

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 43  
NUMBER 2  
YEAR 2014  
YUISSN  
0350-8773  
UDC 61





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

# PRAXIS MEDICA

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

## VAŽNO OBAVEŠTENJE

Obzirom da veliki broj radova koji pristižu za publikovanje za naučni časopis Praxis medica (M52) nije tehnički sređen po uputstvima uređivačkog odbora časopisa, ovim putem vas obaveštavamo da ubuduće radovi koji ne ispoštuju data uputstva i ne prilože propratna pisma neće se uopšte razmatrati za publikovanje.

Radi efikasnije saradnje uzimaće se u obzir samo radovi pristigli tehničkom administratoru na e-mail: [praxismedica@med.pr.ac.rs](mailto:praxismedica@med.pr.ac.rs)

Uredništvo časopisa.

**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 ENGLISKI 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**

SISTEMATSKI PREGLED PRIMENE DIJAGRAMA TOKA U STUDIJAMA SA KLASTER RANDOMIZACIJOM / Kostić M., Ilić A., Bukumirić Z., Jovanović J., Trajković G. ....	1-4
SLAGANJE DVA INSTRUMENTA ZA OCENU KVALITETA ŽIVOTA U DERMATOLOGIJI / Sojević Timotijević Z., Jevtić T., Ivanović J., Vasić D. ....	5-8
RAZLIKE U KLINIČKIM KARAKTERISTIKAMA BOLESNIKA SA DILATACIONOM KARDIOMIOPATIJOM U ZAVSINOSTI OD POSTOJANJA OČUVANE KONTRAKTILNE REZERVE LEVE KOMORE PROCENJENE STRES EHOKARDIOGRAFSKIM TESTOM FIZIČKIM OPTEREĆENJEM / Perić V., Jovanović A., Rašić D., Todorović M., Lazić S., Đikić D., Novaković T., Šipić M., Aleksovski D., Dejanović B., Sovrlić B. ....	9-13
PRIMENA ANTIBIOTIKA I NJIHOV UTICAJ NA TOK I ISHOD BAKTERIJSKOG MENINGITISA KOD DECE PRE POSTAVLJANJA DIJAGNOZE / Odalović D., Čukalović M., Milovanović J., Odalović A. ....	15-19
ZNAČAJ PRICK TESTA U DIJAGNOSTICI ASTME KOD DECE / Čukalović M., Odalović D., Milovanović J., Odalović A. ....	21-25

**STRUČNI RADOVI**

FIZIČKA NEAKTIVNOST, KAO FAKTOR RIZIKA ZA NASTANAK DIJABETES MELLITUSA TIP 2 / Pajović S., Stolić R., Lazić S., Smilić Lj., Stanić M., Stamenković D. ....	27-30
UČESTALOST KORIŠĆENJA I STAVOVI O KONZUMIRANJU ALKOHOLA U STUDENTSKOJ POPULACIJI / Milošević J., Mirković M., Đurić S., Milošević N., Ilić D. ....	31-36
INTRAHEPATIČKA HOLESTAZA U TRUDNOĆI / Savić Ž., Stojilković T., Rankov O., Vračarić V., Jocić T., Damjanov D. ....	37-42
ZNAČAJ EHOTOMOGRAFIJE U DIJAGNOSTICI TUMORA KOLONA / Stajić S., Gašić M., Lukić G., Milić M. ....	43-47
KARAKTERISTIKE I ISHOD REANIMACIJE PACIJENATA KOJI SU DOŽIVELI VANBOLNIČKI AKUTNI ZASTOJ SRCA: FAKTORI POVEZANI SA PREŽIVLJAVANJEM / Trpković S., Pavlović A., Videnović N., Sekulić A., Marinković O. ....	49-54
DIJAGNOSTIČKI ALGORITAM OCENJIVANJA RADNE SPOSOBNOSTI IZVRŠNIH RADNIKA NA ŽELEZNICI KOJI BOLUJU OD HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUČA / Okiljević Z., Jovančević Drvenica M., Kopitović I., Kovačević T., Trivić B., Milutinov S. ....	55-59

**PREGLEDNI ČLANCI**

UTICAJ MALNUTRICIJE NA AKTIVACIJU PRETERMINSKOG POROĐAJA I PROSTAGLANDINSKOG PUTA / Šulović N., Šulović Lj., Relić G. ....	61-64
---	-------

**ENGLISH****CASE REPORTS**

DIGITAL HYPOPERFUSION ISCHEMIC SYNDROME IN THE PATIENTS WITH TRANSPOSITION OF THE BASILIC VEIN / Stolic R., Milinic S., Sipic M., Odalovic B., Odalovic D. ....	65-67
--	-------

**ORIGINAL ARTICLES**

THE IMPACT OF AEROBIC EXERCISE ON MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND AGILITY IN CHILDREN / Stanić Đ., Pržulj D., Božović A. ....	69-73
QUANTITATIVE ANALYSIS OF SPORTS INJURIES IN KOSOVSKA MITROVICA / Stanić Đ., Božović A., Vasić A. ....	75-79



# SISTEMATSKI PREGLED PRIMENE DIJAGRAMA TOKA U STUDIJAMA SA KLASTER RANDOMIZACIJOM

## AUTORI

Kostić M.<sup>1</sup>, Ilić A.<sup>1</sup>, Bukumirić Z.<sup>2</sup>, Jovanović J.<sup>3</sup>, Trajković G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Katedra za preventivnu medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

<sup>2</sup> Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

<sup>3</sup> Zavod za javno zdravlje, Priština - Kosovska Mitrovica

## SAŽETAK

Dijagram toka studije predstavlja sastavni deo usklađenih standarda o izveštavanju (CONSORT). Preporučuje se njegova primena u izveštavanju oglada sa klaster randomizacijom. Cilj rada je da se predstavi učestalost korišćenja dijagrama toka u klaster randomizovanim studijama u skladu sa standardima o izveštavanju. Urađeno je pretraživanje Medline-a i za analizu izdvojeno 474 studija sa klaster randomizacijom. Studije su pregledane u cilju otkrivanja upotrebe grafičkog prikaza, primene standarda o izveštavanju i vremena publikovanja studije. U zavisnosti od trajanja, studije su podeljene na one koje su prikazale završena istraživanja i one čije je izvođenje još uvek u toku. Učestalost dijagrama toka je bila statistički značajno veća u studijama koje su se pridržavale standarda (86,2%) u odnosu na studije koje nisu koristile CONSORT smernice (71,4%), i u studijama koje su prikazale završena istraživanja (81,2 %) u odnosu na studije koje su predstavljale pilot projekte (54,3%). Primena CONSORT-a je zabeležena u 145 (31%) literaturnih jedinica. Broj klaster randomizovanih studija dobijenih pretraživanjem MEDLINE-a niskom cluster randomized trial [ti] i cluster randomised trial [ti] i primena CONSORT-a u izveštajima klaster randomizovanih studija linearno rastu tokom vremena ( $p < 0,001$ ). Učestalost primene dijagrama toka je veća u izveštajima klaster randomizovanih studija koji su rađeni u skladu sa standardima o izveštavanju.

**Cljučne reči:** grafički prikaz toka studije, CONSORT, meta-analiza, klaster randomizovani ogladi.

## UVOD

Klaster randomizovane studije, u kojima su klasteri umesto pojedinaca nasumično raspoređeni u inerventne i kontrolne grupe su sve popularnije i naročito česte u primarnoj zdravstvenoj zaštiti [1].

Klasteri predstavljaju jedinice randomizacije, a članovi klastera jedinice opservacije. Ta razlika između jedinica randomizacije i jedinica opservacije razlikuje klaster randomizovane studije od ostalih tipova randomizovanih studija, sa svim statističkim i praktičnim posledicama [2]. Klasteri mogu da čine grupe pojedinaca, bolnice, škole, geografska područja.

U poređenju sa individualno randomizovanim studijama, klaster randomizovane studije su složenijeg dizajna, zahtevaju više učesnika za dobijanje adekvatne statističke snage, i zahtevaju složeniju analizu [3].

Grupa istraživača i urednika je usaglasila smernice u vidu usklađenih standarda o izveštavanju iz kliničkih oglada. Prve smernice pod nazivom CONSORT objavljene su 1996. godine [4], a njihova poslednja revizija koja sadrži detaljna uputstva o izveštavanju klaster randomizovanih studija urađena je 2010. godine [5]. CONSORT smernice sadrže listu stavki koje bi trebalo da budu uključene u izveštaj studije i dijagram sa prikaz toka ispitanika od početka istraživanja do konačne analize.[5]

U izveštavanju klaster randomizovanih studija neophodno je pored toka ispitanika u dijagramu prikazati i tok klastera. Dijagram toka jasno prikazuje da li je bilo gubitaka klastera tokom izvođenja studije što je od značaja u proceni pristrasnosti i generalizovanju rezultata [6].

Prema našim saznanjima do sada nije sprovedeno nijedno istraživanje o učestalosti grafičkog prikaza toka studije u klaster randomizovanim ogledima.

## CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja je da ispitamo učestalost primene dijagrama toka u klaster randomizovanim studijama i njenu povezanost sa primenom standarda o izveštavanju.

## MATERIJAL I METODE

Pretraživanjem baze podataka MEDLINE, do aprila 2013. godine dobijeno je 499 rezultata. Pretraživanje je obuhvatilo klaster randomizovane studije objavljene od 2001. do 2013. godine koristeći u naslovu izraze cluster randomized trial [ti] i cluster randomised trial [ti].

Od 499 studija dobijenih pretraživanjem, 16 rezultata se odnosilo na studije o samoj klaster randomizaciji,

5 rezultata na komentare, 3 studije su bile duplikat i jedan naslov je pripadao veterinarskom časopisu. U analizu su ušle 474 studije u kojima je primenjena klaster randomizacija.

Sve studije koje su ušle u analizu su pregledane radi utvrđivanja upotrebe dijagrama toka studije. Beležena je i godina publikovanja studije i učestalost primene CONSORT smernica u procesu izveštavanja. Deo literaturnih jedinica predstavlja izveštaje o pilot projektima, pa su studije podeljene na završene i one čije je izvođenje još uvek u toku.

Od statističkih metoda za analizu podataka primenjene su deskriptivne metode, metode za testiranje razlike učestalosti, i analiza linearnog trenda. Od deskriptivnih metoda korišćeni su relativni brojevi, a od metoda za testiranje razlike učestalosti primenjen je hi kvadrat test. Za statističku obradu korišćen je statistički softverski paket SPSS 21. U postupku testiranja hipoteza za nivo statističke značajnosti (alfa nivo) uzeto je 0,05.

## REZULTATI

Od ukupnog broja studija koje su ušle u analizu dijagram toka je imalo 360 (75,9%), dok je bez grafičkog prikaza bilo 114 (24,1%) studija. Primena CONSORT-a je prisutna u 145 izveštaja (31%) sa statistički značajnim porastom tokom vremena ( $p < 0,001$ ). Dijagram toka je statistički značajno učestaliji u studijama koje su se u izveštavanju rukovodile CONSORT smernicama (86,2 % prema 71,4%), (hi kvadrat=12,0, DF=1,  $p=0,001$ ) (tabela 1).

Tabela 1. Učestalost dijagrama u klaster randomizovanim studijama prema CONSORT-u

Dijagram	CONSORT				Ukupno	
	Da		Ne		n	%
Da	125	86.2	235	71.4	360	75.9
Ne	20	13.8	94	28.6	114	24.1
Ukupno	145	100	329	100	474	100

U okviru našeg istraživanja ispitali smo i učestalost dijagrama toka u zavisnosti od trajanja studije. 92 (19,4%) studije su predstavljale pilot projekte, a 382 (80,6%) studije su prikazale završena istraživanja. U klaster randomizovanim studijama čije je izvođenje još uvek u toku, dijagram je bio zastupljen u 54,3% studija, dok je kod završenih studija, učestalost dijagrama statistički značajno veća 81,2 % (hi-kvadrat=29,2, DF=1,  $p < 0,001$ ) (tabela 2).

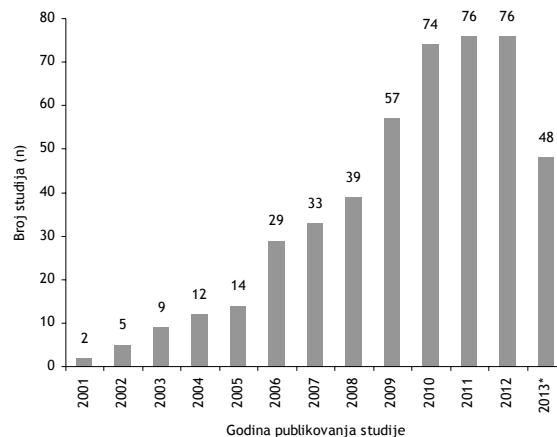
Tabela 2. Učestalost dijagrama u klaster randomizovanim studijama prema trajanju studije

Dijagram	Trajanje studije				Ukupno	
	Završeno		U toku		n	%
Da	310	81.2	50	54.3	360	75.9
Ne	72	18.8	42	45.7	114	24.1
Ukupno	382	100	92	100	474	100

Zabeležen je i statistički značajan porast broja klaster randomizovanih studija dobijenih pretraživanjem MEDLINE-a niskom cluster randomized trial [ti] i cluster

randomised trial [ti], tokom vremena ( $p < 0,001$ ) što je prikazano na grafikonu 1.

