J Emerg Med* 2004, 11:55-58
9. Sungur M, Guven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care* 2001; 5:211-215
10. Cavari Y, Landau D, Sofer Sh, Leibson T, Lazar I.: Organophosphate Poisoning-Induced Acute Renal Failure, *Pediatric Emergency Care*: May 2013 - Volume 29 - Issue 5 - p 646-647
11. Agostini M., Bianchin A.: Acute renal failure from organophosphate poisoning: a case of success with haemofiltration, *Human & Experimental Toxicology* 2003 ; 22: 165-167
12. Drmončić Putica J., Živković J: Efekat akutnog trovanja dece organofosforim jedinjenjima na hidroelektrolitni i acidobazni status dece, *Praxis Medica* 2011; 39 (1-2): 45-50
13. Oncu M., Gultekim F., Karaöz E., Altuntas I., Delibas N.: Nephrotoxicity in rats induced by chlorpyrifos-ethyl and ameliorating effects of antioxidants, *Human & Experimental Toxicology*, 2002; 223 - 230
14. Lock E. A.: Sensitive and Early Markers of Renal Injury: Where Are We and What Is the Way Forward?, *Toxicological Sciences*: 2010, 116 [1], 1-4
15. Baum M.: Pediatric nephrology in the intensive care unit, *Current Opinion in Pediatrics* 2011, 23:179-180
16. Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3365-3370
17. Brienza N, Giglio M.T, Dalfino L: Protocolled resuscitation and the prevention of acute kidney injury, *Curr Opin Crit Care* 2012, 18:613-622
18. Stefanović D, Antonijević B, Bokonjić D, Stojiljković MP, Milovanović ZA, Nedeljković M: Effect of Sodium bicarbonate in rats acutely poisoned with dichlorvos, *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2006; Feb 98 [2]:173-80

## ENGLISH

## EFFECTS OF ACUTE ORGANOPHOSPHATE POISONING ON RENAL FUNCTION IN CHILDREN

Drmončić Putica J.<sup>1</sup>, Putica L.<sup>2</sup><sup>1</sup> University of Pristina Medical faculty, Kosovska Mitrovica, Serbia<sup>2</sup> University Novi Sad Medical faculty, Serbia

## SUMMARY

A broad range of drugs and chemicals compounds are capable of evoking acute kidney injury. Acute kidney injury as a direct complication of organophosphate poisoning has rarely been described and its etiology is unclear. The patients with acute organophosphate compounds poisoning may develop acute renal failure. Detecting the effects of acute organophosphate compounds exposure on renal function in children. Examination was conducted retrospectively in the light of new knowledge in this field, and 43 children were examined in detail; control group was 16 healthy children with no exposure to organophosphate compounds. 54.9% was male, age 13-36 m. and 4. up to 7 years was most frequent 46.2% had severe poisoning, 16.28% had severe forms of dehydration. Urea and creatinine in serum examined and control group shows statistical significance [ $p > 0,01$ ]. Concentration of serum electrolytes sodium and potassium, and bicarbonate anion shows statistically relevant differences. We discuss the possible mechanisms of development acute renal failure in our patients, review the literature linking acute organophosphate compounds poisoning and nephrotoxicity, and propose a direct relationship between poisoning and acute renal failure. Acute organophosphate poisoning can lead to renal failure, which, with proper treatment, may be reversible but, if left unattended, might aggravate the clinical course. Physicians should be aware of this complication and be able to intervene therapeutically and prevent chronic disease or death.

**Keywords:** acute organophosphate compounds poisoning, acute renal failure, children



# PRIMENA KVANTITATIVNIH SPIROMETRIJSKIH KRITERIJUMA KOD SUMNJE NA OPSTRUKCIJU GORNJIH DISAJNIH PUTEVA NAKON VIZUELNE ANALIZE PROTOK VOLUMEN KRIVULJE

## AUTORI

Mitić R. N.<sup>1</sup>, Popović Lj.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut za patološku fiziologiju, Medicinski fakultet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

## SAŽETAK

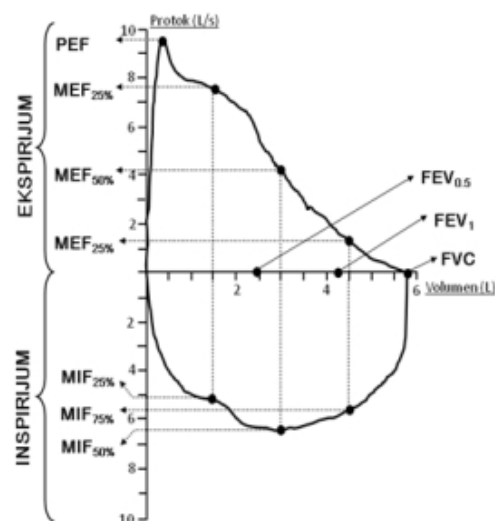
Spirometrija kao metoda procene funkcije respiratornog sistema postala je nezaobilazni deo pregleda lekara pulmologa i lekara opšte prakse u svim slučajevima otežanog disanja. Zastupljenost opstrukcije lokalizovane u gornjim i centralnim disajnim putevima je značajna mada ređa u odnosu na opstruktivne bolesti donjih disajnih puteva. Relativno slična klinička simptomatologija može dovesti do propusta ili kašnjenja u dijagnostici. Cilj rada je bio da se primenom kvantitativnih dijagnostičkih kriterijuma dodatno analiziraju protok volumen krivulje sa normalnim vrednostima spirometrije a koje se vizuelno nisu uklapale u obrazac idealno normalne krivulje. Kod 30 zdravih ispitanika (rukometaši) spirometrijom su određivani FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, PEF, MEF<sub>25%</sub>FVC, MEF<sub>50%</sub>FVC, MEF<sub>75%</sub>FVC, MIF<sub>50%</sub>FVC. Dodatne analize su rađene kod 3 ispitanika: FEV<sub>1</sub>/MEF, MEF<sub>50%</sub>FVC/MIF<sub>50%</sub>FVC. Kod sva tri slučaja vrednosti FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, kao i forsiranih ekspiratornih protoka uglavnom su bile unutar predviđenih normi (85-120%). Izračunavanjem kvantitativnih kriterijuma za procenu opstrukcije gornjih i centralnih disajnih puteva dobijene vrednosti su kod slučaja 2 i 3 bile u granicama predviđenih normi. Kod slučaja 1 vrednosti FEV<sub>1</sub> /MEF i MEF<sub>50%</sub>FVC/MIF<sub>50%</sub>FVC su pokazivale naznake patoloških vrednosti. Za dobro edukovanog i iskusnog lekara vizuelna analiza protok volumen krivulje može biti od velike pomoći da ukaže na sumnju postojanja blage i umerene opstrukcije gornjih i centralnih disajnih puteva (sa subkliničkom simptomatologijom). Ukoliko dijagnostičku sumnju potvrde i kvantitativni kriterijumi treba preduzeti standardne dijagnostičke postupke za opstrukciju gornjih i centralnih disajnih puteva.

**Ključne reči:** opstrukcija gornjih i centralnih disajnih puteva, protok volumen krivulja, vizuelni kriterijumi, kvantitativni kriterijumi.

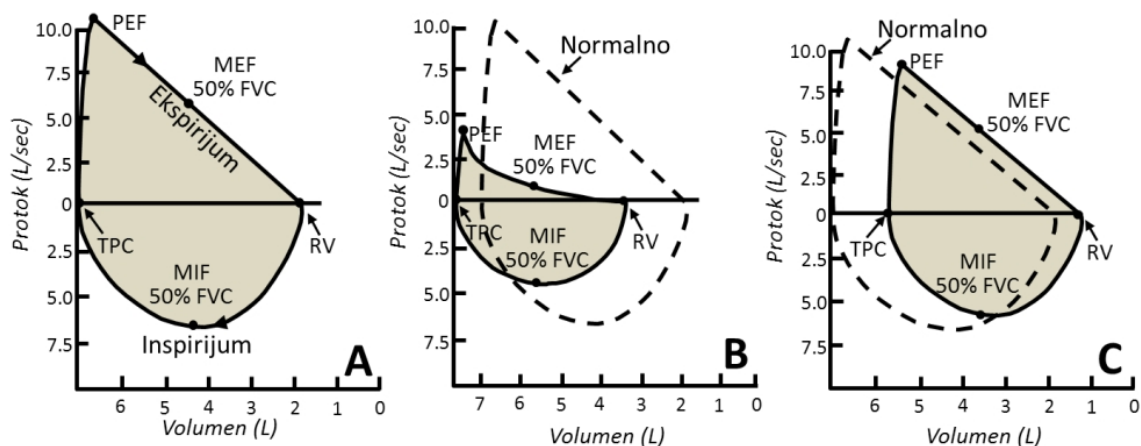
## UVOD

Spirometrija kao metoda procene funkcije respiratornog sistema postala je nezaobilazni deo pregleda lekara pulmologa i lekara opšte prakse u svim slučajevima otežanog disanja. Prve studije koje su opisivale fiziologiju forsiranog ekspiratornog manevra u spirometriji objavljene su 50-ih i 60-ih godina prošlog veka [1], što je omogućilo da 1958. Hyatt i saradnici uvedu protok volumen krivulju kao sastavni deo spirometrijskog ispitivanja [2]. Nakon toga sledi period razvoja kako samih aparata tako i fiziološkog tumačenja promena registrovanih na protok volumen krivulji.

Za razliku od klasične spirometrije koja meri zapremine (L) i protoke (L/sec), protok volumen krivulja je mnogo korisnija jer meri protoke pri različitim zapreminama pluća počev od rezidualnog volumena sve do totalnog plućnog kapaciteta u toku forsiranog ekspirijuma i inspirijuma. Na taj način dobijamo informacije o statičkim i (što je često bitnije) o dinamičkim svojstvima disajnih puteva i pluća (slika 1).



Slika 1. Protok volumen krivulja (izgled i najčešće izračunavane varijable)

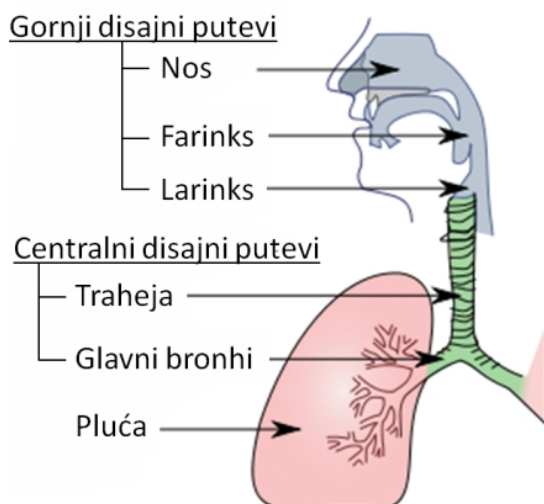


Slika 2. Najčešći obrasci abnormalnosti protok volumen krivulje (A-Normalna krivulja, B-Opstruktivni poremećaj, C-Restriktivni poremećaj) (Modifikovano prema Merckmanuals/flow-volume loop)

Dijagnostika opstruktivnih i restriktivnih poremećaja pluća uz pomoć spirometrijskih ispitivanja je već dobro razjašnjena i zahvaljujući smernicama i preporukama postavljenim od strane GOLD grupacije značajno je olakšano tumačenje rezultata spirometrije (GOLD-Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Određivanje tipa insuficijencije ventilacije kao i procena težine opstrukcije disajnih puteva zasniva se na merenju dva parametra (vrednosti forsiranog ekspirijumskog volumena u prvoj sekundi- $FEV_1$  i forsiranog vitalnog kapaciteta-FVC) kao i određivanjunjihovog međusobnog odnosa [3].

Pored ovih "zlatnih" kriterijuma veoma se upotrebljava i vizuelna analiza protok volumen krivulje.

Protok volumen krivulja kod različitih poremećaja plućne funkcije (funkcije disajnih puteva) pokazuje i različite obrasce oblika koji relativno iskusnom "oku" ne mogu i ne bi trebalo da promaknu. Na slici 2 dati su prikazi oblika protok volumen krivulje kod opstruktivnog i restriktivnog tipa insuficijencije ventilacije (vizelni kriterijumi) [4].



Slika 3. Gornji i centralni disajni putevi (Preuzeto i modifikovano iz:

[http://en.wikipedia.org/wiki/Upper\\_respiratory\\_tract](http://en.wikipedia.org/wiki/Upper_respiratory_tract))

Opstrukcija lokalizovana u gornjim i centralnim disajnim putevima (opstrukcija gornjih disajnih puteva-

OGDP) (slika 3) je ređa u odnosu na opstruktivne bolesti donjih disajnih puteva (astma i hronična opstruktivna bolest pluća). Takođe je i činjenica je da je zastupljenost različitih oblika OGDP u populaciji značajna. Relativno slična klinička simptomatologija (barem u početku) uz fokusiranje pažnje, pri analizi protok volumen krivulje, na opstruktivne/restruktivne oblike insuficijencije ventilacije može dovesti do, ne tako retkih, propusta ili kašnjenja u dijagnostici opstrukcije gornjih i centralnih disajnih puteva [5].

Uz standardne metode za dijagnostiku opstrukcije gornjih i centralnih disajnih puteva kao što su bronhoskopija, laringoskopija, CT/MR vrata i grudnog koša, mišljenje je da bi analiza protok volumen krivulje predstavljala korisnu dopunsku (neškodljivu, neinvazivnu) metodu. Uporedo sa razvojem tehnike razvijali su se i aparati za registrovanje volumena i protoka vazduha u plućima. Razvoj softverskih aplikacija je doveo do toga da današnji spirometri „izbacuju“ masu numeričkih podataka i njihovih međusobnih odnosa što se u svakodnevnoj kliničkoj praksi često manifestuje time da lekar gleda samo na dno liste gde se nalazi pretpostavljena dijagnoza softverskog paketa aparata (izvedena iz vrednosti  $FEV_1$  i FVC) [6].

## CILJ RADA

Cilj rada je bio da se primenom kvantitativnih dijagnostičkih kriterijuma dodatno analiziraju protok volumen krivulje koje se vizuelno nisu uklapale u obrazac idealno normalne krivulje odnosno kod kojih je razlika između ostvarenih vrednosti  $MEF_{25}FVC$  i  $MEF_{50}FVC$  (izraženih u % od norme) bila  $\geq 20\%$  (pokazivale su plato). Takođe, kod ovih krivulja vrednosti  $FEV_1$ , FVC kao i odnos  $FEV_1/FVC$  su bili u granicama normale (što isključuje opstruktivne/restruktivne promene donjih disajnih puteva prema GOLD kriterijumima).

## MATERIJAL I METODE

U istraživanju je učestvovalo 30 zdravih ispitanika muškog pola koji su redovnu fizičku aktivnost sprovodili duže od 5 godina (rukometasi). Testiranje u našoj ustanovi je rađeno u vreme redovnih (periodičnih) sis-

tematskih pregleda i pod nadzorom iskusnog medicinskog radnika. Svi učesnici u istraživanju su nepušači i negirali su upotrebu alkohola, lekova ili suplemenata.

#### Funkcionalno ispitivanje respiratornog sistema

Svi ispitanici su, u sedećem položaju, morali da urade najmanje tri prihvatljiva manevra forsiranog vitalnog kapaciteta (uz zatvorene nozdrve). Nakon pune inhalacije ekspirijum je trajao dok se sav vazduh ne izduva uz pokušavanje da traje najmanje 6 sekundi. Nakon toga je sledio forsirani inspirijum do maksimuma. Kao prihvatljiva protok volumen krivulja uzimala se ona kod koje smo imali brz i silovit početak ekspirijuma/ inspirijuma, bez kašlja i prevremenog prestanka ekspirijuma/inspirijuma. Od tri prihvatljive krivulje koje se međusobno ne razlikuju za više od 5% (100ml) ostvarenih vrednosti, za analizu je uzeta ona sa najboljim vrednostima. Korišćen je spirometar MIR Spirolab III Plaza Medical, Inc., Denver, USA.

Spirometrijom su određivani FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, kao i forsirani ekspiratorni protoci: najveći ekspiratorni protok (PEF) kao i maksimalni ekpiratorni/inspiratorni protoci (MEF/MIF) na nivou 25%, 50% i 75% ostvarenog FVC (MEF<sub>25%</sub>FVC, MEF<sub>50%</sub>FVC, MEF<sub>75%</sub>FVC i MIF<sub>50%</sub>FVC). Vrednosti dobijenih parametra su izražene kao % od norme za sve ispitivane variable osim za odnos FEV<sub>1</sub>/FVC koji je izražen u procentima. 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].

Dodatne analize protok volumen krivulje su rađene kod 3 ispitanika čije su protok volumen krivulje, pre svega, vizuelno pokazivale određene abnormalnosti (odstupale od obrasca normalne krivulje), kod kojih je razlika između ostvarenih vrednosti MEF<sub>25%</sub>FVC i MEF<sub>50%</sub>FVC (izraženih u % od norme) bila  $\geq 20\%$ . Kod sva tri ispitanika slična promena se ponavljala u različitim vremenskim intervalima (na 3 meseca).

Vizuelni kriterijumi za analizu protok volumen krivulje kod sumnje na OGDG su prisustvo platoa i dvofazni oblik krivulje (oscilacije u inspiratornom i ekspiratornom delu krivulje) [8].

Dopunske (kvantitativne) analize su obuhvatale određivanje: odnosa FEV<sub>1</sub> i MEF; odnosa MEF<sub>50%</sub>FVC i MIF<sub>50%</sub>FVC; vrednost MIF<sub>50%</sub>FVC. Odnos FEV<sub>1</sub> i FEV<sub>0,5</sub> nije izračunavan zbog nedostatka vrednosti za FEV<sub>0,5</sub>. Kao patološke vrednosti (sumnja na OGDG) određene su za: FEV<sub>1</sub> /MEF >10ml/l/min.; MEF<sub>50%</sub>FVC/MIF<sub>50%</sub>FVC <0,3 ili > 1; MIF<sub>50%</sub>FVC <100 l/min.; FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>0,5</sub> >1,5.

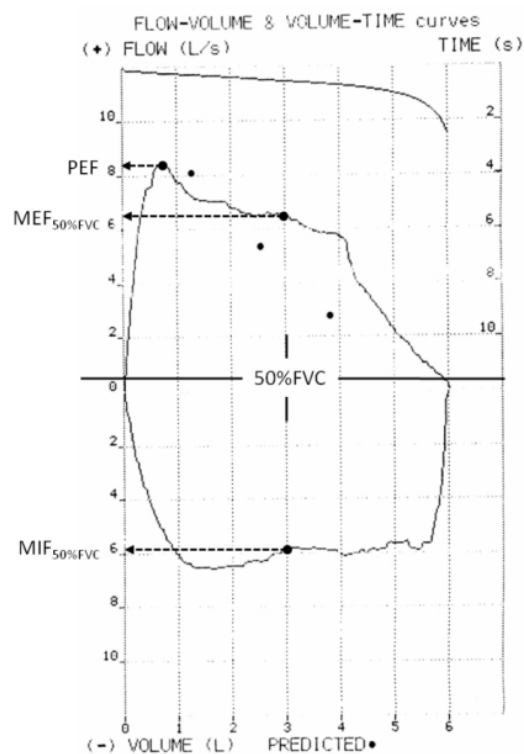
Studija je rađena u skladu sa Helsinškom deklaraci-

jom i uz usmenu saglasnost ispitanika za korišćenje rezultata ispitivanja.

Ispitanici se u radu navode rednim brojem (1-3). Podaci su predstavljeni u vidu slika i tabela.

## REZULTATI

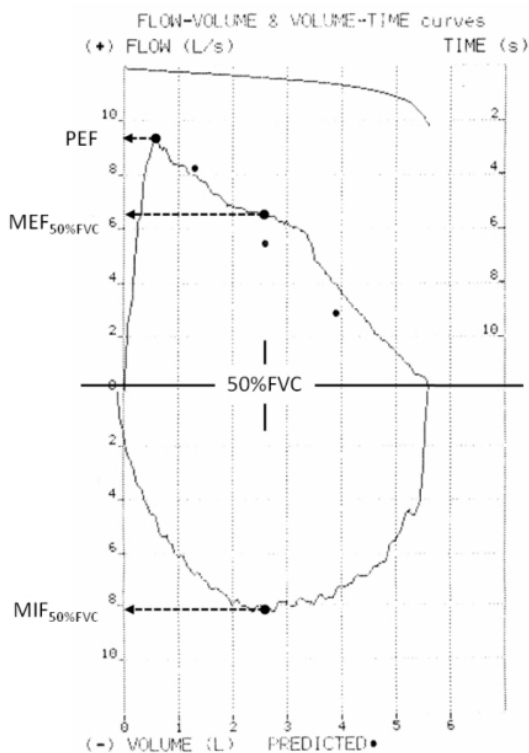
Slike 4, 5 i 6 predstavljaju originalne spirograme ispitanika koji su izdvojeni iz razloga atipičnog izgleda (vizuelni kriterijum). Na njima su dodatno označene vrednosti parametara koji su korišćeni u kvantitativnoj analizi protok volumen krivulja. U tabelama 1, 2 i 3 su prikazane (za iste ispitanike) vrednosti spirometrijskih rezultata u formi izmerene vrednosti, tablično predviđene norme i ostvarenog procenta od norme (prvi deo tabele). Takođe je naveden i zaključak softverske aplikacije spirometra. U drugom delu tabele prikazane su izmerene vrednosti kvantitativnih kriterijuma za procenu postojanja opstrukcije gornjih i centralnih disajnih puteva, opseg patoloških vrednosti i kratak komentar odnosa izmerenih i patoloških vrednosti.



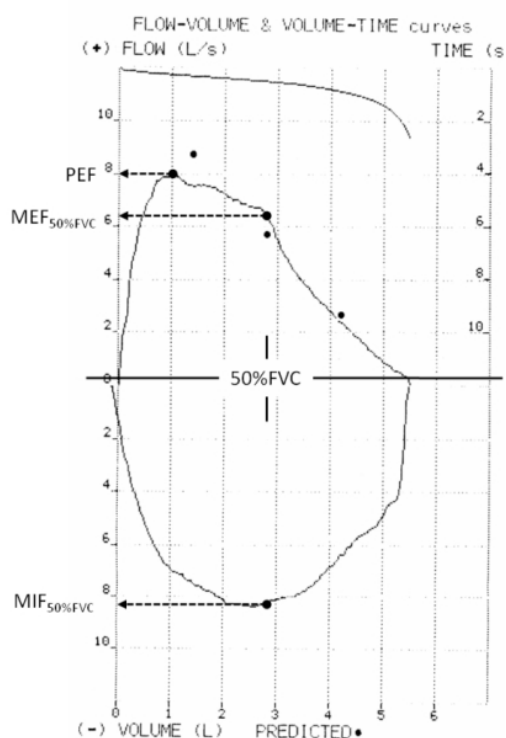
Slika 4. Protok volumen krivulja (spirogram) ispitanika br. 1

Tabela 1. Prikaz vrednosti variabli spirometrije i vrednosti kvantitativnih kriterijuma za procenu postojanja OGDG kod ispitanika br. 1

Variabla	Izmereno	Norma	% od norme
FVC (L)	6.02	5.11	118
FEV <sub>1</sub> (L)	5.28	4.41	120
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	87.7	85.6	102
MEF <sub>25%</sub> FVC (L/s)	6.93	8.19	85
MEF <sub>50%</sub> FVC (L/s)	6.31	5.46	116
MEF <sub>75%</sub> FVC (L/s)	3.23	2.89	112
Interpretacija spirometra		Normalna spirometrija	
Kvantitativni kriterijumi			
FEV <sub>1</sub> /MEF (ml/L/min)	10.6	>10	Moguća
MEF <sub>50%</sub> FVC/MIF <sub>50%</sub> FVC	1.09	<0.3 ili >1	Moguća
MIF <sub>50%</sub> FVC (L/min)	348	<100	Nema
FEV <sub>1</sub> /FEV <sub>0,5</sub>	-	>1.5	-



Slika 5. Protok volumen krivulja (spirogram) ispitanika br.2



Slika 6. Protok volumen krivulja (spirogram) ispitanika br.3

Tabela 2. Prikaz vrednosti variabli spirometrije i vrednosti kvantitativnih kriterijuma za procenu postojanja OGDG kod ispitanika br. 2

Variabla	Izmereno	Norma	% od norme
FVC (L)	5.61	5.23	107
FEV <sub>1</sub> (L)	4.99	4.52	110
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	88.9	85.5	104
MEF <sub>25%</sub> FVC (L/s)	7.64	8.33	92
MEF <sub>50%</sub> FVC (L/s)	6.20	5.57	111
MEF <sub>75%</sub> FVC (L/s)	2.98	2.97	100
Interpretacija spirometra		Normalna spirometrija	
Kvantitativni kriterijumi	Izmereno	Patološke vrednosti	Procena OGDG
FEV <sub>1</sub> /MEF (ml/L/min)	9.0	>10	Nema
MEF <sub>50%</sub> FVC/MIF <sub>50%</sub> FVC	0.76	<0.3 ili >1	Nema
MIF <sub>50%</sub> FVC (L/min)	489	<100	Nema
FEV <sub>1</sub> /FEV <sub>0.5</sub>	-	>1.5	-

Tabela 3. Prikaz vrednosti variabli spirometrije i vrednosti kvantitativnih kriterijuma za procenu postojanja OGDG kod ispitanika br. 3

Variabla	Izmereno	Norma	% od norme
FVC (L)	5.61	5.23	107
FEV <sub>1</sub> (L)	4.99	4.52	110
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	88.9	85.5	104
MEF <sub>25%</sub> FVC (L/s)	7.64	8.33	92
MEF <sub>50%</sub> FVC (L/s)	6.20	5.57	111
MEF <sub>75%</sub> FVC (L/s)	2.98	2.97	100
Interpretacija spirometra		Normalna spirometrija	
Kvantitativni kriterijumi	Izmereno	Patološke vrednosti	Procena OGDG
FEV <sub>1</sub> /MEF (ml/L/min)	9.0	>10	Nema
MEF <sub>50%</sub> FVC/MIF <sub>50%</sub> FVC	0.76	<0.3 ili >1	Nema
MIF <sub>50%</sub> FVC (L/min)	489	<100	Nema
FEV <sub>1</sub> /FEV <sub>0.5</sub>	-	>1.5	-



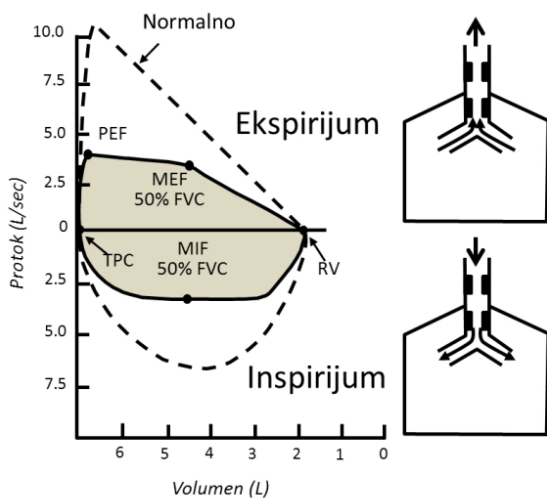
## DISKUSIJA

Veliki broj kliničkih lekara koristi spirometriju kao značajnu dijagnostičku metodu (uz anamnezu i fizikalni nalaz) u svim situacijama koje su praćene otežanim disanjem. Od velikog broja podataka dobijenih ispitivanjem plućne funkcije (spirometrije) najveći klinički značaj imaju variable iz protok volumen krivulje. Može se sa sigurnošću reći da je protok volumen krivulja, njen oblik kao i parametri koji se iz nje izračunavaju, veoma korisna i upotrebljiva kako za brzu procenu postojanja poremećaja plućne funkcije i prohodnosti disajnih puteva, tako i za diferenciranje tipa poremećaja i veličine disajnih puteva na kojima su lokalizovane promene. Takođe analiza protok volumen krivulje nam omogućava praćenje evolucije bolesti i procenu efekta primenjene terapije.

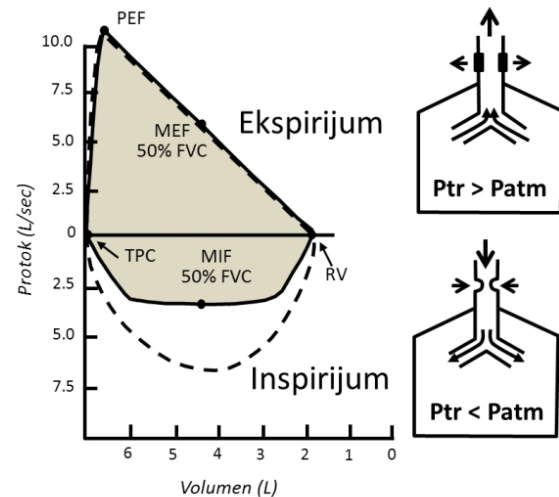
Činjenica je da se u kliničkoj praksi analiza protok volumen krivulje najčešće koristi u cilju dijagnostikovanja, procene težine bolesti kao i efekta terapije opstruktivnog (slika 2 B) i restriktivnog tipa insuficijencije ventilacije (slika 2 C). Mnogo ređe se koristi u diferenciranju opstruktivnih promena u gornjim i centralnim disajnim putevima. Međutim, protok volumen krivulja može u velikoj meri pružiti dragocene podatke i za eventualno postojanje OGDp kao i diferenciranje nivoa gornjih i centralnih disajnih puteva na kome se opstrukcija nalazi. Može naći svoju primenu bilo kao dopunska dijagnostička metoda bilo kao skrining metoda kod masovnog određivanja protok volumen krivulje (npr. sistematskih pregleda).

Davne 1973. Miler i Hyatt su prikazali tri klasična izgleda protok volumen krivulje kod klinički razvijenih oblika opstrukcije gornjih i centralnih disajnih puteva. Razlikuju se zavisno od toga da li je opstrukcija fiksirana (ekstratorakalna i intratorakalna) ili je varijabilna. Varijabilna opstrukcija može biti varijabilna ekstratorakalna i varijabilna intratorakalna [9].

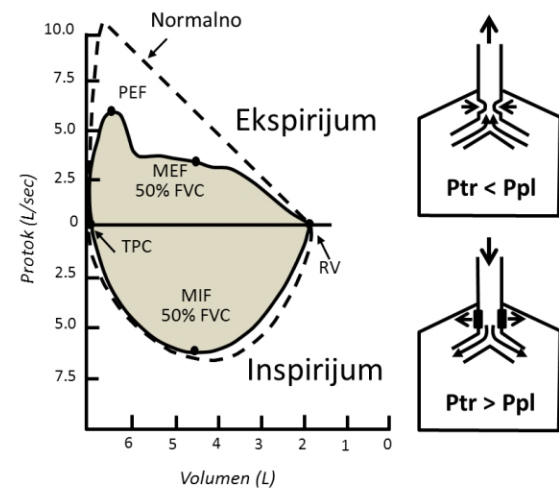
Izgled tipičnih protok volumen krivulja kod klinički razvijenih oblika OGDp kao i mehanizam koji uzrokuje deformaciju krivulje je prikazan na slikama 7, 8 i 9.



Slika 7. Fiksirana opstrukcija gornjih disajnih puteva, ekstratorakalna i intratorakalna (izgled protok volumen krivulje i mehanizam poremećaja)



Slika 8. Varijabilna ekstratorakalna opstrukcija gornjih disajnih puteva (izgled protok volumen krivulje i mehanizam poremećaja) (Ptr-pritisk unutar disajnih puteva; Patm-atmosferski pritisak)



Slika 9. Varijabilna intratorakalna opstrukcija gornjih disajnih puteva (izgled protok volumen krivulje i mehanizam poremećaja) (Ptr-pritisk unutar disajnih puteva; Ppl-intraleuralni pritisak)

Zbog nepravilnog tumačenja testova plućne funkcije a naročito protok volumen krivulje, osobe sa opstrukcijom gornjih i centralnih disajnih puteva često budu nedijagnostikovane ili pogrešno dijagnostikovane [10].

Sa ciljem da se objektivizuju, relativno subjektivne, vizuelne sumnje na prisustvo OGDp više autora je vremenom predlagalo nekoliko kvantitativnih kriterijuma izvedenih merenjem različitih protoka na protok volumen krivulji [11, 12, 13].

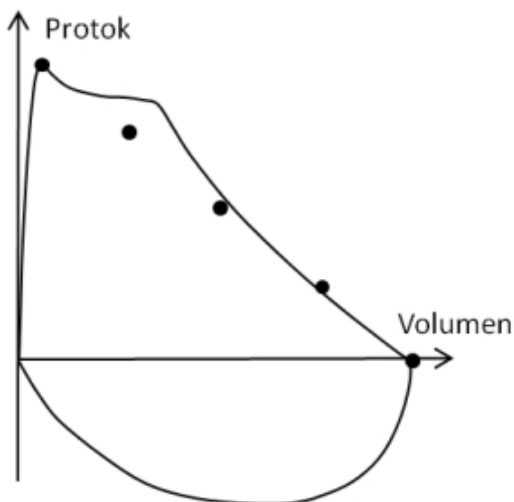
Modrykamien i sar. su ispitivali dijagnostičku vrednost 4 kvantitativna i 3 vizuelna kriterijuma protok volumen krivulje u otkrivanju rane OGDp [5]. Kao kvantitativne kriterijume koristili su odnose i vrednosti pojedinih varijabli protok volumen krivulje predložene od strane različitih autora. To su: odnos FEV1 /MEF [11]; odnos MEF50%FVC/MIF50% FVC [12]; vrednost MIF50%FVC i odnos FEV1/FEV0,5 [13].

U našem istraživanju, pokušali smo da korišćenjem dopunskih dijagnostičkih procedura odnosno kvantitativ-

nih kriterijuma analize protok volumen krivulje dijagnostički razjasnimo tri slučaja kod kojih je protok volumen krivulja u više navrata vizuelno pokazivala fenomen plata.