Grafikon 1. Broj klaster randomizovanih studija dobijenih pretraživanjem MEDLINE-a niskom cluster randomized trial [ti] i cluster randomized trial [ti] po godinama publikovanja



\*pretraživanje literature je završeno početkom 2013-te godine

## DISKUSIJA

Dijagram toka studije koji sadrži prikaz ispitanika od početka istraživanja, randomizacije, gubitaka, do konačne analize, je sastavni deo standarda od izveštavanja od njihovog usaglašavanja 1996 [4]. Revizije ovih standarda koje se odnose na klaster randomizovane studije [7,3,5] donose promene i u samom dijagramu jer postoji potreba da se pored toka ispitanika grafički prikaže i tok klastera.

Dijagram toka zauzima dragocen prostor u časopisu pa se pojedini urednici mogu rukovoditi time kada je u pitanju uključivanje dijagrama u izveštaj. Međutim Egger i saradnici su mišljenja da randomizovane kontrolne studije treba da budu objavljene u celosti uključujući i dijagram toka [8].

U literaturi nismo pronašli nijedno istraživanje koje se bavi učestalošću dijagrama toka u klaster randomizovanim studijama što je predstavljalo otežavajuću okolnost u toku našeg istraživanja. Takođe nismo pronašli podatak o povezanosti upotrebe dijagrama sa upotrebom usklađenih standarda.

Učestalost dijagrama toka je obrađena u okviru sistematskog pregleda randomizovanih kontrolnih studija o toku ispitanika [9]. Autori ovog istraživanja beleže učestalost grafičkog prikaza toka studije u 2/3 izveštaja što pokazuje i naši rezultati kada su u pitanju ogledi sa klaster randomizacijom.

Analiza učestalosti dijagrama toka u našem istraživanju ukazuje na veću učestalost dijagrama u izveštajima koji su se pridržavali standarda o izveštavanju iz klaster randomizovanih ogleda. Sveukupna citiranost CONSORT-a u našem uzorku je niska i prisutna je u 31% studija sa tendencijom porasta tokom vremena. Pridržavanje usklađenih standarda u izveštavanju zavisi i od usvajanja istih od strane časopisa [10].

U literaturi nismo pronašli prikaz uticaja standarda na učestalost dijagrama toka u klaster randomizovanim studijama, ali rezultati više autora prikazuju da pridržavanje standarda pozitivno utiče na kvalitet iz-



veštavanja [11,12]. Takođe, Egger i saradnici potvrđuju da je upotreba dijagrama toka povezana sa kvalitetnijim izveštavanjem u randomizovanim kontrolnim studijama [8].

Uticaj korišćenja dijagrama na kvalitet izveštavanja klaster randomizovanih ogleda prikazuju Ivers i saradnici u sistematskom pregledu klaster randomizovanih ogleda upoređujući kvalitet izveštavanja pre i posle usklađivanja standarda za klaster randomizovane studije 2004 godine [13]. Oni beleže poboljšanja u pet kriterijuma od kojih se dva odnose na tok ispitanika i klastera, uz osvrt da pridržavanje upotrebe dijagrama u skladu sa CONSORT-om unapređuje izveštavanje o toku ispitanika i klastera.

Naše istraživanje je obuhvatilo i analizu učestalosti dijagrama prema vremenu trajanja studije. 1/5 izveštaja u našem uzorku čine pilot projekti od kojih polovina sadrži grafički prikaz toka studije. Dijagram toka je bio učestaliji u studijama koje su završene i koje su prikazale rezultate istraživanja, što je bilo i očekivano.

Analizom broja studija prema godinama publikovanja beležimo porast broja istraživanja u kojima je primenjena klaster randomizacija tokom vremena. Ovi rezultati ukazuju na sve veću popularnost klaster randomizovanih studija što je u skladu sa zapažanjima drugih autora [14,15,1,16,17].

Kao ograničenje našeg istraživanja moramo napomenuti da njime nisu obuhvaćene sve studije u kojima je primenjena klaster randomizacija u datom vremenskom periodu. Naime, klaster randomizovane studije su poznate i pod nazivima field randomized trial, group randomized trial, community based randomized trial, place based randomized trial, prevention trial. Pretraživanjem literature koristeći u naslovu sve pomenute nazive sveli smo naš uzorak na rezultate dobijene niskom cluster randomised trial i cluster randomized trial što čini 80% rezultata dobijenih primarnim pretraživanjem.

## ZAKLJUČAK

Dijagram toka je učestaliji u klaster randomizovanim studijama koje su rađene u skladu sa standardima o izveštavanju.

## LITERATURA

1. Eldridge SM, Ashby D, Feder GS, Rudnicka AR, Ukoumunne OC. Lessons for cluster randomized trials in the twenty-first century: a systematic review of trials in primary care. *Clin Trials*. 2004 Feb;1(1).
2. Sally Kerry SE. *A Practical Guide to Cluster Randomised Trials in Health Services Research*. John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
3. Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG. CONSORT statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ*. 2004 Mar 20;328(7441):702-8.
4. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA J Am Med Assoc*. 1996 Aug 28;276(8):637-9.
5. Campbell MK, Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG. Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ*. 2012;345.
6. Lawrence H, Moulton RJH. *Cluster Randomised Trials*. CHAPMAN & HALL; 2009.
7. Elbourne DR, Campbell MK. Extending the CONSORT statement to cluster randomized trials: for discussion. *Stat Med*. 2001 Feb 15;20(3):489-96.
8. Egger M, Juni P, Bartlett C. Value of flow diagrams in reports of randomized controlled trials. *JAMA J Am Med Assoc*. 2001 Apr 18;285(15):1996-9.
9. Toerien M, Brookes ST, Metcalfe C, de Salis I, Tomlin Z, Peters TJ, et al. A review of reporting of participant recruitment and retention in RCTs in six major journals. *Trials*. 2009;10.
10. Hopewell S, Altman DG, Moher D, Schulz KF. Endorsement of the CONSORT Statement by high impact factor medical journals: a survey of journal editors and journal "Instructions to Authors". *Trials*. 2008;9.
11. Moher D, Jones A, Lepage L. Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation. *JAMA J Am Med Assoc*. 2001 Apr 18;285(15):1992-5.
12. Plint AC, Moher D, Morrison A, Schulz K, Altman DG, Hill C, et al. Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *Med J Aust*. 2006 Sep 4;185(5):263-7.
13. Ivers NM, Taljaard M, Dixon S, Bennett C, McRae A, Taleban J, et al. Impact of CONSORT extension for cluster randomised trials on quality of reporting and study methodology: review of random sample of 300 trials, 2000-8. *BMJ*. 2011;343.
14. Bland JM. Cluster randomised trials in the medical literature: two bibliometric surveys. *BMC Med Res Methodol*. 2004 Aug 13;13.
15. Campbell MK, Mollison J, Steen N, Grimshaw JM, Eccles M. Analysis of cluster randomized trials in primary care: a practical approach. *Fam Pract*. 2000 Apr;17(2):192-6.
16. Brierley G, Brabyn S, Torgerson D, Watson J. Bias in recruitment to cluster randomized trials: a review of recent publications. *J Eval Clin Pract*. 2012 Aug;18(4):878-86.
17. Eldridge S, Ashby D, Bennett C, Wakelin M, Feder G. Internal and external validity of cluster randomised trials: systematic review of recent trials. *BMJ*. 2008 Apr 19;336(7649):876-80.

## A SYSTEMATIC REVIEW OF THE USAGE OF FLOW DIAGRAM IN CLUSTER RANDOMIZED TRIALS

Kostić M.<sup>1</sup>, Ilić A.<sup>1</sup>, Bukumirić Z.<sup>2</sup>, Jovanović J.<sup>3</sup>, Trajković G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Preventive Medicine, Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>2</sup> Institute of Medical Statistics and Informatics, University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia

<sup>3</sup> Institute of Public Health, Pristina- Kosovska Mitrovica

**SUMMARY**

Flow diagram represent an integral part of consolidated standards of reporting trials (CONSORT). Its use in reporting cluster randomization trials is highly recommended. The aim of this article is to present frequency of the use of flow diagram in cluster randomized trials in accordance with standards of reporting. The team has researched Medline database and singled-out 474 studies with cluster randomization for analysis. The studies were reviewed to identify the use of graphic representation, compliance with standards of reporting and the date when study was published. Depending from its duration, studies were divided on completed, and those still ongoing. Usage of CONSORT is recorded in 145 (31%) literature units. Frequency of flow diagram was statistically much higher in studies which were in compliance with standards (86,2%), in comparison to those which did not use CONSORT guidelines (71,4%), as well as in completed studies (81,2%) in comparison to pilot project studies (54,3%). Number of cluster randomized trials gathered through MEDLINE's search of key words "cluster randomized trial [ti]" and "cluster randomised trial [ti]", as well as the use of CONSORT in the reports of cluster randomized trials, are showing linear growth over time ( $p < 0,001$ ). Frequency of flow diagram is higher in the reports of cluster randomized trials that were done in accordance with the standards of reporting.

**Key words:** graphic display, CONSORT, meta-analysis, cluster randomized trials.

---

# SLAGANJE DVA INSTRUMENTA ZA OCENU KVALITETA ŽIVOTA U DERMATOLOGIJI

## AUTORI

Sojević Timotijević Z.<sup>1</sup>, Jevtić T.<sup>2</sup>, Ivanović J.<sup>2</sup>, Vasić D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kožno odeljenje, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

<sup>2</sup> Kožno odeljenje, Zdravstveni centar Kosovska Mitrovica

<sup>3</sup> Kožno odeljenje, Kliničko-bolnički centar Priština, Gračanica

## SAŽETAK

Instrumenti kvaliteta života specifični za dermatologiju, sve češće se primenjuju u istraživanju kod pacijenata sa kožnim bolestima. Cilj je ispitati odnos ocena kvaliteta života dobijenih primenom dva za dermatologiju specifična instrumenta. Istraživanjem je obuhvaćeno 62 ispitanika sa kožnim bolestima, kod kojih je kvalitet života ocenjen primenom instrumenata specifičnih za dermatologiju (tj. Dermatology Life Quality Index-DLQI i Skindex-16), namenjenih upotrebi kod svih kožnih bolesti. Ukupni skorovi DLQI i Skindex-16 nalazili su se u jakoj korelaciji ( $r=0.87$ ;  $p<0.001$ ). Postojale su i statistički značajne korelacije ukupnog skora DLQI sa skorovima za podskale simptomi, emocije i funkcionisanje iz Skindex-16 instrumenta ( $r=0.53$ ,  $r=0.77$  i  $r=0.86$ , redom). Ukupan skor Skindex-16 nije bio u korelaciji sa skorom za podskalu tretman iz DLQI-a, međutim, bio je u korelaciji sa skorovima za podskale simptomi i osećanja, dnevne aktivnosti, slobodne aktivnosti, rad ili škola i lični odnosi iz DLQI-a ( $r=0.67$ ,  $r=0.80$ ,  $r=0.66$ ,  $r=0.62$  i  $r=0.68$ , redom). Dva instrumenta specifična za dermatologiju (npr. DLQI i Skindex-16), ukoliko se zajedno primenjuju, mogu pružiti komplementarne podatke pri ocenjivanju kvaliteta života pacijenata sa kožnim bolestima.

**Ključne reči:** Kožne bolesti, kvalitet života, DLQI, Skindex-16.

## UVOD

Oboljenja kože u retkim slučajevima ugrožavaju život, međutim, mogu imati nepovoljan uticaj na sve aspekte kvaliteta života, kao što su psihološka dimenzija, fizičko i socijalno funkcionisanje [1,2].

Za ocenu kvaliteta života pacijenata sa kožnim bolestima, konstruisano je nekoliko instrumenata specifičnih za dermatologiju, uključujući Skindex-16 i DLQI [3,4,5,6]. Svaki od tih instrumenata sastavljen je od upitnika, sa različitim pitanjima. U istraživanju, instrumenti kvaliteta života specifični za dermatologiju, korišćeni su kod pacijenata sa jednim oboljenjem kože ili uopšte sa kožnim bolestima [7,8,9,10,11,12]. I pored postojanja publikovanih podataka o valjanosti i pouzdanosti za ove instrumente, još uvek ne postoji saglasnost o tome, da li u okviru jedne studije treba koristiti samo jedan ili dva instrumenta za kvalitet života [13,14,15,16].

## CILJ RADA

Cilj ove studije bio je da ispita odnos ocena kvaliteta života dobijenih primenom dva za dermatologiju specifična instrumenta (DLQI i Skindex-16).

## MATERIJAL I METODE

Studijska populacija uključivala je ispitanike sa širokim spektrom kožnih bolesti. Svi ispitanici lečeni su na Kožnom odeljenju Zdravstvenog centra u Kosovskoj Mitrovici. Istraživanjem je obuhvaćeno 62 ispitanika. Ispitanici mlađi od 18 godina i ispitanici sa mentalnim i telesnim bolestima nisu uključeni u studiju.

Na početku istraživanja, od ispitanika su prikupljeni podaci o sociodemografskim varijablama, kao što su pol, starosno doba, socijalni status. Prilikom pregleda, kod svih ispitanika, dijagnozu kožnog oboljenja postavio je dermatolog, zatim, ispitanici su sami, u prisustvu dermatologa popunili instrumente kvaliteta života specifične za dermatologiju: Skindex-16 i DLQI.

Skindex-16 [4,6] se sastoji od upitnika sa 16 pitanja, o tome u kom stepenu kožna bolest utiče na različite aspekte kvaliteta života, tokom "prethodne nedelje" (podskale Skindex-16): simptomi (pitanja 1, 2, 3, 4), emocije (pitanja 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11) i funkcionisanje (pitanja 12, 13, 14, 15, 16). Ispitanik odgovara na svako od pitanja obeležavanjem polja pored sedam ponuđenih odgovora, sa opsegom od 0 ("odsutne smetnje") do 6 ("stalne smetnje"). Ukupan i skorovi za svaku podskalu Skindex-16 instrumenta, konvertuju se na linearnoj skali od 0 (odsutne smetnje do 100 (stalne smetnje), pri čemu više vrednosti pokazuju veći uticaj na kvalitet života.

DLQI [5] upitnik se sastoji od 10 pitanja koja se odnose se na "prethodnih nedelju dana", a tiču se različitih aspekata kvaliteta života (podskale DLQI-a): simptomi i osećanja (pitanja 1, 2), dnevne aktivnosti (pitanja 3, 4), slobodne aktivnosti (pitanja 5, 6), rad ili školovanje (pitanje 7), lični odnosi (pitanja 8, 9) i tretman (pitanje 10). Na svako od pitanja se odgovara obeležavanjem polja pored četiri ponuđena odgovora: nimalo=0, malo=1, mnogo=2 i zaista mnogo=3. Svako od pitanja se ocenjuje od 0 do 3, nakon čega se rezultati sabiraju, dajući opseg skorova od 0 (odsustvo uticaja bolesti na kvalitet života) do 30 (maksimalan uticaj bolesti na kvalitet života), ali, može se izraziti i u procentima.

Primarni ishodi u ovom istraživanju su ocene o kvalitetu života dobijene primenom DLQI i Skindex-16 instrumenata.

Svi ispitanici su anketirani pod istim uslovima. Najpre su ukratko objašnjeni svrha i način istraživanja, da bi se potom, uz njihov dobrovoljni pristanak pristupilo popunjavanju instrumenata. U skladu sa uputstvima za instrumente kvaliteta života koji su primenjeni u ovom istraživanju, pitanjima na koje nije odgovoreno dodeljivan je skor "0".

Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode i metode za ispitivanje povezanosti. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su aritmetička sredina i standardna devijacija, a za pokazatelje strukture upotrebljeni su relativni brojevi iskazani u vidu procenata. Od metoda za analizu povezanosti korišćen je Pearsonov koeficijent linearne korelacije. Za nivo statističke značajnosti (alfa nivo) odabrano je 0.05.

## REZULTATI

Starost ispitanika bila je od 18 do 75 godina, sa aritmetičkom sredinom od  $42.6 \pm 17.5$  godina. U uzorku je bilo 25 ispitanika muškog pola i 37 ispitanika ženskog pola. Od zanimanja kojima se bave ispitanici, dominirali su zaposleni kojih je bilo 29 (47%), studenata i učenika je bilo 16 (26%), penzionera 9 (14%) i nezaposlenih je bilo 8 (13%).

Prema prisustvu dijagnostičkih kategorija kožnih oboljenja, najviše je bilo ispitanika sa atopijskim ekcemom i aknama (32%). Preostali ispitanici imali su druga kožna oboljenja, kao što su seboroični dermatitis, gljivične infekcije, venski ulkus, pruriginozne dermatoze, psorijaza itd. (tabela 1).

Tabela 1. Dijagnoze kožnih oboljenja ispitanika

Dijagnoza	n	%
Atopijski ekcemi	12	19
Akne	8	13
Seboroični dermatitis	6	10
Venski ulkusi	6	10
Gljivične infekcije	6	10
Pruriginozne dermatoze	5	8
Psorijaza	4	6
Bakterijske infekcije	4	6
Virusne infekcije	3	5
Drugi ekcemi	2	3
Drugo*	6	10
Ukupno	62	100

\*Rozacea, vitiligo, parapsorijaza, lihen, alopecija, urtikarija

Deskriptivne statistike kvaliteta života ispitanika sa kožnim bolestima ocenjene primenom dva instrumenta prikazane su na tabelama 2 i 3.

Tabela 2 prikazuje aritmetičke sredine ukupnog i skorova za podskale iz Skindex-16 instrumenta. Odgovori na Skindex-16 instrumentu indeksirani su od 0 ("odsutne smetnje") do 100 ("stalne smetnje"). Aritmetička sredina ukupnog Skindex-16 skora bila je 44 (SD 19). Na podskalama, najviši skorovi postignuti su za emocije, a najniži za funkcionisanje.

Tabela 2. Deskriptivne statistike skorova za Skindex-16

Skindex	Aritmetička sredina $\pm$ sd
Simptomi	$35 \pm 23$
Emocije	$58 \pm 21$
Funkcionisanje	$31 \pm 26$
Ukupan skor	$44 \pm 19$

Aritmetičke sredine ukupnog i skorova za podskale iz DLQI-a prikazane su na tabeli 3. Aritmetička sredina ukupnog skora DLQI iznosila je 9.9 (SD 6.2), a u odnosu na procenat od maksimalnog mogućeg skora 33%. Na podskalama, najviši skorovi postignuti su za simptome i osećanja, zatim za rad ili školovanje, a najniži za slobodne aktivnosti.

Tabela 3. Deskriptivne statistike skorova za DLQI

DLQI	Aritmetička sredina $\pm$ sd	% od maksimalno mogućeg skora
Simptomi i osećanja	$3.0 \pm 1.5$	50
Dnevne aktivnosti	$2.0 \pm 1.7$	33
Slobodne aktivnosti	$1.2 \pm 1.3$	20
Rad ili školovanje	$1.4 \pm 1.4$	47
Lični odnosi	$1.3 \pm 1.5$	22
Tretman	$1.0 \pm 0.8$	33
Ukupan skor	$9.9 \pm 6.2$	33

Korelacije između skorova na instrumentima za kvalitet života (Skindex-16 i DLQI) prikazane su na tabeli 4. Korelacije na instrumentima uglavnom su bile srednje do jake. Obrasci odstupanja korelacija uočeni su između (a) ukupnog skora Skindex-16 i skora za podskalu tretman iz DLQI-a (b) skora za podskalu simptomi iz Skindex-16 i skorova za podskale slobodno vreme, lični odnosi i tretman iz DLQI-a. Ukupni skorovi DLQI i Skindex-16 nalazili su se u jakoj korelaciji od 0.87. Korelacije ukupnog skora DLQI sa skorovima za sve tri podskale Skindex 16 bile su srednje do jake, sa vrednostima koje su se kretale od 0.53 sa podskalom simptomi do 0.86 sa podskalom funkcionisanje. Korelacije ukupnog skora Skindex-16 sa skorovima za pet od šest podskala iz DLQI-a bile su srednje do jake, sa vrednostima koje su se kretale od 0.62 sa podskalom rad ili škola do 0.80 sa podskalom dnevne aktivnosti. Imajući u vidu odnos podskala iz instrumenata, najjača korelacija od 0.79 uočena je između skorova za dnevne aktivnosti iz DLQI-a i za funkcionisanje iz Skindex 16, a najslabija korelacija od 0.38 bila je između skorova za tretman iz DLQI-a i za emocije iz Skindex 16. Uopšte uzev, kada postoji povezanost između instrumenata za kvalitet života, najslabija korelacija zapažena je između skorova za tretman iz DLQI-a i za emocije iz Skindex 16, a najjača korelacija bila je između ukupnih skorova DLQI i Skindex 16.

Tabela 4. Matrica korelacija skorova za Skindex-16 i DLQI instrumente

DLQI	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Simptomi i osećanja										
2. Dnevne aktivnosti	0.62*									
3. Slobodno vreme	0.55*	0.78*								
4. Rad ili školovanje	0.42*	0.58*	0.35*							
5. Lični odnosi	0.46*	0.50*	0.57*	0.36*						
6. Tretman	0.34*	0.48*	0.42*	0.19	0.39*					
7. Ukupan skor	0.78*	0.89*	0.82*	0.66*	0.74*	0.57*				
Skindex										
8. Simptomi	0.72*	0.42*	0.20	0.53*	0.36	-0.06	0.53*			
9. Emocije	0.47*	0.75*	0.69*	0.49*	0.60*	0.38*	0.77*	0.30*		
10. Funkcionisanje	0.57*	0.79*	0.68*	0.57*	0.71*	0.41*	0.86*	0.48*	0.68*	
11. Ukupan skor	0.67*	0.80*	0.66*	0.62*	0.68*	0.33	0.87*	0.65*	0.87*	0.90*

## DISKUSIJA

Ocena kvaliteta života pacijenata sa kožnim bolestima, predstavlja novu fazu istraživanja u kojima je kao standard postalo korišćenje instrumenata za kvalitet života [1, 4, 5]. U ovoj studiji, prema podacima Skindex-16 instrumenta, učestalost prijavljivanja problema od strane ispitanika na podskali emocije je najveća, a na podskali funkcionisanje najmanja. Ovi podaci pokazuju da kožne bolesti imaju uticaj na funkcionisanje, ali da je njihov uticaj na psihološko stanje pacijenata znatno veći. U saglasnosti sa ovim podacima su i podaci drugih studija u kojima je za ocenu kvaliteta života pacijenata sa kožnim bolestima korišćen Skindex-16 [10,17,18].

Kao i u prethodnim studijama [16,19,20], podaci DLQI-a u ovoj studiji pokazuju da ispitanici sa kožnim bolestima imaju najviše skorove na simptomima i osećanjima, što verovatno ukazuje da je doživljaj fizičkog tela centralno pitanje u njihovim životima. Što se tiče visokih skorova za rad ili školovanje iz DLQI-a u ovoj studiji, oni ukazuju da kožna oboljenja nisu samo bolesti koje mogu narušiti fizički izgled pacijenata, već da one umnogome mogu ograničiti njihove aktivnosti na poslu ili školi [1,21,22].

Ispitivanje povezanosti dva instrumenta kvaliteta života u ovoj studiji, pokazuje da je ukupan skor DLQI u boljim korelacijama sa skorovima za podskale iz Skindex-16 instrumenta, nego li ukupan skor Skindex-16 sa skorovima za podskale iz DLQI-a. Ipak, jaka korelacija od 0.87 između ukupnih skorova DLQI i Skindex-16 ukazuje

na dobro slaganje ova dva instrumenta, kada je u pitanju sveukupna ocena kvaliteta života. Slični koeficijenti korelacija uočeni su i u prethodnim istraživanjima. U svojoj studiji o validnosti instrumenata za kvalitet života, sprovedenoj kod ženskih ispitanika sa melazmom, Balakrishnan i sar. [23] objavljuju koeficijent korelacije od 0.84 između ukupnih skorova na DLQI i Skindex-16 instrumentima.

Ukratko, podaci ove studije pokazuju da instrumenti specifični za dermatologiju, kao što su Skindex-16 i DLQI ocenjuju isti uticaj na kvalitet života. Iako se u ovim instrumentima postavljaju različita pitanja, bliska korelacija između njihovih konačnih skorova pokazuje da su oba instrumenta efikasna u oceni istog 'jezgra' problema koji se javljaju kod pacijenata sa kožnim bolestima. Osim toga, ova studija pokazuje da istovremena primena ova dva instrumenta može pružiti potpunije informacije o kvalitetu života pacijenata sa kožnim bolestima, bez obzira na činjenicu što je njihovo slaganje zadovoljavajuće.

## ZAKLJUČAK

Dva instrumenta specifična za dermatologiju (npr. DLQI i Skindex-16), ukoliko se zajedno primenjuju, mogu biti komplementarni instrumenti pri ocenjivanju kvaliteta života pacijenata sa kožnim bolestima.