Kod slučaja 2 i 3 vrednosti FVC, FEV1, odnosa FEV1/FVC, kao i forsirani ekspiratorni protoci: PEF, MEF25%FVC, MEF50%FVC, MEF75%FVC i MIF50%FVC su u najvećoj meri bili unutar predviđenih normi za njihov uzrast, pol i visinu (85-111% od norme) (slike 5, 6 i tabele 2, 3). Izračunavanjem kvantitativnih kriterijuma za procenu opstrukcije gornjih i centralnih disajnih puteva dobijene su vrednosti koje su kod oba slučaja (2 i 3) bile unutar predviđenih normi (tabele 2 i 3).

Uz negativnu anamnezu i negativan klinički nalaz u smislu postojanja opstrukcije gornjih i centralnih disajnih puteva kvantitativni kriterijumi su samo potvrdili sumnju da vizuelno uočena abnormalnost protok volumen krivulje (delimični plato na ekspiratornom delu krivulje) predstavlja fenomen "ramena" ("shoulder"), opisan kao varijacija normalne protok volumen krivulje (slika 10) [14].



Slika 10. Fenomen "ramena" (iz: *Quality Assessment of the Flow-Volume Loop*, 2013.)

Kod slučaja 1 vrednosti FVC, FEV1, odnosa FEV1/FVC, kao i forsiranih ekspiratornih protoka: PEF, MEF25%FVC, MEF50%FVC, MEF75%FVC i MIF50%FVC) bile su uglavnom u granicama predviđenih normi (85-120% od norme) (slika 4 i tabela1).

Kriterijumi vizuelne analize protok volumen krivulje su ukazivali na mogućnost prisustva fiksirane opstrukcije gornjih i centralnih disajnih puteva (slika 7). Takođe, određivanjem kvantitativnih kriterijuma za procenu opstrukcije, dobijene vrednosti za odnos FEV1/MEF kao i odnos MEF50%FVC/MIF50%FVC su dodatno potvrdile sumnju na mogućnost OGD. Zbog navedenih promena ispitanik je i pored negativne anamneze i negativnog kliničkog nalaza (u smislu postojanja opstrukcije gornjih i centralnih disajnih puteva) upućen na dodatna ispitivanja.

Iako ovi slučajevi nisu dobar primer za ispitivanje snage i osetljivosti kvantitativnih kriterijuma za procenu postojanja OGD (zdravi ispitanici i mali broj slučajeva) ipak pokazuju vrednost i značaj delimično zaboravljene i zapostavljene metode korišćenja vizuelnih kriterijuma tumačenja protok volumen krivulje.

Vinaya i saradnici naglašavaju važnost vizuelne i kvantitativne analize protok volumen krivulje kao dijagnostičkog markera za određivanje opstrukcije (i njenje lokalizacije) gornjih i centralnih disajnih puteva [15].

Ustaljena praksa većine kliničkih lekara je da analizu i tumačenje promena na protok volumen krivulji zasnivaju isključivo na ekspiratornom delu krivulje (vizuelno ili numerički). U određenom stepenu to i nije njihova krivica jer pojedine laboratorije čak i ne prikazuju inspiratorni deo krivulje u izveštaju o funkcionalnom ispitivanju pluća (spirogramu).

U velikoj retrospektivnoj studiji James i sar. su na uzorku od 2.662 ispitanika ispitivali koliko često se, prema bročanim podacima, na prvi pogled normalne protok volumen krivulje detaljno analiziraju zbog promena na inspiratornom delu krivulje. Utvrdili su da je evaluacija inspiratorne abnormalnosti rađena samo u 17% slučajeva kod kojih su postojale promene u inspiratornom delu krivulje [16].

Međutim, vrlo je korisna procena i inspiratornih protoka na protok volumen krivulji, kako sama za sebe tako i za određivanje odnosa ekspiratornog i inspiratornog dela protok volumen krivulje. Kod klinički razvijenih slučajeva opstrukcije gornjih i centralnih disajnih puteva dijagnoza postavljena korišćenjem kvantitativnih kriterijuma izračunatih iz protok volumen krivulje pokazuje visok stepen podudarnosti sa standardnim dijagnostičkim metodama (bronhoskopija, laringoskopija, CT/MR vrata i grudnog koša). Iz tog razloga primarna svrha određivanja kvantitativnih kriterijuma je bila upravo mogućnost da neinvazivom spirometrijom ukažemo na dijagnostičku sumnju opstrukcije gornjih i centralnih disajnih puteva na subkliničkom nivou razvoja simptoma.

Istraživanja Modrykamien i sar. (na uzorku od 979 ispitanika) su pokazala da primena pojedinačnih kriterijuma (vizuelnih i kvantitativnih) u ranoj dijagnostici OGD korišćenjem protok volumen krivulje ne daje zadovoljavajuće rezultate (niska osetljivost). Zbog toga predlažu upotrebu više kriterijuma (vizuelnih i kvantitativnih) mada i njihov kumulativni stepen osetljivosti nije na visokom nivou [5].

Idealno bi bilo ali, na žalost, još uvek ne postoji jedinstveni dijagnostički kriterijum koji bi osigurao visok stepen korelacije između karakteristika protok volumen krivulje i ranih opstruktivnih promena gornjih i centralnih disajnih puteva.

I pored toga trebalo bi u svim slučajevima gde imamo numerički normalnu spirometriju (FEV1, FVC, FEV1/FVC) sa vizuelno utvrđenim nepravilnostima protok volumen krivulje (posebno inspiratornog dela krivulje) dodatno odrediti kvantitativne kriterijume. Ukoliko i oni potvrde sumnju na OGD treba preduzeti standardne dijagnostičke postupke za opstrukciju gornjih i centralnih disajnih puteva [16].

## ZAKLJUČAK

Upoređujući dijagnostički i diferencijalno dijagnostički potencijal analize numeričkih podataka dobijenih standardnim spirometrijskim testiranjem sa vizuelnim i kvantitativnim kriterijumima analize protok volumen krivulje mišljenja smo da za dobro edukovanog i iskusnog lekara vizuelna analiza protok volumen krivulje može biti od velike pomoći da ukaže na sumnju postojanja blage i umerene opstrukcije gornjih i centralnih disajnih puteva

(sa subkliničkom simptomatologijom). Ukoliko dijagnostičku sumnju potvrde i kvantitativni kriterijumi treba preduzeti standardne dijagnostičke postupke za opstrukciju gornjih i centralnih disajnih puteva.

## LITERATURA

1. Hayes D, Jr, Kraman SS. The physiologic basis of spirometry. *Respir Care*. 2009 Dec;54(12):1717-26.
2. Hyatt RE, Schilder DP, Fry DL. Relationship between maximum expiratory flow and degree of lung inflation. *J Appl Physiol* 1958; 13(3):331-336.
3. 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.
4. [http://www.merckmanuals.com/professional/pulmonary\\_disorders/tests\\_of\\_pulmonary\\_function\\_pft/airflow\\_lung\\_volumes\\_and\\_flow-volume\\_loop.html](http://www.merckmanuals.com/professional/pulmonary_disorders/tests_of_pulmonary_function_pft/airflow_lung_volumes_and_flow-volume_loop.html)
5. Modrykamien AM, Gudavalli R, McCarthy K, Liu X, Stoller JK. Detection of upper airway obstruction with spirometry results and the flow-volume loop: A comparison of quantitative and visual inspection criteria. *Respir Care*. 2009;54:474-9.
6. Mitić N, Popović Lj. Analiza prognostičkog kapaciteta GOLD kriterijuma za procenu stadijuma težine hronične opstruktivne bolesti pluća. *Praxis medica*. 2013; 42(3):15-21.
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. Anzueto A, Levine SM, Tillis WP, Calhoun JH, Bryan CL. Use of the flow-volume loop in the diagnosis of bronchial stenosis after single lung transplantation. *Chest* 1994;105(3):934-936.
9. Miller RD, Hyatt RE. Evaluation of obstructing lesions of the trachea and larynx by flow-volume loops. *Am Rev Respir Dis*. 1973 Sep;108(3):475-81.
10. Peters JI, Levine SM. Chapter 32. Introduction to Pulmonary Function Testing. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. <http://www.accesspharmacy.com/content.aspx?aID=7975195>. Accessed August 3, 2013.
11. Empey DW. Assessment of upper airways obstruction. *Br Med J* 1972;3(5825):503-505.
12. Miller RD, Hyatt RE. Evaluation of obstructing lesions of the trachea and larynx by flow-volume loops. *Am Rev Respir Dis* 1973;108(3):475-481.
13. Rotman HH, Liss HP, Weg JG. Diagnosis of upper airway obstruction by pulmonary function testing. *Chest* 1975;68(6):796-799.
14. <http://www.spirometrie.info/quality.html> Quality Assessment of the Flow-Volume Loop, 2013.
15. Karkhanis VS, Desai U, Joshi JM. Flow volume loop as a diagnostic marker. *Lung India*. 2013 Apr-Jun; 30(2): 166-168.
16. James BS, Michael JM, Joshua MS, Jackie AH. Inspiratory Flow-Volume Curve Evaluation for Detecting Upper Airway Disease. *Respiratory Care* April 1, 2009 vol. 54 no. 4 461-466.

## ENGLISH

### APPLICATION OF QUANTITATIVE SPIROMETRY CRITERIA IN SUSPECTED UPPER AIRWAY OBSTRUCTION AFTER VISUAL ANALYSIS OF FLOW VOLUME CURVES

Mitić R. N.<sup>1</sup>, Popović Lj.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Pathophysiology, Medical University of Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia

#### SUMMARY

Spirometry as a method of assessment of respiratory function has become an indispensable part of the medical examination of pulmonologists and general practitioners in all cases of difficulty breathing. Presence of localized obstruction of the upper and central airways is important but less common than obstructive disease of the lower respiratory tract. Relatively similar clinical symptoms may lead to failure or delay in diagnosis. The aim of the study was the further analyze of flow volume curve with normal spirometry but not visually blend in perfect form normal curve using the quantitative diagnostic criteria. In 30 healthy subjects (handball players) were measured by spirometry FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF, MEF25% FVC, MEF50% FVC, MEF75% FVC, MIF50%FVC. Additional analyzes were performed in 3 participants: FEV1/MEF, MEF50% FVC/MIF50% FVC. In all three cases the values of FVC, FEV1, FEV1/FVC, and forced expiratory flow tended to be within the prescribed norms (85-120%). Using the calculation of quantitative criteria for as

sessing obstruction of the upper and central airways obtained values for two cases were within the prescribed norms. In third case the values of FEV1/ MEF and MEF50% FVC/MIF50% FVC showed signs of pathological values. For well-trained and experienced doctor the visual analysis of the flow volume curve can be useful to indicate the existence of the mild and moderate obstruction of the upper and central airways (with subclinical symptoms). If the diagnostics suspicion are confirmed by quantitative criteria the further standard diagnostic procedures for obstruction of the upper and central airways should be performed.

**Keywords:** obstruction of the upper and central airways, flow volume curves, the visual criteria, quantitative criteria.

---

# UTICAJ PRENATALNE PRIMENE KORTIKOSTEROIDA NA TELESNU MASU, TELESNU DUŽINU I OBIM GLAVE KOD NOVOROĐENE DECE

## AUTORI

Ristić R.<sup>1</sup>, Odalović D.<sup>2</sup>, Antonović O.<sup>3</sup>, Bukumirić Z.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Pedijatrijska klinika, Kliničko bolnički centar Priština, Gračanica, Srbija

<sup>2</sup> Pedijatrijska klinika, Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

<sup>3</sup> Institut za ginekologiju i akušerstvo, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

<sup>4</sup> Institut za statistiku i informatiku, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

## SAŽETAK

Studija je sprovedena kod prevremeno rođene dece sa ciljem da proceni uticaj jedne kure prenatalno primenjenih kortikosteroida na telesnu masu, telesnu dužinu i obim glave na rođenju i tokom prvih 9 meseci. U istraživanje je uključeno 120-oro dece koja su podeljena u dve grupe. Prva grupa obuhvata 60-oro dece kod kojih je sprovedena prenatalna primena kortikosteroida. Druga grupa pripada kontrolnoj grupi i ona takođe obuhvata 60-oro dece. Kod dece iz kontrolne grupe nije sprovedena prenatalna primena kortikosteroida. Ispitivanoj deci je nakon rođenja urađen klinički pregled, izmerena je telesna masa, telesna dužina i obim glave. Kontrola telesne mase, telesne dužine i obima glave kao i klinički pregled sprovedeni su u 3. i 9. mesecu života. Dobijeni rezultati su pokazali da ne postoji statistički značajna razlika u telesnoj masi, telesnoj dužini i obimu glave na rođenju, u 3. mesecu i 9. mesecu života između ispitivanih grupa. Iz dobijenih rezultata se zaključuje da jedna kura prenatalno primenjenih kortikosteroida nema uticaj na telesnu masu, telesnu dužinu i obim glave na rođenju, a takođe prenatalna primena kortikosteroida nema uticaj na ove antropometrijske parametre kod dece praćene do 9. meseca života.

**Glavne reči:** Kortikosteroidi, prenatalna primena, telesna masa, telesna dužina, obim glave.

## UVOD

Nakon objavljivanja rezultata studije u kojoj je nađeno da betametazon smanjuje učestalost respiratornog distres sindroma i povećava preživljavanje nedonoščadi, kortikosteroidi se široko uvode u perinatalnu medicinu [1]. Kasnije je u mnogim studijama otkrivena i manja učestalost nekrotičnog enterokolitisa i intraventricularne hemoragije kod novorođenčadi koja su prenatalno tretirana kortikosteroidima [2-5]. Kod prepoznatog rizika od prevremenog porođaja za prenatalnu primenu u kliničkoj praksi se koriste deksametazon i betametazon.

Kortikosteroidi se široko primenjuju u mnogim granama medicine. Mnogo je nejasnoća oko njihovog delovanja i s pravom se postavlja pitanje o opravdanosti njihove primene u mnogim patološkim stanjima. Brojne nuspojave pri lečenju kortikosteroidima, od kojih su neke ozbiljne i dugotrajne, nameću potrebu za opreznost pri proceni odnosa koristi prema opasnostima njihove primene kod svake indikacije. Iz tog razloga veliki napredak u korišćenju kortikosteroida u perinatalnoj praksi nameće potrebu da se obrati pažnja na dugoročni razvoj dece koja su bila eksponirana.

Kortikosteroidi imaju moćan uticaj na razvoj fetusa. Oni utiču na promenu metabolizma u toku ćelijskog rasta i dovode do prevremene diferencijacije ćelijskih proteina

u najmanje 15 različitih tkiva [6]. Objavljene su studije koje su pokazale da prenatalna primena kortikosteroida može biti povezana sa smanjenjem telesne mase i obima glave na rođenju, nezavisno od drugih velikih prediktivnih faktora [6,7]. Kada su prenatalni kortikosteroidi bili korišćeni u ponovljenim kurama, svake nedelje do 32. gestacione nedelje ili do porođaja, velike studije su pokazale negativnu vezu između povećavanja doza prenatalno primenjenih kortikosteroida, telesne mase i obima glave na rođenju što se povezuje sa zakašnjenjem u dugoročnom psihomotornom razvoju [8,9]. Redukcija obima glave perzistira čak i nakon dostizanja normalne telesne mase za uzrast [7]. Izlaganje fetusa kortikosteroidima tokom kritičnog perioda razvoja mozga izaziva nepovratan uticaj na deobe ćelija mozga, diferencijaciju i mijelinizaciju, što je dovelo do latentnih ili dugoročnih fizioloških efekata ili izazvalo poremećaje ponašanja [10]. Velike studije su potvrdile hipotezu da je smanjena telesna masa na rođenju povezana sa povećanim rizikom kod odraslih za kardiovaskularne i metaboličke poremećaje, uključujući hipertenziju, hiperlipidemiju, dijabetes tip 2, kao i smrt od ishemijske bolesti srca [11,12]. To bi moglo biti posredovano programiranjem mozga fetusa ili biti odraz visokog nivoa glikokortikoida in utero [13].

## CILJ RADA

Cilj rada je istraživanje uticaja prenatalne primene kortikosteroida na telesnu masu, telesnu dužinu i obim glave na rođenju kod prevremeno rođene kao i praćenje njihovog daljeg napredovanja do 9. meseca života.

## MATERIJAL I METODE

Ispitanici su podeljeni u dve grupe, a svaka grupa uključuje 60 ispitanika:

- Prva grupa obuhvata decu majki koje su pri kraju trudnoće dobijale deksametazon u cilju artefijalne maturacije pluća fetusa. Primena deksametazona je započeta u period od 7 dana pre pretećeg prevremenog porođaja. Deksametazon je primenjivan po sledećoj šemi: 4 x 6 mg i.m. na 12 h u toku 48 h u jednoj kuni;

- Druga grupa je kontrolna grupa i obuhvata decu majki koje pri kraju trudnoće nisu dobijale kortikosteroide.

Iz obe posmatrane grupe isključene su trudnice koje su imale verifikovana telesna oboljenja koja bi mogla biti uzrok poremećaja kod deteta.

Istraživanje je organizovano kao anamnestička studija (case-control). U istraživanje su uključena deca iz populacije visokorizičnih trudnoća, gde su trudnice unipare, koje su porođene carskim rezom u periodu 30. do 36. nedelje gestacije, telesna masa dece na rođenju nije bila manja od 1000g, a najmanji Apgar skor je bio 5. Grupa slučajeva formirana je od dece koja su u 9. mesecu posle porođaja imala neurološke defekte i druge grupe dece koja u 9. mesecu nisu imala neurološke defekte

Gestaciona starost je određena na osnovu gineološkog ultrazvučnog pregleda i očekivanog termina porođaja koji je određen na osnovu podataka o poslednjem majčinom ciklusu, a nakon rođenja na osnovu spoljašnjih karakteristika novorođenčeta. Ispitivanoj deci je odre-

đen Apgar skor u prvom i petom minutu života, antropometrijske mere (telesna težina, telesna dužina i obim glave), sproveden je klinički pregled sa posebnim akcentom na neurološki pregled. Takođe je urađen i ultrasonografski pregled mozga kroz otvorenu veliku fontanelu u prva 3 dana nakon rođenja. Sva deca su prospektivno praćena do uzrasta od 9 meseci u Institutu za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije. Kontrola težine, dužine i obima glave kao i klinički i neurološki pregled sprovedeni su u 3. i 9. mesecu života. Kontrolni ultrasonografski pregled mozga je urađen u 3. i 6. mesecu života.

### Statistička analiza

Za analizu primarnih podataka korišćić se deskriptivne statističke metode i metode za testiranje statističkih hipoteza.

Od deskriptivnih statističkih metoda korišćić se mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana, mod), mere varijabiliteta (standardna devijacija) i relativni brojevi (pokazatelji strukture).

Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćić se: t-test, Mann-Whitney test, hi-kvadrat test i jednofaktorska analiza varijanse ponovljenih merenja.

Statističke hipoteze će biti testirane na nivou značajnosti od 0,05.

## REZULTATI

Osnovne karakteristike ispitivane grupe dece bile su sledeće: 48,3% ispitanika je bilo muškog pola, a 51,7% ispitanika ženskog pola. Prosečan Apgar skor ispitanika obe grupe bio je 7 (opseg: 5-9), a prosečna starost svih novorođenčadi ukljućenih u istraživanje iznosila je 33,3±1,5 nedelje. Kod novorođenčadi kod kojih je sprovedena prenatalna primena kortikosteroida prosečna starost iznosila 33,3±1,6 nedelje gestacije, dok je prosečna starost novorođenčadi iz kontrolne grupe iznosila 33,2±1,4 nedelje gestacije.

Tabela 1. Telesna masa prema uzrastu

	Telesna masa (g)	n	$\bar{x}$	SD	Med	Min	Max
Rođenje	Prenatalna primena kortikosteroida	60	1691,33	405,92	1725	1000	2700
	Kontrolna grupa	60	1801,67	329,35	1800	1150	2600
	Ukupno	120	1746,6	372,21	1750	1000	2700
3. mesec	Prenatalna primena kortikosteroida	60	4235,17	730,38	4250	2700	6400
	Kontrolna grupa	60	4244,83	679,42	4200	2800	6450
	Ukupno	120	4240	702,41	4200	2700	6450
9. mesec	Prenatalna primena kortikosteroida	60	8300,92	1061,8	8200	5970	11000
	Kontrolna grupa	60	8009,5	899,03	8035	5520	10000
	Ukupno	120	8155,2	990,52	8100	5520	11000

Tabela 2. Telesna masa prema grupama i vremenu

Telesna masa (g)	Prenatalna primena kortikosteroida	Kontrolna grupa	Statistička značajnost između grupa
	$\bar{x}$ ; $\pm$ SD	$\bar{x}$ ; $\pm$ SD	
Na rođenju	1691±405,92	1801,67±329,35	p=0,105
U 3. mesecu	4235,17±730,38	4244,83±679,42	p=0,94
U 9. mesecu	8300,92±1061,8	8009,5±899,03	p=0,107
Statistička značajnost promene u vremenu	p<0,001	p<0,001	

Tabela 3. Telesna dužina ispitivane dece prema uzrastu

Telesna dužina (cm)		n	$\bar{x}$ ; $\bar{s}$	SD	Med	Min	Max
Rođenje	Prenatalna primena kortikosteroida	60	41,53	3,32	42	34	49
	Kontrolna grupa	60	42,48	2,52	43	36	48
	Ukupno	120	42,01	2,97	42	34	49
3. mesec	Prenatalna primena kortikosteroida	60	51,76	4,14	52,2,5	37,7	58
	Kontrolna grupa	60	53,04	3,28	52,65	43,5	60
	Ukupno	120	52,39	3,77	52,55	37,7	60
9. mesec	Prenatalna primena kortikosteroida	60	68,28	4,23	69	58	80
	Kontrolna grupa	60	68,77	3,19	69	61,2	76
	Ukupno	120	68,53	3,74	69	58	80

Tabela 4. Uporedni prikaz telesne dužine prema ispitivanim grupama

Telesna dužina (cm)	Prenatalna primena kortikosteroida	Kontrolna grupa	Statističkaznačajnost između grupa
	$\bar{x}$ ; $\bar{s}$	$\bar{x}$ ; $\bar{s}$	
Na rođenju	41,53±3,32	42,48±2,52	p=0,08
U 3. mesecu	51,76±4,14	53,04±3,28	p=0,064
U 9. mesecu	68,28±4,23	68,77±3,19	p=0,475
Statistička značajnost promene u vremenu	p<0,001	p<0,001	

Na osnovu dobijenih rezultata procenjeno je da su formirane grupe ispitnika ujednačene po polnoj i starosnoj strukturi, kao i oceni koju su dobili na rođenju tj. Apgar skor.

U Tabeli 1 i Tabeli 2 prikazana je telesna masa novorođenčadi iz obe ispitivane grupe na rođenju, u 3. i 9. mesecu života. Prosečna telesna masa svih novorođenčadi uključenih u istraživanje na rođenju iznosila je 1746±372,21 grama. Prosečna telesna masa novorođenčadi kod kojih je sprovedena prenatalna primena kortikosteroida iznosila je 1691±405,92 grama, dok je kod novorođenčadi kontrolne grupe 1801,67±329,35 grama. Ne postoji statistički značajna razlika u telesnoj masi na rođenju između ispitivanih grupa ( $t=-1,635$ ;  $p=0,105$ ).

Prosečna telesna masa svih novorođenčadi uključenih u istraživanje u 3. mesecu iznosila je 4240±702,41 grama. Prosečna telesna masa novorođenčadi kod kojih je sprovedena prenatalna primena kortikosteroida iznosila je 4235,17±730,38 grama, dok je kod novorođenčadi kontrolne grupe 4244,83±679,42 grama. Ne postoji statistički značajna razlika u telesnoj masi u 3. mesecu između ispitivanih grupa ( $t=-0,075$ ;  $p=0,94$ ).

Prosečna telesna masa svih novorođenčadi uključenih u istraživanje u 9. mesecu iznosila je 8155,2±990,52 grama. Prosečna telesna masa novorođenčadi kod kojih je sprovedena prenatalna primena kortikosteroida iznosila je 8300,92±1061,8 grama, dok je kod novorođenčadi kontrolne grupe iznosila 8009,5±899,03 grama. Ne postoji statistički značajna razlika u telesnoj masi u 9. mesecu između ispitivanih grupa ( $t=-0,075$ ;  $p=0,107$ ).

U Tabeli 3 i Tabeli 4 prikazana je telesna dužina kod ispitivane novorođenčadi u prvih 9 meseci. Prosečna telesna dužina svih novorođenčadi uključenih u istraživanje na rođenju iznosila je 42,01±2,97 centimetara. Prosečna telesna dužina novorođenčadi kod kojih je sprovedena prenatalna primena kortikosteroida iznosila je 41,53±3,32 centimetara, dok je kod novorođenčadi kontrolne grupe bila 42,48±2,52 centimetara. Ne postoji statistički značajna razlika u telesnoj dužini na rođenju između ispitivanih grupa ( $t=-1,766$ ;  $p=0,08$ ).

Prosečna telesna dužina svih novorođenčadi uključenih u istraživanje u 3. mesecu iznosila je

52,39±3,77 centimetara. Prosečna telesna dužina novorođenčadi kod kojih je sprovedena prenatalna primena kortikosteroida iznosila je 51,76±4,14 centimetara, dok je kod novorođenčadi kontrolne grupe bila 53,04±3,28 centimetara. Ne postoji statistički značajna razlika u telesnoj dužini u 3. mesecu između ispitivanih grupa ( $t=-1,87$ ;  $p=0,064$ ).

Prosečna telesna dužina svih novorođenčadi uključenih u istraživanje u 9. mesecu iznosila je 68,53±3,74 centimetara. Prosečna telesna dužina novorođenčadi kod kojih je sprovedena prenatalna primena kortikosteroida iznosila je 68,28±4,23 centimetara, dok je kod novorođenčadi kontrolne grupe bila 68,77±3,19 centimetara. Ne postoji statistički značajna razlika u telesnoj dužini u 9. mesecu između ispitivanih grupa ( $t=-0,717$ ;  $p=0,475$ ).

Obim glave kod novorođenčadi iz obe ispitivane grupe prikazan je u Tabeli 5 i Tabeli 6. Prosečan obim glave svih novorođenčadi uključenih u istraživanje na rođenju iznosio je 30,31±1,84 centimetara. Prosečan obim glave na rođenju novorođenčadi kod kojih je sprovedena prenatalna primena kortikosteroida iznosio je 29,98±1,96 centimetara, dok je kod novorođenčadi kontrolne grupe bio 30,63±1,66 centimetara. Ne postoji statistički značajna razlika u obimu glave na rođenju između ispitivanih grupa ( $t=-1,956$ ;  $p=0,053$ ).

Prosečan obim glave svih novorođenčadi uključenih u istraživanje u 3. mesecu iznosio je 36,73±2,37 centimetara. Prosečan obim glave u 3. mesecu novorođenčadi kod kojih je sprovedena prenatalna primena kortikosteroida iznosio je 36,9±2,52 centimetara, dok je kod novorođenčadi kontrolne grupe bio 36,56±2,22 centimetara. Ne postoji statistički značajna razlika u obimu glave u 3. mesecu između ispitivanih grupa ( $t=0,792$ ;  $p=0,43$ ).

Prosečan obim glave svih novorođenčadi uključenih u istraživanje u 9. mesecu iznosio je 44,86±1,89 centimetara. Prosečan obim glave novorođenčadi kod kojih je sprovedena prenatalna primena kortikosteroida iznosio je 44,94±1,9 centimetara, dok je kod novorođenčadi kontrolne grupe bio 44,78±1,88 centimetara. Ne postoji statistički značajna razlika u obimu glave u 9. mesecu između ispitivanih grupa ( $t=0,468$ ;  $p=0,641$ ).

Tabela 5. Telesna dužina ispitivane dece prema uzrastu

	Obim glave (cm)	n	$\bar{x}$ ; $\bar{s}$	SD	Med	Min	Max
Rođenje	Prenatalna primena kortikosteroida	60	29,98	1,96	30	26	35
	Kontrolna grupa	60	30,63	1,66	30	26	35
	Ukupno	120	30,31	1,84	30	26	35
3. mesec	Prenatalna primena kortikosteroida	60	36,9	2,52	37	31,5	42
	Kontrolna grupa	60	36,56	2,22	36,6	32	44,5
	Ukupno	120	36,73	2,37	36,9	31,5	44,5
9. mesec	Prenatalna primena kortikosteroida	60	44,94	1,9	45	39,5	48,5
	Kontrolna grupa	60	44,78	1,88	45	40,2	49
	Ukupno	120	44,86	1,89	45	39,5	49

Tabela 6. Upporedni prikaz obima glave prema ispitivanim grupama u vremenu

Obim glave (cm)	Prenatalna primena kortikosteroida	Kontrolna grupa	Statističkaznačajnost između grupa
	$\bar{x}$ ; $\bar{s}$	$\bar{x}$ ; $\bar{s}$	
Na rođenju	29,98±1,96	30,63±1,66	p=0,053
U 3. mesecu	36,9±2,52	36,56±2,22	p=0,43
U 9. mesecu	44,94±1,9	44,78±1,88	p=0,641
Statistička značajnost promene u vremenu	p<0,001	p<0,001	

## DISKUSIJA

Naši rezultati su pokazali da jedna kura prenatalno primenjenih kortikosteroida nema uticaj na telesnu masu, telesnu dužinu i obim glave na rođenju. Takođe, kod prematurusa kod kojih je sprovedena prenatalna primena kortikosteroida dobijene vrednosti za ove antropometrijske parametre u 9. mesecu su u granicama normalnih vrednosti za uzrast.

Treba uzeti u obzir činjenicu da su sva deca koja su uključena u istraživanje prevremeno rođena i ona su, po pravilu, suboptimalnog nutritivnog statusa. Kod njih je uobičajeno slabije napredovanje u ranom neonatalnom period [14]. Prevremeno rođena deca u vreme otpusta iz bolnice često ne dostižu optimalnu telesnu masu. Rast u dužinu je sporiji u odnosu na porast telesne mase, što je u skladu sa našim rezultatima. Inicijalni pad telesne mase kod prevremeno rođene dece je od 10-15%. Praćenje rasta je dobar i važan indikator nutritivnog statusa. Standardi rasta se za period od 0-6 meseci zasnivaju na parametrima rasta novorođenčadi koja su dojena. Kako su nutritivne rezerve kod prevremeno rođene dece male može nastati problem postnatalnog zastoja rasta koji treba rešiti pre otpusta iz bolnice [15, 16].

Rezultati dobijeni ovim istraživanjem u kome je primenjena jedna kura prenatalnih kortikosteroida, a koji se odnose na antropometrijske mere (telesnu masu, telesnu težinu i obim glave), u skladu su sa do sada objavljenim studijama [17,20].

Mnoge studije su pokazale da multiple kure kortikosteroida dovode do smanjenja telesne mase i obima glave na rođenju, a takođe imaju i negativan efekat na rast deteta [7,21]. Ovakvo dejstvo kortikosteroida može biti dugoročno. U literaturi je opisano da je primena antenatalnih kortikosteroida u ponovljenim kurama bila praćena smanjenjem telesne mase na rođenju, koja je viđena samo kod novorođenčadi koja su bila tretirana sa 4 ili više kura kortikosteroida [17]. French i ostali su otkrili indirektnu vezu između povećanja broja kura kortikosteroida i telesne mase na rođenju i obima glave [20]. Za-

beleženo je smanjenje telesne mase na rođenju do 9%, a obima glave do 4%.

Velike studije su pokazale negativnu vezu između povećavanja doza prenatalno primenjenih kortikosteroida, telesne mase na rođenju i obima glave u slučajevima kada su antenatalni kortikosteroidi bili korišćeni u ponovljenim kurama svake nedelje do 32. gestacione nedelje ili do porođaja [8]. Mada nije pronađena veza između obima glave i razvoja deteta u uzrastu od 3 godine, ipak se smatra da smanjeni obim glave može da utiče na kasniji razvoj deteta. Redukcija telesne mase i obima glave, koja je nađena nakon multiplih kura prenatalno primenjenih kortikosteroida, normalizovana je do vremena otpuštanja deteta iz bolnice [17]. Neke studije opisuju da kod ove dece obim glave ostaje ispod normalnih vrednosti za uzrast i nakon dostizanja normalne telesne mase [7]. Slični rezultati su dobijeni i u ispitivanjima na životinjama.

Pojedinačne kure antenatalnih kortikosteroida su efikasnije od multiplih kura u prevenciji neonatalnog mortaliteta i nisu povezane sa neželjenim dejstvima na intrauterin i postnatalni rast deteta [19,22]. To znači da prematurusi čije su majke u trudnoći dobijale jednu kuru kortikosteroida dostižu na rođenju i u kasnijem razvoju telesnu masu, telesnu dužinu, odnosno visinu i obim glave kao i prematurusi čije majke u trudnoći nisu dobijale kortikosteroide. Postoje podaci koji pokazuju bezbednost jednom ponovljene kure prenatalnih kortikosteroida, koji idu u prilog protiv štetnih efekata koji se viđaju nakon multiplih kura kortikosteroida, primenjenih po protokolima u kojima se kortikosteroidi ponavljaju nedeljama [17]. Potrebna je randomizirana kontrolisana studija koja će odrediti optimalan broj kura prenatalnih kortikosteroida koje će smanjiti frekvencu neonatalnog respiratornog distres sindroma, a da nemaju štetnog uticaja na druge neonatalne ishode.

## ZAKLJUČAK

1. Nije dokazana statistički značajna razlika u telesnoj masi na rođenju između grupe dece kod kojih je



sprovedena prenatalna primena kortikosteroida u vidu pojedinačnih kura i grupe dece kod kojih kortikosteroidi prenatalno nisu primenjivani.

2. Između ispitivanih grupa nije nađena statistički značajna razlika u telesnoj dužini na rođenju što znači da prenatalno primenjene pojedinačne kure kortikosteroida ne dovode do smanjenja teledne dužine na rođenju.

3. Obim glave na rođenju u grupi dece kod kojih su prenatalno primenjivani kortikosteroidi u vidu pojedinač-

nih kura ne pokazuje statistički značajnu razliku u odnosu obim glave u grupi dece kod kojih kortikosteroidi prenatalno nisu primenjivani.

4. Deca nakon prenatalno primenjene jedne kure kortikosteroida dostižu u 9. mesecu telesnu masu, telesnu dužinu i obim glave kao i deca koja prenatalno nisu tretirana kortikosteroidima.