## LITERATURA

1. Finlay AY. Quality of life indices. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2004; 70: 143-8.
2. Smpogna F, Picardi A, Melchi CF, Pasquini P and Abeni D. Epidemiology and Health Services. The impact of skin diseases on patients: comparing dermatologists' opinions with research data collected on their patients. British Journal of Dermatology 2003; 148: 989-995.
3. Morgan M, McCreedy R, Simpson J, Hay RJ. Dermatology quality of life scales--a measure of the impact of skin diseases. Br J Dermatol 1997; 136: 202-6.
4. Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ. Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. Arch Dermatol 1997; 133: 1433-40.
5. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol 1994; 19: 210-6.
6. Chren MM, Lasek RJ, Sahay AP, Sands LP. Measurement properties of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases. Cutan Med Surg 2001; 5: 105-10.

7. Boehm D, Schmid-Ott G, Finkeldey F, John SM, Dwinger C, Werfel T, Diepgen T, Diepgen TL, Bruer K. Anxiety, depression and impaired health-related quality of life in patients with occupational hand eczema. *Contact Dermatitis* 2012; 67(4): 184-92.
8. Sojević Timotijević Z, Janković S, Trajković G, Majcan P, Perišić S, Dostanić N, Janičijević Hudomal S, Janković J. Identification of psoriatic patients at risk of high quality of life impairment. *J Dermatology* 2013; 40: 797-804.
9. Krishna GS, Ramam M, Mehta M, Sreenivas V, Sharma VK, Khandpur V. Vitiligo impact scale: An instrument to assess the psychosocial burden of vitiligo. *Indian Journal of Dermatology Venereology, and Leprology* 2013; 79(2): 205-10.
10. Abolfotouh MA, Al-Khowailed MS, Suliman WE, Al-Turaif DA, Al-Bluwi E, Al-Kahtani HS. Quality of life in patients with skin diseases in central Saudi Arabia. *Int J Gen Med* 2012; 5: 633-42.
11. Peuvrel L, Quereux G, Brocard A, Saint-Jean M, Vallet C, Mere A, Labetoulle G, Le Fol C, Dreno B. Evaluation of quality of life after a medical corrective make-up lesion in patients with various dermatoses. *Dermatology* 2012; 224(4): 374-80.
12. Sampogna F, Tabolli S, Abeni D, the IDI Multipurpose Psoriasis Research on Vital Experiences (IMPROVE) investigators. Living with psoriasis: prevalence of shame, anger, worry, and problems in daily activities and social life. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 299-300.
13. Shikhar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4: 71.
14. Chren MM. The Skindex instruments to measure the effects of skin disease on quality of life. *Dermatol Clin* 2012; 30(2): 231-6.
15. Zachariae R, Zachariae C, Ibsen H, Mortensen JT, Wulf HC. *Dermatology Life Quality Index: Data from Danish inpatients and outpatients. Acta Derm Venereol* 2000; 80: 272-6.
16. Reich K, Segaeert S, Van de Kerkhof P, Durian C, Boussuge MP, Paolozzi L, Wajdula J, Boggs R. Once-Weekly Administration of Etanercept 50 mg Improves Patient-Reported Outcomes in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Dermatology* 2009; 219(3): 239-49.
17. Reid EE, Haley AC, Borovicka JH, Rademaker A, West DP, Colavincenzo M, Wickless H. Clinical severity does not reliably predict quality of life in women with alopecia areata, telogen effluvium, or androgenic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: e97-102.
18. AlGhamdi KM and AlShammari SA. Arabic version of Skindex-16: Translation and cultural adaptation, with assessment of reliability and validity. *International Journal of Dermatology* 2007; 46: 247-52.
19. Wahl AK, Mørk C, Mørk BL, Myrdal AM, Helland S, Berit R, Hanestad BR and Moum T. Changes in quality of life in persons with eczema and psoriasis after treatment in departments of dermatology. *Acta Derm Venereol* 2006; 86(3): 198-201.
20. TA Luger TA, Barker J, Lambert J, Yang S, Robertson D, Foehl J, Molta CT, Boggs R. Sustained improvement in joint pain and nail symptoms with etanercept therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis. *JEADV* 2009; 23(8): 896-904.
21. Yano C, Saeki H, Ishiji T, Ishiuiji Y, Sato J, Tofuku Y, Nakagawa H. Impact of disease severity on work productivity and activity impairment in Japanese patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2013; 40(9): 736-9.
22. Finlay AY, Coles EC. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol* 1995; 132: 236-44.
23. Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, Feldman SR and Chren MM. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol* 2003; 149(3): 572-7.

## ENGLISH

### AGREEMENT BETWEEN TWO INSTRUMENTS FOR MEASURING QUALITY OF LIFE IN DERMATOLOGY

Sojević Timotijević Z.<sup>1</sup>, Jevtić T.<sup>2</sup>, Ivanović J.<sup>2</sup>, Vasić D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Priština, Kosovska Mitrovica

<sup>2</sup> Department of Dermatology, Health Center, Kosovska Mitrovica

<sup>3</sup> Department of Dermatology, Clinical Hospital Center, Priština, Gračanica

#### SUMMARY

Dermatology-specific quality of life measures are now more often used in investigational studies on patients with skin disease. To examine the relationship among the quality of life scores obtained with two dermatology-specific measures. The study included 62 patients with skin diseases, whose quality of life was assessed by the use of the dermatology-specific measures (i.e., Dermatology Life Quality Index-DLQI and Skindex-16), designed for use in all skin diseases. The total scores of DLQI and Skindex-16 correlated strongly with each other ( $r=0.87$ ;  $p<0.001$ ). There was also a significant correlation between the DLQI total score and the symptoms, the emotions and the functioning subscale score of Skindex-16 instrument ( $r=0.53$ ,  $r=0.77$  and  $r=0.86$ , respectively). The Skindex-16 total score was not correlated with the treatment subscale score of DLQI; on the other hand, it was correlated with the symptoms and feelings, the daily activities, the leisure, the work or school and the personal relationships subscale score of DLQI ( $r=0.67$ ,  $r=0.80$ ,  $r=0.66$ ,  $r=0.62$  and  $r=0.68$ , respectively). Two dermatology-specific measures (e.g. the DLQI and Skindex-16), if used together, could provide complementary information in the evaluation of the quality of life of patients with skin disease.

**Keywords:** Skin disease, quality of life, DLQI, Skindex-16.

# RAZLIKE U KLINIČKIM KARAKTERISTIKAMA BOLESNIKA SA DILATACIONOM KARDIOMIOPATIJOM U ZAVSINOSTI OD POSTOJANJA OČUVANE KONTRAKTILNE REZERVE LEVE KOMORE PROCENJENE STRES EHOKARDIOGRAFSKIM TESTOM FIZIČKIM OPTEREĆENJEM

## AUTORI

Perić V.<sup>1</sup>, Jovanović A.<sup>1</sup>, Rašić D.<sup>1</sup>, Todorović M.<sup>2</sup>, Lazić S.<sup>1</sup>, Đikić D.<sup>2</sup>, Novaković T.<sup>1</sup>, Šipić M.<sup>1</sup>, Aleksovski D.<sup>2</sup>, Dejanović B.<sup>1</sup>, Sovrlić B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Interna klinika - Kosovska Mitrovica, Srbija

<sup>2</sup> Kliničko-bolnički centar Priština, Interna Klinika - Gračanica, Srbija

## SAŽETAK

Očuvana kontraktilna rezerva leve komore podrazumeva sposobnost hipokinetičnih segmenata miokarda da pod dejstvom različitih inotropnih stimulusa poprave svoju kontraktilnost. Utvrditi razlike u kliničkim karakteristikama kod pacijenata sa dilatacionom kardiomiopatijom u zavisnosti od očuvane kontraktilne rezerve leve komore. U studiju je uključeno uzastopnih 55 bolesnika sa idiopatskom dilatativnom kardiomiopatijom. Svim bolesnicima uključenim u studiju urađen je stres ehokardiografski test fizičkim opterećenjem po standardnom protokolu. Postojanje očuvane kontraktilne rezerve je određivano uz pomoć promene ejeckione frakcije leve komore. Prosečna starost ispitivanih bolesnika je bila  $54,98 \pm 9,84$  godina, 49 (89,1%) je bilo muškog pola. Na osnovu promene ejeckione frakcije leve komore kao kriterijuma kontraktilne rezerve leve komore, očuvanu kontraktilnu rezervu je imalo 25 bolesnika (45,5%). Bolesnici bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore znatno češće u anamnezi imaju zastupljenu arterijsku hipertenziju ( $46,7$  vs.  $20,0\%$ ,  $p=0,038$ ). Nema značajne razlike u zastupljenosti ostalih faktora rizika. Pacijenti sa očuvanom kontraktilnom rezervom leve komore imaju manju dimenziju leve komore na kraju sistole ( $49,64 \pm 7,26$  vs.  $55,27 \pm 8,36$  mm,  $p=0,011$ ), manji indeks volumena leve komore na kraju dijastole ( $77,35 \pm 26,41$  vs.  $94,59 \pm 34,97$  ml/m<sup>2</sup>,  $p=0,005$ ) i na kraju sistole ( $59,31 \pm 26,05$  vs.  $78,62 \pm 34,42$  ml/m<sup>2</sup>,  $p=0,002$ ), veću ejeckionu frakciju leve komore ( $25,48 \pm 8,32$  vs.  $18,33 \pm 6,49\%$ ,  $p=0,002$ ) i niži indeks pokreta zidova leve komore ( $2,23 \pm 0,27$  vs.  $2,48 \pm 0,27$ ,  $p=0,002$ ). Kod bolesnika sa očuvanom kontraktilnom rezervom leve komore nalazimo manju zastupljenost arterijske hipertenzije i morfološki i funkcionalno manje oštećenu levu komoru.

**Ključne reči:** arterijska hipertenzija, kontraktilna rezerva, dilataciona kardiomiopatija.

## UVOD

Dilatativna kardiomiopatija se karakteriše proširenjem i poremećenom sistolnom funkcijom leve ili obe srčane komore u odsustvu drugih težih bolesti. Prilikom postavljanja dijagnoze dilatacione kardiomiopatije treba pre svega isključiti postojanje značajne hipertenzije, primarne valvularne bolesti, značajne koronarne arterijske bolesti i kongenitalnih bolesti srca. Dilatacija i disfunkcija desne komore srca, kao i dijastolna disfunkcija leve komore mogu biti prisutne, ali nisu neophodne za dijagnozu dilatativne kardiomiopatije [1,2]. U 50% ili više bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom etiološki uzrok se ne može odrediti i u tom slučaju se u kliničkoj medicini govori o idiopatskoj dilatativnoj kardiomiopatiji [3].

Očuvana kontraktilna rezerva leve komore podrazumeva sposobnost hipokinetičnih segmenata miokarda da pod dejstvom različitih inotropnih stimulusa poprave

svoju kontraktilnost. Urađen je veći broj studija u kojima su kao inotropi korišćeni farmakološki agensi (dobutamin, dipiridamol) [4,5], a znatno ređe fizički napor [6]. Ove studije su pokazale da je očuvana kontraktilna rezerva udružena sa blažom formom srčane insuficijencije i/ili da identifikuje bolesnike sa boljom prognozom. Način procenjivanja i značaj procene kontraktilne rezerve leve komore kod pacijenata sa dilatacionom kardiomiopatijom, kao i razlike između pacijenata sa i bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore, aktuelni su problemi koji se intenzivno proučavaju.

## CILJ RADA

Cilj je bio da utvrdimo razlike u demografskim, kliničkim i ehokardiografskim karakteristikama bolesnika sa dilatacionom kardiomiopatijom u zavisnosti od postojanja očuvane kontraktilne rezerve leve komore.

## MATERIJAL I METODE

U studiju je uključeno uzastopnih 55 bolesnika sa idiopatskom dilatativnom kardiomiopatijom koji se leče u ambulanti za srčanu insuficijenciju Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ u Beogradu. Svi bolesnici su detaljno upoznati sa ciljem, prirodom i načinom sprovođenja studije i svi su potpisali dobrovoljni pristanak za učešće u studiji. Sprovođenje ove studije je bilo odobreno od strane Etičkog komiteta Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“. Dijagnoza idiopatske dilatativne kardiomiopatije je postavljena na osnovu ehokardiografskog nalaza i nalaza koronarne angiografije ukoliko nije bilo podataka o zloupotrebi alkohola, malignoj arterijskoj hipertenziji, izloženosti toksinima, miokarditisu, hipertrofičnoj kardiomiopatiji, valvularnoj bolesti i/ili značajnoj koronarnoj bolesti (definisana kao > 50 % dijametar stenoza velike epikardne arterije). Koronarna angiografija je prethodno urađena svim bolesnicima.