## LITERATURA

- Liggins G. C., Howie R. N. A controlled trial of antartum glicocorticoid tretment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infant. *Pediatrics*, 1972; 50 (4): 515-525.
- Elimian A., Verma U., Canterino J., Shah J., Visintainer P., Tajani N. Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups. *Obstet Gynecol*, 1999; 93 (2): 174-179.
- Leviton A., Dommann O., Allred EN., Kuban K., Pagano M., Van Marter L., Paneth N., Reuss ML., Susser M. Antenatal corticosteroids and cranial ultrasonographic abnormality. *Am J Obstet and Gynecol*, 1999; 181 (4): 1007-1017.
- Shankaran S., Bauer C.R., Bain R.B., Wright L.L., Zachary J. Realationship between antenatal steroid administration and grades III and IV intracranial hemorrhage in low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 173 (1): 305-312.
- Harding J.E., Pang J., Knight D.B., Liggins G.C. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol*, 2001; 184 (2):131-139.
- Ballard P.L., Ballard R.A. Scientific basis and therapeutic regimens for use antenatals glicocorticoids. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 173 (1): 254-262.
- James A., Thorp J.A., Jones Ph.G., Knox E., Clark R.H. Does antenatal corticosteroid therapy affect birth weight and head circumference? *Obstetrics & Gynecology*, 2002; 99 (1): 101-108.
- Abbasi S., Hirsch D., Davis J., Tolosa J., Stouffer N., Debbs R., et al. Effect of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 2000 ; 182 (5): 1243-1249.
- Esplin M.S., Fausett M.B., Smith S., et al. Multiple courses of antenatal steroids are associated with a delay in long-term psychomotor development in in children with birth weights  $\leq$  1500 grams (abstract). *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 182 (Suppl 1): 24.
- Weichsel M.E. The therapeutic use of glicocorticoid hormones in the perinatal period: Potential neurological hazards. *Ann Neurol*, 1977; 25 (2): 364-366.
- Barker D.J.P., Osmond C., Goldings J., Kuh K., Wadsworth M.E.J. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *Br Med J*, 1989; 298 (6673): 564-567.
- Barker D.J.P., Winter P.D., Osmond C., Margetts B., Simmonds S.J. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*, 1989; 2 (8663): 577-580.
- Welberg L.A., Seckl J.R. Review Article: Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of the brain. *J Neuroendocrinol*, 2001; 13 (2): 113-128.
- Prekajsi-Božinović N. Procena uhranjenosti novorođene dece. Institut za neonatologiju, Beograd, 2009.
- Ehrenkranz R.A., Younes N., Lemons J.A., et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics*, 1999; 104 (2 Pt 1): 280-289.
- Georgieff M.K., Hoffman J.S., Pereira G.R., Burnbaum J., Hoffman-Williamson M. Effect of neonatal caloric deprivation on head growth and 1-year developmental status in preterm infants. *J Pediatr*, 1985; 107 (4): 581-587.
- Bonanno C., Fuchs K., Wapner R.J. Single versus repeat courses of antenatal steroids to improve neonatal outcomes: risks and benefits. *Obstet Gynecol Surv*, 2007; 62 (4): 261-271.
- Marphy D.J. Effect of antenatal corticosteroids on postmortem brain weight of preterm babies. *Earl Human Development*, 2001; 63 (2): 113-122.
- Guinn D.A., Atkinson M.W., Sullivan L., Lee M., MacGregor S., Parilla B.V., et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for womwn at risk of preterm delivery: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001; 286 (13): 1581-1587.
- French N.P., Hagan R., Evans S.F., Godfrey M., Newnham J.P. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 180 (1 Pt 1): 114-121.
- Mazumder P., Dutta S., Kaur J., Narang A. Single versus multiple courses of antenatal betamethasone and neonatal outcome: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr*, 2008; 45 (8): 661-667.
- Wapner R.J., Sorokin Y., Thom E.A., Johnson F., Dudley D.J., and Spong C.Y., et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol*, 2006; 195 (3): 633-642.
- Varagić M.V., Milošević P.M. Farmakologija. Elit Medica, Beograd, 2001

**IMPACT OF PRENATAL ADMINISTRATION OF CORTICOSTEROIDS ON BODY WEIGHT, BODY LENGTH AND HEAD CIRCUMFERENCE IN NEWBORNS**

Ristić R.<sup>1</sup>, Odalović D.<sup>2</sup>, Antonović O.<sup>3</sup>, Bukumirić Z.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Clinic, University Hospital Pristina, Gračanica, Serbia

<sup>2</sup> Pediatric Clinic, Faculty of Medicine, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>3</sup> Institute of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

<sup>4</sup> Institute of Statistics and Informatics, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

**SUMMARY**

The study was conducted in premature infants the aim to evaluate the impact of a single course of antenatal corticosteroids applied on body weight, body length and head circumference at birth and during the first 9 months. The study included 120 children who were divided into two groups. The first group included 60 children whose conducted prenatal corticosteroids. The second group is the control group, and it also included a 60 children. Children from the control group performed prenatal corticosteroids. Children were examined at birth made a clinical examination, measured the body weight, body length and head circumference. Control of body weight, body length and head circumference as well as clinical examination were carried out in 3 and 9 month of life. The results showed no statistically significant difference in body weight, body length and head circumference at birth, at 3 month and 9 month of life between the groups. From the results it is concluded that a therapy prenatally administered corticosteroids has no effect on body weight, body length and head circumference at birth, and also antenatal corticosteroids has no effect on the anthropometric parameters in children followed for up to 9 months of life.

**Keywords:** Corticosteroids, prenatal use, body weight, body length and head circumference.

---

# ANALIZA ELEKTROKARDIOGRAMA U RANOJ FAZI AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA

## AUTORI

Marčetić Z.<sup>1</sup>, Sovtić S.<sup>1</sup>, Šipić M.<sup>1</sup>, Perić V.<sup>1</sup>, Lazić S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini-Kosovka Mitrovica

## SAŽETAK

Snimanje elektrokardiograma (EKG) prehospitalno ubrzava dijagnozu akutnog infarkta miokarda (AIM), skraćuje vreme do lečenja i smanjuje mortalitet. Ovo istraživanje koje je obuhvatilo tri grupe bolesnika koji su u akutnoj fazi infarkta miokarda primali trombolitičku terapiju, nitrata ili beta blokatore, imalo je za cilj da analizom 12-odvodnog EKG-a upoređivanjem utvrdi razliku između ovih terapijskih grupa u sumi elevacije ST segmenta i njenu dinamiku. Cilj rada je i da podseti na značaj EKG-a u dijagnozi AIM, zatim u proceni toka bolesti, veličine oštećenja i ugroženosti bolesnika. Analizom promena ST segmenta nađena je brza regresija istih kod bolesnika lečenih trombolitikom. Kod bolesnika bez trombolitičke terapije ovakva dinamika EKG promena nije registrovana. Jednostavnost, brzina i neinvazivnost čini EKG pogodnom metodom za brzu i prilično tačnu procenu toka bolesti i orijentaciju o stepenu infarktom izazvanog oštećenja miokarda i prognozu bolesnika.

**ključne reči:** akutni infarkt miokarda, elektrokardiografija.

## UVOD

Snimanje elektrokardiograma (EKG) prehospitalno ubrzava dijagnozu akutnog koronarnog sindroma (AKS), akutnog infarkta miokarda (AIM) kao jedne od manifestacija, skraćuje vreme do početka lečenja i smanjuje mortalitet [1].

Rizik od nastanka komplikacija kod bolesnika sa AKS je najviši u toku prvih nekoliko dana i postepeno pada u toku nekoliko nedelja. Dve trećine komplikacija se dešava u toku prvog meseca, a zatim tokom 6 meseci još kod 12% bolesnika [2].

Procena rizika je neophodna da bi se odredila odgovarajuća terapija i pratio tok lečenja. Proces stratifikacije rizika je vrlo kompleksan. Postoji nekoliko skorova rizika koji su bazirani na kliničkom, EKG i biohemijskom statusu i koji su ustanovljeni radi procene kratkoročne prognoze. Najviše se upotrebljavaju TIMI skor rizika i GRACE skor rizika [3]. Rizik se uglavnom definiše u zavisnosti od hemodinamskog statusa na prijemu i od prethodnih rizik faktora koji mogu ukazati na ekstenzivnost aktuelne i prethodne srčane bolesti i lošu prognozu (odmakle godine života, diabetes mellitus, pušenje, srčana insuficijencija, raniji infarkt miokarda) [4].

## CILJ RADA

Ovo istraživanje koje je obuhvatilo tri grupe bolesnika koji su u akutnoj fazi infarkta miokarda primali trombolitičku terapiju, nitrata ili beta blokatore, imalo je za primarni cilj da analizom 12-odvodnog EKG-a upoređivanjem utvrdi razliku između ovih terapijskih

grupa u sumi elevacije ST segmenta i njenu dinamiku, ali i da prikaže dinamiku koncentracije kreatin-kinaze (CK) u terapijskim grupama, a u odnosu na posmatrana EKG obeležja i u proceni veličine oštećenja miokarda. Cilj rada je i da podseti na značaj EKG-a u dijagnozi AKS i AIM, u proceni toka bolesti, veličine oštećenja i ugroženosti bolesnika.

## MATERIJAL I METODE

Ovim istraživanjem obuhvaćeno je 228 bolesnika koji su lečeni zbog AIM u koronarnoj jedinici (KJ) Interne klinike KBC-a u Prištini. Dijagnoza AIM postavljena je na osnovu tri kriterijuma: anamnestički podaci o anginoznom bolu, EKG promene karakteristične za AIM i najmanje dvostruki porast kardiospecifičnih enzima u serumu.

Posmatrani bolesnici su podeljeni u tri grupe. Prvu grupu (grupa A) činilo je 70 bolesnika koji su primili trombolitičku terapiju, intravensku infuziju streptokinaze od 1500000 i.j. sa 200 ml fiziološkog rastvora tokom 30-45 minuta. Kod ovih bolesnika terapija je nastavljena u vidu i.v. infuzije heparina, a brzina infuzije je podešavana pomoću infuzione pumpe tako da parcijalno trombolastinsko vreme koje je kontrolisano na 24 časa bude 1.5-2.5 puta duže od kontrolnih vrednosti. Počev od trećeg dana lečenja započinjalo se sa uvođenjem oralnih antikoagulantnih preparata čija je doza prilagođavana vrednostima protrombinskog vremena tako da vrednosti budu u rasponu 15-30% u odnosu na kontrolne vrednosti. Druge dve grupe činili su bolesnici kod kojih streptokinaza nije data zbog postojanja neke od poznatih kontraindikacija, odnosno kod kojih je rizik koji je povezan

sa trombolitičkom terapijom bio veći od eventualne koristi. Drugu grupu (grupa B) je činilo 60 bolesnika koji su u akutnoj fazi infarkta miokarda primali beta blokator i to metoprolol po standardnom protokolu: 5 mg i.v. svaka 2 minuta u tri doze a zatim 50 mg per os svakih 6 sati u toku 48 sati i nakon toga 50 mg na 12 sati. Treću grupu (grupa C) činilo je 98 bolesnika kod kojih je lečenje AIM započinjano infuzijom nirmina u dozi od 15 mg u 500 ml 5% glukoze. Infuzija je po potrebi kontinuirano nastavljena sledeća 2-3 dana. Nakon toga nastavljena je terapija tabletama preparata izosorbidmononitrata. U pitanju su bolesnici kod kojih se terapija razlikovala u inicijalnoj, hiperakutnoj fazi infarkta miokarda (vreme prijema u KJ), dok se terapija u kasnijem hospitalnom i posthospitalnom periodu u posmatranim grupama nije razlikovala. Svi bolesnici su počev od prijema u KJ dobijali i aspirin, početna doza 300 mg, zatim dnevna doza od 100 mg, kao i klopidogrel (Plavix) u dozi od 75 mg. Ispitivane grupe su tako formirane da među njima nije bilo razlike u polu, starosti, faktorima rizika za ishemijsku bolest srca i prethodnoj medicinskoj istoriji (dužini trajanja ishemijske bolesti srca).

Tokom lečenja u KJ svi bolesnici su bili pod kontinuiranim EKG, hemodinamskim i biohemijskim monitoringom. Standardni 12-odvodni EKG je registrovan neposredno po prijemu u KJ, zatim kod bolesnika tretiranih trombolitičkom terapijom nakon isticanja infuzije streptokinaze, a kod svih bolesnika u sledećim vremenskim intervalima: 1h, 3h, 6h, 12h, 24h i dalje svakog dana sve vreme boravka u KJ. Lokalizacija i veličina infarkta su određivani na osnovu standardnih (opšte prihvaćenih) EKG promena. Snimani su i desni prekordijalni dovodi u cilju dijagnostikovanja infarkta desne komore. Istraživanje je kada su u pitanju EKG promene, obuhvatilo dve faze AIM. U početnoj, ranoj fazi je učestalim EKG snimanjem praćena elevacija ST segmenta, amplituda elevacije, zbir amplituda elevacije i povlačenje registrovanih promena.

Statistička obrada podataka urađena je korišćenjem softvera SPSS i to primenom sledećih testova i metoda: Hi-kvadrat test, Student T-test, Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test, ANOVA - jednofaktorska, dvofaktorska i ponovljenih merenja, Korelaciona analiza (Spearman R).

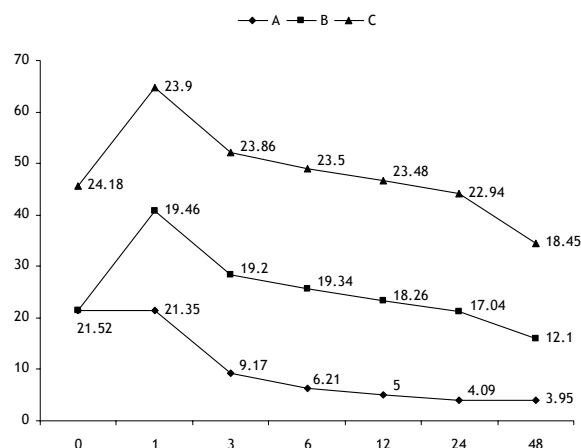
Vrednosti testova sa verovatnoćom  $p < 0.01$  smatrane su visoko statistički značajnim, a vrednosti  $0.01 < p < 0.05$  smatrane su statistički značajnim. Razlika između

posmatranih obeležja je smatrana slučajnom ako je  $p > 0.05$ .

## REZULTATI

Većinu ispitanika u svim grupama su činili muškarci (preko 80%), ali među ispitivanim grupama nije postojala statistički značajna razlika (Tab. 1).

Grafikon 1.



Grafikon 2.

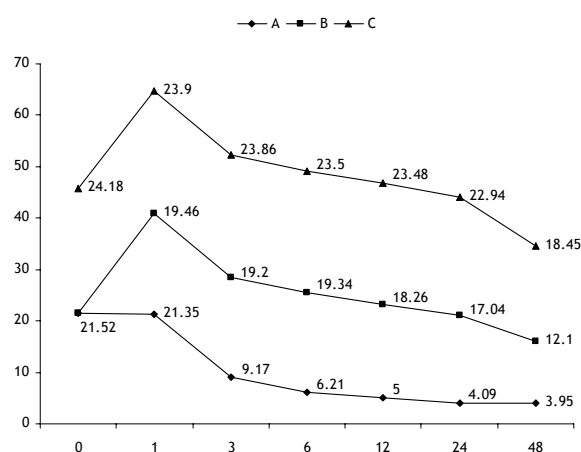


Tabela 1.

Pol	Grupa A (trombolitici)	Grupa B (beta blokatori)	Grupa C (nitrati)	Svega
Muški	58 (82.9%)	51 (85%)	86 (87.8%)	195
Ženski	12 (17.1%)	9 (15%)	12 (12.2%)	33
Ukupno	70 (100%)	60 (100%)	98 (100%)	228

Tabela 2.

Grupa	Suma elevacije ST segmenta (sati)						
	0	1	3	6	12	24	48
A	21.52	21.35	9.17	6.21	5.00	4.09	3.95
B	19.46	19.46	19.20	19.34	18.26	17.04	12.10
C	24.18	23.90	23.86	23.50	23.48	22.94	18.45

ANOVA

F	Tretman			F	Vreme			F	Interakcija tretman*vreme		
	SS	P			SS	P			SS	P	
4.23	2/225	<0.05	1.94	6/1350	<0.05		11.81	12/1350	<0.05		

Tabela 3.

Grupa	CK (sati)					
	0	1	6	12	24	48
A	97.6	139.8	1386.4	1124.3	602.8	293.1
B	92.3	99.6	484.1	497.3	884.5	301.2
C	102.3	137.7	676.8	692.1	1142.0	348.7

ANOVA								
Tretman			Vreme			Interakcija tretman*vreme		
F	SS	P	F	SS	P	F	SS	P
2.58	2/225	<0.05	22.51	5/1125	<0.05	3.87	8/1125	<0.05

U celokupnom periodu posmatranja suma elevacije ST segmenta je statistički značajno niža u grupi A u odnosu na druge dve grupe. Takođe, u toj grupi dolazi do statistički značajno bržeg smanjenja elevacije ST segmenta ( $p < 0.05$ ) (Tab. 2 i Graf. 1).

U vremenu dolazi do statistički značajnog porasta pa zatim pada vrednosti kreatin-kinaze (CK) u svim grupama. Te promene (porast i pad) su statistički značajno izraženije u grupi A u odnosu na druge dve grupe ( $p < 0.05$ ) (Tab. 3 i Graf. 2).

## DISKUSIJA

U slučaju oštećenja miokarda nastaje skraćanje trajanja akcionog potencijala u predelu pogođenim ishemijskim, odnosno nastaje razlika potencijala između oštećenog i zdravog tkiva [5]. Zbog te razlike potencijala nastaje "struja lezije" koja se na EKG-u registruje kao podizanje ili spužtanje ST segmenta iznad/ispod izoelektrične linije. Elevacija ili depresija ST segmenta se odigrava zavisno od lokalizacije i prostranstva ishemijskog ugroženog područja miokarda koje podleže nekrozi.

Kod pojedinih bolesnika na početku tegoba se nalazi elevacija ST segmenta (Pardeov talas) veća od 1 mm u dva ili više odgovarajućih odvoda, koji slikaju nekrotični deo miokarda, uz patognomoničnu depresiju ST segmenta u odvodima na suprotnom zidu. Ova depresija je češća kod inferiornog infarkta, javlja se kod 70% bolesnika nego kod anteriornog gde se javlja kod oko 30% [4]. Ove promene govore o velikoj nekrozi i infarktu. U pitanju su bolesnici sa klasičnom EKG evolucijom AIM sa elevacijom ST segmenta (STEMI). Na osnovu EKG nalaza moguće je odvojiti bolesnike sa STEMI od onih bez elevacije ST segmenta, (NSTEMI) i nestabilne angine pectoris. Nalaz promena u ST segmentu određuje dalji terapijski postupak. U STEMI bolesnici češće imaju bolest jednog krvnog suda, za razliku od bolesnika sa NSTEMI kod kojih je mnogo češća višesudovna bolest. Ova razlika je moguće objašnjenje različitog efekta trombolitičke terapije kod bolesnika sa i bez elevacije ST segmenta [6,7].

Subendokardni infarkt je oblik non-Q infarkta sa tipičnim negativnim dubokim T talasom u prekordijalnim odvodima. Danas se sve češće koristi termin AKS bez elevacije ST segmenta, odnosno NSTEMI (ukoliko su kardiospecifični enzimi povišeni), odnosno nestabilna angina pectoris (ukoliko su kardiospecifični enzimi normalni) [8].

Rani EKG sa 12 odvoda je najvažniji za postavljanje dijagnoze i dobijanje prognostičkih informacija. U toku bola EKG može da pokazuje znake elevacije ST segmenta (STEMI), što ukazuje na transmuralnu ishemijsku, ali je čest nalaz i nishodna depresija ST segmenta (NSTEMI), T

talasi mogu biti nazubljeni, aplatirani ili negativni [9]. Na osnovu EKG promena i postojanja anginoznog bola postavlja se dijagnoza AIM i oblika (STEMI/NSTEMI), što je osnova u odluci o načinu lečenja.

Prema najnovijim preporukama EKG treba snimiti unutar 10 minuta od prvog medicinskog kontakta [8], i treba da ga interpretira iskusni lekar. Normalan EKG u bolu ne isključuje AKS ni AIM [4], a nalazi se kod 4% ovih bolesnika [9]. Retko EKG može biti normalan, što može da bude u prvim trenucima ali i kasnije [4]. EKG promene mogu biti tranzitorne i serijski slikani EKG može pokazati naizmenično elevaciju i depresiju ST segmenta. Između epizoda ishemijskog bola, EKG može biti normalan, mada se nespecifične promene često nalaze. Zato je važno slikati EKG više puta i porediti ga sa prethodnim EKG nalazima ukoliko ih bolesnik ima, jer i male promene imaju dijagnostički značaj. Čest nalaz nespecifične depresije ST segmenta  $< 0.05$  mV ili inverzija T talasa koje kada se javi samo u toku tegoba a zatim se povlače strogo ukazuju na koronarnu bolest [9]. EKG treba raditi u toku bola ili drugih simptoma i porediti ga sa EKG-om snimljenim u trenucima bez tegoba.

Osim standardnih odvoda, savetuje se da se urade V7 i V8 i V4R radi dijagnostikovanja pravog zadnjeg infarkta i infarkta desne komore [10]

Svaki EKG daje samo kratak pregled dinamičkog procesa, dok se kontinuiranim EKG monitoringom 12 odvoda mogu otkriti promene koje nisu zabeležene na standardnom EKG-u. Iako je glavna pažnja usmerena na smanjenje ishemijske, EKG može da pokaže i druga važna stanja: aritmije, hipertrofiju leve komore, blok grane ili promenu osovine srca kod npr. plućne tromboembolije. Ipak, u do 50% slučajeva inicijalni EKG kod bolesnika sa AKS može biti normalan ili nedijagnostički. Mnoge ishemijske epizode u nestabilnoj angini pectoris ne moraju biti praćene bolom pa tako verovatno neće biti ni registrovane osim ako ne postoji kontinuirani višekanalni EKG monitoring. Od posebnog je značaja ovom prilikom i monitoring srčanog ritma koji treba uspostaviti što je pre moguće [9].

Značaj amplitude struje lezije nije jasno definisan. Ima shvatanja da veće oštećenje miokarda stvara i veću razliku potencijala, što rezultira većom amplitudom struje lezije, tako da ona označava veće (teže) oštećenje miokarda pogođenog ishemijskom (infarktom). Međutim, veličina amplitude elevacije ST segmenta, kao i drugi EKG parametri podležu ograničenjima [11].

Praćenjem promena u zbiru amplituda elevacije ST segmenta u grupi bolesnika tretiranoj trombolitičkom terapijom, zapaženo je da je došlo do naglog smanjenja ovog zbira na EKG-u snimljenom nakon 3 sata. U grupi bolesnika lečenoj beta blokatorima od početka postoji manji zbir amplituda elevacije ST segmenta, a do

značajnijeg pada dolazi nakon 24 časa. U grupi bolesnika lečenoj nitratima, ne samo da od početka postoji najveći zbir amplituda elevacije ST segmenta, već se značajna vrednost (nema značajnog smanjenja) registruje i 48 sati nakon početka akutnog događaja. I prema navodima drugih autora praćenje promena ST segmenta na EKG-u u ovoj terapijskoj grupi ukazuje na značajan pad vrednosti zbira amplituda elevacije ST segmenta 3-4 dana nakon početka akutnog koronarnog događaja [12].

Istraživanje indirektno preko EKG promena ukazuje da beta blokatori smanjuju veličinu oštećenja u AIM. Promene ST segmenta registrovane u trombolitičkoj grupi su u saglasnosti sa nalazima drugih autora. Naime, u toku trombolitičkog lečenja, ponovno uspostavljena prolaznost infarkt-odgovorne koronarne arterije se procenjuje i veličinom ranog spuštavanja izdignutog ST segmenta (13). Postoji istraživanje koje u grupi od 268 bolesnika lečenih streptokinazom, kod njih 216 (80%) nalazi spuštavanje ST segmenta za 80% u prosečnom vremenu od 35 minuta, bez ponovnog izdizanja, a kod 23 (8.6%) se beleže intermitentna izdizanja i spuštavanja ST segmenta, koja su bila jednaka ili veća od 40% [14]. Neki autori na početku reperfuzije često nalaze dodatno povećanje već izdignutog ST segmenta, što je po nekima loš, a po drugima dobar znak za dalji klinički tok bolesti [13,4]. U ISAM studiji je potvrđeno da je spuštavanje ST segmenta za više od 70% u prvih 6 časova od početka trombolize predskazatelj manjih infarkta i dobre prognoze, dok je spuštavanje ST segmenta za manje od 30% u prvih 6 sati od početka terapije znak neuspele reperfuzije, većeg infarkta i lošije prognoze [15]. Prema tome, brzo spuštavanje izdignutog ST segmenta i njegova stabilizacija na nižem nivou elevacije koja nastaje u kratkom vremenskom periodu nakon početka trombolitičke terapije je dobar indikator uspešnosti reperfuzije [16], odnosno indikator reperfuzijom postignutog reverzibilnog oštećenja srčanog mišića [17], a prema tome i bolje prognoze. U saglasnosti sa ovim su i rezultati ovog istraživanja. I drugi autori ne negiraju vrednost EKG promena ali ukazuju da se tačna dijagnoza uspešne reperfuzije ne može pouzdano postaviti samo na osnovu EKG promena [18]. Smanjenje elevacije ST segmenta za više od 50% u odvodu gde je ona najveća danas se smatra merilom uspešne reperfuzije [4]. Takođe, odnos brzina spuštavanja izdignutog ST segmenta/veličina povećanja mioglobina u serumu bolesnika sa AIM, utvrđen u prvih 90 minuta trombolitičkog lečenja, dobar je indikator očuvanosti ili veličine oštećenja miokarda pogođenog infarktom [19].

Kod 10% bolesnika nalazi se infarkt pretkomore koji se EKG-om registruje kao promena P talasa i PR segmenta; češće su tada pretkomorske aritmije, među njima i atrijalne fibrilacije [4].

EKG nema samo dijagnostički već i prognostički značaj, odnosno izuzetno je važan za procenu rizika. Promene na EKG-u u toku bola nisu uvek prediktori nalaza na koronarografiji, ali široko rasprostranjena depresija ST segmenta i inverzija T talasa na prednjem zidu je obično udružena sa teškom koronarnom bolešću i lošijim ishodom. Kod bolesnika koji imaju uz anginozne bolove i elevaciju ST segmenta u aVR, postoji veći rizik za ponavljane ishemične događaje i za pojavu srčane insuficijencije, a tada se radi najčešće o stenozu glavnog stabla leve koronarne arterije ili trosudovnoj koronarnoj bolesti [9]. Duboki simetrični negativni T talasi u prekordijalnim odvodima često su povezani sa proksimalnom stenozom na prednjoj levoj descendentnoj koronarnoj ar-

teriji. Inverzija T talasa u prekordijalnim odvodima veća od 0.2 mV uz tipične tegobe, često je udružena sa ishemijskom zbog promena na prednjoj levoj descendentnoj koronarnoj arteriji. Depresija ST segmenta veća od 0.1 mV povezana je sa 11% smrtnih ishoda i IM u toku jedne godine; depresija ST segmenta  $\geq 0.2$  mV za šest puta povećava rizik od smrtnog ishoda. Depresija ST segmenta kombinovana sa tranzitornom elevacijom ST segmenta ukazuje na bolesnike sa visokom rizikom [9].

Mada je stepen oštećenja miokarda koji prati NSTEMI obično manji u odnosu na STEMI, dugogodišnja smrtnost je veća [20]. Jedan od razloga je i prelazak NSTEMI u STEMI ili naglu smrt, odnosno evolucija i prelazak u teže oblike koronarne bolesti. Oko 5-10% NSTEMI razvije transmuralne infarkte miokarda ili smrtni ishod unutar 30 dana [2]. Prognoza je naročito loša za one bolesnike koji imaju depresiju ST segmenta na EKG-u, jer oni često imaju višesudovnu koronarnu bolest ili prethodno oštećenje miokarda [4].

Ukoliko je EKG registrovan više puta normalan, neophodno je uraditi ehokardiografski pregled koji može biti koristan u postavljanju dijagnoze infarkta, ili drugih bolesti koje dolaze u obzir u diferencijalnoj dijagnozi. Postojanje regionalne abnormalnosti pokreta zida leve komore je važno za dijagnozu jer nastaje par sekundi posle koronarne okluzije, značajno pre razvoja nekroze. Ipak, ovo može biti znak ishemijske ili prethodno preležanog infarkta miokarda. Nepostojanje abnormalnosti pokreta zida komore isključuje veliku miokardnu ishemijsku [4].

Analizom dinamike serumske kreatin-kinaze nađen je nagli porast njene koncentracije sa maksimumom unutar šest časova od početka akutnog koronarnog događaja i terapije, a zatim postepeni pad. U bolesnika bez trombolitičke terapije ovakva dinamika koncentracije kreatin-kinaze nije registrovana. Vrednosti koncentracije kreatin-kinaze u svim praćenim vremenima su veće u grupi bolesnika lečenih trombolitičkom terapijom. Zbog pozitivnog odnosa između stepena perfuzije i EKG znakova nekroze, njihova pojava u prisustvu inkompletne koronarne opstrukcije se može očekivati ranije nego kod kompletne okluzije koronarne arterije [21,22], što važi i za povećanje koncentracije kardiospecifičnih enzima u krvi [23]. Trombolitička terapija ubrzava razvoj ovih promena [24,25].

## ZAKLJUČAK

Analizom promena ST segmenta nađena je brza regresija istih kod bolesnika lečenih trombolitikom. Kod bolesnika bez trombolitičke terapije ovakva dinamika EKG promena nije registrovana.

Analizom dinamike serumske kreatin-kinaze nađen je nagli porast njene koncentracije sa maksimumom unutar šest časova od početka akutnog koronarnog događaja i terapije, a zatim postepeni pad. U bolesnika bez trombolitičke terapije ovakva dinamika koncentracije kreatin-kinaze nije registrovana. Vrednosti koncentracije kreatin-kinaze u svim praćenim vremenima su veće u grupi bolesnika lečenih trombolitičkom terapijom.

Jednostavnost, brzina i neinvazivnost čini EKG pogodnom metodom za brzu i prilično tačnu orijentaciju o stepenu infarktom izazvanog oštećenja miokarda i prognozu bolesnika.

## LITERATURA

1. Canto J.G., Rogers W.J., Bowlby L.J., et al.: The pre-hospital electrocardiogram in acute myocardial infarction: is its full potencial being realized? National Registry of myocardial infarction 2 Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 29:498-505; 1997.
2. Collinson J., Flather M., Fox K.A., et al.: Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Eur. Heart J.*, 21:1450-1457; 2000.
3. De Araujo Goncalves P., Ferreira J., Aguiar C., et al.: TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI. *Eur. Heart J.*, 26:865-872; 2005.
4. Vasiljević Z.: Akutni koronarni sindrom. *Kardiologija. Ur. Ostojić M., Kanjuh V., Beleslin B. Zavod za udžbenike, Beograd*; 423-464; 2012.
5. Lambić I., Stožinić S.: *Angina pectoris. Naučna knjiga. Beograd*, 1990.
6. Madsen J.K., Grande P., Saunamake K.: Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI): Danish trial in acute myocardial infarction. *Circulation*, 96:748-755; 1997.
7. Boden W.E., O'Rourke R.A., Crawford M.H.: Outcome in patients with acute non-Q wave myocardial infarction, randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy: Veterans Affairs non-Q Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) trial Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 338:1785-1792; 1998.
8. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D., et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and treatment non-ST segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 28:1598-1660; 2007.
9. Vasiljević Z., Krljanac G., Novaković A., Lazarević K.: Akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije: nestabilna angina pectoris i infarkt miokarda bez ST-elevacije. *Kardiologija. Ur. Ostojić M., Kanjuh V., Beleslin B. Zavod za udžbenike, Beograd*; 449-464; 2012.
10. Van der Werf F., Bax J., Betriu A.: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST elevation. *Eur. Heart J.*, 29:2909-2945; 2008.
11. Hugenholtz G.P., Saryapranata H.: Thrombolytic agents in early myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 65:94E; 1989.
12. Obad S., Polić S., Rakić S., i sar.: Promena funkcije leve komore u infarktu miokarda lečenih streptokinazom. *Kardiologija*, 9/4:69-74; 1988.
13. Stožinić S., Lambić I., Babić M.: Akutni koronarni sindromi. *Nauka, Beograd*; 1996.
14. Col J., et al.: Basic components and patterns of acute ischemia recovery assessed from continuous ST monitoring in acute myocardial infarction treated by thrombolytic therapy. *J. Electrocardiol.*, 27 (suppl.):241-248; 1994.
15. Schroeder R., et al.: Extent of early ST segment elevation resolution: A simple but strong predictor of outcomes in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 24:384-391; 1994.
16. Alpert S.J., Braunwald E.: Acute myocardial infarction, pathological, pathophysiological and clinical manifestations. In: Braunwald E. (ed.) *Heart Disease a Textbook of cardiovascular medicine. W.B. Saunders Company*, 1281-1283; 1984.
17. Vujisić Tešić B.: Višebrojni prekordijalni odvodi u proceni obima ishemijske miokarda. *Magistarski rad, Beograd*, 1987.
18. Califf R.M., et al.: Failure of simple clinical measurement to predict perfusion status after intravenous thrombolysis. *Ann. Int. Med.*, 108:658-662; 1988.
19. Ohman E.M., et al.: Myocardial salvage after reperfusion. *J. Electrocardiol.*, 25 (suppl.):10-14; 1992.
20. Herlitz K., Karlson B.W., Sjolín M., et al.: Ten years mortality in subsets of patients with an acute coronary syndrome. *Heart*, 86:391-396; 2001.
21. Hogg K., Hornug R.S., Howie C.A., et al.: Electrocardiographic prediction of coronary artery patency after thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: use of the ST segment as a noninvasive marker. *Br. Heart J.*, 60:275-280; 1988.
22. Sarah R.K., Been M., Furniss S.S., et al.: Reduction in ST segment elevation after thrombolysis predicts either coronary perfusion or preservation of left ventricular function. *Br. Heart J.*, 64:113-117; 1990.
23. Gore J.M., Roberts R., Ball S.P., et al.: Peak creatine kinase as a measure of effectiveness of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 59:1234-1238; 1987.
24. Blanke H., Scherff F., Karsch K., et al.: Electrocardiographic changes after streptokinase induced recanalisation in patients with acute left anterior descending artery obstruction. *Circulation*, 68:406-412; 1983.
25. Anderson L.J., Marshall W.H., Askins C.J.: A randomized trial of intravenous and intracoronary streptokinase in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 70:606-618; 1984.