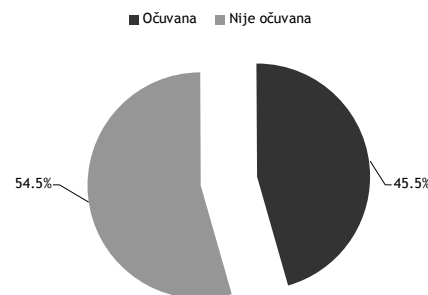
Svim bolesnicima uključenim u studiju urađen je stres ehokardiografski test fizičkim opterećenjem po standardnom protokolu [7]. Test fizičkim opterećenjem je rađen na pokretnoj traci (treadmill) Schiller Cardiovit CS-200 (Schiller AG CH-6341 BAAR, Switzerland). Svi bolesnici su bili podvrgnuti simptomima ograničenom testu fizičkim opterećenjem prema Bruce-ovom protokolu. Ultraazvučni pregledi su rađeni na ehokardiografskom aparatu VIVID 4 (GEMS Ultrasound, Tirat Carmel, Israel) korišćenjem sonde 3S (1.5 - 3.6 MHz) i snimani su na hard disk aparata radi naknadne analize. Ehokardiografske slike su snimane pre početka testa i u prvoj minuti od maksimalnog opterećenja. Postojanje očuvane kontraktilne rezerve je određivano uz pomoć promene ejeckione frakcije leve komore. Ona je procenjena u bazalnim uslovima i u prvoj minuti od maksimalnog stepena opterećenja postignutom na testu. Kontraktilna rezerva je definisana kao razlika između vrednosti ejeckione frakcije u prvoj minuti od maksimalnog opterećenja i njene vrednosti u bazalnim uslovima ( $\Delta$ EFLK). Na osnovu naših prethodnih iskustava uzeto je da je kontraktilna rezerva očuvana ukoliko je  $\Delta$ EFLK  $\geq$  3%. Svi bolesnici su podeljeni u grupe u zavisnosti od postojanja očuvane kontraktilne rezerve leve komore.

Numerička obeležja su izražena kao srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija, a atributivna obeležja kao učestalosti (procenti). Prilikom ispitivanja razlika između dve definisane grupe korišćen je T-test za numerička parametarska obeležja, Mann Whitney-ev test za numerička neparametarska obeležja i Hi-kvadrat test ili Fisher-ov test za atributivna obeležja. Sve statističke analize urađene su uz pomoć programa SPSS 17.0 i MedCalc 10.2.0.0 for windows. 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

Prosečna starost ispitivanih bolesnika je bila  $54,98 \pm 9,84$  godina, 49 (89.1%) je bilo muškog pola. Na osnovu promene ejeckione frakcije leve komore kao kriterijuma kontraktilne rezerve leve komore, očuvanu kontraktilnu rezervu je imalo 25 bolesnika (45,5%), dok ona kod njih 30 (54,5%) nije bila očuvana (grafikon 1).

Grafikon 1. Očuvanost kontraktilne rezerve leve komore kod ispitivanih bolesnika na osnovu kriterijuma  $\Delta$ EFLK  $\geq$  3%.



Skraćenice:  $\Delta$  - promena uzrokovana testom fizičkim opterećenjem; EFLK - ejeckiona frakcija leve komore

Tabela 1. Osnovne demografske i kliničke karakteristike bolesnika sa i bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore

	$\Delta$ EFLK $\geq$ 3%	$\Delta$ EFLK < 3%	p
Starost (godine)	$54.08 \pm 12.02$	$55.73 \pm 7.92$	0.54
Pol (muški)	23 (92.0%)	26 (86.7%)	0.53
Trajanje bolesti (meseci)	$78.92 \pm 53.09$	$78.67 \pm 45.09$	0.98
NYHA klasa	$1.64 \pm 0.57$	$1.93 \pm 0.69$	0.096
Atrijalna fibrilacija	5 (20.0%)	6 (20.0%)	1
Blok leve grane Hiss-ovog snopa	5 (20.0%)	9 (30.0%)	0.4

Skraćenice:  $\Delta$ EFLK - promena ejeckione frakcije leve komore; NYHA- funkcionalna klasifikacija dispneje prema Njujorškoj klasifikaciji.

Tabela 2. Zastupljenost faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja kod bolesnika sa i bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore

Faktor rizika	$\Delta$ EFLK $\geq$ 3%	$\Delta$ EFLK < 3%	p
Arterijska hipertenzija	5/25 (20.0%)	14/30 (46.7%)	<b>0.038</b>
Pušenje	8/25 (32.0%)	12/30 (40.0%)	0.54
Hiperlipoproteinemija	12/25 (48.0%)	11/30 (36.7%)	0.40
Dijabetes	4/25 (16.0%)	8/30 (26.7%)	0.34
iTM ( $g/m^2$ )	$26.99 \pm 3.45$	$27.81 \pm 4.88$	0.48
Nasleđe	11/25 (44.0%)	20/30 (66.7%)	0.091
Alkohol	4/25 (16.0%)	4/30 (13.3%)	0.78

Skraćenice:  $\Delta$ EFLK - Promena ejeckione frakcije leve komore; iTM - Indeks telesne mase



Prateći osnovne demografske i kliničke karakteristike bolesnika sa i bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore ne nalazimo značajne razlike u godinama starosti ( $54,08 \pm 12,02$  vs.  $55,73 \pm 7,92$ ,  $p=0,54$ ), polu (muškaraca  $92,0\%$  vs.  $86,7\%$ ,  $p=0,53$ ), trajanju bolesti u mesecima ( $78,92 \pm 53,09$  vs.  $78,67 \pm 45,09$ ,  $p=0,98$ ), NYHA klasi ( $1,64 \pm 0,57$  vs.  $1,93 \pm 0,69$ ,  $p=0,096$ ), kao i zastupljenosti atrijalne fibrilacije ( $20\%$  vs.  $20\%$ ,  $p=1$ ) i bloka leve grane Hiss-ovog snopa ( $20\%$  vs.  $30\%$ ,  $p=0,4$ ) (tabela 3).

Na tabeli 2 prikazana je zastupljenost faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika sa i bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore. Bolesnici sa očuvanom kontraktilnom rezervom značajno ređe imaju arterijsku hipertenziju u poređenju sa bolesnicima bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore ( $20\%$  vs.  $46,7\%$ ,  $p=0,038$ ). Nema statistički značajne razlike u zastupljenosti drugih faktora rizika između ispitivanih grupa.

Poredeći nalaze ultrazvučnog pregleda srca u miru, kod bolesnika sa i bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore nalazi se da bolesnici sa očuvanom kontraktilnom rezervom imaju manju dimenziju leve komore na kraju sistole ( $49,64 \pm 7,26$  vs.  $55,27 \pm 8,36$  mm,  $p=0,011$ ), manji indeks mase leve komore ( $171,32.68 \pm 44,97$  vs.  $194,83 \pm 53,12$  g/m<sup>2</sup>,  $p=0,04$ ), manji indeks volumena leve komore na kraju diastole ( $77,35 \pm 26,41$  vs.  $94,59 \pm 34,97$  ml/m<sup>2</sup>,  $p=0,005$ ) i na kraju sistole ( $59,31 \pm 26,05$  vs.  $78,62 \pm 34,42$  ml/m<sup>2</sup>,  $p=0,002$ ), veću ejectionu frakciju leve komore ( $25,48 \pm 8,32$  vs.  $18,33 \pm 6,49\%$ ,  $p=0,002$ ) i niži indeks pokreta zidova leve komore ( $2,23 \pm 0,27$  vs.  $2,48 \pm 0,27$ ,  $p=0,002$ ). Za dimenziju leve komore na kraju diastole razlika je na granici statističke značajnosti ( $64,52 \pm 6,70$  vs.  $68,40 \pm 7,59$  mm,  $p=0,052$ ). Za ostale izmerene ehokardiografske parametre nije nađena statistički značajna razlika između grupa ( $p>0,05$  za sve ostalo) (tabela 3).

## DISKUSIJA

U ovoj studiji je kao indeks kontraktilne rezerve korišćena promena ejectione frakcije leve komore tokom maksimalno postignutog opterećenja na testu fizičkim

opterećenjem. Ovaj je indeks odabran jer su prethodna istraživanja pokazala da ima najveći klinički značaj u farmakološkim i radionuklidnim studijama, jer je neinvazivni i može se široko koristiti u svakodnevnoj praksi.

Bolesnici sa i bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore, procenjene stres ehokardiografskim testom fizičkim opterećenjem, se u ovoj studiji ne razlikuju značajno po starosti, polu, trajanju bolesti, NYHA klasi, kao ni zastupljenosti atrijalne fibrilacije i bloka leve grane Hiss-ovog snopa (tabela 1).

Prateći zastupljenost faktora rizika za pojavu kardiovaskularnih bolesti, u grupi bolesnika bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore nalazimo veću učestalost arterijske hipertenzije u poređenju sa grupom bolesnika koji imaju očuvanu kontraktilnu rezervu ( $46,7\%$  vs.  $20,0\%$ ,  $p=0,038$ ). Ne postoji značajna razlika između ispitivanih grupa u zastupljenosti ostalih faktora rizika (tabela 2). Očigledno da postojanje dugotrajne arterijske hipertenzije na neki način nepovoljno utiče na mogućnost popravljavanja kontraktilnosti tokom fizičkog napora. Razlozi za to mogu biti brojni. Kontraktilna rezerva zavisi ne samo od količine, već i od kvaliteta kontrahujućeg miokarda. Prisustvo značajne intersticijalne fibroze, kao i značajne hipertrofije miocita, utiče na smanjenje kontraktilne rezerve [8,9]. Arterijska hipertenzija, svakako, doprinosi povećanju mase miocita. Bolesnici bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore imaju veći indeks mase leve komore u poređenju sa bolesnicima sa očuvanom kontraktilnom rezervom (tabela 3). Neke studije pokazuju da je povećana masa leve komore udružena sa povoljnijim ishodom kod bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom [10], i ukazuju da je postojanje hipertrofije leve komore povezano sa njenom očuvanom kontraktilnom rezervom. To u našoj studiji nije slučaj. Logično je da količina miokarda utiče na postojanje kontraktilne rezerve, ali izgleda da je kvalitet kontrahujućeg miokarda mnogo važniji za očuvanje kontraktilnosti od njegove mase, a to potvrđuju i drugi autori [11].

Što se tiče ostalih ehokardiografskih parametara izmerenih u miru, bolesnici bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore imaju veću dimenziju leve komore na kraju sistole, veći indeks volumena leve komore na kraju

Tabela 3. Ehokardiografske karakteristike bolesnika sa i bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore

	$\Delta\text{EFLK} \geq 3\%$	$\Delta\text{EFLK} < 3\%$	p
EDD (mm)	$64.52 \pm 6.70$	$68.40 \pm 7.59$	0.052
ESD (mm)	$49.64 \pm 7.26$	$55.27 \pm 8.36$	<b>0.011</b>
Leva pretkomora (mm)	$43.40 \pm 5.79$	$45.43 \pm 7.10$	0.26
Indeks mase leve komore (g/m <sup>2</sup> )	$171.32.68 \pm 44.97$	$194.83 \pm 53.12$	<b>0.04</b>
Akceleraciono vreme protoka PV (ms)	$99.31 \pm 25.99$	$102.86 \pm 21.44$	0.58
Vp (cm/s)	$48.09 \pm 16.14$	$44.19 \pm 20.19$	0.058
E/A odnos	$0.94 \pm 0.56$	$1.04 \pm 0.63$	0.83
Vreme deceleracije E talasa (ms)	$190.55 \pm 63.36$	$177.57 \pm 56.41$	0.39
E/Vp odnos	$1.62 \pm 0.61$	$1.91 \pm 0.74$	0.14
Em medijalnog anulusa (cm/s)	$5.61 \pm 2.16$	$5.30 \pm 2.16$	0.50
Am medijalnog anulusa (cm/s)	$9.92 \pm 2.95$	$8.58 \pm 2.47$	0.11
E/Em odnos	$14.09 \pm 6.64$	$16.09 \pm 7.14$	0.29
Sm medijalnog anulusa (cm/s)	$5.70 \pm 1.66$	$4.93 \pm 1.28$	0.057
Indeks EDV (ml/m <sup>2</sup> )	$77.35 \pm 26.41$	$94.59 \pm 34.97$	<b>0.012</b>
Indeks ESV (ml/m <sup>2</sup> )	$59.31 \pm 26.05$	$78.62 \pm 34.42$	<b>0.005</b>
Ejeksiona frakcija LK (%)	$25.48 \pm 8.32$	$18.33 \pm 6.49$	<b>0.002</b>
Indeks PZLK	$2.23 \pm 0.27$	$2.48 \pm 0.27$	<b>0.002</b>
dP/dt mitralne regurgitacije (mmHg/s)	$745.21 \pm 214.68$	$812.08 \pm 270.28$	0.47

Skraćenice:  $\Delta\text{EFLK}$ -promena ejectione frakcije leve komore; EDD - dimenzija leve komore na kraju diastole; ESD - dimenzija leve komore na kraju sistole; PV - pulmonalna valvula; Vp - nagib ranog utoka u levu komoru; E - brzina ranog punjenja leve komore; A - brzina kasnog (pretkomorskog) punjenja leve komore; Em - rani pomak mitralnog prstena; Am - kasni pomak mitralnog prstena; Sm - sistolni pomak mitralnog prstena; EDV - volumen leve komore na kraju diastole; ESV - volumen leve komore na kraju sistole; dP - promena pritiska; dt - promena vremena.

dijastole i kraju sistole, nižu ejectionu frakciju leve komore i viši indeks pokreta zidova leve komore. Za ostale ehokardiografske parametre nije nađena statistički značajna razlika između grupa (tabela 3). Ovakvi nalazi pokazuju da je srce bolesnika bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore, kada se poredi sa bolesnicima kod kojih je kontraktilna rezerva očuvana, značajnije strukturno oštećeno i morfološki više promenjeno, sa povećanim volumenima i lošijom bazalnom sistolnom funkcijom. To je od značaja za pravilnu selekciju i povećani nadzor ovih pacijenata, jer je više studija pokazalo da oni imaju značajno lošiju prognozu u poređenju sa pacijentima koji imaju očuvanu kontraktilnu rezervu leve komore (4, 5, 6).

## ZAKLJUČAK

Kod bolesnika bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore nalazimo veću zastupljenost arterijske hipertenzije i morfološki i funkcionalno teže oštećen miokard leve komore. Ovi nalazi nam olakšavaju prepoznavanje pacijenata koji nemaju očuvanu kontraktilnu rezervu, koje trebamo podvrgnuti proceni postojanja kontraktilne rezerve i drugim prognostičkim testovima, a u cilju pravovremenog prepoznavanja loše prognoze i pravovremenog uključivanja u komplikovani program transplantacije srca.

## LITERATURA

1. Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2010;375:752-62.
2. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29:270-6.
3. Hare JM. The dilated, restrictive, and infiltrative cardiomyopathies. In: Braunwald E, founding editor and E-edition editor. *Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Saunders Elsevier. Eighth edition; 2008. p. 1739-62.
4. Otašević P. Uloga stres-ehokardiografije u proceni kliničkog toka kod bolesnika sa dilatacionom kardiomiopatijom. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet. Beograd, 2009.
5. Pratali L, Picano E, Otašević P, Vigna C, Palinkas A, Cortigiani L, et al. Prognostic significance of dobutamine echocardiography test in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2001;88:1374-8.
6. Latham RD, Thornton JW, Mulrow JP. Cardiovascular reserve in idiopathic dilated cardiomyopathy as determined by exercise response during cardiac catheterization. *Am J Cardiol*. 1987;59:1375-9.
7. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*. 2008;9(4):415-37.
8. Otašević P, Popović ZB, Vasiljević JD, Vidaković R, Pratali L, Vlahović A, et al. Relation of myocardial histomorphometric features and left ventricular contractile reserve assessed by high-dose dobutamine stress echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:49-56.
9. Unverferth DV, Majorien DR, Moeschberger ML, Baker PB, Fetters JK, Leier CV. Factors influencing the one year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1984;54:147-52.
10. Ida K, Sersu ME, Fujieda K, Kawano S, Tabei F, Iwasaki Y, et al. Pathologic significance of left ventricular hypertrophy in dilated cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 1996;19:704-8.
11. Otašević P. Uloga stres-ehokardiografije u proceni kliničkog toka kod bolesnika sa dilatacionom kardiomiopatijom. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet. Beograd, 2009.

## ENGLISH

### DIFFERENCES IN THE CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY, DEPENDING ON THE PRESENCE OF PRESERVED LEFT VENTRICULAR CONTRACTILE RESERVE ASSESSED BY EXERCISE STRESS-ECHOCARDIOGRAPHY

Perić V.<sup>1</sup>, Jovanović A.<sup>1</sup>, Rašić D.<sup>1</sup>, Todorović M.<sup>2</sup>, Lazić S.<sup>1</sup>, Đikić D.<sup>2</sup>, Novaković T.<sup>1</sup>, Šipić M.<sup>1</sup>, Aleksovski D.<sup>2</sup>, Dejanović B.<sup>1</sup>, Sovrlić B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> University of Pristina, School of Medicine, Internal Clinic - Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>2</sup> Clinical Hospital Centre Pristina, Internal Clinic - Gračanica, Serbia

#### SUMMARY

Preserved left ventricular contractile reserve means the ability of poorly contractile myocardial segments to improve their contractility under the influence of different inotropic stimulus. To determine the differences in the clinical features of patients with dilated cardiomyopathy, depending on the preserved left ventricular contractile reserve. The study included 55 consecutive patients

with idiopathic dilated cardiomyopathy. All patients included in the study was performed exercise stress echocardiography test according to standard protocol. The presence of preserved contractile reserve was determined using the change in left ventricular ejection fraction. The mean age of patients was  $54.98 \pm 9.84$  years, 49 (89.1%) were males. Based on the changes in left ventricular ejection fraction as a criterion of left ventricular contractile reserve, preserved contractile reserve had 25 patients (45.5%). Patients without preserved left ventricular contractile reserve significantly more frequent have a history of hypertension (46.7 vs. 20.0%,  $p = 0.038$ ). No significant differences in the prevalence of other risk factors. Patients with preserved left ventricular contractile reserve have a smaller end-systolic left ventricular dimension ( $49.64 \pm 7.26$  vs.  $55.27 \pm 8.36$  mm,  $p = 0.011$ ), smaller end-diastolic ( $77.35 \pm 26.41$  vs.  $94.59 \pm 34.97$  ml / m<sup>2</sup>,  $p = 0.005$ ) and end-systolic left ventricular volume index ( $59.31 \pm 26.05$  vs.  $78.62 \pm 34.42$  ml/m<sup>2</sup>,  $p = 0.002$ ), higher left ventricular ejection fraction ( $25.48 \pm 8.32$  vs.  $18.33 \pm 6.49\%$ ,  $p=0.002$ ), and lower wall motion score index ( $2.23 \pm 0.27$  vs.  $2.48 \pm 0.27$ ,  $p=0.002$ ). Patients with preserved left ventricular contractile reserve less frequently represented with a history of hypertension and significantly less morphologically and functionally damaged left ventricle.

**Keywords:** hypertension, contractile reserve, dilated cardiomyopathy.

---



# PRIMENA ANTIBIOTIKA I NJIHOV UTICAJ NA TOK I ISHOD BAKTERIJSKOG MENINGITISA KOD DECE PRE POSTAVLJANJA DIJAGNOZE

## AUTORI

Odalović D., Čukalović M., iKatanić N., Odalović A.  
Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Kosovska Mitrovica

## SAŽETAK

Bakterijski meningitis je teško infektivno oboljenje, izazvano različitim bakterijama, u toku koga dolazi do stvaranja gnojnog eksudata u subarahnoidnom prostoru. Klinički se ispoljava pojavom meningealnih simptoma i znakova. I pored neospornih uspeha koji se poslednjih godina postižu u lečenju bakterijskog meningitisa, ni najbolje organizovana terapija ne obezbeđuje povoljnu prognozu u sve obolele dece. Naše istraživanje obuhvatilo je 91 dete obolelo od bakterijskog meningitisa. Antibiotiku terapiju pre postavljanja dijagnoze bakterijskog meningitisa dobijalo je 50 (54,9%) pacijenata. U ovoj grupi 21 bolesnik (42%) je ispoljio komplikacije bolesti koje su se manifestovale kod 13 (26%) bolesnika konvulzijama. Potpuni oporavak posle završenog lečenja imalo je u ovoj grupi 29 pacijenata (58%), a kod 8 pacijenata (16%) zabeležene su sekvele. Kod 41 (45%) pacijenta koji su bili bez prethodne antibiotske terapije komplikacije se registruju kod 25 (60,9%) pacijenata: rane komplikacije su se ispoljile kod 18 pacijenata (43,9%), a sa sekvelama je bilo 7 (17,1%). Potpuno izlečenje u ovoj grupi ispitanika bilo je 16 (39%). Komplikacije i sekvele su bile prisutnije u grupi obolele dece koja nisu primala antibiotsku terapiju pre postavljanja konačne dijagnoze bakterijskog meningitisa. Međutim, prisustvo sekvela i u grupi dece koja su dobila antibiotsku terapiju pre završene dijagnostike ukazuje na potrebu da se insistira da lečenje bakterijskog meningitisa učini još efikasnijim i da započinjanje antibiotske terapije nakon potpune obrade pacijenta koja mora biti rana.

**Ključne reči:** bakterijski meningitis, antibiotsko lečenje, deca.

## UVOD

Među bakterijskim infekcijama centralnog nervnog sistema, meningitis predstavlja najčešće oboljenje. Ostale piogene infekcije, kao što su moždani apsces, subduralni empijem i infekcija i tromboza intrakranijalnih venskih sinusa, javljaju se znatno ređe u dečjem uzrastu. Iako su poslednje dve decenije obeležene značajnim otkrićem u oblasti patofiziologije i patogeneze bakterijskog meningitisa, a terapijski arsenal obogaćen je novim antimikrobnim lekovima sa baktericidnim dejstvom, bakterijski meningitis predstavlja i dalje značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta u dečjem uzrastu, pogotovu u zemljama u razvoju. Rano prepoznavanje bolesti i primena adekvatne terapije su bitan uslov za dobru prognozu [1].

Bakterijski meningitis u 90% slučajeva javlja se u toku prvih pet godina života, pri čemu su novorođenčad izložena najvećem riziku da obole od ove bakterijske infekcije. Incidencija bakterijskog meningitisa kod novorođenčadi iznosi 0,1 do 0,4: 1000 (kod prevremeno rođene dece od 1,4 do 4:1000), a kod odojčadi i veće dece od 5,4 do 7,3: 100 000. U zrastru do 5 godina javlja se 80% slučajeva [2].

Najčešći uzročnici su *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* i *Neisseria meningitidis*. Ostali značajni uzročnici su *Streptococcus* gr. B, *Listeria monocytogenes*, *E. coli*, *Salmonella* i druge gram negativne bakterije. U uzrastu do 5 godina najčešći uzročnik je *H. influenzae* (55%), a kasnije pneumokok i meningokok. Vakcinacijom je izvršena eradikacija hemofilusnog meningitisa [3,4].

Put kojim dospeva do subarahnoidnog prostora veoma je kompleksan i odvija se u nekoliko faza: kolonizacija ili infekcija gornjih respiratornih puteva; bakterijemija; prodor bakterija preko hematoencefalne barijere i inflamacija moždanica i mozga [5]. Početak bolesti može biti nagao, a klinički tok fudroajantan. Češće, međutim, kliničkim manifestacijama meningitisa prethode povišena temperatura i simptomi i znaci infekcije respiratornog ili gastrointestinalnog trakta u trajanju od nekoliko dana [6]. Dijagnoza meningitisa se postavlja ispitivanjem cerebrospinalne tečnosti. Zbog toga lumbalnu punkciju treba uvek uraditi kada se posumnja na infekciju moždanica. Na meningitis ukazuje mutan izgled cerebrospinalne tečnosti, pleocitoza sa dominacijom polimorfonuklearnih leukocita, povećan nivo proteina i smanjena koncentracija glukoze. Potvrda dijagnoze postiže se identifikacijom prouzrokovala [7]. Lečenje

bakterijskog meningitisa u dece je u domenu urgentne pedijatrije i obuhvata primenu odgovarajućih antimikrobnih lekova uz istovremeno pružanje optimalne intenzivne nege. I pored neospornih uspeha koji se poslednjih godina postižu u lečenju bakterijskog meningitisa, ni najbolje organizovana terapija ne obezbeđuje povoljnu prognozu u sve obolele dece. Smrtnost od bakterijskog meningitisa i danas je velika, a u mnoge dece koja prežive bolest, ostaju sekvele u psihičkoj, motornoj, senzornoj, ili govornoj oblasti [8]. Zbog toga se poslednjih godina raspravlja o mogućnostima da se lečenje ovog teškog oboljenja, kako kauzalno tako i simptomatsko, učini još efikasnijim. Ranim postavljanjem dijagnoze i adekvatnim terapijskim protokolom ishod oboljenja može biti bolji [9].

## CILJ RADA

Cilj rada je da se ispita uticaj primene antibiotika kod dece uzrasta do tri godine na tok i ishod bolesti, kod kojih je započeta antibiotska terapija pre postavljanja zaključne dijagnoze bakterijskog meningitisa.