**ELECTROCARDIOGRAPHY ANALYSIS IN EARLY PHASE OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION**

Marčetić Z.<sup>1</sup>, Sovtić S.<sup>1</sup>, Šipić M.<sup>1</sup>, Perić V.<sup>1</sup>, Lazić S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Faculty Universty in Priština-Kosovska Mitrovica

**SUMMARY**

Electrocardiographic recording in prehospital phase accelerate diagnosis of acute myocardial infarction, shortening time to treatment and reducing mortality. This investigation which included three groups of patients receiving thrombolytic, nitrates or beta blockers in acute phase of myocardial infarction has aim to analyze 12-channels electrocardiogram and to establish difference between this therapeutics groups in sum of ST segment elevation and its dynamics. Aim of work was also to remind on importance of electrocardiogram in diagnosis of acute myocardial infarction, estimation course of illness, size of injury and patients jeopardized. Analysis of ST segment changes shows fast regression in patients treated with thrombolytic. In patients without thrombolytic therapy this dynamics of electrocardiographic changes was not found. Simplicity and fastness make electrocardiography appropriate method for fast and considerably precise estimation for course of illness, orientation of myocardial injury level and prognosis.

**Key words:** acute myocardial infarction, electrocardiography.

---



# BIOMARKERI SIMPATIČKE AKTIVNOSTI U SALIVI

## AUTORI

Ristic S.<sup>1</sup>, Medenica S.<sup>1</sup>, Božovic D.<sup>1</sup>, Sladojević I.<sup>1</sup>, Karić J.<sup>1</sup>, Ristić S.<sup>1</sup>, Puhalo D.<sup>1</sup>, Tošović D.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu

## SAŽETAK

Procena aktivnosti simpatičkog sistema bila je moguće do sada preko merenje koncentracije kateholamina u plazmi/urini ili preko praćenja određenih fizioloških parametara. Salivarna alfa-amilaze (SAA) se pokazala korisna za iste svrhe, uzorci uzeti na neinvazivan način mogu se čuvati na sobnoj temperaturi dovoljno vremena pre analize u laboratoriji. Sadašnji podaci pokazuju da salivarna alfa-amilaze može poslužiti kao jednostavan marker za praćenje aktivnosti simpatičkog sistema

**Cljučne reči:** saliva, simpatikus, alfa amilaza, stresna reakcija.

## UVOD

Sistemi simpatikus-srž nadbubrežne žlijezde i hipotalamus-adenohipofiza-kora nadbubrežne žlijezde (HPA) uključeni su u regulaciju brojnih funkcija u organizmu, a takodje i odvijanje stresne reakcije organizma. Centralna uloga u tim odgovorima organizma pripisuje se hipotalamusu koji ima brojne veze sa endokrinim i drugim nervnim strukturama [1,2].

Aktivacija sistema simpatikus-srž nadbubrežne žlijezde praćena je povećanim izlučivanjem katekolamina u krv. Adrenalin i noradrenalin imaju na organe gotovo jednake efekte kao i direktno podraživanje simpatikusa. Gotovo sav adrenalin izlučuje srž nadbubrežne žlijezde, dok se noradrenalin izlučuje i kao neurotransmiter na završecima postsinaptičkih simpatičkih vlakana. Budući da katekolamini djeluju na ciljna tkiva već za nekoliko sekundi, njihovo povećano izlučivanje karakteriše prvi talas stresne reakcije [3,4].

Salivarna alfa amilaza (sAA) se u istraživanjima pokazala kao osjetljiv biomarker stresne reakcije, koja reflektuje nivo aktivnosti simpatičkog sistema (SNS). Sekretacija sAA zavisi isključivo od nivoa aktivnosti SNS koja inerviše pljuvačne žlijezde, pa time predstavlja i njegov indirektni indikator. Salivarna amilaza je samo jedan od potencijalnih biomarkera simpatičke aktivnosti. Osim njega u istraživanjima se koristi i salivarni hromogramin A. Nedostatak korištenja hromogramina u ovim istraživanjima je što se on određuje ELISA tehnikom, koja je mnogo skuplja od korištenja enzimske kinetike salivarne amilaze [5,6,7,8,9].

Iako je saliva dobar alternativni izvor informacija o količini određenih biomarkera u tjelesnim tečnostima, kao što je u ovom slučaju salivarna alfa amilaza, uvijek treba postaviti pitanje i da je ona pouzdan dijagnostički materijal.

Od korištenje salivarnih markera aktivnosti simpatičkog sistema u istraživanjima očekuje se da se dobiju nove informacije o ulozi ovog sistema u normalnim regulatornim procesima, psihobiološkim istraživanjima kao i poremećajima u kojima značajnu ulogu ima njegova disfunkcija

Cilj ovog rada je da se prikažu mogućnosti upotrebe sAA kao neinvazivnog i jednostavnog biomarkera simpatičke aktivnosti.

### Uloge simpatikusa

Simpatički nervni sistem (SNS) predstavlja dio autonomnog nervnog sistema, zajedno sa enteričnim i parasimpatičkim sistemima. Njegova generalna uloga je da mobilizuje resurse organizma pod stresnom reakcijom i indukuje odgovor tipa borba-ili-bežanje. Takodje je i konstantno aktivan na održanja homeostaze, u situacijama koje nisu stresne [10].

Centar simpatičkog sistema nalazi se u lateralnim delovima sive mase kičmene moždine u segmentima T1-L2, gdje su im smeštena tela nervnih ćelija. Odatle polaze aksoni (preganglijska vlakna) koji dolaze do ganglija paravertebralnog simpatičkog lanca (tzv. preganglijska vlakna). U ovim ganglijama se nervni impulsi prebacuju na postganglijska vlakna koja putuju do unutrašnjih organa (žlijezde, glatki i srčani mišić). Preganglijska simpatička vlakna oslobađaju na krajevima acetyl holin a postganglijska simpatička vlakna oslobađaju na krajevima uglavnom noradrenalin, ali manji deo sekretuje acetyl holin (vlakna koja inervišu znojne žlezde, mišićne dlake i krvne sudove kože) [10].

Simpatičkom sistemu pripada i srž nadbubrežne žlijezde. Preganglijska simpatička vlakna koja inervišu srž nadbubrežne žlezde stižu do ove žlijezde gdje se povezuju sa modifikovanim nervnim ćelijama koja luče hormone

Tabela 1. Neki fiziološki efekti kateholamina posredovani alfa i beta adrenergičkim receptorima

Alfa adrenergički receptori	Beta adrenergički receptori
<b>ALFA 1</b>	<b>BETA 1</b>
Jetra - glikogenoliza	Srce - povećanje snage i frekvence kontrakcija
Crijeva - relaksacija glatkih mišića	Trombociti - agregacija trombocita
Pljuvačne žlijezde - smanjeno lučenje	Pljuvačne žlijezde - pojačano lučenje
Krvni sudovi - vazokonstrikcija	Glatki mišići probavnog sistema - relaksacija
<b>ALFA 2</b>	Bubrezi - sekrecija renina
Trombociti - agregacija trombocita	<b>BETA 2</b>
Krvni sudovi - vazokonstrikcija	Krvni sudovi - vazodilatacija
	Bronhi - bronhodilatacija
	Glatki mišići probavnog sistema - relaksacija
	Skeletni mišići - tremor
	Jetra - glikogenoliza i glukoneogeneza
	Mastociti - oslobađanje histamina
	<b>BETA 3</b>
	Masno tkivo - lipoliza

adrenalin (oko 80%) i noradrenalin (oko 20%) u cirkulaciju. Ovi hormoni se vezuju za alfa ili beta receptore na ciljnim ćelijama, čijom se aktivacijom ostvaruju njihova biološka dejstva [10,11].

### Uloge simpatikusa u reakciji stresa

Stres predstavlja adaptivnu reakciju organizma na različite promjene izvan ili unutar organizma koje na određeni način prevazilaze svakodnevna dešavanja, i izazivaju emocionalnu i tjelesnu reakciju. Stresni stimuli su životni događaji kao što su ispit, rastava braka, saobraćajna nezgoda, doživljaj životne ugroženosti, zlostavljanje, smrt bliske osobe, itd. Pokretači stresne reakcije (stresni stimuli ili stresori) uslovljavaju adaptaciju organizma interakcijom i modulacijom skoro svih funkcija organizma, koje su sinhronizovane funkcijom nervnog, endokrinog i imunog sistema. Integrisani biološki odgovor na stresni stimulus predstavlja primjer funkcionisanja sistema koji odgovara na prijetnje organizmu (stresore), a ima za cilj da zadovolji njegove sadašnje i očekivane buduće zahtjeve [10,12].

Mehanizmi kojima nastaje stresna reakcija su kompleksni i zavise prvenstveno od funkcionisanja vegetativnog nervnog sistema posebno simpatikusa, i osovine hipotalamus-hipofiza-kora nadbubrega (HPA). Kvalitet i kvantitet reakcije organizma na djelovanje stresnih stimulusa zavisi od tipa, jačine, dužine trajanja i vremena u kome dolazi do njihovog dejstva na organizam, a u velikoj mjeri ima individualni karakter [10,13].

Akutni oblik stresne reakcije naziva se reakcija po tipu borbe ili bijega ('fight-or-flight' response), i bazirana je na registraciji neugodnog podražaja (alarm) koji se prenosi od moždane kore te preko hipotalamusa do simpatikusa koji stimuliše lučenje kateholamina iz srži nadbubrega. Kateholamini čine organizam budnijim i opreznijim, aktivišu šablone odbrambenog ponašanja i podstiču njegovu agresivnost. Povećano lučenje kateholamina povećava arterijski pritisak i minutni volumen srca, uzrokuje bronhodilataciju, a inhibišu funkcije gastrointestinalnog sistema. Povećane količine kateholamina u stresnim situacijama stimulišu lipolizu i glikogenolizu, pa u plazmi raste koncentracija supstrata za stvaranje energije [10,14].

Tokom reakcije stresa, povećana je aktivnost HPA osovine, uz oslabljenu njenu feedback inhibiciju usljed nishodne regulacije glukokortikoidnih receptora na strukturu ove osovine (CRH sekretujući neuroni, Lokus ceruleus - centri simpatikusa, Hipofiza i viši nervni centri). Na nivou hipotalamusa, akutni stresor brzo aktivišu sekreciju CRH i AVP, međutim pri dužem izlaganju stresoru smanjuje se lučenje CRH, uz porast sekrecije AVP. Sekrecija CRH i AVP povećava sekreciju pro-opiomelanokortin u prednjem režnju hipofize iz koga se ograničenom proteolizom oslobađa ACTH u perifernu krv. ACTH cirkulaci-

jom putuje do ćelija kore nadbubrega u kojima stimuliše sintezu i sekreciju glukokortikoida [10,15].

Glukokortikoidi podliježu cirkadijalnom ritmu sekrecije, ali se ova sekrecija impulsno povećava u stanjima hroničnog stresa. Određeni stresni događaji u neonatalno doba mogu promijeniti program cirkadijalne sekrecije kortizola [10,16].

Konačni efekat aktivacije HPA osovine je dominacija kataboličkih procesa u organizmu, kako bi se organizmu na raspolaganje stavilo dovoljno energetskih supstrata, da bi se mogle zadovoljiti povećane potrebe organizma u trenutku značajnom za njegovo preživljavanje. Visoka koncentracija kortizola u plazmi stimuliše glikogenolizu i glukoneogenezu u jetri, produkuje insulinsku rezistenciju perifernih tkiva, inhibišu lipolitičku aktivnost hormona rasta i inhibišu aktivnost osteoblasta u koštanoj remodelovanju koja nastaje pod djelovanjem seksualnih steroida. Navedene promjene dovode do promjene tjelesne kompozicije: povećanja visceralnog masnog tkiva, a smanjenja koštane gustine i nemasne mase tijela [10,17].

Nakon određenog vremena obično slijedi period oporavka od stresa. Mehanizmi koji stimulišu i mehanizmi koji inhibišu odvijanje stresne reakcije nalaze se u stalnoj dinamičkoj ravnoteži. Tokom reakcije borbe ili bijega preovladava aktivnost mehanizama koji stimulišu odvijanje stresne reakcije, dok tokom oporavka od stresa preovladava aktivnost mehanizama koji inhibišu odvijanje. Veoma je značajno da pravovremeno dođe do gašenja ili neutralizacije efekata simpatičke stimulacije započete dejstvom stresnog stimulusa čim prođe neposredna opasnost, budući da je stresna reakcija izvan tog perioda za organizam iscrpljujuća i nepotrebna. Izgleda da bi aktivacija HPA osovine posredstvom mehanizama koji inhibišu odvijanje stresne reakcije mogla imati značaj adaptacije na stres i predstavljati dio odloženih mehanizama sa traženjem određenog modela adaptacije na datu situaciju. U ovaj sistem su uključeni: hipokampus, mediodorzalni talamus, prefrontalni korteks i ventralni striatum, preko kojih bi monoaminergički i holinergički sistem mogli da modulišu efekte stimulusa i biološke odgovore stresne reakcije [10,18].

### Procjena aktivnosti simpatikusa

Procjena aktivnosti simpatičkog sistema bila je moguća do sada preko mjerenja koncentracije kateholamina u plazmi/urinu ili praćenja određenih fizioloških parametara koji su regulisani funkcijom simpatikusa. Kao fiziološki indikatori stresne reakcije mogu da se prate

promjene u srčanoj frekvenci, trajanja preejekcionog perioda srčanog ciklusa (PEP - kraće trajanje ukazuje na veću aktivnost simpatikusa), varijabilnosti srčane frekvence, krvnom pritisku, elektrodermalnoj reakciji, tjelesnoj temperaturi, frekvenciji i amplitudi disanja [19].

U krvi se kateholamini zadržavaju nekoliko minuta, dok se najveći dio metabolizira u produkte koji se izlučuju urinom (VMA - vanilmandelicna kiselina), pa se njihova koncentracija može određivati u serumu i 24-satnim uzorcima urina [20].

### Saliva i mehanizmi uključeni u njeno stvaranje

Saliva predstavlja mješavinu sekreta pljuvačnih žlijezda i tečnosti gingivalnog sulkusa, sa djelovima hrane i bakterijama. Dnevno se izluči 500-700 ml pljuvačke. Saliva je bistra, slabo kisela, mukoserozna tečnost, koju više od 99% čini voda, te nešto elektrolita i proteina [21].

Stepen lučenja i protok tj. količina izlučene pljuvačke je pod uticajem brojnih faktora. Protok pljuvačke u toku 24 časa može da varira i više od 50%. Najniži protok pljuvačke (skoro 0 ml/min) registruje se tokom sna, a najveći posle podne i u periodima stimulacije. Godišnje varijacije u protoku pljuvačke ogledaju se u smanjenju tokom toplijih perioda, i povećanjem pri nižim temperaturama [21,22].

Sekretornu jedinicu pljuvačnih žlijezda sačinjavaju: acinusi, duktusi/kanalikularni sistem i mioepitelne ćelije. Acinusi predstavljaju sekretorni kraj strukturne jedinice pljuvačnih žlijezda, odgovorni su za sintezu i sekreciju najvećeg broja proteina, vode i elektrolita pljuvačke, dok se u duktusima vrši njena modifikacija uz nastanak definitivne pljuvačke [21,23].

Sekrecija pljuvačke predstavlja jedinstvenu sekreciju u digestivnom sistemu koja se u potpunosti nalazi pod kontrolom autonomnog nervnog sistema, dok je hormonska regulacija gotovo bez značaja. Izgleda da neke pljuvačne žlijezde imaju tzv. „spontanu sekreciju“ (npr. palatinalne žlijezde). Efekat simpatičkih i parasimpatičkih nerava na sekreciju i druge funkcije pljuvačnih žlijezda nije antagonistički. Obje vrste vegetativnih vlakana stimulišu salivarnu sekreciju, pri čemu stimulacijom parasimpatičkih vlakana dolazi do profuzne vodenaste sekrecije pljuvačke sa malom količinom organskih materija, dok stimulacijom simpatičkih nerava dolazi do sekrecije proteina i manje količine tečnosti. Integracija impulsa iz primarnih salivarnih centara moždanog stabla, kao rezultat veza između njih i viših (simpatičkih) moždanih centara, odgovorna je za osjećaj suvoće usta kod straha [21,22,24].

Pored acetilholina i noradrenalina, iz nervnih vlakana pljuvačnih žlijezda se oslobađaju i: neuropeptid Y, neurokin A, supstanca P, vazoaktivni intestinalni peptid i drugi, koji mogu da pojačavaju sekretorni odgovor djelovanjem na krvne sudove i ćelije pljuvačnih žlijezda [22,24].

Noradrenalin, stimuliše salivarnu sekreciju preko alfa1 i beta1-adrenergičkih receptora. Aktivacija alfa1-adrenergičkih receptora uzrokuje povećanje koncentracije intracelularnog jonskog kalcijuma, dovodeći do sekrecije tečne komponente pljuvačke. Stimulacijom beta1-adrenergičkih receptora povećava se koncentracija intracelularnog cAMP koji aktivira protein kinazu (PK) te vrši fosforilaciju određenih ciljnih proteina ćelije što uz-

rokuje egzocitozu sadržaja proteinskih granula i sekreciju proteina, uključujući amilazu [21,23].

Osim djelovanja na receptore acinusnih ćelija, autonomni nervni sistem kontroliše i druge ćelije pljuvačnih žlijezda. Parasimpatička i simpatička stimulacija uzrokuje kontrakciju mioepitelnih ćelija, koje okružuju acinusne ćelije i obezbjeđuju lakše pomjeranje pljuvačke iz acinusa prema kanalikularnom sistemu. Krvni sudovi pljuvačnih žlijezda takođe imaju dualnu inervaciju, njihova parasimpatička stimulacija dovodi do vazodilatacije, dok simpatička stimulacija dovodi do vazokonstrikcije [21,22,24].

Stimulacija simpatikusa izaziva oslobađanje proteina iz acinusnih ćelija parotidne i submandibularne žlijezda, dok stimulacija parasimpatikusa izaziva proteinsku sekreciju iz sublingvalne i djelimično parotidne pljuvačne žlijezde [21,22,23].

Značajne varijacije postoje u organskom sastavu nestimulisane i stimulisane pljuvačke. Koncentracije proteina u salivi se povećavaju sa povećanjem protoka. Sa povećanjem protoka i većim udiom parotidne žlijezde u cjelokupnoj pljuvački koncentracije amilaze se povećavaju. Kako stimulacija traje, količina pljuvačke se smanjuje kao i koncentracije proteina, jer ne ostaje dovoljno vremena za njihovu resintezu u acinusima. Okus slatkoće izaziva sekreciju pljuvačke sa većom koncentracijom proteina nego okus kiselog [21,24].

Istraživanja pokazuju da aktivacija cAMP signalnog puta  $\beta$ -adrenergičkim agonistima izaziva pojačano lučenje amilaze. S druge strane, povećanje intracelularnog  $Ca^{2+}$  izaziva dvofaznu promjenu koja se manifestuje kao inicijalno ali prolazno povećanje sekrecije praćeno sniženim ali produženim platom, što ukazuje na značaj  $Ca^{2+}$  u regulaciji proteinske sekrecije. Sinergističko djelovanje posledica je djelovanja cAMP na potenciju i efikasnost signalnih puteva koji regulišu  $Ca^{2+}$  [21,22,23,24].

Nakon experimentalno izvedene adrenaletomije kod životinja dolazi do smanjene sekrecije SAA nakon nervne stimulacije parotidne žlijezde, u odnosu na kontrolne životinje kojima ova intervencija nije izvršena [25].

### MARKERI SIMPATIČKE AKTIVNOSTI U SALIVI

Danas se dosta pažnje poklanja razvoju biomarkera u salivi, zbog njene lake dostupnosti i jednostavnog prikupljanja. U sastavu pljuvačke nalaze se komponente koje su produkti pljuvačnih žlijezda ali i serumske komponente, kao što su tumorski markeri, antitijela, razne materije prisutne u serumu, lijekovi i hormoni. Serumske komponente u pljuvačku mogu dospjeti i preko gingivalne tečnosti [27,28,29].

Stresna reakcija manifestuje se povećanom aktivnošću kateholaminergičkog sistema i osovine hipotalamus-hipofiza-kora nadbubrega (kortizol) - tkz. HPA osovine. Povećanje koncentracije kortizola u salivi može da se koristi kao marker povećane funkcije HPA (hipotalamus-hipofiza-nadbubrezi) osovine a određivanje koncentracije salivarne amilaze kao marker aktivnosti simpatičkog sistema. Pri tome dolazi do i određenih tjelesnih manifestacija, npr. suvoća usta usljed simpatičkih djelovanja na proces salivaciju [30,31,32,33].

## SALIVARNA AMILAZA KAO MARKER SIMPATIČKE AKTIVNOSTI

Salivarna alfa amilaza predstavlja najznačajniji enzim salive. Sačinjava oko 50% proteina koje stvaraju pljuvačne žlezde, a 80% njegove količine se stvara u parotidnoj žlezdi. Djeluje amilolitički, tj hidrolizuje 1,4 veze u skrobu razgrađujući ga sukcesivno do oligosaharida, maltose i glukoze [34,35].

Aktivnost amilaze u salivi može da se vrsi na dva načina. Moguće je određivati kinetiku razgradnje supstrata amilaze spektrofometrijski, a postoji i mogućnost određivanja masene koncentracije amilaze u salivi, primjenom ELISA tehnike. Uzorci za određivanje aktivnosti SAA uzimaju se na neinvazivan način i mogu se čuvati na sobnoj temperaturi duže vremena pre izvođenja analize u laboratoriji. [36]

Aktivnost SAA pokazuje veliku individualnu razliku. Iz tog razloga se mjerenje njegove aktivnosti tokom stresne reakcije treba porediti sa onom prije ili poslije toga, da bi se mogla koristiti kao marker ovog događaja [37,38,39,40].

Istraživanja ukazuju da su u simpatičku stimulaciju sekrecije SAA uključeni alfa i beta adrenergički mehanizmi, ali da su dominantni oni preko beta adrenergičkih receptora. Primjena adrenergičkih agonista povećava salivarnu sekreciju amilaze, dok je primjena adrenergičkih antagonista smanjuje što treba znati prilikom korištenja SAA kao biomarkera [41,42,43,44].

Dok većina studija ukazuje na povećanje sekrecije SAA u uslovima akutnog stresa, samo nekoliko studija ukazuje da se to dešava i u stanjima hroničnog stresa. Nađena je veza između hroničnog stresa i dnevnog profila sekrecije SAA koji je veoma sličan dnevnim oscilaci-

jama aktivnosti SNS. Pr tome je dobivena najveća trenutna aktivnost SAA u osoba koje pokazuju visoki intenzitet hroničnog stresa u odnosu na osobe kod kojih je on nizak, što može da predstavlja neku vrstu fenomena senzitivizacije organizma usljed hroničnog stresa pri djelovanju akutnih stresora [45].

Istraživanja ukazuju i da fizičko vježbanje, koje povećava aktivnost SNS, povećava i sekreciju SAA [46].

Aktivnost SAA je povećana u uslovima akutnog psihosocijalnog stresa (npr izlaganje ispitanika Trier Social Stress Testu) i koreliše sa povećanjem sekrecije noradrenalina, kada se njegova koncentracija mjeri u plazmi. Najveća aktivnost SAA postiže se već 15 min nakon izlaganja akutnom stresoru, a vraća na početne vrijednosti 25 min nakon toga. Neposredno nakon buđenja aktivnost SAA opada, a najveća je u popodnevnim satima i pred večer. U više studija dokumentovana je pozitivna korelacija između sekrecije SAA i drugih markera simpatičke aktivnosti, kao što je nivo bazalne kožne provodljivosti i promjene srčane frekvence, a također i markera stresne reakcije kao što je koncentracija kortizola [47-62].

Sekrecija salivarne alfa amilaze (SAA) se povećava u stanjima u kojima je aktivnost simpatikusa povećana (npr stresna reakcija, ali i neka psihopatološka stanja kao što je npr anksioznost). U akutnoj fazi anoreksije nervoze istraživanja ukazuju na narušen dnevni ritam sekrecije SAA i povećanu sekreciju kortizola u fazi buđenja Takođe, sekrecija SAA je povećana u oboljelih od schizofrenije u odnosu na zdrave ispitanike [69-76].

## LITERATURA

1. Laurent HK, Powers SI, Granger DA. Refining the multisystem view of the stress response: coordination among cortisol, alpha-amylase, and subjective stress in response to relationship conflict. *Physiol Behav* 2013;119:52-60.
2. Hermans EJ, van Marle HJ, Ossewaarde L, Henckens MJ, Qin S, van Kesteren MT, Schoots VC, Cousijn H, Rijpkema M, Oostenveld R, Fernández G. Stress-related noradrenergic activity prompts large-scale neural network reconfiguration. *Science* 2011;334(6059):1151-3.
3. DeCaro JA. Methodological considerations in the use of salivary alpha-amylase as a stress marker in field research. *Am J Hum Biol* 2008;20(5):617-9.
4. Sinisa Ristic, Biomarkeri u medicini, Zbornik radova sa naučnog skupa, urednik: Medicinski fakultet Foča, 2011
5. Obayashi K. Salivary mental stress proteins. *Clin Chim Acta.* 2013;425C:196-201.
6. Ristic S, Medenica S: Imunoneuroendokrine interakcije, Spomenica Sretena Boskovic, ANURS, BanjaLuka 2007
7. Thoma MV, Kirschbaum C, Wolf JM, Rohleder N. Acute stress responses in salivary alpha-amylase predict increases of plasma norepinephrine. *Biol Psychol* 2012;91(3):342-8
8. Rai B, Kaur J. Salivary stress markers and psychological stress in simulated microgravity: 21 days in 6° head-down tilt. *J Oral Sci* 2011;53(1):103-7.
9. Strahler J, Mueller A, Rosenloecher F, Kirschbaum C, Rohleder N. Salivary alpha-amylase stress reactivity across different age groups. *Psychophysiology* 2010;47(3):587-95.
10. Ristic S. Stresna reakcija u Drecun M. Regulatorne uloge nervnog sistema. Medicinski fakultet Foca, 2009
11. Ristic i sar. Prirucnik za praktične vježbe iz oralne fiziologije, Medicinski fakultet Foča, u štampi
12. Snezana Medenica i sar: Osnovi psihopatologija, Medicinski fakultet u Foci, 2009
13. Xiong F, Zhang L Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in developmental programming of health and disease. *Front Neuroendocrinol.* 2013;34(1):27-46.
14. Beissner F, Meissner K, Bär KJ, Napadow V. The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function. *J Neurosci.* 2013;33(25):10503-11.
15. Bozovic Dj, Racic M, Ivkovic N. Salivary Cortisol Levels as a Biological Marker of Stress Reaction *Med Arh.* 2013; 67(5): 374-377

16. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33(9):1058-66.
17. Dantzer R, Kalin N. Salivary biomarkers of stress: cortisol and alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(1):1.
18. Koenig JI, Walker CD, Romeo RD, Lupien SJ. Effects of stress across the lifespan. *Stress*. 2011;14(5):475-80.
19. Piazza JR, Almeida DM, Dmitrieva NO, Klein LC. Frontiers in the use of biomarkers of health in research on stress and aging. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2010;65(5):513-25.
20. Bicker J, Fortuna A, Alves G, Falcão A. Liquid chromatographic methods for the quantification of catecholamines and their metabolites in several biological samples--a review. *Anal Chim Acta*. 2013;768:12-34.
21. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent* 2001;85:162-9
22. Proctor BG, Carpenter GH. Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2007;133:3-18.
23. Turner RJ, Sugiyama H. Understanding salivary fluid and protein secretion. *Oral Dis* 2002;8:3-11.
24. van der Bilt, Engelen L, Pereira LJ, van der Glas HW, Abbink JH. Oral psychology and mastication. *Physiology & Behavior* 2006;89:22-7.
25. Anderson LC, Garrett JR, Johnson DA, Kauffman DL, Keller PJ, Thulin A. Influence of circulating catecholamines on protein secretion into rat parotid saliva during parasympathetic stimulation. *J Physiol*. 1984;352:163-71.
26. Arhakis A, Karagiannis V, Kalfas S. Salivary alpha-amylase activity and salivary flow rate in young adults. *Open Dent J* 2013;7:7-15.
27. Furlan NF, Gavião MB, Barbosa TS, Nicolau J, Castelo PM. Salivary cortisol, alpha-amylase and heart rate variation in response to dental treatment in children. *J Clin Pediatr Dent* 2012;37(1):83-7.
28. Rai B, Kaur J. Mental and physical workload, salivary stress biomarkers and taste perception: Mars desert research station expedition. *N Am J Med Sci* 2012;4(11):577-81.
29. Filaire E, Ferreira JP, Oliveira M, Massart A. Diurnal patterns of salivary alpha-amylase and cortisol secretion in female adolescent tennis players after 16 weeks of training. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38(7):1122-32.
30. Keller PS, El-Sheikh M, Granger DA, Buckhalt JA. Interactions between salivary cortisol and alpha-amylase as predictors of children's cognitive functioning and academic performance. *Physiol Behav* 2012;105(4):987-95.
31. Savla J, Granger DA, Roberto KA, Davey A, Blieszner R, Gwazdauskas F. Cortisol, alpha amylase, and daily stressors in spouses of persons with mild cognitive impairment. *Psychol Aging* 2013;28(3):666-79.
32. Capranica L, Lupo C, Cortis C, Chiodo S, Cibelli G, Tessitore A. Salivary cortisol and alpha-amylase reactivity to taekwondo competition in children. *Eur J Appl Physiol* 2012;112(2):647-52.
33. Engert V, Vogel S, Efanov SI, Duchesne A, Corbo V, Ali N, Pruessner JC. Investigation into the cross-correlation of salivary cortisol and alpha-amylase responses to psychological stress. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36(9):1294-302.
34. Arhakis A, Menexes G, Coolidge T, Kalfas S. Heart rate, salivary  $\alpha$ -amylase activity, and cooperative behavior in previously naïve children receiving dental local anesthesia. *Pediatr Dent* 2012;34(7):225-30.
35. Maruyama Y, Kawano A, Okamoto S, Ando T, Ishitobi Y, Tanaka Y, Inoue A, Imanaga J, Kanehisa M, Higuma H, Ninomiya T, Tsuru J, Hanada H, Akiyoshi J. Differences in salivary alpha-amylase and cortisol responsiveness following exposure to electrical stimulation versus the Trier Social Stress Tests. *PLoS One* 2012;7(7):e39375.
36. Guglielminotti J, Dehoux M, Mentré F, Bedairia E, Montravers P, Desmonts JM, Longrois D. Assessment of salivary amylase as a stress biomarker in pregnant patients. *Int J Obstet Anesth* 2012;21(1):35-9.
37. Soeda R, Tasaka A, Sakurai K. Influence of chewing force on salivary stress markers as indicator of mental stress. *J Oral Rehabil* 2012;39(4):261-9.
38. Behringer V, Deschner T, Möstl E, Selzer D, Hohmann G. Stress affects salivary alpha-Amylase activity in bonobos. *Physiol Behav* 2012;105(2):476-82.
39. Klein LC, Bennett JM, Whetzel CA, Granger DA, Ritter FE. Caffeine and stress alter salivary alpha-amylase activity in young men. *Hum Psychopharmacol* 2010;25(5):359-67.
40. Beltzer EK, Fortunato CK, Guaderrama MM, Peckins MK, Garramone BM, Granger DA. Salivary flow and alpha-amylase: collection technique, duration, and oral fluid type. *Physiol Behav* 2010;101(2):289-96.
41. van Stegeren A, Rohleder N, Everaerd W, Wolf OT. Salivary alpha amylase as marker for adrenergic activity during stress: effect of betablockade. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31(1):137-41.
42. Nater UM, La Marca R, Florin L, Moses A, Langhans W, Koller MM, Ehlert U. Stress-induced changes in human salivary alpha-amylase activity -- associations with adrenergic activity. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31(1):49-58.
43. Nater UM, Skoluda N, Strahler J. Biomarkers of stress in behavioural medicine. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26(5):440-5.
44. Strahler J, Fischer S, Nater UM, Ehlert U, Gaab J. Norepinephrine and epinephrine responses to physiological and pharmacological stimulation in chronic fatigue syndrome. *Biol Psychol*. 2013;94(1):160-6.
45. Strahler J, Berndt C, Kirschbaum C, Rohleder N. Aging diurnal rhythms and chronic stress: Distinct alteration of diurnal rhythmicity of salivary alpha-amylase and cortisol. *Biol Psychol* 2010;84(2):248-56.

46. Walsh NP, Blannin AK, Clark AM, Cook L, Robson PJ, Gleeson M. The effects of high-intensity intermittent exercise on saliva IgA, total protein and alpha-amylase. *J Sports Sci* 1999;17(2):129-34.
47. Buchheit M, Mendez-Villanueva A. Are 200 students really affecting heart rate variability and alpha-amylase activity? *Eur J Appl Physiol* 2010;109(3):569-70.
48. de Vries-Bouw M, Jansen L, Vermeiren R, Doreleijers T, van de Ven P, Popma A. Concurrent attenuated reactivity of alpha-amylase and cortisol is related to disruptive behavior in male adolescents. *Horm Behav* 2012;62(1):77-85.
49. Ghiciuc CM, Cozma-Dima CL, Pasquali V, Renzi P, Simeoni S, Lupusoru CE, Patacchioli FR. Awakening responses and diurnal fluctuations of salivary cortisol, DHEA-S and  $\alpha$ -amylase in healthy male subjects. *Neuro Endocrinol Lett* 2011;32(4):475-80.
50. Allwood MA, Handwerger K, Kivlighan KT, Granger DA, Stroud LR. Direct and moderating links of salivary alpha-amylase and cortisol stress-reactivity to youth behavioral and emotional adjustment. *Biol Psychol* 2011;88(1):57-64.
51. Wingenfeld K, Schulz M, Damkroeger A, Philippsen C, Rose M, Driessen M. The diurnal course of salivary alpha-amylase in nurses: an investigation of potential confounders and associations with stress. *Biol Psychol* 2010;85(1):179-81.
52. Maldonado EF, Fernandez FJ, Trianes MV, Wesnes K, Petrini O, Zangara A, Enguix A, Ambrosetti L. Cognitive performance and morning levels of salivary cortisol and alpha-amylase in children reporting high vs. low daily stress perception. *Span J Psychol* 2008;11(1):3-15.
53. van Stegeren AH, Wolf OT, Kindt M. Salivary alpha amylase and cortisol responses to different stress tasks: impact of sex. *Int J Psychophysiol* 2008;69(1):33-40.
54. Nater UM, Rohleder N, Schlotz W, Ehlert U, Kirschbaum C. Determinants of the diurnal course of salivary alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32(4):392-401.
55. Gordis EB, Granger DA, Susman EJ, Trickett PK. Salivary alpha amylase-cortisol asymmetry in maltreated youth. *Horm Behav* 2008;53(1):96-1030.
56. Shirasaki S, Fujii H, Takahashi M, Sato T, Ebina M, Noto Y, Hirota K. Correlation between salivary alpha-amylase activity and pain scale in patients with chronic pain. *Reg Anesth Pain Med* 2007;32(2):120-3.
57. Nater UM, Rohleder N, Gaab J, Berger S, Jud A, Kirschbaum C, Ehlert U. Human salivary alpha-amylase reactivity in a psychosocial stress paradigm. *Int J Psychophysiol* 2005;55(3):333-42.
58. Pantic I, Malbasa M, Ristic S, Turjacanin D, Medenica S, Paunovic J, Pantic S. Screen viewing, body mass index, cigarette smoking and sleep duration in Belgrade University student population: results of an observational, cross-sectional study. *Rev Med Chil* 2011 ;139(7):896-901.
59. Wagner J, Cik M, Marth E, Santner BI, Gallasch E, Lackner A, Raggam RB. Feasibility of testing three salivary stress biomarkers in relation to naturalistic traffic noise exposure. *Int J Hyg Environ Health* 2010;213(2):153-5.
60. O'Donnell K, Kammerer M, O'Reilly R, Taylor A, Glover V. Salivary alpha-amylase stability, diurnal profile and lack of response to the cold hand test in young women. *Stress* 2009;12(6):549-54.
61. Spinrad TL, Eisenberg N, Granger DA, Eggum ND, Sallquist J, Haugen RG, Kupfer A, Hofer C. Individual differences in preschoolers salivary cortisol and alpha-amylase reactivity: relations to temperament and maladjustment. *Horm Behav* 2009;56(1):133-9.
62. Ng V, Koh D, Wee A. Salivary alpha amylase levels under conditions of extreme examination stress. *Psychol Rep* 2008;103(2):455-8.
63. Gordis EB, Granger DA, Susman EJ, Trickett PK. Asymmetry between salivary cortisol and alpha-amylase reactivity to stress: relation to aggressive behavior in adolescents. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31(8):976-87.
64. Susman EJ, Dockray S, Granger DA, Blades KT, Randazzo W, Heaton JA, Dorn LD. Cortisol and alpha amylase reactivity and timing of puberty: vulnerabilities for antisocial behaviour in young adolescents. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35(4):557-69.
65. Monteleone P, Scognamiglio P, Canestrelli B, Serino I, Monteleone AM, Maj M. Asymmetry of salivary cortisol and  $\alpha$ -amylase responses to psychosocial stress in anorexia nervosa but not in bulimia nervosa. *Psychol Med* 2011;41(9):1963-9.
66. Nater UM, Bohus M, Abbruzzese E, Ditzen B, Gaab J, Kleindienst N, Ebner-Priemer U, Mauchnik J, Ehlert U. Increased psychological and attenuated cortisol and alpha-amylase responses to acute psychosocial stress in female patients with borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35(10):1565-72.
67. Fukui M, Hinode D, Yokoyama M, Yoshioka M, Kataoka K, Ito HO. Levels of salivary stress markers in patients with anxiety about halitosis. *Arch Oral Biol* 2010;55(11):842-7.
68. Veen G, Giltay EJ, Vreeburg SA, Licht CM, Cobbaert CM, Zitman FG, Penninx BW. Determinants of salivary evening  $\alpha$ -amylase in a large sample free of psychopathology. *Int J Psychophysiol* 2012;84(1):33-8.
69. Inagaki T, Miyaoka T, Okazaki S, Yasuda H, Kawamukai T, Utani E, Wake R, Hayashida M, Horiguchi J, Tsuji S. High salivary alpha-amylase levels in patients with schizophrenia: A pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 ;34(4):688-91.
70. Tanaka Y, Ishitobi Y, Maruyama Y, Kawano A, Ando T, Imanaga J, Okamoto S, Kanehisa M, Higuma H, Ninomiya T, Tsuru J, Hanada H, Isogawa K, Akiyoshi J. Salivary  $\alpha$ -amylase and cortisol responsiveness following electrical stimulation stress in panic disorder patients. *Neurosci Res* 2012;73(1):80-4.
71. Tanaka Y, Ishitobi Y, Maruyama Y, Kawano A, Ando T, Okamoto S, Kanehisa M, Higuma H, Ninomiya T, Tsuru J, Hanada H, Kodama K, Isogawa K, Akiyoshi J. Salivary alpha-amylase and cortisol responsiveness following electrical stimulation stress in major depressive disorder patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;36(2):220-4.

72. Adam EK, Till Hoyt L, Granger DA. Diurnal alpha amylase patterns in adolescents:1 associations with puberty and momentary mood states. *Biol Psychol* 2011;88(2-3):170-3.
73. McGirr A, Diaconu G, Berlim MT, Pruessner JC, Sablé R, Cabot S, Turecki G. Dysregulation of the sympathetic nervous system, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and executive function in individuals at risk for suicide. *J Psychiatry Neurosci* 2010;35(6):399-408.
74. Takagishi H, Fujii T, Kameshima S, Koizumi M, Takahashi T. Salivary alpha-amylase levels and rejection of unfair offers in the ultimatum game. *Neuro Endocrinol Lett* 2009;30(5):643-6.
75. van Veen JF, van Vliet IM, Derijk RH, van Pelt J, Mertens B, Zitman FG. Elevated alpha-amylase but not cortisol in generalized social anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(10):1313-21.
76. Fortunato CK, Dribin AE, Granger DA, Buss KA. Salivary alpha-amylase and cortisol in toddlers: differential relations to affective behavior. *Dev Psychobiol* 2008;50(8):807-18

## ENGLISH

## BIOMARKERS SYMPATHETIC ACTIVITY IN SALIVA

Ristic S.<sup>1</sup>, Medenica S.<sup>1</sup>, Božovic D.<sup>1</sup>, Sladojević I.<sup>1</sup>, Karić J.<sup>1</sup>, Ristić S.<sup>1</sup>, Puhalo D.<sup>1</sup>, Tošović D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Medicine, Foca, University of East Sarajevo

## SUMMARY

Assessment of sympathetic system activity was possible only so far through the measurement of catecholamines level in plasma / urine or through monitoring of some physiological parameters. Salivary alpha-amylase (SAA) has proved to be useful for the same purpose, samples were taken in a noninvasive manner and can be stored at room temperature for sufficient time prior to analysis in the laboratory. The present data show that salivary alpha-amylase can serve as a simple marker for monitoring the activities of the sympathetic system.

**Keywords:** saliva, sympathetic, alpha amylase, stress response.

---





# METICILIN REZISTENTAN STAPHYLOCOCCUS AUREUS U IZOLATIMA HOSPITALIZOVANIH PACIJENATA

## AUTORI

Dorđević Z.<sup>1</sup>, Stolić R.<sup>2</sup>, Milinić S.<sup>2</sup>, Todorović Z.<sup>3</sup>, Gajović O.<sup>3</sup>, Čanović P.<sup>3</sup>, Mijailović Ž.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinički centar Kragujevac, Odsek za kontrolu bolničkih infekcija

<sup>2</sup> Univerzitet Priština, Medicinski fakultet Priština / Kosovska Mitrovica, Interna klinika

<sup>3</sup> Univerzitet Kragujevac, Medicinski fakultet Kragujevac, Klinika za infektivne bolesti

## SAŽETAK

Savremena medicina sreće se sa rastućom pretnjom bakterijske rezistencije. Staphylococcus aureus rezistentan na meticilin (MRSA) zauzima značajno mesto među takvim patogenima. Cilj rada je prikazati učestalost izolacije MRSA kod hospitalizovanih pacijenata, njegovu zastupljenost u bolničkim infekcijama i zastupljenost faktora rizika povezanih sa MRSA infekcijama i kolonizacijama. Prospektivnom studijom obrađeni su podaci o izolaciji uzročnika u mikrobiološkoj laboratoriji. Izolacija, identifikacija i ispitivanje osetljivosti uzročnika na antimikrobne lekove, vršena je standardnim metodama. Tumačenje rezultata i utvrđivanje rezistencije rađeno je u skladu sa preporukama Američkog Instituta za laboratorijske standarde (CLSI). Dijagnoza bolničke infekcije postavljena po metodologiji Centra za prevenciju i kontrolu bolesti (CDC) iz Atlante. Dobijeni podaci su obrađeni adekvatnim matematičko-statističkim metodama. Kriterijum za statističku značajnost bila je verovatnoća  $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$  i  $p < 0,05$ . U posmatranom periodu ukupno je izolovano 458 izolata St. aureusa, od toga je MRSA bilo 114 (24,89%). Najviše pacijenata bilo je hospitalizovano u Jedinici intenzivnog lečenja (23,68%) i Hiruškoj klinici (21,05%), Urgentnom centru (11,40%), Ortopedskoj klinici (12,28%), Pedijatrijskoj klinici (10,54%), a razlika je bila statistički značajna ( $\chi^2$  test=42,359, DF=9,  $p < 0,01$ ), što je utvrđeno i u odnosu na bolesnički materijal iz kojeg je izolovan MRSA ( $\chi^2$  test=193,29, DF=8,  $p < 0,001$ ). Kod 28 (24,56%) pacijenata utvrđeno je postojanje bolničke infekcije različite lokalizacije, što je bilo statistički značajno ( $\chi^2$  test=39,82, DF=1,  $p < 0,01$ ). Kao najčešći faktori rizika za MRSA infekciju i kolonizaciju izdvaja se prisustvo ponavljane ili nedavne primene antibiotika, starija životna dob, nedavne ili duge hospitalizacije i prisutnost rane. Ovo ispitivanje je pokazalo da je MRSA značajan zdravstveni problem u našoj sredini i da je neophodno primeniti mere za sprečavanje njegovog širenja.

**Ključne reči:** Staphylococcus aureus, rezistencija na meticilin, bolničke infekcije, faktori rizika.

## UVOD

Otpornost klinički značajnih bakterija na antimikrobne lekove poslednjih godina je u stalnom porastu svuda u svetu. Rezistencija bakterija se ispoljava od izostanka terapijskog odgovora kod pojedinih bolesnika i promena u empirijskoj terapiji, do ekonomskog uticaja na troškove lečenja, produženog boravka u bolnici i društvene cene zbog povećanog morbiditeta i mortaliteta od infekcija [1].

Multirezistentne Gram-pozitivne bakterije kao uzročnici infekcija nekada dovode do teških i nerešivih kliničkih problema [2]. Među takvim patogenima značajno mesto zauzima Staphylococcus aureus rezistentan na meticilin (MRSA). Značaj MRSA, ogleda se u tome što otpornost na meticilin označava otpornost i na flukloksacilin i eritromicin, najčešće upotrebljavane antibiotike za lečenje infekcije uzrokovane St. aureus-om. Ova rezistentnost se ispoljava i na druge oralne antibakterijske lekove, ostavljajući za upotrebu jedino parenteralne an-

tibiotike. Uopšteno govoreći MRSA nije virulentniji od sojeva St. aureusa koji su osetljivi na meticilin, ali je zbog prisutne rezistencije, teže izlečiti MRSA infekciju [3].

## CILJ RADA

Cilj rada je da se prikaže učestalost izolacije MRSA u bolesničkom materijalu hospitalizovanih pacijenata, zastupljenost MRSA u bolničkim infekcijama kao i utvrđivanje zastupljenosti najvažnijih faktora rizika povezanih sa MRSA infekcijama i kolonizacijama.

## MATERIJAL I METODE

U Kliničkom centru Kragujevac u periodu januar-december 2009. godine sprovedena je prospektivna studija kojom su obuhvaćeni pacijenti kod kojih je iz različitog bolesničkog materijala izolovan MRSA. Podaci su dobijeni iz nalaza o izolaciji uzročnika u mikrobiološkoj labora-

toriji, medicinske dokumentacije pacijenata (istorije bolesti, temperaturne liste), kao i u kontaktu sa pacijentima i medicinskim osobljem. Uzorkovanje, kultivacija, izolacija, identifikacija i ispitivanje osetljivosti uzročnika na antimikrobne lekove, iz uzoraka bolesničkog materijala, vršena je standardnim mikrobiološkim metodama u mikrobiološkoj laboratoriji Kliničkog centra Kragujevac. Tumačenje rezultata i utvrđivanje rezistencije vršena je u skladu sa preporukama Američkog Instituta za laboratorijske standarde (CLSI).

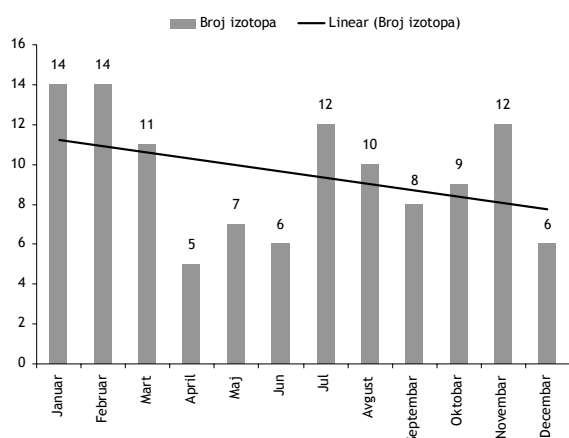
Postavljanje dijagnoze bolničkih infekcija rađena je po metodologiji Centra za prevenciju i kontrolu bolesti (eng. Centers for Disease Control and Prevention- CDC) u Atlanti, a u radu su korišćene definicije i kriterijumi prevedeni na srpski jezik [4].

Svi podaci dobijeni u istraživanju su analizirani objektivnim matematičko-statističkim metodama adekvatnim za ovu vrstu istraživanja. Za obradu podataka koristili smo softver SPSS for Windows ver. 13.0. Svi podaci su obrađeni metodama deskriptivne statistike i metodom inferencijalne statistike -  $\chi^2$  testa. Kriterijum za statističku značajnost je bila verovatnoća  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$  i  $p < 0,001$ . Rezultati istraživanja sistematizovani su i prikazani tabelarno i grafički.

## REZULTATI

U Kliničkom centru Kragujevac u periodu januar-decembar 2009. godine ukupno je izolovano 458 izolata *St. aureusa*, od toga je MRSA bilo 114 (24,89%). Analizirano po mesecima najmanji broj izolata MRSA zabeležen je u aprilu (5 izolata), a najveći broj u prva dva meseca posmatranja (po 14 izolata u januaru i februaru) ( $\pm SD = 9,5 \pm 3,14$ ). Testiranjem je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika po broju izolata MRSA u odnosu na ispitivani mesec ( $\chi^2$  test = 12,20, DF=11,  $p < 0,05$ ). Na grafikonu 1 prikazan je trend MRSA izolata po mesecima u Kliničkom centru Kragujevac.

Grafikon 1. Broj i trend MRSA izolata u Kliničkom centru Kragujevac januar-decembar 2009. godine

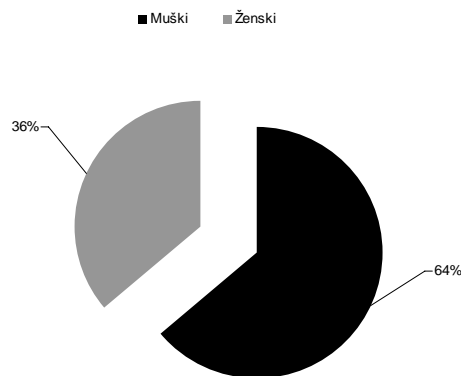


Među hospitalizovanim pacijentima kod kojih je izolovan MRSA zastupljenije su bile osobe muškog pola ( $n=73$ , 64,03%) u odnosu na osobe ženskog pola ( $n=41$ , 35,97%), a razlika je dostigla nivo statističke značajnosti ( $\chi^2$  test=9,74, DF=1,  $p < 0,05$ ), što je prikazano na grafikonu 2.

Izrazita statistički značajna razlika je utvrđena u odnosu na odeljenje u kojem su bili smešteni pacijenti

kod kojih je izolovan MRSA ( $\chi^2$  test=42,359, DF=9,  $p < 0,01$ ). Najviše pacijenata je bilo hospitalizovano u Jedinici intenzivnog lečenja (23,68%) i Hiruškoj klinici (21,05%), zatim Urgentnom centru (11,40%), Ortopedskoj klinici (12,28%) i Pedijatrijskoj klinici (10,54%), dok je sa ostalih klinika dobijeno srazmerno manje izolata. Prezentovani podaci prikazani su na tabeli 1.

Grafikon 2. Odnos polne distribucije pacijenata kod kojih je izolovan MRSA



MRSA je najčešće izolovan iz brisa rane ( $n=51$ , 44,74%), aspirata ( $n=22$ , 19,29%), krvi ( $n=15$ , 13,17%), dok su izolati iz drugih bolesničkih materijala bili zastupljeni u manjem procentu. Rezultat  $\chi^2$  testa pokazuje statistički izrazito značajnu razliku u frekvenciji izolata MRSA iz različitog bolesničkog materijala ( $\chi^2$  test=193,29, DF=8,  $p < 0,001$ ) (tabela 2).

Tabela 1. Klinike na kojima su hospitalizovani pacijenti kod kojih je izolovan MRSA

Klinika	Broj izolata	%
Jedinica intenzivnog lečenja	27	23,68
Hiruška klinika	24	21,05
Urgentni centar	14	11,40
Ortopedska klinika	13	12,28
Pedijatrijska klinika	12	10,54
Interna klinika	8	7,02
Urološka klinika	7	6,14
Klinika za neurologiju	2	1,75
Infektivna klinika	2	1,75
Ostale klinike	5	4,39
Ukupno	114	100,00

$$\chi^2 \text{ test}=42,359, \text{ DF}=9, p < 0,01$$

Tabela 2. Bolesnički materijal iz kojeg je izolovan MRSA

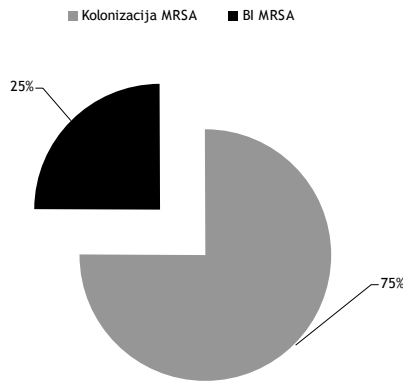
Bolesnički materijal	Broj izolata	%
Bris rane	51	44,74
Aspirat	22	19,29
Krv	15	13,17
Sputum	7	6,14
Bris tubusa	6	5,26
Centralni venski kateter	5	4,39
Bris nosa	3	2,63
Bris uva	3	2,63
Ostalo	2	1,75
ukupno	114	100,00

$$\chi^2 \text{ test}=193,29, \text{ DF}=8, p < 0,001$$

Kod 28 (24,56%) pacijenata MRSA je bio uzročnik bolničke infekcije različitih lokalizacija. Testiranjem je

utvrđeno postojanje statistički značajne razlike prema ovom obeležju ( $\chi^2$  test=39,82, DF=1,  $p<0,01$ ). Izneti podaci prikazani su na grafikonu 3.

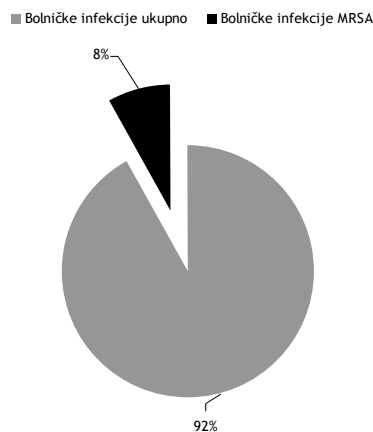
Grafikon 3. Procentualno učešće bolničkih infekcija izazvanim MRSA u ukupnom broju pacijenata sa MRSA izolatima



BI- bolničke infekcije  
MRSA- meticilin rezistentan Staphylococcus aureus

U ukupnom broju bolničkih infekcija u Kliničkom centru Kragujevac, tokom posmatranog perioda, MRSA je uzrokovao 7,63% ( $n=28/367$ ), a razlika je dostigla nivo statističke značajnosti ( $\chi^2$  test=940,01, DF=1,  $p<0,001$ ) (grafikon 4).

Grafikon 4. Procentualno učešće bolničkih infekcija izazvanim MRSA u ukupnom broju bolničkih infekcija u Kliničkom centru Kragujevac



$\chi^2$  test=940,01, DF=1,  $p<0,001$

Učestalost faktora rizika za nastanak infekcije i kolonizacije MRSA prikazani su na tabeli 3. U posmatranoj grupi kao najčešći faktor rizika izdvaja se prisustvo ponavljane ili nedavne primene antibiotika (73,68%), starija životna dob (63,16%), nedavne ili duge hospitalizacije (50,0%), prisutnost rane (49,12%), dok je prisustvo hroničnih bolesti i ugrađenih implantata zastupljeno u manjem procentu. Utvrđena je značajna statistička razlika u učestalosti ispitivanih faktora rizika za nastanak infekcije i kolonizacije MRSA u ispitivanim izolatima ( $\chi^2$  test=109,03, DF=5,  $p<0,01$ ) (Tabela 3).

Tabela 3. Zastupljenost faktora rizika za infekciju i kolonizaciju MRSA

Faktori rizika	Broj pacijenata	%
Ponavljana/nedavna primena antibiotika	84	73,68
Uzrast preko 50 godina	72	63,16
Nedavne/duge hospitalizacije	57	50,0
Prisutnost rane	56	49,12
Hronične bolesti (bubrežne, dijabetes, karcinomi)	21	18,42
Prisustvo implantata	3	2,63

$\chi^2$  test=109,03, DF=5,  $p<0,01$

## DISKUSIJA

St. aureus je uobičajen patogen koji uzrokuje infekcije kože i mekih tkiva, npr. impetigo, folikulitis, celulitis itd., koje nemaju veći klinički značaj. Nekada on izaziva sistemske infekcije, koje mogu ugrožavati život obolelog, kao što su apscesi, pneumonije, osteomijelitis, sepsa, endokarditis i meningitis. Pored toga, poznato je da 25-30% zdravih ljudi ima ovu bakteriju u nosu i na drugim mestima koja su vlažna ili obrasla dlakama, ali bez prisustva znakova infekcije [5]. Međutim, poseban soj St. aureusa koji pokazuje rezistentnost na meticilin zauzima značajnije mesto u humanoj patologiji. Još veći razlog za zabrinutost su i prijave rezistencije ovog patogena na Vankomicin koji je standard za tretman ozbiljnih MRSA infekcija, što zahteva bolje razumevanje MRSA [6].

Naše istraživanje je pokazalo da 24,89% svih izolata St. aureusa iz bolesničkog materijala, pacijenata hospitalizovanih tokom 2009. godine u Kliničkom centru Kragujevac, pokazuje rezistenciju na meticilin. Ovaj procenat rezistencije je zabrinjavajući jer ukazuje na laku dostupnost antibiotika u populaciji, njihovu neracionalnu primenu u zdravstvenim ustanovama, kao i nepoštovanje mera za sprečavanje širenja MRSA.

Rezultati sličnih istraživanja vršena u Evropskom regionu ukazuju na postojanje nejednake geografske rasprostranjenosti i zastupljenost MRSA u bolnicama [7]. U Nemačkoj oko 20% kliničkih izolata St. aureusa je meticilin rezistentno, dok je u Skandinavskim zemljama, i Holandiji, zahvaljujući rigoroznom programu prevencije, MRSA prevalenca očuvala prihvatljivo nizak nivo (<1-3%) [8,9,10].

Izolacija MRSA iz bolesničkog materijala zabeležena je u svim mesecima posmatranog perioda, sa manjim oscilacijama u broju izolata. To govori u prilog činjenici da ovaj patogen i u našoj sredini pokazuje sposobnost da postane endemičan, kao što se beleži u mnogim bolnicama SAD-a, ali i širom sveta [11]. Mnoge ekonomski bogatije zemlje vršile su intenzivne pokušaje u cilju eradikacije MRSA, ali je on ipak ostao prisutan u bolničkoj sredini i zadržao ulogu glavnog bolničkog patogena.

U našem ispitivanju polna distribucija pacijanata kod kojih je izolovan MRSA pokazuje dominaciju osoba muškog pola (64,03%), što je u visokoj saglasnosti sa rezultatima opsežne epidemiološke studije koja je sprovedena u Evropskom regionu [12], a objašnjenje se može naći u većoj zastupljenosti teških trauma kod osoba muškog pola i sledstvenim dužim hospitalizacijama, kao i većem prisustvu ostalih faktora rizika za nastanak MRSA kolonizacije i infekcije.

Naše ispitivanje je pokazalo da je MRSA najčešće izolovan kod bolesnika smeštenih u Jedinici intenzivnog lečenja (23,68%), Hiruškoj klinici (21,05%), Urgentnom centru (11,40%) i Klinici za ortopediju (12,28%), što znači da su preovladavala odeljenja na kojima se sprovode hiruške intervencije. Ovi podaci su u skladu sa rezultatima drugih autora, koji ova odeljenja identifikuju kao odeljenja visokog rizika za MRSA infekcije [13,14]. U dostupnoj literaturi navodi se podatak da oko 60% stafilokoknih infekcija u jedinicama intenzivne nege u bolnicama SAD-a izazvane MRSA i da se očekuje da taj procenat i dalje raste [6]. Ovako visok procenat MRSA infekcija na hiruškim odeljenjima u direktnoj je vezi sa brojem postelja/bolesnika koje uslužuje jedna sestre, postojanje prethodne kolonizacije pacijenata, ukupnom dužinom hospitalizacije, pridržavanja preporuka za higijenu ruku od strane zdravstvenog osoblja, pridržavanja mera izolacije i kohorte obolelih ili kolonizovanih pacijenata [11,15]. Dečje odeljenje, je u ovom istraživanju, imalo srazmerno mali broj izolata MRSA (10,54%), ali ona zahtevaju posebnu pažnju zbog specifičnosti dečjeg organizma. Novija istraživanja govore da treba biti krajnje oprezan kod bakterijemije, pneumonija i empijema u mlađem uzrastu jer su često izazvane sojevima MRSA. Kod kritično obolelih pacijenata sa sumnjom na stafilokokne invazivne infekcije, u empirijskoj terapiji treba biti krajnje oprezan u uključivanju antimikrobnih sredstva [16].

Ovo istraživanje je pokazalo da u odnosu na bolesnički materijal iz kojeg je izolovan MRSA, oko 3/4 svih izolata dobijeno je iz brisa rane (bilo da se radi o hiruškoj ili ulkusnoj rani, brisu pupka i dr.), a zatim slede aspirati i izolati iz krvi pacijenata. Izneti padaci su u saglasnosti sa činjenicom da su pacijenti sa hiruških odeljenja preovladavali među pacijentima kod kojih je uziman materijal na mikrobiološko ispitivanje.

Analizom izolata i primenom definicija i kriterijuma za sprovođenje metodologije CDC-a za dijagnostikovanje bolničkih infekcija, utvrđeno je da je MRSA uzročnik bolničke infekcije različitih lokalizacija, kod 28 pacijenata, što čini 24,75%. Ostali izolati su smatrni kolonizacijama jer nisu mogli biti svrstani u stroge kriterijume koje je postavio CDC. Takođe, u ukupnom broju svih bolničkih infekcija koje su dijagnostikovane u Kliničkom centru Kragujevac u 2009. godini bolničke infekcije izazvane sa MRSA čine 7,63%. Ovaj podatak ukazuje na činjenicu da je MRSA kod nas, kao i u mnogim drugim bolnicama širom sveta, značajan patogen i da svaki izolat zaslužuje posebnu pažnju. Poznato je da se bolničke infekcije pojavljuju kod 5-10% svih hospitalizovanih bolesnika. Bolnica je jedinstveni ekosistem u kojem su u stalnom odnosu bolesnik, mikroorganizam, bolnička sredina i zdravstveno osoblje. Bolnice su sa svojim ugodnim temperaturama i imuno-kompromitovanim pacijentima idealni inkubatori za bakterije i prvorazredni domaćini za izbijanje epidemija infekcija. Greške u kontroli infekcija, kao i prekomerna, neracionalna primena antibiotika rezultiraju pojavi bakterijama rezistentnih na antimikrobne lekove, kao što je MRSA. Prihvaćeno je mišljenje da nivo bolničkih infekcija koje uzrokuje MRSA pokazatelj ukupnog broja infekcija u bolničkoj sredini. Ovo se često dovodi u vezu sa: većom koncentracijom težih bolesnika, prenatrpanošću odeljenja, većim protokom bolesnika, velikim opterećenjem medicinskih sestara i manjkom osoblja, nepoštovanjem lokalnih

protokola kontrole infekcija, nedovoljnom edukacijom i praktičnom obukom zdravstvenog osoblja [3,17].

Ovo istraživanje je ukazalo da je velika zastupljenost MRSA kolonizovanih pacijenata. Poznato je da pacijenti u bolnici vrlo brzo bivaju kolonizovani različitim mikroorganizmima. Brojna istraživanja su dokazala da MRSA infekciji prethodi kolonizacija koja višestruko povećava rizik od infekcije [11,18]. Inficirani i kolonizovani MRSA bolesnici glavni su primarni rezervoar u zdravstvenim ustanovama [19], a kao potpomažući faktori izdvojeni su: produžen boravak u bolnici, težina osnovne bolesti, prisutnost rana, ponavljane ili nedavne primene antibiotika, upotreba invazivnih pomagala, stanje uhranjenosti pacijenta [15]. Glavni način prenošenja MRSA u u bolničkoj sredini je sa bolesnika na bolesnika preko ruku zdravstvenih radnika nakon direktnog kontakta sa bolesnikom ili nakon kontakta sa kontaminiranim materijalom [20]. Drugi načini širenja patogena, npr. od kolonizovanog zdravstvenog osoblja, vazduhom ili kontaminiranim površinama, su od manjeg značaja (npr. odeljenja intenzivne nege, pacijentati sa opekotinama). Na osnovu raspoloživih podataka [21] procenjuje se da je prevalenca kolonizacije MRSA kod osoba koje nisu imale prethodni kontakt sa zdravstvenim ustanovama relativno nizak (0,2%). Kod osoba koje borave u različitim ustanovama (škole, centri za socijalni smeštaj lica, vojne baze) prevalenca je viša (0,76%), dok kod osoba koje su boravile u bolnici ili imale prethodne ambulantne posete, MRSA kolonizacija iznosi 1,8%, što znači da je kod njih 2,35 puta povećan rizik da imaju MRSA. MRSA kolonizacija je bila povezana sa starijom životnom dobi (>ili = 60 godina), zatim, učestalija je bila kod ženskog pola [22]. Novija studija objavljena 2008. godine ukazuje da je prevalenca kolonizacije *St. aureus* smanjena sa 32,4% koliko je iznosila 2001-2002. godine na 28,6% u 2003-2004. godini ( $p < 0,01$ ), dok je istovremeno prevalenca kolonizovanje sa MRSA u istom periodu povećana sa 0,8% na 1,5% ( $p < 0,05$ ). Porast kolonizacije sa MRSA kod muškaraca je bila u vezi sa zdravstvenim procedurama, starošću do ili preko 60 godina, dijabetesom i siromaštvom kod žena [23].

Naše istraživanje bilo je usmereno i na ispitivanje zastupljenosti najvažnijih faktora rizika za MRSA infekciju ili kolonizaciju. Kao najučestaliji faktori izdvojili su se: ponavljana ili nedavna primena antibiotika u periodu 1-12 meseci pre identifikacije MRSA infekcije ili kolonizacije, zatim, životna dob preko 50-te godine, postojanje nedavnih ili produženih hospitalizacija (u roku 1-24 meseci ranije), prisustvo rana bilo kao posledica operacije ili dermatoloških promena na koži (ulkusi, ekcemi) i postojanje hroničnih bolesti npr. terminalne faze bubrežnih oboljenja, maligniteti ili dijabetes. Dobijeni rezultati visoko koreliraju sa rezultatima meta-analize Beam-a i Buckley-a iz 2006. godine (20), koji pored ovih faktora navode još i: postojanje  $\geq 1$  nedavne ambulantne posete zdravstvenim ustanovama, boravak u staračkom domu u prethodnih 12 meseci, uzimanje droga i blizak kontakt sa osobom koja već ima MRSA. Slične faktore rizika navode i drugi autori u svojim istraživanjima [24,25].

## ZAKLJUČAK

Iz svega navedenog može se zaključiti da MRSA predstavlja značajan zdravstveni problem. Iz tog razloga neophodna je primena mera za nadzor i kontrolu an

timikrobne rezistencije čiju bi primenu kontrolisao multidisciplinarni tim lekara u čijoj bi nadležnosti bilo dizajniranje empirijske neodložne terapije teških infekcija, ali i preduzimanje drugih mera u sprečavanju nastanka i širenja rezistentnih klonova mikroorganizama.