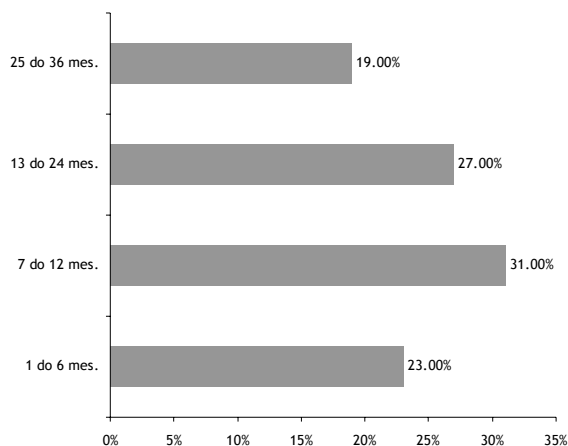
## MATERIJAL I METODE

Retrospektivnom analizom obuhvaćeno je 91 dete uzrasta od jednog meseca do treće godine života. Dijagnoza bakterijskog meningitisa postavljena je na osnovu kliničkog pregleda, neurološkog nalaza, nalaza lumbalne punkcije (biohemijske analize punktata - proteinorahija, glikorahija i vrednosti elektrolita; citološkog nalaza - signifikantnog broja polimorfonukleara i mikrobiološke izolacije bakterijskog uzročnika), nalaza leukocitoze u perifernoj krvi i biohumoralnih analiza.

## REZULTATI

U ispitivanoj grupi pacijenata bilo je 91 dete obolelo od bakterijskog meningitisa, i svi analizirani bolesnici bili su reprezentativni predstavnici ove bolesti.

Grafikon 1. Učestalost obolelih prema uzrastu



Distribucija ispitanika prema polu pokazuje zastupljenost muškog pola sa 53,84%, ženskog pola sa 46,15%. Analiza obolelih po uzrastu pokazala je da se bolest najčešće javlja u uzrastu odojčeta 53,9%, dok u uzrastu malog deteta broj obolele dece je bio 46,1%.

Dobijeni rezultati potvrđuju činjenicu, da što je dete mlađe to je i osetljivije, pa zato oboljevaju češće mlađa odojčad kod kojih je i klinički tok bolesti jako težak. Naši rezultati bili su slični rezultatima drugih autora koji su se bavili ovim problemom.

Distribucija ispitanika prema polu pokazuje zastupljenost muškog pola sa 53,84%, ženskog pola sa 46,15%. Analiza obolelih po uzrastu pokazala je da se bolest najčešće javlja u uzrastu odojčeta 53,9%, dok u uzrastu malog deteta broj obolele dece je bio 46,1%.

Dobijeni rezultati potvrđuju činjenicu, da što je dete mlađe to je i osetljivije, pa zato oboljevaju češće mlađa odojčad kod kojih je i klinički tok bolesti jako težak. Naši rezultati bili su slični rezultatima drugih autora koji su se bavili ovim problemom.

## ETIOLOGIJA BAKTERIJSKOG MENINGITISA

Etiološki agensi koji dovode do bakterijskog meningitisa razlikuju se u određenim geografskim područjima, no uprkos tim razlikama, tri najčešća uzročnika bakterijskog meningitisa u dečjem uzrastu su: Haemofilus influenzae, Naissseria meningitidis i Streptococcus pneumoniae.

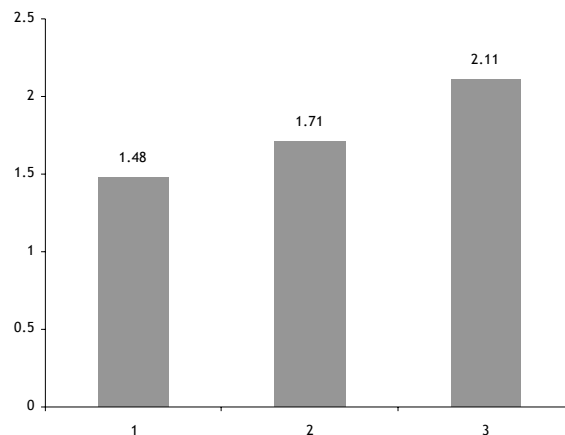
Najčešće izolovani uzročnici bakterijskog meningitisa u našoj ispitivanoj grupi bolesnika bili su: y 32,9% H. influenzae, S. pneumoniae izolovan kod 23,0% obolelih, N. meningitidis u 17,6%, ostale bakterije izolovane su u 26,4% ispitanika.

Lumbalna punkcija je najznačajnija dijagnostička metoda u postavljanju dijagnoze bakterijskog meningitisa. Dobijeni likvor je zamućen, prisutna je pleocitoza sa dominacijom polimorfonukleara.

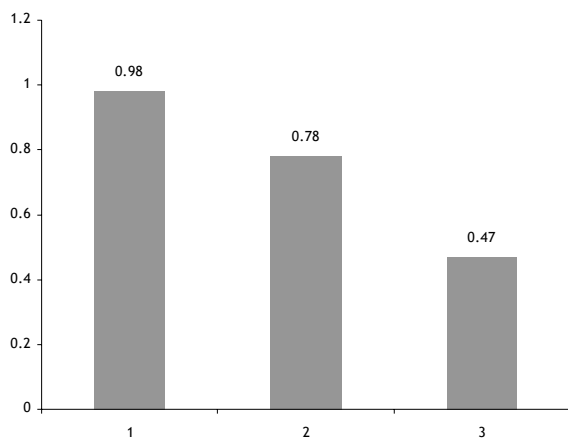
Najveći broj naših bolesnika imao je povećan broj ćelijskih elemenata (3568 ćel.el./mm<sup>3</sup>) na početku bolesti sa predominacijom polimorfonukleara koji je usledio zbog narušavanja integriteta hematoencefalne barijere. Već posle 24 časa od početka antibiotske terapije dolazi do značajnog pada broja ćelijskih elemenata u cerebrospinalnoj tečnosti, kao i procenat polimorfonuklera.

Kod svih naših bolesnika glikorahija je bila snižena, tako da su prosečne vrednosti pri postavljanju dijagnoze bile u proseku 1,48 mmol/L. Nakon uključivanja terapije postojala je tendencija porasta vrednosti glikorahije, ali to ne predstavlja statistički značajan porast prosečnih vrednosti (p>0,05).

Grafikon 2. Vrednosti glikorahije (mmol/L)

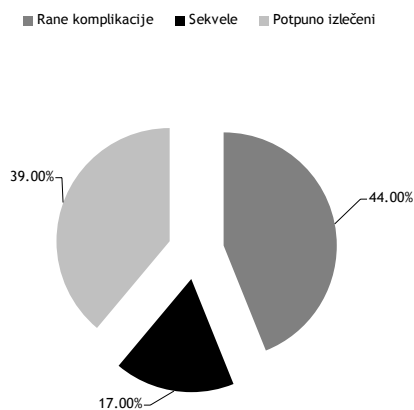


Grafikon 3. Vrednosti proteina u CST (g/l)



Vrednosti proteina u CST kod naših bolesnika bile su povišene na prijemu (0,98 g/l). Analiza proteina u CST pokazuje visoko statistički značajan pad na kraju bolesti ( $p < 0,01$ ).

Grafikon 4. Stanje lečenih pre postavljanja dijagnoze



Analiziran je broj leukocita i procenat polimorfonuklera u perifernoj krvi. Na početku bolesti postojala je leukocitoza sa izrazitim skretanjem u levo ( $15 \times 10^9/l$ ) ca 87% polimorfonuklera. Ovakvi rezultati su očekivani i tipični za posmatrane bolesti, a našli smo i visoko statistički značajne korelacije između broja čelijskih elemenata i procenata polimorfonukleara u cerebrospinalnoj tečnosti sa brojem leukocita i procentom polimorfonuklera u perifernoj krvi.

Antibiotsku terapiju pre postavljanja dijagnoze bakterijskog meningitisa dobijalo je 50 (54,9%) bolesnika. U ovoj grupi 13 (26%) pacijenata je ispoljilo konvulzije kao komplikaciju bolesti. Potpuni oporavak posle završenog lečenja imalo je u ovoj grupi 29 (58%) pacijenata, a kod 8 (16%) pacijenata zabeležene su sekvele. U okviru neuroloških sekvela najčešće su registrovane hemi pareze, monoplegije, cerebralna paraliza, paralize kranijalnih nerava ( najčešće III i VI), usporen mentalni razvoj.

Kod 41 (45%) pacijenata koja su bila bez prethodne antibiotske terapije komplikacije se registruju kod 25 (60,1%) pacijenata: konvulzije su se ispoljile kod 18 ispitanika (43,9%), hidrocefalus kod 5 (12,2%) bolesnika, 2

(4,8%) cerebralnu paralizu. Potpuni oporavak je imalo 16 (39%) bolesnika.

Epileptični napadi su se javili u obe grupe pacijenata, uglavnom u okviru već postojećih neuroloških oštećenja.

## DISKUSIJA

Bakterijski meningitis je teško infektivno oboljenje, izazvano različitim bakterijama, u toku koga dolazi do stvaranja gnojnog eksudata u subarahnoidnom prostoru. Klinički se ispoljava pojavom meningealnih simptoma i znakova. Bakterijska infekcija normalno sterilnog prostora može nastati hematogenim putem iz udaljenih žarišta ili, ređe, direktnom invazijom iz susednih fokusa, kao što su srednje uho, mastoid ili paranazalni sinusi. Najčešće, meningitis je rezultat hematogene diseminacije mikroorganizama iz gornjih disajnih puteva [10]. Put kojim uzročnik dospeva do subarahnoidnog prostora veoma je kompleksan i odvija se u nekoliko faza. Posle inhalacije javlja se adherencija bakterija za epitelne ćelije, potom kolonizacija i replikacija. Respiratorne virusne infekcije olakšavaju kolonizaciju i lokalnu invaziju oštećenjem mehanizama odbrane (funkcija makrofaga, hemotaksa neutrofila). Sledeća faza razvoja bolesti je invazija, prodor bakterija u krvotok-bakterijemija. Klinički simptomi su temperatura, opšta slabost, prenojanje, bol u trbuhu, muka, povraćanje, mialgija, pospanost. Bakterije prodiru do moždanica kroz horoidni plexus. Brzim razmnožavanjem u leptomeningama nastaje meningitis. Specifične patofiziološke promene koje dovode do oštećenja mozga su rezultata oslobađanja bakterijskih toksina i zapaljenskog odgovora organizma [11]. Induktor zapaljenske reakcije kod gram-pozitivnih bakterija su peptidoglikani, a kod gram-negativnih - endotoksini. Reakcija počinje oslobađanjem citokina iz makrofaga, monocita i ostalih ćelija ( endotelijalne, astrociti, mikroglia). Primarni medijatori su tumor nekroza faktor (TNF) i interleukin 1 (IL-1). Ostali važni citokini su plazma-aktivirajući faktor (PAF), makrofagni inflamatorni proteini (MIP-1 i 2) i prostaglandini. Složenim mehanizmima dolazi do oštećenja hematoencefalne barijere, vazokonstrikcije, vazodilatacije, poremećaja cirkulacije likvora, a posledice su moždani edem, kortikalna nekroza, intrakranijalna hipertenzija i hidrocefalus. Smanjenjem inflamatornog odgovora (primena deksametazona), odstranjenjem i neutralizacijom endotoksina, TNF, IL-1 ili PAF, specifičnim antitelima, smanjuje se težina ispoljavanja meningitisa i neuroloških sekvela [12].

Lečenje bakterijskog meningitisa je u domenu urgentne pedijatrije pa se deca obolela od bakterijskog meningitisa obavezno leče u odeljenjima intenzivne nege. Prvih 48 do 72 sata su kritični za obolelo dete pošto se u tom periodu javljaju najčešće komplikacije. Otuda su terapijski postupci, koji su usmereni prema lečenju šoka, intrakranijalne hipertenzije, prekidanju konvulzivnih napada, uspostavljanju normalne hidracije i elektrolitnog balansa, od podjednako značaja, kao i antimikrobna i antiinflamatorna terapija [13]. Inicijalna empirijska antimikrobna terapija treba da bude prilagođena uzrastu bolesnika i usmerena protiv najčešćih prouzrokovaca oboljenja. Izbor antimikrobnog leka takođe zavisi od epidemiološke situacije i lokalne rezistencije prouzrokovaca i određivanje njegove preosetljivosti

na antimikrobne lekove (antibiogram). Terapija se modifikuje posle izolacije prouzrokovaca i određivanja njegove osetljivosti na antimikrobne lekove [13,14]. Pri izboru leka mora se imati u vidu da do sterilizacije cerebrospinalne tečnosti dolazi kada su koncentracije leka 10 do 20 puta veće od minimalne specifične baktericidne koncentracije [15].