## LITERATURA

1. Anderson DJ, Kaye KS, Chen LF, Schmader KE, Choi Y, Sloane R, Sexton DJ. Clinical and financial outcomes due to methicillin resistant *Staphylococcus aureus* surgical site infection: a multi-center matched outcomes study. *PLoS One* 2009; 4(12):e8305.
2. Cornaglia G. Fighting infections due to multidrug-resistant Gram-positive pathogens. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(3): 209-11.
3. Damani NN. *Manual of Infection Control Procedures*. 2nd Edition, GMM, London, San Francisco, 2003; 117-20.
4. Drndarević D, Janković S. *Bolničke infekcije, definicije. Priručnik 1. Institut za zaštitu zdravlja Srbije "Dr Milan Jovanović-Batut". Srboštampa, Beograd, 1998.*
5. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis.* 2005;5: 751-62
6. Rice LB. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *Am J Med.* 2006;119 (6 Suppl 1):S11-9; discussion S62-70.
7. MacKenzie FM, Bruce J, Struelens MJ, Goossens H, Mollison J, Gould IM; ARPAC Steering Group. Antimicrobial drug use and infection control practices associated with the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in European hospitals. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13(3): 269-76.
8. Stürenburg E. Rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from clinical samples: methods, effectiveness and cost considerations. *Ger Med Sci.* 2009; 7: Doc06.
9. Larsen AR, Stegger M, Böcher S, Sørnum M, Monnet D L, Skov R. Emergence and Characterization of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Denmark, 1999 to 2006. *J Clin Microbiol.* 2009; 47(1): 73-78.
10. Vos MC, Behrendt MD, Melles DC, Mollema FP, de Groot W, Parlevliet G et al. 5 years of experience implementing a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* search and destroy policy at the largest university medical center in the Netherlands. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30(10): 977-84.
11. Henderson DK. Managing methicillin-resistant staphylococci: a paradigm for preventing nosocomial transmission of resistant organisms. *Am J Med.* 2006;119(6 Suppl 1): S45-52; discussion S62-70.
12. Grundmann H, Anensen DM, van den Wijngaard CC, Spratt BG, Harmsen D, Friedrich AW; European Staphylococcal Reference Laboratory Working Group; Geographic distribution of *Staphylococcus aureus* causing invasive infections in Europe: a molecular-epidemiological analysis. *PLoS Med.* 2010; 7(1):e1000215.
13. Orosi P, Farks A, Rácz J, Dán A. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at the Kenézy Hospital between 1999 and 2004. *Orv Hetil.* 2005;146(24): 1287-91.
14. Bloemendaal AL, Fluit AC, Jansen WM, Vriens MR, Ferry T, Argaud L et al. Acquisition and cross-transmission of *Staphylococcus aureus* in European intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30(2): 117-24.
15. Ridenour GA, Wong ES, Call MA, Climo MW. Duration of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients in the intensive care unit: implications for intervention. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006; 27(3): 271-8.
16. Mongkolrattanothai K, Aldag JC, Mankin P, Gray BM. Epidemiology of community-onset *Staphylococcus aureus* infections in pediatric patients: an experience at a Children's Hospital in central Illinois. *BMC Infect Dis.* 2009; 9: 112.
17. Khan A, Lampitoc M, Salaripour M, McKernan P, Devlin R, Muller MP. Rapid control of a methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) outbreak in a medical surgical intensive care unit (ICU). *Can J Infect Control.* 2009; 24(1): 12-6.
18. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(6): 776-82. Comment in: *Clin Infect Dis.* 2005; 40(5): 767-8.
19. Williams VR, Callery S, Vearncombe M, Simor AE. The role of colonization pressure in nosocomial transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Infect Control.* 2009; 37(2): 106-10.
20. Kampf G, Löffler H, Gastmeier P. Hand Hygiene for the Prevention of Nosocomial Infections. *Dtsch Arztebl Int.* 2009; 106(40): 649-655.
21. Beam J W, Buckley B. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Prevalence and Risk Factors. *J Athl Train.* 2006; 41(3): 337-340.
22. Kuehnert MJ, Kruszon-Moran D, Hill HA, McQuillan G, McAllister SK, Fosheim G et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001-2002. *J Infect Dis.* 2006; 193(2): 172-9.
23. Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, McQuillan G, McDougal LK, Fosheim GE et al. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. *J Infect Dis.* 2008; 197(9): 1226-34.

24. Kuehnert MJ, Hill HA, Kupronis BA, Tokars JI, Solomon SL, Jernigan DB. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospitalizations, United States. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11: 868-72
25. Hidron AI, Kourbatova EV, Halvosa JS, Terrell BJ, McDougal LK, Tenover FC et al. Risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: emergence of community-associated MRSA nasal carriage. *Clin Infect Dis.* 2005;41(2):159-66. Comment in: *Clin Infect Dis.* 2005;41(2):167-9.

## ENGLISH

### METHICILLIN RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS IN ISOLATES HOSPITALIZED PATIENTS

Đorđević Z.<sup>1</sup>, Stolić R.<sup>2</sup>, Milinić S.<sup>2</sup>, Todorović Z.<sup>3</sup>, Gajović O.<sup>3</sup>, Čanović P.<sup>3</sup>, Mijailović Ž.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Clinical Center Kragujevac, Department to control hospital infections

<sup>2</sup> University of Pristina, Medical Faculty of Pristina / Kosovska Mitrovica, Interna Clinic

<sup>3</sup> University of Kragujevac, Medical Faculty of Kragujevac, Clinic of Infectious Disease

#### SUMMARY

Modern medicine meets the growing threat of bacterial resistance. *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin (MRSA) occupies a significant place among these pathogens. The aim of this paper is to show the frequency of isolation of MRSA in hospitalized patients, their representation in hospital infections and risk factors associated with MRSA infections and colonization. A prospective study analyzed the data on the causes of microbiological isolation laboratory. Isolation, identification and testing sensitivity to antimicrobial drugs cause, was carried out using standard methods. Interpretation of results and determination of resistance is done in accordance with the recommendations of the American Institute for Laboratory Standards (CLSI). The diagnosis of hospital infection Asked by the methodology of the Center for Disease Prevention and Control (CDC) in Atlanta. The obtained data were processed with adequate mathematical and statistical methods. The criterion for statistical significance was a probability of  $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$  and  $p < 0.05$ . In the reporting period a total of 458 isolates was isolated *St. aureus*, of which MRSA was 114 (24.89%). Most patients were hospitalized in the Intensive care unit (23.68%) and Surgery clinic (21.05%), Emergency center (11.40%), Orthopedics clinic (12.28%), Pediatric clinics (10.54%), and the difference was statistically significant ( $\chi^2$  test=42.359, df=9,  $p < 0.01$ ), which is determined in relation to the hospital from which material was isolated MRSA ( $\chi^2$  test=193.29, df=8,  $p < 0.001$ ). In 28 (24.56%) patients found the existence of hospital infections of different localization, which was statistically significant ( $\chi^2$  test=39.82, df=1,  $p < 0.01$ ). As the most common risk factors for MRSA infection and colonization is the presence of distinguished repeated or recent use of antibiotics, older age, recent or long hospitalization and presence of early. This investigation showed that MRSA is a significant health problem in our community and that it is necessary to apply measures to prevent its spread.

**Key words:** *Staphylococcus aureus*, methicillin resistance, Hospital infection, risk factors.

.....

# RADIOLOGIJA NA KOSOVU I METOHJI NAKON 1999. GODINE

## AUTORI

Nikolić S.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica, Srbija

<sup>2</sup> KBC Priština - Gračanica, Srbija

## SAŽETAK

U ovom radu bavili smo se opisom radiološke službe koja je ostala pod okriljem Ministarstva zdravlja Republike Srbije na Kosovu i Metohiji, nakon juna 1999 godine. U tekstu se navode mesta rada, ljudstvo i tehnička oprema sposobna da podnese teret zadatka koji im je poveren. Veliku zahvalnost dugujemo požrtvovanom osoblju.

**Ključne reči:** radiologija, aparatura.

## UVOD

U ovom radu bavili smo se samo opisom radiološke službe koja je ostala pod okriljem Ministarstva zdravlja Republike Srbije na Kosovu i Metohiji, nakon juna 1999 godine.

Proterivanjem preko 250 000 srba i crnogoraca i desetina hiljada ljudi ostalih nacionalnosti sa svojih ognjišta, zdravstvena služba na Kosmetu se našla u vrlo delikatnoj situaciji. U pokrajini je ostalo da živi oko 150 000 srba (preko 60 000 na severnom delu Kosova i oko 90 000 širom cele pokrajine).

Zdravstveni centar (ZC) u Kosovskoj Mitrovici i službe u severnom delu Kosmeta su jedine opstale na svojim mestima i nastavile sa radom ne narušavajući kontinuitet u materijalnom i ljudskom potencijalu. Krajem 2002 god. ponovo je nastavio sa radom Kliničko Bolnički Centar (KBC) Priština ali sa sedištem u Gračanici. Razvoj radiološke službe pratio je napredak zdravstvenih institucija u novoformiranim mestima.

U daljem tekstu navode se mesta rada, ljudstvo i tehnička oprema sposobna da podnese teret zadatku koji im je poveren.

### ZC KOSOVSKA MITROVICA

#### Odeljenje na hirurgiji

Doktori: Dr Bojan Stojkov, Dr Bojan Jakšić i Dr Muarema Dazdarević. Dr Brankica Vasić nakon završene specijalizacije se zaposlila u Beogradu.

Tehničari: rtg.tehn. Dejan Antović\*, rtg.teh. Nada Stojkova, rtg.teh. Šaini Đuljiza\*, Dančetović Dragana\*, Košanin Predrag, Radivojević Goran, Antović Aco\*, Jovanović Dragan, Stanić Vasilije\*, Đorđević Dragiša, Milovanović Ivica, Spasojević Srećko na obuci od 01.04.2008 god.

Rendgen aparati: Apelem Magnum, Apelem Bakara smešteni u posebnim rendgen kabinetima, Mobil D i mamograf Giotto IMS u posebnom kabinetu.

UZ aparat: Philips HDZ, MyLab50.

#### Odeljenje na internoj klinici

Tehničari: Bojković Snežana, Dobrić Vera.

Rendgen aparat: Selenos 4.

#### Odeljenje na pneumoftiziologiji

Tehničari: Milosavljević Bojan, Nojić Slađana.

Rendgen aparat: Super X 1000 predhodno bio na odeljenju hirurgije.

#### U operacionoj Sali

Rendgen aparat: Himobilix 2N El Niš.

Na odeljenju Hirurgije obavljaju se i snimanja za Dom zdravlja (DZ) Kosovska Mitrovica jer u sadašnjoj zgradi DZ nema prostornih kapaciteta za smeštaj rendgen kabineta. Loš napon struje u dovodnoj mreži ispod 170 V i česti dugosatni nestanci uzrokuju neadekvatno i nerentabilno funkcionisanje rendgen aparata. Rešenje se našlo u ugrađivanju dodatnih ispravljačkih elemenata koji nisu dovoljni da obezbede pravilno funkcionisanje pa su učestali kvarovi na novoinstaliranim aparatima a naročito komorama za razvijanje filmova [1].

Radiloško odeljenje na hirurgiji je značajno prostorno uvećano tokom predhodne godine a evidentno je da će se u narednom periodu biti montiran aparat za kompjuterizovanu tomografiju (CT) [2].

### DZ KOSOVSKA MITROVICA

Doktor: Dr Branislava Radosavljević.

## DZ ZVEČAN

Doktor: Dr Vlastimir Cvetković sa radom u ZC Kos. Mitrovica. U jednom peripodu od 01.02.2005 god. bio angažovan na radu u DZ Zvečan nakon čega se vraća u ZC Kos. Mitrovica [2].

Tehničari: Milenković Biljana\*, Gvozdić Marko poginuo 2007 god., Filipović Jelena na obuci.

Penzioner: Lazarević Srbo od 2004 god.

Rendgen aparat: Diastatix montiran 1985 god.

UZ aparat: Esote MyLab 200.

## DZ LEPOSAVIĆ

Doktor: Dr Slobodan Antonijević.

Tehničari: Kostić Mladen\*, Lazović Srđan.

Penzioner: Dušanka Jasnić od 2004 god.

Rtg aparat: Super X 800 montiran 1985 god.

UZ aparati: nisu u okviru rendgen službe.

Rendgen kabinet je pri organizaciji doma zdravlja planiran na spratu.

## DZ ZUBIN POTOK

Rendgen aparat: Neretva

Srba Lazarević i Dejan Antović isprobali rad nakon instalacije.

## KBC PRIŠTINA - GRAČANICA

### Klinika za Radiologiju

Doktori: Prof.Dr Tomislav Jovanović, Doc.Dr Simon Nikolić\*, Ass.Dr Bojan Tomić.

Tehničari: gl.rtg.teh. Žarko Jovanović\*, Filić Vesimir, Filić Dragan, Lazić Nenad, Stojiljković Marko, Denis Kranjčić, Mitrović Miodrag\* do 2012 god. kada napušta rendgen službu. Novopriljeni radnici od 2011 god. Stević Ivica, Nedeljković Miroslav i Micić Miodrag.

Rendgen aparati: Neretva 86 MP, proizvedena 1988 god. kupljen iz RR.

Picker 88-F003, proizveden 1988 god., donacija Crvenog krsta Nemačke

Oba aparata su lako montažna i koriste se u vojnim poljskim bolnicama.

Philips Mammo-diagnostic SC proizveden 1991 god., donacija KC Bežanijska Kosa instaliran 2007 god.

UZ aparat: Chison Crystal 8800 kupljen 2006 god. I Siemens Acuson X300 sa tri sonde kupljen 2011 god.



Slika 1. Radiološki kabinet u Gračanici

## Klinika za hirurgiju KBC Priština - Gračanica

Lekari sveta iz Grčke su krajem 2000 god. donirali portabl rendgen aparat kineske proizvodnje. U početku su radili Žarko Jovanović, Bora Marinković i Slaviša Marinković. Nakon odlaska osoblja na druge poslove kao rendgen tehničari nastavljaju da rade Dragan Filić i Nenad Lazić od marta 2002. do 2003. godine [3].

Prvobitna prostorija nije bila adekvatno zaštićena, smeštena u sadašnjim prostorijama transfuzije, snimanje se vršilo sa daljinskim upravljačem, dok je stativ bio okrenut prema spoljašnjem delu zgrade. Baterije su za daljinski upravljač nabavljene iz Nemačke ličnim angažovanjem Lazićevog oca. Kasnije je daljinski upravljač povezan kablom sa rendgen aparatom.

Tokom 2003 god. dogodio se kvar na aparatu, verovatno anode, koja je mogla da se nabavi u Čikagu ali je popravka bila skupa. Aparat je izmešten u prostorije Crvenog krsta.

Aparata za radiografiranje nije bilo u Gračanici sve do 25. februara 2005. god. kada je montiran Picker a 27 juna 2006 god. montirana Neretva. Na aparatima su radili Ptof.Dr Tomislav Jovanović i Dr Sava Stanojević, i od tada počinje i redovna zdravstvena kontrola osoblja sa korišćenjem dozimetara. Dr Simon Nikolić je sa radom počeo aprila 2007 god. a do tada je bio angažovan u ZC Kos. Mitrovica. Dr Bojan Tomić je počeo sa radom u toku 2013. godine [3,4].

Preko SPC 2004 god. doniran je rendgen aparat GE-USA. Zbog nemogućnosti da se šine nosači montiraju na plafonu kao i razlike u napajajućem naponu, jer je aparat proizveden za američko tržište, nije montiran i smešten je u prostorije Crvenog krsta.

U sklopu renoviranja i obnavljanja KBC Prištine u Gračanici 2005 god. oformljena je zasebna zgrada za radiološku službu. U jedinom rendgen kabinetu smeštena je sva aparatura. Izdvojene su mračna komora, čekaonica, lekarska soba i soba za tehničare. Donacija JKP „Čistoća“ Novi Sad od 300 000 dinara [3,4,5].



Slika 2. Rendgen aparat Neretva 86 MP iz 1988 god.

## Klinika za interne bolesti KBC Priština - Laplje Selo

Tehničari: Marinković Slaviša\*, Ćirković Bojan, Kitić Jasmina.

Rendgen aparat: Inomed TOP-X 650

UZ aparat: Siemens Adora Sonoline

13 aprila 2002 god. u bolnici u Lapljem Selu montiran je rendgen aparat Ralco R 105 proizveden aprila 1998



god. Angažovani tehničari su Slaviša Marinković i Siniša Ristić. Aparat bio u funkciji do 2004 god. nakon čega se pokvario.

Novi aparat Inomed TOP-X 650 iz Italije montiran je 2006 god. a kupljen godinu dana ranije.



Slika 3. Rendgen aparat Inomed TOP-X 650

U obe bolnice javljaju se neregularni uslovi rada uz stalna isključenja struje, nestanak vode, neodgovarajuće grejanje koji traju u kontinuitetu od 1999 god. Održavanje aparature za rad je u otežanim uslovima zbog nemogućnosti pravovremenog servisiranja [3,4].

#### DZ PRIŠTINA - GRAČANICA

Tehničari: Vučić Zoran, Tomić Nenad, Ivančević Nikola. Ristić Siniša i Ilić Dejan prelaze sa radom iz KBC Priština 2010 god.

Rendgen aparat: Futur X-2500 (stomatološki), montiran 2005 god. Panoramax.

#### BOLNICA KOSOVO POLJE

Zapaljena 17. marta 2004 god. nije više u funkciji.

#### DZ GORAŽDEVAC

Doktor: Dr Sava Stanojević.

UZ aparat: Toshiba Ami 8 sa linearnom i konveksnom sondom kao i sa termoprinterom [6].

#### DZ ŠTRPCE

Tehničari: Popović Srđan\*, Mladenović Sonja, Milovanović Vladimir koji će skoro u penziju.

Rendgen aparati Super X 1000, Undistat 2

Oba rendgen aparata montirana su septembra 1995 god. a od rata naovamo nisu ni jednom sevisirana. Skopijski aparat Undistat 2 se trenutno ne koristi jer nema radiologa. Pre 1999 god. svakog četvrtka dolazio je radiolog iz Prištine radi zakazanih skopija.

Mašina za razvijanje filmova je Mark 120L koja je u kvaru zadnje dve godine pa se filmovi razvijaju ručno.

Korišćenje dozimetara uz redovan lekarski pregled obavlja se od 2002 god. Rendgen tehničar Srđan Popović je pre rata radio u Kačaniku a sa radom je nastavio u Štrpcu. Pre dve godine evidentirane su hromozomske aberacije i nije radio 6 meseci.

Rendgen kabinet je tek 2006 god. obezbeđen olov-nim pločama debljine 5 mm. U rendgen kabinetu nalazi se zaštitna kecelja i par olovnih rukavica.

Prosečan broj pacijenata u toku nedelje se kreće između 40-60 [7].

#### DZ GNJILANE - KORETIŠTE

Tehničari: Stoilković Negovan, Jovanović Goran.

Rtg aparati Super X 800, na revers iz Kos.Mitrovice 13.12.2007 god. nemontiran u magacinu. Philips sa C lukom i TV lancem, služi uglavnom za grafije skeleta i eventualne skopije ali nemaju zapošljenog radiologa.

Razvijanje filmova se vrši ručno u plastičnim kantama pošto su postojeći metalni tankovi nakon dužeg vremena korišćenja korodirali. Dobijena je nova mašina za razvijanje filmova ruske proizvodnje koja je nemontirana i smeštena u magacinu.

#### ZAKLJUČAK

Podaci nisu potuni u evidenciji komora za razvijanje filmova kao i za određen broj UZ aparata u institucijama države i privatnim ordinacijama pa je to mogućnost daljeg istraživanja.

Zahvalnost dugujemo požrtvovanom osoblju koje je u poratnim godinama primalo nedozvoljene doze zračenja. Osobe označene zvezdicom su sa verifikovanim hromozomskim aberacijama.

U nadi da ćemo dostići i preći nivo koji smo imali 1999 godine!

#### LITERATURA

1. Antović Dejan, personalna komunikacija.
2. Cvetković V., Milović G., Lazarević S., i ost. Kratki istorijat razvoja radiološke službe u Kosovsko-Mitrovačkom okrugu. Majski susreti zdravstvenih radnika Republike Srbije, Zlatibor, 2005.
3. Jovanović Žarko, personalna komunikacija.
4. Jovanović T. Srpska radiologija na Kosovu i Metohiji 1999-2009 godine. Drugi Kongres radiologa Srbije, Novi Sad, 24-29 maj 2009.
5. Sekulić S. Kliničko-bolnički centar Priština - 2005. godina. Anali, Gračanica nov 05: 6-9.
6. Dr Sava Stanojević, personalna komunikacija.
7. Popović Srđan, personalna komunikacija.

**RADIOLOGY IN KOSOVO AND METOHIA SINCE 1999**

**Nikolić S.**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

<sup>2</sup> Clinical Center Priština, Gracanica, Serbia

**SUMMARY**

In this document we were dealing with the description of the radiology department, which remained under the jurisdiction of the Ministry of Health of the Republic of Serbia in Kosovo and Metohija, after June 1999. The article lists places of work, personnel and technical equipment able to bear the burden of the task entrusted to them. Many thanks to dedicated personnel.

**Keywords:** radiology, apparatus.

---

# RATE DEPENDENT LEFT BUNDLE BRANCH BLOCK WITHOUT TYPICAL CHEST PAIN

## AUTHORS

Lazić S.<sup>1</sup>, Rašić D.<sup>1</sup>, Lazić B.<sup>2</sup>, Sipic M.<sup>1</sup>, Peric V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Faculty Pristina, Internal clinic, Serbia

<sup>2</sup> Medical Faculty Pristina, Surgical Clinic, Serbia

## SUMMARY

This is a case report of a 50-year old woman who showed tachycardia dependent left bundle branch block on the 24-hour ECG monitoring. The woman had palpitations and atypical chest discomfort when she was admitted to hospital. The stress echocardiography test did not show any significant markers of myocardial ischemia except for septal asynchrony and that exclusively during the occurrence of the left bundle branch block with rapid ventricular response. Also, the patient did not show any structural or functional damage as assessed by echocardiography at rest.

**Keywords:** rate dependent left bundle branch block, 24-h electrocardiogram, stress echocardiography test.

## INTRODUCTION

The rate dependent left bundle branch block is a well known clinical entity and it usually occurs along with a rapid heart rate and stops when the heart rate is reduced [1]. It is considered that during the acceleration of the heart rate (in around 0.3 - 0.5% of the persons undergoing the exercise stress test), transient disorders of ventricular conduction occur [2].

The heart rate at which the left bundle branch block occurs is marked as critical heart rate [3]. If the bundle branch block occurs at a higher heart rate it is called tachycardia dependent, and if it occurs at a lower heart rate it is called bradycardia dependent. The rate dependent left bundle branch block can be presented by the left or right branch block of the bundle of His. With an increase in the heart rate, the oncoming impulse "strikes" one of the transmissible branches during the refractory period resulting in the formation of the block in the conduction in the appropriate branch. With a decrease in the heart rate normal conduction is established and the R-R interval is extended.

The "critical heart rate" can be proven by performing appropriate provoking tests that involve pharmacological methods or the treadmill test. The pharmacological test understands that the person is subjected to continuous ECG monitoring and thus the critical ventricular heart rate at which the block occurs in impulse conduction is registered.

The rate dependent left bundle branch block (RDLBBB) is common in persons with confirmed heart damage due to cardiomyopathy (hypertensive, valvular, ischemic), as well as in persons with degenerative diseases of the conductive system.

Before the introduction of coronary arteriography, it was believed that RDLBBB is strongly associated with atherosclerotic coronary artery disease [3,4]. In 1976

Vieweg and associates published a study in which they presented a patient with typical anginal pain, RDLBBB and a regular coronary angiogram [5]. Similar reports by other authors followed [6].

On account of increased lactate values in the coronary sinus, some authors attribute the pain of RDLBBB to the microvascular ischemia that cannot be detected by coronarography [7,8]. The majority of episodes of pain in the left branch block have been documented in patients who had a particularly rapid heart rate at that moment. In 1969 Beach and associates emphasized that RDLBBB was common occurrence in persons with normal coronary arteries and no evident coronary diseases [9]. The general opinion of most authors is that the prognosis of RDLBBB is good if there is no other structural or functional coronary disease [10,11].

## CASE REPORT

A woman, aged 50, was hospitalized due to sensations of increased heart rate and atypical chest discomfort two hours prior to the arrival, which had been preceded by intensive emotional stress in the family. The risk factors are smoking and a moderately increased blood pressure in the past year.

Conscious, oriented, eupnoeic on arrival, auscultator findings of the heart and lungs with no peculiarities. BP 140/85 mmHg. ECG: sinus rhythm, ventricular heart rate 115 bpm, QRS complexes arranged by type of left branch block. Thirty minutes upon arrival, after iv application of beta blockers, overall condition was good, ECG registering sinus rhythm, normal conduction of heart impulses, heart rate 90 bpm.

Cardiac specific enzymes 2x in reference values. Thyroid status in order. Overall cholesterol 5.3 mmol/L, triglycerides 1.9 mmol/L.

24-hour electrocardiogram (Vision 5L Holter Recorder, Burdick, Bothell, Washington) registers sinus rhythm, heart rate 53-140 bpm. When heart rate increased to around 95-100 bpm, QRS complexes by type of LBBB that are also maintained at a heart rate of about 135-140 bpm (figure 1: a, b) were registered.

The echocardiography at rest confirmed normal biventricular size and wall thickness, normal dimensions of both atriums with a trace of MR. The root of aorta is mildly sclerotic, normal in diameter and with a normal systolic separation of the velum. Overall EF 69%, no sectional sorties of the kinetics.

**Abbreviations:**

**RDLBBB** - rate dependent left bundle branch block

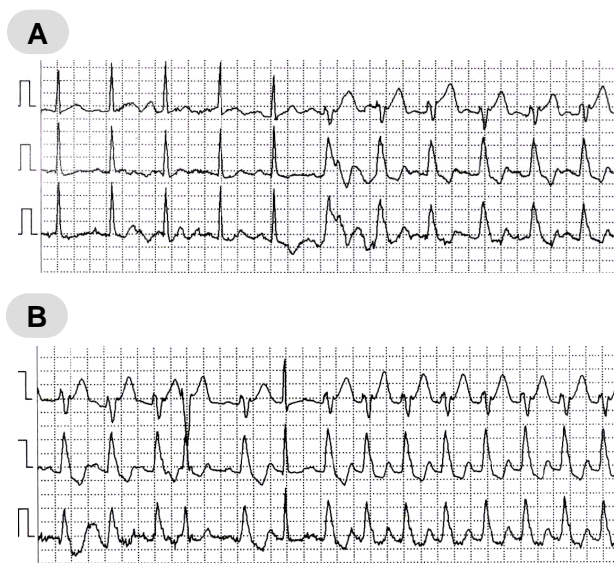


Figure 1. A, B

Stress echocardiography test (Esaote Biomedica, MyLab 60) was performed on ergo bicycle, with a successive increase of load from 25watt/3min; max load 8.6 METS. The overall duration of test was 13 minutes during which heart rate ranged from 85 bpm at rest to 140 bpm in peak stress. During max load, at heart rate of 140 bpm, LBBB was registered on the monitor and by estimating the sectional kinetics a mild asynergy of the septum was observed. No certain markers of myocardial ischemia were registered during recovery from load, whereby normal conduction of heart impulses was registered in the sixth minute of recovery.

**DISCUSION**

Our patient was diagnosed with intermittent left branch block (tachycardia dependent) by noninvasive methods. It is possible that the sudden block in impulse conduction at a high heart rate brought upon a shorter and suboptimal diastolic septum conduction that was clinically manifested in atypical discomfort and sensation of increased heart rate. There may be hereditary, insufficiently investigated nonuniformity of the conductive system that may in the case of increased heart rate cause a disorder in the conduction of cardiac impulses.

Also, microvascular changes of the coronary circulation cannot be excluded.

During the presentation of the rate dependent left bundle branch block (RDLBBB), our patient did not have any kind of hemodynamic changes, as portrayed in other studies [12]. Neither was the isolated septal asynchrony in the stress echocardiography test in the case of rate dependent left bundle branch block characterized as a marker of myocardial ischemia in numerous studies in the world [13,14]. Alberto Bouzas and associates [14] consider that the stress echocardiography provides significant prognostic data (prediction of mortality and cardiac events) in patients with left bundle branch block, which supports our selected methodology. These researchers emphasized a good long term prognosis for 609 respondents with no previous myocardial infarctions and normal stress echocardiography tests, the follow-up period being 4.6 +/- 3.4 years.

Peteiro and associates [15] published a research in which they reported the stress echocardiography evaluation of individuals with LBBB in terms of detection of coronary stenosis to possess a sensitivity of 76%, and a specificity of 83%. They also emphasize the fact that individuals with a multivessel coronary obstruction or significant LAD stenosis do not have a regular stress echocardiography find, which is encouraging in the prognostic outcome in the presented case. These authors are in agreement when considering the main limiting moment of the stress echocardiography test to be the analysis of septum mobility. Other authors also agree that the occurrence of the left bundle branch block is associated with changes in the regional, as well as global kinetics, which may introduce some confusion in the interpretation of the left ventricle ischemia under load [16]. Perin and associates [17] presented a patient with rate dependent left bundle branch block, chest pain and a normal coronary angiogram. They concluded that the chest pain was associated with sudden ventricular asynergy.

The long term prognosis of the rate dependent left bundle branch block seems to be in correlation with the pre existing myocardial damage. Bert Wong and associates [18] emphasize that the rate dependent left bundle branch block has no significant impact on ventricular performance in a normal heart, which could support our clinical presentation. Lancet [19] published a paper in 1970 in which the authors claim that RDLBBB does not "necessarily" mean a poor prognosis in the absence of other evident heart disorders. Although, in certain patient categories (ischemic heart disorder, lowered EF, severe and uncontrolled hypertension), RDLBBB might cause a deterioration of the symptoms. J Molina and associates [20] presented a patient with severe arterial hypertension who recovered from an infarctus myocardii of inferior wall and had a stent-implanted RCA in whom the rate dependent bundle branch block was, at a rapid heart rate, confirmed to be the cause of sudden ventricular asynchrony which evolved into severe mitral regurgitation, reduction of systolic and diastolic performances and pulmonary edema. By slowing the heart rate and adequately treating the heart failure, the synchrony was restored resulting in an improvement in EF and the reduction of mitral regurgitation four months later.

We can perceive how the rate dependent left bundle branch block may prove a true diagnostic trap from the review of S. M. Athar and associates [21], whose patient had a persistent left bundle branch block. With the

development of pulmonary embolism, sinus bradycardia occurred with the “pseudo normalization” of the previous, earlier detected LBBB. The formation of sinus bradycardia enabled the normal duration of the QRS complex with profoundly deep, negative T-waves in V1-3. The normalization of conduction and bradycardia had actually unmasked the picture of acute pulmonary embolism. Several days later, along with an increase in heart rate LBBB occurred once again. G. Loubeyre C and associates [8], as well as many other authors, emphasize the importance of the speed of heart rate at which RDLBBB occurs as a prognostic factor in interpreting RDLBB. They argue that the formation of RDLBBB at the heart rate of 120-125 bpm and lower closely correlates with coronary arterial disease, whereas the occurrence of RDLBBB at the heart rate of 120-125 bpm and higher correlates with a normal coronary angiogram and has a better prognosis.

In our case the left bundle branch block occurred at the heart rate of 95 bpm, but is also maintained at a very high heart rate of about 135-140 bpm, which is rather significant, with no hemodynamic changes and no certain markers of myocardial ischemia in the echocardiography test, which could be supported by findings in previous studies.

The research of Vasey C and associates [3] could also be encouraging in the interpretation of our case. By monitoring 2584 consecutive respondents subjected to exercise stress test, 28 had exertion-induced LBBB. Neither of the 10 subjects out of the 28 that had manifestations of LBBB at the heart rate of 125 bpm or higher had coronary obstructive disease as shown in the coronarography. Nine out of 18 subjects that had manifestations

of LBBB at the heart rate lower than 125 bpm had coronary obstructive disease as shown in coronarography.

Our patient did not have a typical anginal pain during the episode of LBBB. It is considered that patients who experience typical anginal pain and RDLBBB at a heart rate lower than

125 bpm are often associated with coronary arterial disease. However, the intermittent left bundle branch block and chest pain when subjected to exercise stress test are not always indicative of occlusive coronary arterial disease. Virteneu and associates [22] proved the normal state of coronary arteries with patients experiencing chest pain and left bundle branch block. In literature, rare cases of electrocardiograph presentation of LBBB in the so called “broken heart syndrome” or Takotsubo cardiomyopathy have been described [23,24]. However, this form of cardiomyopathy is characteristic of a special echocardiography find. Our patient did have intense emotional stress, but no myocardial damage was confirmed by noninvasive methods.

Therefore, currently we have not indicated a more exact diagnostics (coronarography).

## CONCLUSION

Intermittent left bundle branch block dependent on heart rate calls for special caution when interpreting it. The diagnostic challenge is complex and must be considered in the light of the clinical milieu, as well as specifically indicated diagnostic methods so as to prevent potentially fatal cardiovascular events.

## REFERENCES

1. Schamroth I, Chester E : Phasis aberrant ventricular conduction. *Br Heart J* 25: 219 - 226, 1963.
2. Candell Riera J, Oller Martinez G, Vega J, Gordillo E, Ferreira I, Pena C, et al. El bloqueo de rama izquierda inducido por el ejercicio en pacientes con y sin enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55: 474 - 80.
3. Charles Vasy, O Donell J, Morris S, et al. Exercise induced left bundle branch block and its relation to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1985; 56: 892 - 5.
4. Wayne V, Bishop R, Cook L. et al. Exercise induced bundle branch block. *Am J Cardiol* 1983; 52: 283 - 6.
5. Vieweg W, Stanton KG, Alpert JS, Hagan AD. Rate dependent left bundle branch block with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *Chest* 1976; 69: 123 - 4.
6. Mammen Ninan, Jonathan W Swan. Can left bundle branch block cause chest pain? *The British Journal of Cardiology* 2002; 9(4): 230 - 232.
7. Mora B, Douard H, Barat JL, Broustet P. Simultaneous occurrence of left heart block and chest pain during exertion. *Arch Mal Coeur* 1987; 80: 1807 - 11.
8. Loubeyre C, Tison E, Neuville C, Degrote P, Ducloux G. *Ann Cardiol Angeiol(Paris)* 1991; 40(10): 613 - 617. Painful left bundle branch block during exertion.
9. Beach TB, Gracey JG, Peter RH, et al. Benign left bundle branch block. *Ann Intern Med* 70: 269 - 276, 1969.
10. Hertzeanu H, Aron L, Shiner RJ, Kellermann J. Exercise dependent complete left bundle branch block. *Eur Heart J* 1992; 13(11): 1447 - 1451.
11. Munt B, Huckelive VF, Boone J. Exercise induced left bundle branch block: a case report of false positive MIBI imaging and review of the literature. *Can J Cardiol* 1997; 13(5): 517 - 521.
12. Bourassa MG, Boiteau GM, Allenstein BJ: Hemodynamic studies during intermittent left bundle branch block. *Am J Cardiol* 10: 792 - 799, 1962.

13. Geleijnse ML, Vigna C, Kasprzak JD, et al. Usefulness and limitations of dobutamine atropine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. A multicentre study. *Eur Heart J* 2000; 21(10): 666 - 73.
14. Alberto Bouzas - Mosquera, Jesus Peteiro, Nemesio Alvarez Garcia, Francisco J. Broullon, Lourdes Garcia Bueno, Luis Ferro, Ruth Perez, Beatris Bouzas, Ramon Fabregas, and Alfonso Castro Beiras. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol, Img.* 2009; 2(3): 251 - 259.
15. Peteiro J, Monserrat L, Martinez D, Castro Beiras A. Accuracy of exercise echocardiography to detect coronary artery disease in left bundle branch block unassociated with either acute or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2000; 85: 890 - 3.
16. Bramlet DA, Morris KG, Coleman RE, Albert D, Cobb FR. Effect of rate dependent left bundle branch block on global and regional left ventricular function. *Circulation.* 1983 May; 67(5): 1059 - 65.
17. Perin E, Petersen F, Massumi A. Rate related left bundle branch block as a cause of non ischaemic chest pain. *Cath et Cardiovasc Diagn* 1991 Jan; 22(1): 45 - 6.
18. Bert Wong, Robert Rinkenberger, Marvin Dunn, Allan Goodyer. Effect of intermittent left bundle branch block on left ventricular performance in the normal heart. *American Journal of Cardiology* 1977; 39(3): 459 - 463.
19. Dennis M. Kricher, Diane Leferve. Intermittent left bundle branch block without obvious heart disease. *The Lancet*, volume 295, issue 7645, pages 498 - 500, 7 March 1970.
20. J Molina Martin de Nicolas, E Barrios Garrido Lestache, B Diaz Anton et al. Congestive heart failure secondary to intraventricular asynchrony: a curious mechanism. *European Journal of heart Failure. Supplements*(2012); 11(S1), s 183.
21. S M Athar, B S P Chin, EJ Flint. Transient disappearance of left bundle block pattern: an unusual presentation of acute pulmonary embolism. *Postgrad Med J* 2002; 78: 555 - 558.
22. Virtanen K, Heikkila J, Kala R et al. Chest pain and rate dependent left bundle branch block in patients with normal coronary arteriograms. *Chest* 1982; 81(3): 326 - 31.
23. Prasad A, Lerman A, Rihal CS, et al. Apical ballooning syndrome(Takotsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008; 155: 408 - 17.
24. Cheng Kang Chen and Chen Tung Hsu. Transient left bundle branch block: an unusual electrocardiogram in Takotsubo cardiomyopathy. *Acta Cardiol Sin* 2010; 26: 193 - 7.

## SRPSKI

### FREKVENTNO ZAVISNI BLOK LEVE GRANE BEZ TIPIČNOG BOLA U GRUDIMA

Lazić S.<sup>1</sup>, Rašić D.<sup>1</sup>, Lazić B.<sup>2</sup>, Sipić M.<sup>1</sup>, Perić V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Priština, Interna Klinika

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Priština, Hirurška Klinika

#### SAŽETAK

Ovo je prikaz žene stare 50 godina koja je prezentovala tahikardija zavisni blok leve grane 24 satnim Holter monitoringom. Imala je palpitacije i atipičan diskomfor u grudima kada je primljena u bolnicu. Stres ehokardiografski test nije pokazao signifikantne markere ishemijske miokarda, izuzev septalne asinhronije isključivo tokom epizoda bloka leve grane sa brzim komorskim odgovorom. Takođe, nije imala bilo kakvih strukturnih i funkcionalnih oštećenja procenjenih ehokardiografijom u miru.

**Ključne reči:** frekventno zavisni blok leve grane, 24h Holter monitoring, stres ehokardiografski test.

# HIV/AIDS KNOWLEDGE AND ATTITUDES OF SECONDARY SCHOOL STUDENTS FROM SREMSKA MITROVICA

## AUTHORS

Vojnovic M. <sup>1</sup>, Trivic S. <sup>2\*</sup>, Jajic S. <sup>1</sup>, Gvozdenovic Lj. <sup>3</sup>, Popovic M. <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Serbia,

<sup>2</sup> Department of Chemistry, Biochemistry and Environmental Protection, Faculty of Science, University of Novi Sad

<sup>3</sup> Clinical Center Vojvodina, Novi Sad, Serbia

## SUMMARY

Young people have not yet developed sufficient awareness of the importance of safe and responsible sexual behavior and thus are at significant risk of suffering a number of negative consequences resulting from sexual activity. Their knowledge about HIV/AIDS can often be inadequate, and their attitudes towards HIV/AIDS and people suffering from it can be negative. Therefore, it is very important to provide young people with timely and accurate information that is adapted to their age, previous knowledge and interests in order to prevent the occurrence of sexually transmitted infections, which can have long-term health and social consequences. So, in this pilot study, we investigated knowledge and attitudes of adolescents towards HIV and AIDS. A sample of 120 students from two secondary schools in Sremska Mitrovica (Serbia) was surveyed during 2011-2012 school year using HIV-KQ questionnaire. All respondents have heard of HIV/AIDS. However, they did not show a satisfactory knowledge of the mode of transmission as well as protection from HIV. Most respondents in this study have shown a lack of elementary HIV/AIDS knowledge, which is probably the main reason for the negative attitudes towards patients with HIV/AIDS. Neither a statistically significant difference in knowledge between male and female respondents nor a correlation between educational attainment of respondents' parents and HIV/AIDS knowledge and attitudes has been shown. The results of our survey are quite disturbing. The statistical analysis of the responses indicates that respondents' HIV/AIDS knowledge is extremely low. This can be a significant problem, given the fact that, because of their active sexual behavior, adolescents are at an elevated risk for STIs. Therefore, increased family, school and media (books, TV, newspapers, internet) engagement in adolescent education should improve adolescents' HIV/AIDS knowledge and attitudes, which in turn should reduce the risk of HIV/AIDS.

**Keywords:** AIDS, Knowledge, Attitude,

## INTRODUCTION

New unprecedented medical, socio - economic and political challenges have risen in the field of infectious diseases over the last decades of the twentieth century, primarily due to the discovery of novel viral pathogens, e.g. human immunodeficiency virus. Since the discovery of HIV three decades ago, there have been over 25 million HIV/AIDS related deaths and about 60 million infected, of which more than 90% in developing countries [1,2].

The first case of HIV infection in Serbia was reported in 1985. According to the Institute of Public Health of Serbia, the total number of HIV-infected people as of December 2012 has been 2836, of which 1645 suffered from AIDS and 1044 died. In 2012, 50 new AIDS cases were registered, while 17 AIDS cases had been fatal [3].

The modern era has been characterized by new and emerging youth health problems related to earlier sexual maturation, risky behavior and unhealthy lifestyles. A

high-risk sexual behavior is particularly characteristic for adolescents. Adolescents are therefore at high risk of infection with HIV/AIDS [4].

Young people's awareness of the importance of safe and responsible sexual behavior is not yet developed sufficiently. Adolescents are thus at greater risk of a number of negative consequences resulting from sexual relations [5]. A good knowledge basis about sexuality, physiology, contraception, induced abortion, and STIs is the main prerequisite for the formation of proper attitudes, increased awareness of the risk, and therefore responsibility in sexual behavior [6]. Therefore, it is very important to provide young people timely and accurate information, adapted to their age, previous knowledge and interests, while simultaneously improving communication within the family [7]. Opinions, attitudes and behavior of adolescents have a key role in creating social environment in which people living with HIV/AIDS are not discriminated or rejected [8].

In 2011 in Vojvodina (Serbia), the number of registered AIDS cases tripled in relation to 2008, which indi-

cates a slightly increasing trend [3]. This research was conducted during 2011-2012 school year in Sremska Mitrovica, Vojvodina. The main aim of this study was to determine HIV/AIDS knowledge and attitudes of students of third and fourth year of secondary school. Specific research objectives were: 1. Determining differences in HIV/AIDS knowledge and attitudes between students of third and fourth year of secondary school 2. The influence that schools respondents were attending had on their HIV/AIDS knowledge and attitudes.

## 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

The research was conducted in the period 2011/2012, during school hours, and it included 120 students of third and fourth grade of two secondary schools in Sremska Mitrovica, medical high school and secondary school of food technology, forestry and chemistry. The age of the students was 18 and 19. All study subjects were given a questionnaire HIV-KQ (translated in Serbian language), with questions aimed to determine the level of HIV/AIDS knowledge. The data collection was approved by the Medical Ethics Committee of the Medical Faculty of Novi Sad University, Serbia (08. 11.2012.). Prior to the survey the consents of parents, students and headmasters of each school to perform this study were obtained. The survey was anonymous and voluntary.

The questionnaire consisted of two parts. The first part of the questionnaire related to the socio-demographic characteristics of students: class, gender, school they attended, parental occupation and education level and number of siblings. The second part of the questionnaire consisted of 27 questions related to HIV/AIDS knowledge and attitudes. The questions were answered using the options "Yes", "No" and "I do not know".

Statistical analysis was performed in Statistica 0.7 and SPSS for Windows. Analyses used were: the reliability analysis - Cronbach's  $\alpha$ , descriptive data analysis, t-test for independent samples and one-way analysis of variance. A p-value of  $<0.05$  was considered statistically significant.

Reliability in this study was analyzed using Cronbach's  $\alpha$  coefficient. Since it has been recommended for a survey to have a coefficient above 0.7 to be considered reliable, and since the HIV/AIDS knowledge and attitudes test has given Cronbach's  $\alpha = 0.76$  in our sample, we concluded that a satisfactory reliability of the measurements has been demonstrated, and we accepted the results as reliable.

## RESULTS

60 students of the third and 60 of the fourth grade from two secondary schools: medical high school and secondary school of food technology, forestry and chemistry participated in the survey. Demographic characteristics of the sample are shown in Table 1. Most parents of surveyed students had a high school education (father: 36.67%, mother: 49.16%).

Table 2 shows the average results of the respondents on the overall test of HIV/AIDS knowledge and attitudes as well as the percentage of respondents who answered correctly on each individual question.

After analysis of the data from Table 2 it can be concluded that the average level of HIV/AIDS knowledge of surveyed high school students is low and that their attitudes towards HIV/AIDS are negative.

Summarily, participants had very low average score on the HIV/AIDS knowledge and attitudes. None of the respondents had less than 4 correct answers nor more than 22 correct answers. On average they had around 15 correct answers (of 27), which means that on average they corresponded correctly to slightly more than half of the questions.

Most of the respondents gave the correct answers to the following questions: "Can people be infected with HIV if they receive an injection with a needle that was previously used by someone else?" (92% correct), "Have you ever heard of the HIV virus or the disease called AIDS?" (100% correct), "If a member of your family became ill from AIDS, would you be willing to take care of him/her?" (88.3% correct).

The lowest scoring questions were: "Coughing and sneezing do not spread HIV." (20% correct), "Can a person be infected with HIV by oral sexual intercourse?" (15.3%), "Will pregnant women infected with HIV get babies suffering from AIDS?" (11.7%).

Table 1. Demographic characteristics of the study population (N 120)

Sex	N	%			
Male	39	32			
Female	81	68			
Class	N	%			
Third	60	50			
Fourth	60	50			
School	N	%			
Medical high school	60	50			
Secondary school of food technology, forestry and chemistry	60	50			
Father's education status	primary education	three-year degree	higher education	academic education (4 or more years)	PhD
N	16	33	44	10	17
Mother's education status	primary education	three-year degree	higher education	academic education (4 or more years)	PhD
N	10	32	59	6	13



Table 2. Knowledge and attitudes about HIV and AIDS

Score on the test of knowledge and attitudes		Ar	SD	MIN	MAX
		15.35	4.36	4	22
Questions on the test		Correct answers		(%)	
1.	Have you ever heard of the HIV virus or the disease called AIDS?	yes		100	
2.	Whether people can be infected with HIV if they share food with an infected person?	no		75.8	
	Coughing and sneezing do not spread HIV.	yes		20	
3.	If a member of your family became ill from AIDS, would you be willing to take care of him / her?	yes		88.3	
4.	Can a person with HIV look and feel healthy?	yes		72.5	
5.	Is there a vaccine that can prevent HIV infection?	no		70.8	
6.	Can women be infected with HIV if they have sex during their period?	yes		73.3	
7.	Can a person be infected with HIV by a kiss with a partner who is infected?	no		57.5	
8.	If a family member was infected with HIV, would you want to keep it as a secret?	no		8.3	
9.	Can people get the HIV virus by mosquito bite?	no		44.2	
10.	Will HIV testing a week after sexual intercourse show whether a person is infected with HIV?	no		28.3	
11.	Can a person be infected with HIV by oral sexual intercourse?	no		15	
12.	Can a woman get HIV if she practices anal sex with a man?	yes		60.8	
13.	Does showering or washing the genitals immediately after sex prevent the occurrence of HIV infection?	no		74.2	
14.	Is AIDS a manifestation of HIV?	yes		70	
15.	Will pregnant women infected with HIV get babies suffering from AIDS?	no		11.7	
16.	Do people infected with HIV begin to show serious health problems rapidly since the beginning of the infection?	no		58.3	
17.	A person can be infected with HIV for 5 years or more without getting AIDS.	yes		52.5	
18.	Does the use of female condoms reduce the chance of women to be infected with HIV?	yes		67.5	
19.	Could you tell if someone has HIV only by their looks?	no		65.8	
20.	A person can be infected with HIV from the toilet seat.	no		65.8	
21.	Can people protect themselves from infection with HIV by having one sexual partner who is not infected, and by not having other partners?	yes		63.3	
22.	Can a person be infected with HIV infection by sitting in the tub / pool with someone who is HIV positive?	no		64.2	
23.	Can a person be infected with HIV by drinking from the same glass as a person who is HIV positive?	no		65.8	
24.	Does a method of interrupted coitus successfully protect against HIV infection?	no		40	
25.	Can people be infected with HIV if they receive an injection with a needle that was previously used by someone else?	yes		92.5	
26.	Would you buy fresh vegetables from a salesclerk if you knew that they were infected with HIV?	yes		29.2	

% Relative frequency; Ar-mean; SD-standard deviation

Table 3. Differences in knowledge and attitudes about HIV and AIDS between surveyed students o secondary schools

Knowledge and attitudes	M3	M4	t-test	p	N3	N4
	15.73	14.93	1.06	0.28	60	60
M3-average score of third grade students; M4-average score of fourth-grade students; t-test, p-level of significance; N3 number of third grade students; N4-number of fourth grade students						
Knowledge and attitudes	M1	M2	t-test	p	N1	N2
	17.53	13.18	6.27	0.00	60	60
M1-average score of students in the medical high school; M2-average score of students in secondary school of food technology, forestry and chemistry; t-test p-level of significance; N1 number of students from medical high school; N2-number of students from secondary school of food technology, forestry and chemistry						
Knowledge and attitudes	M1	M2	t-test	p	N1	N2
	16.44	14.87	1.84	0.11	39	81
M1-average score of male students; M2-average score of female students; t-test, p-level of significance; N1 number of male students; N2-number of female students						

can be seen that unexpectedly large number of respondents answered questions incorrectly and showed insufficient knowledge about HIV/AIDS.

HIV/AIDS attitudes of respondents were examined via 3 questions (questions number 4, 9 and 27): The question "If a family member was infected with HIV, would you want to keep it as a secret?" was correctly answered by only 8.3% of respondents. Also, the question "Would you buy fresh vegetables from a salesclerk if you knew that they were infected with HIV?" had only 29.2% of affirmative answers. These results suggest that the attitudes of the majority of respondents towards HIV/AIDS are negative. However, to the question "If a member of your family became ill from AIDS, would you be willing to take care of him/her?" 88.3% of respondents replied affirmatively.

T-test results showed that there were no differences in knowledge and attitudes about HIV/AIDS among third and fourth grade students. However, there was a statistically significant difference in HIV/AIDS knowledge and attitudes between students of two schools surveyed ( $t = 6.27$ ,  $p = 0.00$ ). Students of the medical high school showed significantly more knowledge and more positive attitudes than students of secondary school of food technology, forestry and chemistry. There were no statistically significant differences in HIV/AIDS knowledge and attitudes between male and female students. (Table 3)

One-way analysis of variance showed that in relation to fathers (F test 1.73,  $p = 0.14$ ) and mothers (F test 1.65,  $p = 0.16$ ) education level, no statistically significant differences in HIV/AIDS knowledge and attitudes of students were found.

## DISCUSSION

The purpose of this study was to determine the knowledge and attitudes of adolescents towards HIV/AIDS. The results are quite disturbing because statistical analysis of survey responses shows that HIV/AIDS knowledge is extremely low. This is a significant problem, because most adolescents enter sexual relationships in this period and thus make a risk group for the transmission of STIs. Risky behavior is much more frequent in adolescence than in older or younger age, and it includes all the experimenting, occasional risks, actions and causes of behaviors that deviate from the accepted norms and pose a risk to the individual and his/her environment. This behavior is part of growing up. Increased frequency of sexual activity during adolescence is one of the essential features of modern society. For these reasons, adolescents need to learn more about the mode of transmission of STIs. That way, they will also know how to protect themselves.

Although 100% of adolescents said they had heard of HIV/AIDS disease, the surprising fact is that 80% of them said that HIV can be transmitted by coughing and sneezing; 46.1% of adolescents of South Africa, 77% of Iranian students and 86% students from Ethiopia answered this question correctly [10,9,11].

Respondents also scored low in HIV transmission area. For example, to the question of whether HIV can be transmitted through oral sex, only 15% of the adolescents answered correctly. Only 41.6% of male and 40.5% of female students from Ethiopia answered this question correctly [11] and in the research of Peltzer and Promtussananon [10] .75.2% of male and 78.2% of female re-

spondents answered the same question correctly. A large number of adolescents (71%) responded incorrectly to the question of whether the test a week after risky relationship can indicate if a person is infected with HIV. To the same question, 66.2% of male and 63.1% of female adolescents in South Africa and 72.3% of male and 81.0% of female respondents from Ethiopia responded correctly [10, 11].

Similarly, 44.2% of respondents answered correctly to the question of whether HIV can be spread via mosquito bite, while 49.4% of South African and 67% of Iran respondents answered this question correctly [10,9]. To this same question, only 21.9% of high school students from Kenya answered correctly [12].

Only 11.7% of respondents answered correctly to the question of whether the pregnant women infected with HIV give birth to babies suffering from AIDS, while 21.8% of their peers in South Africa and 79.9% of Ethiopian students answered the same questions correctly [10, 11].

It is interesting, that to the question whether AIDS is manifestation of HIV, 70% of adolescents answered correctly, while in research conducted in Croatia, only 40% of dentists surveyed knew that HIV causes AIDS, and 40% believed that HIV can be transmitted by saliva, suggesting that lack of knowledge about HIV is not typical only for young people, but also for health care workers, in this case dentists, which can be a major problem and a fertile ground for stigma, which is already very much present [13].

On average, 15 questions were answered correctly by respondents. Questions with lowest score were 3,10,11,12, 16 and 25 (Table 2).

HIV/AIDS attitudes shown by adolescents in this study, as well as in studies of Tavoosi et al., Brook, Agrawal et al, [9, 14,15], were negative. In contrast, surveys conducted among adolescents in China and Greece showed that most of the respondents had positive attitudes and no prejudice towards those suffering from HIV/AIDS. [16, 17].

Since the negative attitudes are usually associated with lack of knowledge, it is not surprising that only 29.2% of students said they would buy fresh vegetables from a salesclerk if they knew that he was infected with HIV. In a study conducted in the Republic of the Marshall Islands [18] 18.4% of female and 29.2% of male respondents aged 15-19 years responded affirmatively to this question. Similar results were given by Jures and associates where the same question was answered affirmatively by 23.9% of Croatian students [19].

91.7% of adolescents said they would want to keep it a secret if a member of their family became infected with HIV, while 67.5% of female and 69.8% of male respondents from Marshall Islands answered the same way [18]. 88.3% of respondents said they would take care of their HIV-infected family members, while 52.0% of female and 62.8% of male adolescents from Marshall Islands answered the same way [18]. These results indicate that although HIV is still considered a taboo and a shame, because of the deep-rooted opinion that it is contracted by punishment and only if someone is a member of the marginalized groups, family is still considered an essential cell of society.

The survey results indicate that there are no differences in HIV/AIDS knowledge between the third and fourth grade students. Results also show an equal HIV/AIDS knowledge of female and male respondents. In

some studies [21] a higher level of knowledge was presented by female adolescents. Ajduković and associates [20] report a higher level of knowledge of women, which they attribute to a general growing interest of women for venereal diseases, since consequences of STIs tend to be more severe for women than for men. In some other studies [15,22] male adolescents showed higher level of knowledge. However, it should be noted that these differences, although statistically significant, score very low. The experimental results that imply that levels of knowledge of female and male adolescents are the same are important because they point out that gender is not a factor of which a special care should be taken in designing and implementing educational programs, which greatly facilitates and simplifies their implementation [22].

It was found that there was a statistically significant difference in the level of HIV/AIDS knowledge between students of medical high school and students of secondary school of food technology, forestry and chemistry ( $t = 6.27$ ,  $p = 0.00$ ), which stems from the fact that students from medical high school become more familiar with this matter during their studies. This proves that the role of schools is not only to provide basic academic knowledge and skills, but also to develop social and emotional competence in children and youth. Each educational activity should be primarily focused on fostering the development of the individual. Preventive strategies reduce the impact of risk factors, while encouraging the strengthening of protective factors which secure young people's health. Certainly, it is more efficient to encourage positive development than to intervene when the problem has already occurred [23].

This survey also showed that parents' educational level had no relevance to the knowledge level of children. Respondents whose parents had a tertiary educa-

tion level scored equally well as those whose parents only completed primary or secondary schools. This could indicate that parents either know generally little about HIV/AIDS, or that such subjects are taboo in the family and hence are not discussed, which is a capital mistake, because it is the reactions of parents that influence the formation of children and development of their thinking patterns [24].

## CONCLUSION

Based on this study of HIV/AIDS knowledge and attitudes among adolescents, the following conclusions can be drawn. 1 All respondents have heard of HIV/AIDS. 2 Adolescents have not shown satisfactory knowledge of the mode of transmission and protection from HIV. Most of them believe that HIV can be transmitted by sneezing and coughing, as well as by a mosquito bite and that all babies of HIV positive mothers become ill with AIDS, which indicates a lack of elementary knowledge about HIV. 3 Adolescents have shown high levels of fear from HIV/AIDS. They have given negative opinions of those suffering from HIV/AIDS, which is a consequence of limited and incorrect knowledge of the disease. 4 No statistically significant differences in terms of knowledge between male and female respondents have been observed. 5 A large number of the respondents would like to keep it a secret if a member of their family became infected with HIV, but also many of them would take care of a sick family member, regardless of the negative attitudes that they have shown. 6 There was no statistically significant correlation between the educational level of parents and adolescents' HIV/AIDS knowledge and attitudes.

## REFERENCES

1. Ungan M, Yaman H (2003) AIDS knowledge and educational needs of technical university students in Turkey. *Patient Educ Couns*, 20: 163-167.
2. UN uniting for universal access: towards zero new HIV infections, zero discrimination and zero AIDS-related deaths. 2011.
3. <http://www.batut.org.rs/index.php?content=523>
4. Ergene T, Cok F, Tumer A, Unal S (2005). A controlled-study of preventive effects of peer education and single-session lectures on HIV/AIDS knowledge and attitudes among university students in Turkey. *AIDS Educ Prev*, 17: 268-278.
5. Wu Q, Liu GT, Wang LR, Wu YF, Wang XL (2010). A model of expanding HIV/AIDS education in Chinese rural areas. *Int J Std AIDS*, 21: 87-92.
6. Majstorović B, Dimoski Z, Kocić S, Radovanović S (2011). Seksualno ponašanje studenata i percepcija rizika. *Materia medica*, 27(3): 361-367.
7. Dabo J, Maletestinić Dj, Benić-Salamoni K, Dabo I (2010). Centri za mlade - Savetovališta otvorenih vrata -od projekta do prakse. *Paediatr Croat*, 54 (Supl 1): 107-111.
8. Cheng Y, Lou CH, Mueller LM, Zhao SL, Yang JH, Tu XW, Gao ES (2008). Effectiveness of a school-based AIDS education program among rural students in HIV high epidemic area of China. *J Adolesc Health*, 42(2): 184-191.
9. Tavoosi A, Zaferani A, Enzevaei A, Tajik P, Ahmadinezhad, Z (2004). Knowledge and attitude towards HIV/AIDS among Iranian students. *BMC Public Health*, 4(17): 1-16.
10. Peltzer K, Promtussananon S (2005). HIV/AIDS Knowledge and Sexual Behavior Among Junior Secondary School Students in South Africa. *J Soc Sci*, 1(1): 1-8.
11. Paul M, Majumdar B, Akhtar-Danesh N, Boblin S, Sherifali D (20013). The Gendered Knowledge Of Hiv/Aids Among Urban University Students In Southern Ethiopia, 1st Annual International Interdisciplinary Conference, AIC 2013, 24-26 April, Azores, Portugal - Proceedings- ESJ 2013 /special/ edition No.3, 602- 609.

12. Pattullo ALS, Maloneza M, Kimani GG, Muthee A, Otieno PAO, Odhiambo K, Moses S, Plummer FA(1994). Survey of knowledge, behavior and attitudes relating to HIV infection and AIDS among Kenyan secondary school students. *AIDS Care* 6: 173-181.
13. Vučićević-Boras V, Cekić-Arambašin A, Alajbeg I, Biočina-Lukenda, D, Blažić-Potočki Z, Ognjenović, M (2001). Znanje stomatologa o HIV infekciji. *Acta Stomatol Croat* , 35(1): 9-13.
14. Brook U (1999). AIDS knowledge and attitudes of pupils attending urban high schools in Israel. *Patient Educ and Couns* , 36: 271-278.
15. Agrawal HK, Rao RS, Chandrashekar S, Coulter JB (1999). Knowledge of and attitude to HIV/AIDS of senior secondary school pupils and trainee teachers in Udipi District, Karnataka, India. *Ann Trop Pediatr*, 19: 143-149.
16. Tan X, Pan J, Zhou D, Wang C, Xie C (2007). HIV/AIDS knowledge, attitudes and behaviors assessment of Chinese students: a questionnaire study, *Int J Env Res Pub He*, 4 (3): 248-253.
17. Merakou K, Costopoulos C, Markopoulou J, Kourea-Kremastinou J (2002). Knowledge, attitudes, and behavior after 15 years of HIV/AIDS prevention in schools. *Eur J Public Health* , 12: 90-93.
18. Economic Policy, Planning and Statistics Office (EPPSO), SPC and Macro International Inc. 2007. Republic of the Marshall Islands Demographic and Health Survey 2007, Chapter 12. Hiv and aids related knowledge, attitudes and behavior , pp. 176-215.
19. Jureša V, Posavec M, Musil V, Petrović D (2009). Borba protiv neznanja i predrasuda o spolno prenosivim bolestima: znanje i stavovi učenika i profesora srednjih škola o HIV-u/AIDS-u. *Medicus* ,18 (1): 89-93.
20. Ajdukovic D, Ajdukovic M (1991). University students and AIDS: Knowledge, attitudes and behavioural adjustment. *Psychol Rep*, 69(1): 203-210.
21. Brandyberry LJ, McNair RR (1996). The content and function of attitudes toward AIDS. *J Coll Student Dev*, 37: 335-346.
22. Fako TT, Kangara LW, Forcheh N (2010). Predictors of knowledge about HIV/AIDS among young people: Lessons from Botswana. *Journal of AIDS and HIV Research* , 2(6): 116-130.
23. Čorkalo D, Renić D (1999). Stavovi, znanja i ponašanja studenata u vezi sa AIDS-om. *Društvena istraživanja*, 8 (2-3): 40-41.
24. Ninković S (2011). Izazovi za budućnost, socijalno-pedagoška delatnost u školi. *Pedagoška stvarnost* , 57 (5-6): 528-538.

## SRPSKI

### ZNANJE I STAVOVI UČENIKA SREDNJIH ŠKOLA IZ SREMSKE MITROVICE O HIV-U I AIDS-U

Vojnović M. <sup>1</sup>, Trivić S. <sup>2</sup>, Jajić S. <sup>1</sup>, Gvozdenović Lj. <sup>3</sup>, Popović M. <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Srbija,

<sup>2</sup> Departman za hemiju, biohemiju i zaštitu životne sredine, Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Srbija

<sup>3</sup> Klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

#### SAŽETAK

Mladi još uvek nemaju dovoljno razvijenu svest o važnosti bezbednog i odgovornog seksualnog ponašanja i samim tim su u većem riziku od brojnih negativnih posledica koje proizilaze iz seksualnih odnosa. Njihovo znanje o HIV / AIDS-u često može biti neadekvatno, a stavovi prema osobama koje su obobile od AIDS-a negativni. Stoga je jako važno mladima pružiti pravovremenu i tačnu informaciju, pri-lagođenu dobu, predznanju i interesima mladih, kako bi se sprečile pojave polno prenosive infekcije, koje mogu imati dugoročne zdravstvene i socijalne posledice. Zato smo u ovoj pilot studiji, želeli da utvrdimo znanje i stavove adolescenata prema HIV-u i AIDS-u. Anketirano je 120 učenika iz 2 srednje škole u Sremskoj Mitrovici (republika Srbija) pomoću HIV-K-Q upitnika, tokom 2011/2012 godine. Svi ispitanici su čuli za virus HIV-a i za bolest AIDS ali nisu pokazali zadovoljavajuće znanje o načinu prenosa i zaštiti od HIV- a. Većina anketiranih ima nedostatak elementarnog znanja o HIV-u i otuda i negativne stavove prema obolelima od HIVa. Nije utvrđena statistički značajna razlika u znanju između muških i ženskih ispitanika niti između stručne spreme roditelja i znanja i stavova adolescenata o HIV-u i AIDS-u. Dobijeni rezultati su prilično zabrinjavajući jer je statističkom analizom odgovora u anketi dobijen rezultat koji ukazuje da je znanje o HIV-u i AIDS-u izuzetno slabo, što predstavlja značajan problem, s obzirom na to da se radi o adolescentima, koji upravo u ovom periodu najviše stupaju u seksualne odnose i čine rizičnu grupu za prenos polno prenosivih bolesti. Zato bi trebalo edukacijom u porodici, školi, medijima (knjige, TV, stampa, internet) povećati znanje adolescenata o HIVu čime bi se rizik od HIVa smanjio a stavovi prema obolelima od HIVa poboljšali

**Ključne reči:** AIDS, znanje, stavovi.

# EXTERNILIZING MENTAL PROBLEMS WITH CHILDREN AND ADOLESCENTS IN SOCIAL WELFARE SYSTEM

## AUTHORS

Damnjanović M.<sup>1</sup>, Nenadović M.<sup>1,2</sup>, Grbić I.<sup>1,2</sup>, Lakić A.<sup>3</sup>, Nenadović N.<sup>4</sup>, Đorđević J.<sup>1</sup>, Dutina A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinic for psychiatric illnesses "Dr Laza Lazarević" Belgrade, Serbia

<sup>2</sup> Medical faculty of university in Priština / Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>3</sup> Clinic for neurology and psychiatry for children and youths, Belgrade, Serbia

<sup>4</sup> Clinic for psychiatry "Vojno-medicinska akademija", Belgrade, Serbia

## SUMMARY

Anxiety and depressive mental disorders have a high prevalence in the subpopulation of children and adolescents that grow up outside their biological families. The goal of this study is to assess the presence and frequency of externalizing mental problems of especially vulnerable children and adolescents in the system of social welfare. Research was conducted on 216 children and adolescents in the system of social welfare. They were divided in two groups, group Home and group Fostering. Control group was made of 238 children and adolescents which grew up with their biological families. Presence of mental problems was assessed with a SDQ. Prevalency of behavioral disorders of children and adolescents in residential homes is 28.8%, hyperactivity/attention disorder 12.6% and problems with peers 19.8%. With children and adolescents in foster homes, prevalence of these disorders is 2.9%, 3.8% and 2.9%, and in control group 5%, 3.8% and 3.8%. Children and adolescents from the group Home had statistically significantly higher SDQ scores than children and adolescents from the group Fostering and group Control. Between groups Fostering and Control there were significant statistical differences. With children and adolescents from the group Home there is a significantly higher probability for development of one of the analyzed externalizing disorders when compared to children and adolescents from the groups Fostering and Control. Externalizing mental disorders are more often exhibited by children and adolescents in residential care, when compared to children and adolescents that grew up with foster and biological families.

**Keywords:** residential care, fostering, behavioral disorders, hyperactivity and attention disorders, externalizing mental problems.

## INTRODUCTION

Negative separational influences and absence of positive emotional stimuli are the reason for high risk for development of mental disorders in children and adolescents in the social welfare system [1,2,3,4]. Vulnerability of youth and frustrations about realization of their basic biological, emotional, cognitive and social needs can lead to development of psychopathological manifestations [5]. Studies show that the prevalence of psychopathology in children and adolescents in residential care for children without parents is between 44% and 96% [6,7]. Prevalence of psychopathology in children and adolescents in foster families is between 30% and 63% [6,7,8,9]. Mental disorders in children and adolescents in the social welfare system are more frequent in comparison to children and adolescents that grow up in biological families [10]. Highest percentage of mental disorders in the population of children and adolescents in the social welfare system is in relation to still undiagnosed mental disorders [11,12]. Externalizing problems, like behavioral problems, attention disorders,

delinquency and social problems, are more frequent than internalizing problems, like anxiety and depression [12,13,14]. In the subpopulation of children and adolescents, specific problems like alcohol and psychoactive substance abuse, suicidal behavior and serious suicide attempts are also present [11,15,16,17].

Worsening of life conditions in Serbia in the early nineties of the past century has resulted in the worsening of mental health of children and adults. System for mental wellbeing was also hit, and inadequate material resources brought additional difficulties in working of these specialized services [3].

Social welfare system of Republic of Serbia offers institutionalized care (residential and foster care) for children and adolescents that were abandoned by their parents, whose parents are unknown or have lost custody, as well as for children and adolescents whose parents have died. Mental health and external mental problems with children and adolescents in the social welfare system, until now, have rarely been researched in the Republic of Serbia [3,17].

## THE AIM

Goal of this research is to assess the presence of externalizing mental problems with children and adolescents in the social welfare system of the Republic of Serbia in comparison to children and adolescents that grow up in biological families.

## MATERIAL AND METHODS

### Subjects

The research was conducted on 454 children and adolescents, 216 of which are in the social welfare system, and 238 are with biological families. Ages of the examinees were between 8 and 18 years and the research was done in three regional centers (Belgrade, Niš and Kruševac) and in an elementary school in Surdulica. Only those who didn't have pre-existing diagnosed mental disorders and who were functionally literate were examined. Before the start of the research, all participants were informed in detail about the goals of the research, and written consent for participation was gotten from guardians and parents. Before the research was conducted, consent was gotten from the Ethical committee of Medical faculty of the Universities in Belgrade, as well as from the principals of the included centers.

### Instruments and methods of research

Children and adolescents in the social welfare system were divided into two groups: group Home (111) and group Fostering (105). Control group was consisting of 238 children and adolescents from biological families. All participants filled in a general questionnaire about their demographic information. Assessment of externalizing problems was done by Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ). The questionnaire is divided in three subscales: A - SDQ behavioral disorders, B - SDQ hyperactivity/attention disorders and C - SDQ problems with peers [18]. Each subscale has 5 items rated with 0-1-2 ("untrue" - "somewhat true" - "completely true"). Sum of all 5 items are summed together into a total score of mental difficulties. Higher score indicates the presence of a more grievous mental difficulty. Normal values of the scores for subscales A and C are between 0-3, bor-

derline value is the score of 4, and abnormal 5-10. With subscale B normal score are values between 0-5, borderline is 6, and abnormal 7-10. Internal consistency was 0.68 for subscale A, 0.41 for B and 0.65 for subscale C.

### Statistical analysis

Data gotten with the research were processed first via descriptive statistical methods, median values (M) and standard deviation (SD) were with 95% confidence interval (CI) for all the scores in the questionnaire. Analysis of Variance (ANOVA) was used to compare the differences in the questionnaire scores between the groups. Pearson's  $\chi^2$  test was used to test the differences in borderline scores between the groups. Presence of externalizing mental disorders in researched groups according to gender, age and period in social welfare were analyzed with multivariable regressive analysis.

## RESULTS

25% of children and adolescents refused to participate in the research, while 72% of the participants filled in the questionnaire correctly, and 3% filled it in incorrectly. Group Home consisted of 111 subjects, group Fostering 105, and group Control 238 (table 1). 0.2% of the data were missing from the completed questionnaires, and they were replaced according to the rules for SDQ.

Results of SDQ show that with children and adolescents in residential care (group Home) prevalence of behavioral problems is 28.8%, hyperactivity/attention disorders is 12.6% and problems with peers is 19.8%. Results with children and adolescents in foster care (group Fostering) were 2.9%, 3.8% and 2.9%, and in the control group (group Control) 5%, 3.8% and 3.8% (table 2).

In the SDQ children and adolescents from the group Home had statistically significantly higher scores than children and adolescents from the group Fostering ( $p < 0.001$ ) and group Control ( $p < 0.004$ ). Between the groups Fostering and Control there weren't significant statistical differences ( $p = 0.18$ ).

In relation to children and adolescents that grew up in biological families, children and adolescents in social welfare system have more often exhibiting externalizing problems in mental health. Prevalency of mental disor-

Table 1. General demographic characteristics of the groups

Groups	Home (N=111)	Fostering (N=105)	Control group (N=238)
Male gender N (%)	61 (55)	41 (39)	107 (44.96)
Female gender N (%)	50 (45)	64 (61)	131 (55.04)
Age (years), M (SD)	14.43 (2.57)	13.15 (2.87)	12.76 (2.17)
Subjects 8-12 years	25 (22.5)	49 (46.7)	118 (49.58)
Subjects 13-18 years	86 (77.5)	56 (53.3)	120 (50.42)
Years in the system (SD)	5.76 (0.38)	5.84 (0.45)	/

Table 2. Percentage of behavioral problems and hyperactivity/attention disorders in relation to borderline values of SDQ (Home, Fostering, Control)

Problem	Score	Home (N=111)	Fostering (N=105)	Control (N=238)	Pearson's $\chi^2$ (P)
Behavioral problems	Abnormal	28.8	2.9	5	54.33 ( $P < 0.001$ )
	Borderline	8.1	9.6	10.5	
Hyperactivity / attention disorder	Abnormal	12.6	3.8	3.8	19.52 ( $P = 0.001$ )
	Borderline	13.5	3.8	8	
Problems with peers	Abnormal	19.8	2.9	3.8	35.09 ( $P < 0.001$ )
	Borderline	21.6	16.3	22.3	

Table 3. Multivariable regression analysis of borderline values of SDQ for externalizing score of the three groups in relation to age and gender

Groups	Group	SDQ
Children vs adolescents	Home	6.54 (<0.001)
	Fostering	0.000 (0.99)
	Control	0.36 (0.14)
Males vs females	Home	1.67 (0.25)
	Fostering	0.000 (0.99)
	Control	0.69 (0.57)

ders was highest with children in residential homes.

In the group Home percentage of male subjects with significant behavioral problems, hyperactivity and problems with peers was higher than with female subjects. With adolescents in the group Home percentage of female subjects with significant hyperactivity problems was higher than male subjects. With subjects in groups Fostering and Control, differences in percentages weren't significant.

With all three groups, by age and gender, we did multivariable regression analysis of borderline values of SDQ. With children and adolescents in the group Home, there is a significantly higher probability for development of one of the analyzed externalized disorders than with children and adolescents in the groups Fostering and Control (table 3).

## DISCUSSION

As is expected for the subpopulation of children and adolescents most common are comorbid mental disorders in the form of depression, anxiety, hyperactive disorders, behavioral disorders, antisocial behavior and reading disorders [19].

This is the first research that encompasses evaluation of the presence of externalizing mental problems with children and adolescents in institutions of social welfare system of the Republic of Serbia - residential homes for children without parents and foster families.

Results of the research show that with children and adolescents in the social welfare system included in this study there is significantly higher frequency of specific (externalizing) mental disorders when compared to children and adolescents that grew up in biological families. Our study confirmed that children and adolescents in residential care had statistically significantly higher presence of externalizing mental problems in relation to the other two studied groups: behavioral problems: 29%, hyperactivity/attention disorders 13% and problems with peers 20%. In the group Fostering these results were similar to those of the group Control, and were between 3% and 5%. With children and adolescents in residential care behavioral problems, hyperactivity and problems with peers were significantly more frequent than with children and adolescents biological families, while with children and adolescents these problems are less expressed.

Studies show that between 14% and 56% of children and adolescents in social welfare system show some emotional problems [8,9,20,21]. Results of a study in Great Britain in which SDQ was used show that 42% of children and adolescents that were in social welfare system had behavioral problems, and 34% expressed hyperactivity/attention disorders [9]. Study conducted in Denmark show that 37% of children and adolescents had behavioral

problems, and 42% hyperactivity [19]. Results of a study in Switzerland show the prevalence of externalizing mental problems with children and adolescents to be 12% for forensic population, 13.4% for clinical population and 11.8% for general population [22]. In the study done in Netherlands on the population of children younger than 12 years with delinquent behavior, the rate of externalizing disorders of 33.9% was determined [23]. Data of a study done in Malaysia correlate in a positive way residential care and behavioral disorders, delinquent behavior and other externalizing mental disorders [24]. Total prevalence of externalizing disorders in different studies is around 42% [9]. Individually, prevalence of behavioral disorders is between 17% and 45%, and hyperactivity disorder 10-30% [21,25,26,27,28]. In relation to these results, children and adolescents in residential homes in social welfare system of the Republic of Serbia have externalizing mental disorders in a similar or somewhat lower degree. Children and adolescents in foster families exhibit externalizing mental problems much less often.

Multivariable regression analysis shows that children and adolescents in residential homes are with slightly higher, but statistically significant, risk for development of externalizing mental problems, unlike children and adolescents in foster families. Probability for development of mentioned mental problems is the highest with children in residential homes. Results of our study confirm the results from world literature that children in social welfare system are much more vulnerable than adolescents and more likely to develop mental disorders (including externalized ones) and that putting them into foster families has a protective role for their mental health [12,29].

Advantages of our study are these: this is the only study that appraised externalizing mental problems with children and adolescents in the social welfare system of the Republic of Serbia on a representative sample; the used questionnaire is psychometrically reliable, valid and sensitive; general population was used as a control group.

Limitations of this study are: possibility of existence of selection bias; usage of questionnaire based on self evaluation and unstructured psychiatric interview to assess mental health; as a cross sectional study this research is limited because it's impossible to analyze timed changes in the mental status; measurements were used for the purposes of screening and data that would show the possibility of comorbidity are missing.

## CONCLUSION

Study shows that with children and adolescents in the social welfare system of the Republic of Serbia externalizing mental disorders are often present.

Total prevalence of externalizing mental disorders with children in foster families is significantly lower than in other ambiances.

With children and adolescents in residential care, externalizing mental disorders are much more present than with children and adolescents in foster and biological families.

## 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. Damnjanović M: Karakteristike kvaliteta života i mentalnog zdravlja dece i adolescenata koji su u sistemu socijalne zaštite (doktorska disertacija). Medicinski fakultet u Beogradu 2012.
4. Nenadović M, Jašović-Gašić M, Vićentić S, Nenadović N, Simonović P: Anxiety in epileptic patients. *Danubina* 2011; 23(3): 264-269.
5. Ristić-Dimitrijević R, Lazić D, Nenadović M, Đokić-Pješčić K, Klidonas N, Stefanović V: Agression in Adolescents: Characteristics and Treatment. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139 (1): 61-64.
6. Ford T, Vostanis P, Meltzer H, Goodman R: Psychiatric disorders among British children looked after by the authorities: comparison with children living in private households. *British Journal of Psychiatry* 2007; 190: 319-325.
7. Mount J, Lister A, Bennun I: Identifying the Mental health Needs of Looked After Young People. *Clinical Child Psychology and Psychiatry* 2004; 9: 117-129.
8. Janssens A, Deboutte D: 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.
9. 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.
10. Meltzer H: The mental health of young people looked after by local authorities in England. London 2003: HMSO.
11. 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.
12. Tarren-Sweeney M: The mental health of children in out-of-home care. *Current Opinion in Psychiatry* 2008; 21: 345-349.
13. Keil V, Price, JM: Externalizing behavior disorders in child welfare settings: Definition, prevalence, and implications for assessment and treatment. *Children and Youth Services Review* 2006; 28: 761- 779.
14. Lee EJ, Bukowski WM: Co-development of internalizing and externalizing problem behaviors: casual direction and common vulnerability. *J Adolesc.* 2012; 25 (3): 713-729.
15. 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.
16. Nenadović M: Osnovi nauke o ponašanju. Beograd: Bigraf; 2010.
17. Damnjanović M, Lakić A, Stevanović D, Jovanović A, Jančić J, Jovanović M, Laposavić L: Sampoprocena kvaliteta života dece i adolescenata u sistemu socijalne zaštite Srbije. *Vojnosanitetski preglod* 2012;69(6): 469-474.
18. Goodman R: The strengths and difficulties questionnaire: a research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1997; 38: 581-586.
19. Burgić-Radmanović M, Burgić S: Comorbidity in children and adolescent psychiatry. *Psychiatr Danub.* 2010; 22 (2): 298-300.
20. 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.
21. Ristic-Dimitrijevic R, Dimitrijevic S, Lazić D, Nenadovic M: Cost-Effectiveness Analysis of Pharmacotherapy of Adjustment Disorder in Youth. *Journal of mental health policy and economics* 2013; 16: 29.
22. Imbach D, Aebi M, Metzke CW, Bessler C, Steinhausen HC: Internalizing and externalizing problems, depression, and self-esteem in non-detained male juvenile offenders. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2013; 7 (1): 7.
23. Cohn M, van Domburgh L, Vermeiren R, Geluk C, Doreleijers T: Externalizing psychopathology and persistence of offending in childhood first-time arrestees. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2012; 21 (5): 243-251.
24. Abd Rahman FN, Mohd Daud TI, Nik Jaafar NR, Shah SA, Tan SM, Wan Ismail WS: Behavioral and emotional problems in Kuala Lumpur children's home. *Pediatr Int.* 2013; 55 (4): 422-427.



25. 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.
26. McCann J, James A, Wilson S, Dunn G: Prevalence of psychiatric disorders in young people in the care system. *British Medical Journal* 1996; 313: 1529-1530.
27. McMillen JC, Zima BT, Scott LD, Auslander WF, Munson MR, Ollie MT: 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.
28. Stein E, Rae-Grant N, Ackland S, Avison, W: Psychiatric disorders of children 'in care': Methodology and demographic correlates. *Canadian Journal of Psychiatry* 1994; 39: 341-347.
29. Ayon C, Marcenko MO: Depression among Latino children in the public welfare system. *Children and Youth Services Review* 2008; 30: 1366-1375.

## SRPSKI

## EKSTERNALIZUJUĆI MENTALNI PROBLEMI KOD DECE I ADOLESCENATA ZBRINUTIH U SISTEMU SOCIJALNE ZAŠTITE

Damjanović M.<sup>1</sup>, Nenadović M.<sup>1,2</sup>, Grbić I.<sup>1,2</sup>, Lakić A.<sup>3</sup>, Nenadović N.<sup>4</sup>, Đorđević J.<sup>1</sup>, Dutina A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“ Beograd

<sup>2</sup> Medicinski fakultet univerziteta u Prištini/Kosovska Mitrovica

<sup>3</sup> Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu Beograd

<sup>4</sup> Klinika za psihijatriju „Vojno-medicinska akademija“, Beograd

## SAŽETAK

Anksiozne i depresivne mentalne poremećaje imaju visoku prevalenciju u subpopulaciji dece i adolescenata koja odrastaju van biološke porodice. Cilj ove studije je da utvrdi prisustvo i frekvenciju eksteralizujućih mentalnih problema posebno vulnerabilne dece i adolescenata smeštenih u sistemu socijalne zaštite. Istraživanje je sprovedeno na 216-oro dece i adolescenata iz sistema socijalne zaštite. Podeljeni su u dve istraživane grupe, grupa Dom i grupa Hraniteljstvo. Kontrolnu grupu predstavlja 238 dece i adolescenata koji odrastaju u roditeljskim porodicama. Prisustvo eksteralizujućih mentalnih problema ispitivano je korišćenjem SDQ upitnika. Prevalencija poremećaja ponašanja dece i adolescenata iz domskog smeštaja iznosi 28,8%, hiperaktivnosti/poremećaja pažnje 12,6% i problema sa vršnjacima 19,8%. Kod dece i adolescenata u hraniteljskim porodicama prevalencija istih poremećaja iznosi 2,9%, 3,8% i 2,9%, a u kontrolnoj grupi 5%, 3,8% i 3,8%. Na skorovima SDQ upitnika i deca i adolescenti iz grupe Dom su imali statistički značajno veće skorove od dece i adolescenata iz grupe Hraniteljstvo i Kontrolne grupe. Između grupe Hraniteljstvo i Kontrolne grupe nije bilo statistički značajnih razlika. Kod dece i adolescenata iz grupe Dom, postoji značajno veća verovatnoća da će razviti neki od analiziranih eksteralizujućih poremećaja u odnosu na decu i adolescente iz grupe Hraniteljstvo i Kontrolne grupe. Značajno češće su prisutni eksteralizujućih mentalni poremećaji kod dece i adolescenata smeštenih u domu, poređeno sa decom i adolescentima koji odrastaju u hraniteljskim i roditeljskim porodicama.

**Ključne reči:** domski smeštaj, hraniteljstvo, poremećaj ponašanja, hiperaktivnost i poremećaj pažnje, eksteralizujućih mentalni problemi.



## RECENZENTI ČASOPISA PRAXIS MEDICA OD 2013. GODINE

1. Akademik SANU Dragan Švrakić, Univerzitet Vašington, Sent Luis, SAD
2. Prof.dr Norman Sartorius, Svetska Zdravstvena Organizacija, Ženeva, Švajcarska
3. Prof.dr George Christodoulou, University of Athens, Eginition Hospital, Greece
4. Dr Thomas Karlet, Nemačka
5. Prof.dr Slobodan Malobabić, Institut za Anatomiju, Medicinski fakultet Beograd
6. Prof.dr Jelenka Nikolić, Institut za Biohemiju, Medicinski fakultet Niš
7. Prof. dr Dijana Mirić, Institut za Biohemiju, Medicinski fakultet Priština
8. Prof. dr Vesna Ivetić, Zavod za Fiziologiju, Medicinski fakultet Novi Sad
9. Prof.dr Mira Popović, Prirodno-matematički fakultet, Novi Sad.
10. Prof.dr Vojkan Nestorović, Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet Priština
11. Prof.dr Vesna Piperski, Galenika, Beograd
12. Prof.dr Mira Mirić, Medicinski fakultet Priština
13. Prof. dr Snežana Janićijević Hudomal, Medicinski fakultet Priština
14. Prof.dr Ivica Milisavljević, Vojnomedicinska akademija, Beograd
15. Prof.dr Zvezdan Milanović, Medicinski fakultet Priština
16. Prof.dr Sonja Vesić, Klinika za Dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Beograd
17. Prof.dr Ivana Binić, Klinika za Dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Niš
18. Prof.dr Olga Dulović, Medicinski fakultet Beograd
19. Prof.dr Eleonora Gvozdrenović, Medicinski fakultet Beograd
20. Prof.dr Stevan Baljošević, profesor u penziji, Medicinski fakultet Priština
21. Prof. dr Branislav Todorović, Zavod za javno zdravlje, Medicinski fakultet Niš
22. Prof. dr Goran Belojević, Zavod za javno zdravlje, Medicinski fakultet Niš
23. Prof. dr Dušica Stojanović, Zavod za javno zdravlje, Medicinski fakultet Niš
24. Prof. dr Sanja Kocić, Zavod za javno zdravlje, Medicinski fakultet Niš
25. Prof. dr Nebojša Arsenijević, Medicinski fakultet Kragujevac
26. Prof. dr Dejan Baskić, Medicinski fakultet Kragujevac
27. Prof. dr Dušan Pavlica Medicinski fakultet Beograd
28. Prof. dr Mirjana Ivanović, Stomatološki fakultet Beograd
29. Doc.dr Rade Živković, Stomatološki fakultet Beograd
30. Doc.dr Nikola Stojanović, Stomatološki fakultet Beograd
31. Doc.dr Neda Ivković, Stomatološki fakultet Beograd
32. Prof.dr Snežana Rakić, Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Narodni front, Beograd
33. Prof.dr Miloš Jovanović, Klinika za očne bolesti, Beograd
34. Prof.dr Mirjana Petrović, Klinika za očne bolesti, Kragujevac
35. Prof.dr Vukašin Andrić, Medicinski fakultet Priština
36. Prof.dr Lana Golubović, Klinika za hematologiju, Medicinski fakultet, Niš
37. Prof.dr Rada Ješić, Medicinski fakultet, Beograd
38. Prof.dr Ljiljana Smilić, Medicinski fakultet, Priština
39. Doc.dr Mevludin Mekić, Univerzitet Vitez, Travnik, Bosna i Hercegovina
40. Prof.dr Ida Jovanović, Medicinski fakultet Beograd
41. Prof.dr Milena Đurić, Institut za majku i dete, Medicinski fakultet, Beograd
42. Prof.dr Branimir Nestorović, Univerzitetska dečja klinika, Beograd
43. Doc.dr Bojko Bjelaković, Klinika za dečje interne bolesti, Medicinski fakultet Niš
44. Prof.dr M. Igrutinović, Klinika za dečije bolesti, Medicinski fakultet Kragujevac
45. Prof.dr Dragica Odalović, Medicinski fakultet Priština
46. Doc.dr Ljiljana Šulović, Medicinski fakultet Priština
47. Prof.dr Milutin Nenadović, Klinika za psihijatrijske bolesti Laza Lazarević, Beograd
48. Doc.dr Snežana Filipović Danić, Medicinski fakultet Priština
49. Prof.dr Nadežda Čovičković-Šternić, Klinika za Neurologiju, Beograd
50. Prof.dr Mirjana Spasić, Klinika za Neurologiju, Niš
51. Doc.dr Steva Lukić, Klinika za Neurologiju, Niš
52. Prof.dr Nebojša Jović, Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Medicinski fakultet Beograd
53. Doc.dr Srđan Milovanović, Klinika za Psihijatriju, Beograd
54. Prof.dr Siniša Ristić, Medicinski fakultet Foča, Republika Srpska
55. Prof. dr Mara Drecun, Medicinski fakultet, Podgorica, Crna Gora
56. Dr sci med. Slobodanka Tasić, Klinika za dečije interne bolesti, Niš



## UPUTSTVO AUTORIMA

### OPŠTA UPUTSTVA

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

### PRVA STRANICA

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

### POSEBNA STRANICA

Kratak sadržaj (100-250 reči)

*Originalan rad:*

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

*Prikaz bolesnika:*

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

*Ostali tipovi radova:*

- nema segmenata

### TEKST RADA

*Originalan rad (do 5.000 reči):*

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

*Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):*

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

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

(do 5.000 reči):

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

### POSEBNA STRANICA

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

### POSEBNA STRANICA

Summary (100-250 words)

*Original article:*

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

*Case report:*

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

Articles for other columns:

- nema segmenata

### PRILOZI

Tabele (Word):

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

Grafikoni (Excel, link u Word):

- Grafikon 1. (srpski)
- Graph 1. (English)

Slike (original, skenirano)

- Slika 1. (srpski)
- Figure 1 (English)

Sheme (CorelDraw ili Adobe Illustrator)

- Shema 1. (srpski)
- Scheme 1. (English)

### OSTALO

- skraćenice u latinici podvući
- decimalni brojevi u srpskom tekstu sa zarezom, u engleskom i priložima sa tačkom
- jedinice SI

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

Koristiti kratke i jasne rečenice. Prevod pojmova iz strane literature treba da bude u duhu srpskog jezika. Sve strane reči ili sintagme za koje postoji odgovarajuće ime u našem jeziku zameniti tim nazivom. Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u oblim zagradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova i brojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr.  $^{99}\text{Tc}$ , IL-6, O<sub>2</sub>, B<sub>12</sub>, CD8).

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

Rukopis rada dostaviti odštampan jednostrano na beloj hartiji formata A4 u tri primerka. S obzirom na to da se rad kuca latinicom, a članak u časopisu štampa ćirilicom, važno je da se u jednom primerku rukopisa koji se predaje za štampu crvenom olovkom podvuku reči (frazе, nazivi, skraćenice itd.) koje će ostati u latinici (npr. jedinice mera, nazivi lekova, hemijske formule, skraćenice koje potiču od stranih izraza i slično).

**Klinička istraživanja.** Klinička istraživanja se definišu kao istraživanja koja se odnose na ispitanike obuhvaćene jednom zdravstvenom intervencijom ili više njih, radi ispitivanja uticaja na zdravstveni ishod. Registarski broj istraživanja treba da se navede u poslednjem redu Kratkog sadržaja.

**Etička saglasnost.** Rukopisi o humanim medicinskim istraživanjima ili istorijama bolesti pacijenata treba da sadrže izjavu u vidu pisanog pristanka ispitivanih osoba u skladu s Helsinškom deklaracijom, odobrenje lokalnog etičkog odbora da se istraživanje može izvesti i da je ono u skladu s pravnim standardima. Eksperimentalna istraživanja na humanom materijalu i ispitivanja vršena na životinjama treba da sadrže izjavu etičkog odbora institucije i treba da su u saglasnosti s lokalnim pravnim standardima.

**Izjava o sukobu interesa.** Uz rukopis se prilaže izjava svih autora kojom se izjašnjavaju o svakom mogućem interesu ili izjava da nemaju sukob interesa. Za dodatne informacije o različitim vrstama sukoba interesa videti na internet stranici Svetskog udruženja urednika medicinskih časopisa (*World Association of Medical Editors - WAME*; <http://www.wame.org>) pod "Politika izjave o sukobu interesa".

**Autorstvo.** Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da je učestvovao dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za celokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Autorstvo se zasniva samo na: bitnom doprinosu koncepciji rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata; planiranju rukopisa ili njegovoj kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja; u završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje.

Autori treba da prilože opis doprinosa u rukopisu za svakog koautora pojedinačno. Finansiranje, sakupljanje podataka ili generalno nadgledanje istraživačke grupe sami po sebi ne mogu opravdati autorstvo. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u zahvalnici s opisom njihovog rada, naravno, uz pisani pristanak.

**Naslovna strana.** Na posebnoj, prvoj stranici rukopisa treba navesti sledeće: naslov rada bez skraćenica; puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima; zvaničan naziv ustanova u kojima autori rade, mesto i državu (redosledom koji odgovara indeksiranim brojevima autora); na dnu stranice navesti

ime i prezime, adresu za kontakt, broj telefona, faksa i *e-mail* adresu autora zaduženog za korespondenciju.

**Kratak sadržaj.** Uz originalni rad, saopštenje, pregled literature, prikaz bolesnika, rad iz istorije medicine, rad za rubriku "Jezik medicine" i rad za praksu, na posebnoj stranici treba priložiti kratak sadržaj rada obima 100-250 reči. Za originale radove kratak sadržaj treba da ima sledeću strukturu: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Zaključak; svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti. Za prikaze bolesnika kratak sadržaj treba da ima sledeće: Uvod, Prikaz bolesnika, Zaključak; segmente takođe pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Za ostale tipove radova kratak sadržaj nema posebnu strukturu.

**Ključne reči.** U Ključnim rečima ne treba da se ponavljaju reči iz naslova, a treba da budu relevantne ili opisne. Ispod kratkog sadržaja navesti ključne reči (od tri do šest). U izboru ključnih reči koristiti *Medical Subject Headings - MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

**Prevod na engleski jezik.** Na posebnoj stranici priložiti naslov rada na engleskom jeziku, puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima, zvaničan naziv ustanova na engleskom jeziku, mesto i državu. Na sledećoj posebnoj stranici priložiti sažetak na engleskom jeziku (*Summary*) sa ključnim rečima (*Keywords*), i to za radove u kojima je obavezan kratak sadržaj na srpskom jeziku, koji treba da ima 100-250 reči. Za originalne radove (*Original articles*) sažetak na engleskom treba da ima sledeću strukturu: *Introduction, Objective, Methods, Results, Conclusion*; svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Za prikaze bolesnika (*Case reports*) sažetak na engleskom treba da sadrži sledeće: *Introduction, Case outline, Conclusion*; segmente takođe pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Prevesti nazive tabela, grafikona, slika, shema, celokupni srpski tekst u njima i legendu.

Treba se pridržavati jezičkog standarda *BritishEnglish*. Radovi koji se u celini dostave na engleskom jeziku imaju prioritet u objavljivanju.

**Struktura rada.** Svi podnaslovi se pišu velikim slovima i boldovano. Originalni rad treba da ima sledeće podnaslove: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura. Pregled literature čine: Uvod, odgovarajući podnaslovi, Zaključak, Literatura. Autor preglednog rada mora da navede bar pet autocitata (reference u kojima je bio prvi autor ili koautor rada) radova publikovanih u časopisima sa recenzijom. Koautori, ukoliko ih ima, moraju da navedu bar jedan autocitat radova takođe publikovanih u časopisima sa recenzijom. Prikaz bolesnika čine: Uvod, Prikaz bolesnika, Diskusija, Literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika ili inicijale, brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama. Prikazi bolesnika ne smeju imati više od sedam autora.

**Skraćenice.** Koristiti samo kada je neophodno, i to za veoma dugačke nazive hemijskih jedinjenja, odnosno nazive koji su kao skraćenice već prepoznatljivi (standardne skraćenice, kao npr. DNK, sida, HIV, ATP). Za svaku skraćenicu pun termin treba navesti pri prvom navođenju u tekstu, sem ako nije standardna jedinica mere. Ne koristiti skraćenice u naslovu. Izbegavati korišćenje skraćenica u kratkom sadržaju, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu ponovo objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

**Decimalni brojevi.** U tekstu rada na srpskom decimalne brojeve pisati sa zarezom, a u tekstu na engleskom, u tabelama, na grafikonima i drugim priložima, budući da se i u njima navodi i prevod na engleskom jeziku, decimalne brojeve pisati sa tačkom (npr. u tekstu će biti 12,5±3,8, a u tabeli 12.5±3.8). Kad god je to moguće, broj zaokružiti na jednu decimalu.

**Jedinice mera.** Dužinu, visinu, težinu i zapreminu izražavati u metričkim jedinicama (metar - *m*, kilogram - *kg*, litar - *l*) ili njihovim delovima. Temperaturu izražavati u stepenima Celzijusa ( $^{\circ}C$ ), količinu supstance u molima (*mol*), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (*mm Hg*). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu prema Međunarodnom sistemu jedinica (*SI*).

**Obim rukopisa.** Celokupni rukopis rada - koji čine naslovna strana, kratak sadržaj, tekst rada, spisak literature, svi prilozi, odnosno potpisi za njih i legenda (tabele, slike, grafikoni, sheme, crteži), naslovna

strana i sažetak na engleskom jeziku - mora iznositi za originalni rad, saopštenje, rad iz istorije medicine i pregled literature do 5.000 reči, a za prikaz bolesnika, rad za praksu, edukativni članak i rad za "Jezik medicine" do 3.000 reči; radovi za ostale rubrike moraju imati do 1.500 reči.

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

**Tabele.** Svaka tabela treba da bude sama po sebi jasno razumljiva. Naslov treba otkucati iznad tabele, a objašnjenja ispod nje. Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku (*Table*). Tabele raditi isključivo u programu *Word*, kroz meni *Table-Insert-Table*, uz definisanje tačnog broja kolona i redova koji će činiti mrežu tabele. Desnim klikom na mišu - pomoću opcija *Merge Cells* i *Split Cells* - spojati, odnosno deliti ćelije. U jednu tabelu, u okviru iste ćelije, uneti i tekst na srpskom i tekst na engleskom jeziku - nikako ne praviti dve tabele sa dva jezika! Kucati fontom *Times New Roman*, veličinom slova *12 pt*, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja teksta. Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele na srpskom i engleskom jeziku. Svaku tabelu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka tabele za rad koji se predaje).

**Slike.** Slike se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku (*Figure*). Za svaku sliku dostaviti tri primerka ili tri seta u odvojenim kovertama. Primaju se isključivo originalne fotografije (crno-bele ili u boji), na sjajnom (glatkom, a ne mat) papiru, po mogućstvu formata *9×13 cm* ili *10×15 cm*. Na poleđini svake slike staviti nalepnicu sa rednim brojem slike i strelicom koja označava gornji deo slike. Voditi računa da se fotografije ne oštete na bilo koji način. Slike snimljene digitalnim fotoaparatom dostaviti na *CD* i odštampane na papiru, vodeći računa o kvalitetu (oštrini) i veličini digitalnog zapisa. Rezolucija treba da bude *300dpi*, format slike *10×15 cm*, a format zapisa *.JPG* ili *.TIFF*. Ukoliko autori nisu u mogućnosti da dostave originalne fotografije, treba ih skenirati kao *Grayscale* rezoluciji *300 dpi* i u originalnoj veličini i snimiti na *CD*.

Slike se mogu objaviti u boji, ali dodatne troškove štampe snosi autor.

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

**Sheme (crteži).** Sheme raditi u programu *Corel Draw* ili *Adobe Illustrator* (programi za rad sa vektorima, krivama). Svi podaci na shemi kucaju se u fontu *Times New Roman*, na srpskom i engleskom jeziku (*Scheme, Drawing*), veličina slova *10 pt*. Korišćene skraćenice na shemi treba objasniti u legendi ispod sheme na srpskom i engleskom jeziku. Svaku shemu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka za rad koji se predaje).

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

**Literatura.** Spisak referenci je odgovornost autora. Citirani članci treba da budu lako pristupačni čitaocima časopisa. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u pregledu literature, u kojem je dozvoljeno da ih bude do 50. Broj citiranih originalnih radova mora biti najmanje 80% od ukupnog broja referenci, odnosno broj citiranih knjiga, poglavlja u knjigama i preglednih članaka manji od 20%. Ukoliko se domaće monografske publikacije i članci mogu uvrstiti u reference, autori su dužni da ih citiraju. Većina citiranih naučnih članaka ne treba da bude starija od pet godina. Izbegavati korišćenje apstrakta kao reference, a apstrakte



starije od dve godine ne citirati. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu treba označiti kao "u štampi" (*in press*) i priložiti dokaz o prihvatanju rada.

Reference se citiraju prema Vankuverskom stilu (uniformisanim zahtevima za rukopise koji se predaju biomedicinskim časopisima), koji je uspostavio Međunarodni komitet urednika medicinskih časopisa (<http://www.icmje.org>), čiji format koriste *U.S. National Library of Medicine* i baze naučnih publikacija. Primere navođenja publikacija (članaka, knjiga i drugih monografija, elektronskog, neobjavljenog i drugog objavljenog materijala) možete pronaći na internet-stranici [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](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](mailto:praxismedica@med.pr.ac.rs)

Internet adresa: <http://med.pr.ac.rs>





FOTO: RUŠEVINE ZVEČANSKOG GRADA - MILOŠ VUČKOVIĆ