Bolje poznavanje patofiziologije i patogeneze bakterijskog meningitisa omogućilo je uvođenje u terapiju antiinflamatornih lekova u cilju modulacije inflamatorne kaskade. Među njima je samo deksametazon, u eksperimentalnim uslovima i u kliničkoj praksi, pokazao efikasnost. Iako su mišljenja o terapijskoj efikasnosti deksametazona kontradiktorna rezultati kliničkih studija koje su objavljene u toku poslednjih 15 godina ukazuju na povoljan uticaj ovog leka na krajnji ishod oboljenja, pre svega u smanjivanju ukupnog mortaliteta i drugih neuroloških sekvela. Maksimalni terapijski efekat se postiže ako se lek da 15 do 20 minuta pre prve parenteralne doze antibiotika [16].

U toku bakterijskog meningitisa mogu nastati različite komplikacije koje mogu otežati i produžiti bolest ili ostaviti sekvele. Češće nastaju ako se lečenje ne započne od samog početka bolesti i ako nije pravilno sprovedeno, ali mogu nastati i u adekvatno lečenog bolesnika. One su danas ređe nego ranije, ali je veoma važno na vreme ih prepoznati i lečiti [17].

Smrtnost od bakterijskog meningitisa u razvijenim zemljama iznosi 4,8%, a u zemljama razvoja 10-20%. Mortalitet je najveći kod meningitisa prouzrokovanog *S. Pneumoniae* (7-10%), *N.meningitidis* (7,5%) i *H.influezae* (3,8%). Neurološke sekvele se registruju kod 10 do 20% bolesnika, mada se kod približno polovine dece koja su preležela bakterijski meningitis mogu otkriti znaci neu-

rološkog deficita blagog stepena izraženosti i poremećaja ponašanja. Konvulzije, kao jedna od ranih komplikacija bakterijskog meningitisa javljaju su u 38% a manifestuju se u toku prva dva dana a najkasnije do kraja prve nedelje bolesti, kao generalizovane ili fokalne [1,18].

Smatra se da neurološke sekvele nisu posledica replikacije bakterija u cerebrospinalnoj tečnosti, već da su izazvane ishemijskim i inflamatornim procesom. Povoljnu prognozu bakterijskog meningitisa treba očekivati od novih terapijskih metoda, kojima će se prevenirati i lečiti moždani edem, inflamacija, vaskulitis, infarkcija i nekroza moždanih ćelija, a pre svega od efikasnijih antimikrobnih lekova s obzirom na brz razvoj bakterijske rezistencije [19].

## ZAKLJUČAK

Poslednje dve decenije obeležene su značajnim otkrićima u oblasti patofiziologije i patogeneze bakterijskog meningitisa, a terapijski arsenal obogaćen je novim antimikrobnim lekovima sa baktericidnim dejstvom. Uprkos tome, bakterijski meningitis i dalje predstavlja značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta kod dece, posebno u zemljama u razvoju. Uslovi za dobru prognozu su rano prepoznavanje oboljenja i primena adekvatnih antimikrobnih lekova. Povoljniju prognozu bakterijskog meningitisa treba očekivati i od novih terapijskih metoda, kojima će se prevenirati i lečiti moždani edem, inflamacija, vaskulitis, infarkcija i nekroza ćelija, a pre svega od efikasnijih antimikrobnih lekova s obzirom na brz razvoj bakterijske rezistencije.

## LITERATURA

1. Marjanović B.: Bakterijski meningitis U: Urgentna neurološka i neurometabolička stanja kod dece, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2005. nov. 231-245.
2. Dimitrijević N.: Bakterijski meningitis-epidemiologija i patofiziologija, Zbornik radova, 42. Pedijatrijski dani, Niš, 2009.septembar, 123-124.
3. Chang CJ, Chang WN, Huang LT, Huang SC, et al.: Bacterial meningitis in infants: the epidemiology, clinical features, and prognostic factors, *Ann Epidemiol*, 2004. Jan; 14(1): 44-8.
4. Odalović D. i sar.: Bakterijski meningitis salmonelozne etiologije u dece. *Praxis medica* N3-4, 2004. 15-19.
5. Scheld WM., Koedel U., Nathan B., et al: Pathophysiology of bacterial meningitis: Mechanism of neuronal injury. *J Infect Dis* 2002.; 186 (Suppl 2): S225-S233.
6. Sunakawa K., Ubukata K., Chiba N., Hasgawa K., Nonoyama M., Iwata S., Akita H., Sato Y.: Childhood bacterial meningitis; *Kansenshogaku Zasshi*. 2008. May; 82(3): 187-97.
7. Nigrovic LE., Kuppermann N., Macias CG. et al: Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *Jama* 2007.; 297: pp. 52-60.
8. Odalović D., Mitić N.: Clinical-Morphological aspect of the bacterial meningitis in children. 8th International Congress on Infectious Diseases, Boston, Massachusetts, USA May 1998.: 184.
9. Kaster-Rasmussen R., Korshin A., Meyer CN.: Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis; *J. Infect.* 2008. Dec; 57(6): pp. 449-54.
10. Johnson WB, Adedovin OT, Abdulkarim AA, Olanrewaju WI: Bacterial pathogens and outcome determinants of childhood pyogenic meningitis in LLorin, Nigeria. *J Med Med Sci*, 2001. Dec: 30(4): pp. 295-303.
11. Marjanović B. Pavlović M, Janković B, Abinun M, Pašić S.: Meningitis-novija saznanja o patofiziologiji i lečenju. U: Marjanović B, urednik. *Problemi u pedijatriji* 94, Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1995. pp. 171-84.
12. Swartz MN: Bacterial meningitis-A view of the past 90 years. *N Engl J Med* 2004.; 351: str. 1826-1828.



13. Marjanović B., Vlajić B, Ignjatović M. I sar.: Novine u lečenju bakterijskog meningitisa u dece. U: Marjanović B, urednik. Problemi u pedijatriji 88. Beograd: Naučna knjiga; 1989.pp.16-33.
14. Blazer S., Berant M., Alon U.: Bacterial meningitis: Effect of antibiotic treatment on cerebrospinal fluid. J Clin Pathol 1983.; 80: pp. 386-387.
15. Mongelluzzo J., Mohamad Z., Ten Have TR., Shah SS.: Corticosteroids and mortality in children with bacterial meningitis: Jama 2008. May 7; 299(17): pp. 2048-55.
16. Kilpi T., Anttila M., Kallio MJ, et al: Lengrh of prediagnostic history related to the course and sequele of childhood bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J 1993.; 12: pp. 184-188.
17. Mcintyre PB, MacIntyre CR, Gilmour R et al: A population based study of the impact of corticosteroid therapy and delayed diagnosis on the outcome of childhood pneumococcal meningitis. Arch Dis Child 2005.; 90: pp. 391-396.
18. Odalović D, Čukalović M, Perić M, Odalović A.: Komplikacije I sequele bakterijskog meningitisa u dečjem uzrastu, Praxis medica, N 3-4, 2010.p. 71-75.
19. Obradović S.:Bakterijski meningitis u dečjem uzrastu. Zbornik radova. 42. Pedijatrijski dani. Niš, 24-26.septembar 2009. pp. 125-126.

## ENGLISH

### THE USE OF ANTIBIOTICS AND THEIR INFLUENCE ON COURSE AND OUTCOME OF BACTERIAL MENINGITIS IN CHILDREN BEFORE DIAGNOSING IT

Odalović D., Čukalović M., iKatanić N., Odalović A.  
University of Pristina, Medical faculty, Kosovska Mitrovica

#### SUMMARY

Bacterial meningitis is a severe infective disease caused by different bacteria during which purulent pyorrhea is created in a subarachnoid space. In clinical terms, it is represented with the appearance of meningeal symptoms and signs. Neither recent years' success accomplished in treatment of bacterial meningitis nor the best organized treatment provide an optimistic prognosis in sick children. Our research was conducted in 91 children with bacterial meningitis. Before diagnosing bacterial meningitis, 50 patients ( 54.9 % ) were treated with antibiotic therapy. In this group, 21 patients ( 42% ) showed complications in disease manifested with convulsions in 13 patients ( 26 % ). In the same group, 29 patients ( 58 % ) had a complete recovery after the treatment while 8 patients ( 16 % ) had sequele. In 41 patients ( 45 % ) without previous antibiotic treatment, complications are registered in 25 patients ( 60.9 % ) as follows: 18 patients ( 43.9 % ) had early complications while 7 patients ( 17.1 % ) had sequele. 16 patients ( 39 % ) had a complete recovery in this group. Complications and sequele are more common in the group of sick children without antibiotic therapy before diagnosing bacterial meningitis. However, the presence of sequele in the group of children which were treated with antibiotics before completed diagnostics showed that treatment of bacterial meningitis must be done in a more effective way as well as an early antibiotics treatment.

**Keywords:** bacterial meningitis, antibiotic treatment, children.



# ZNAČAJ PRICK TESTA U DIJAGNOSTICI ASTME KOD DECE

## AUTORI

Čukalović M.<sup>1</sup>, Odalović D.<sup>1</sup>, Milovanović J.<sup>1</sup>, Odalović A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dečja klinika, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

<sup>2</sup> Institut za Mikrobiologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

## SAŽETAK

Astma predstavlja veliki zdravstveni problem širom sveta. Poslednjih decenija je uočen porast u prevalenciji i incidenciji astme u pedijatrijskom uzrastu. To je hronična inflamatorna bolest koja se klinički karakteriše rekurentnim respiratornim simptomima, dispnejom, stezanjem u grudima i kašljem. Simptomi su često praćeni reverzibilnim ograničenjem protoka vazduha kroz disanje puteve. U rutinskoj kliničkoj praksi dijagnostika astme u dečjem uzrastu postavlja se na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda, odgovora na bronhodilatatore, alergološkog testiranja i ispitivanja plućnih funkcija. Alergološki testovi su primarna dijagnostička metoda u alergologiji. U kliničkoj dijagnostici se najčešće izvodi prick test (PT), zbog svoje osetljivosti, specifičnosti, reproducibilnosti i dobre korelacije sa nivoom serumskog IgE i bronhijalnom reaktivnošću. Istraživanje je preduzeto s ciljem da se utvrdi učestalost pozitivnog nalaza alergijskih kožnih testova na alergene u dece obolele od astme, obzirom da je alergološko ispitivanje jedan od kriterijuma za postavljanje dijagnoze. Ispitivano je 25-oro dece iz kontrolne grupe i 75-oro dece sa astmom. Podelu na grupe vršili smo prema težini astme i tako oformili tri grupe: deca sa lakom, srednje teškom i teškom astmom. Pozitivne kožne probe uočene su u 44,0% dece u kontrolnoj grupi, 84,0% dece sa lakom astmom, 88,0% dece sa srednje teškom astmom i kod sve dece sa teškom astmom. Najčešće pozitivne probe su na Dermatophagoides: u grupi dece sa teškom astmom 92,0%, sa srednje teškom astmom 75,0% i sa lakom astmom 63,3%, dok su pozitivni testovi na druge alergene bili zastupljeni u manjem procentu.

**Ključne reči:** astma, prick test, deca

## UVOD

Astma je kompleksna i multifaktorijalna bolest u kojoj interakcijom genetskih faktora i faktora okoline dolazi do složenih patofizioloških zbivanja u organizmu koje podrazumeva složeno delovanje inflamatornih ćelija i medijatora inflamacije na ćelije i tkiva disajnih puteva što dovodi do njihovog suženja i promenljivog ograničenja protoka vazduha. Ona je posebno česta u dece sa porodičnom anamnezom o atopiji. Svako sedmo dete u našoj sredini ima astmu, a svako treće neki oblik alergijske bolesti. Važan faktor u patofiziologiji astme su alergeni unutrašnje i spoljašnje sredine, a da bi se razvila alergijska senzibilizacija bitan je kontakt senzibilisane osobe sa alergenom.

Od alergena unutrašnje sredine najvažnije su grinje iz porodice Dermatophagoides (koje čine 90% grinja iz kućne prašine), gljivice, buđi, životinjski alergeni. Nova istraživanja ukazuju na mogući protektivni učinak ranog izlaganja životinjskim alergenima [1,2]. Alergija na hranu u odojčeta je češća nego na aeroalergene i manifestuje se na koži i gastrointestinalnom traktu [3]. Pojava alergije na hranu kao riziko faktor za razvoj simptoma astme javlja se tek nakon 4 godine života [4, 5]. U kasnijem uzrastu simptomi astme su udruženi sa aeroalergenima.

Od alergena spoljašnje sredine u patofiziologiji astme bitni su polen trave, drveća i ambrozije i za njih je karakteristično da se kliničke manifestacije javljaju sezonski, zavisno od koncentracije polena. S obzirom da je težina astme u dečjem uzrastu direktno vezana za stepen alergijske senzibilizacije, alergološko testiranje kao dijagnostička procedura je obavezno.

Testovi in vivo koji se danas široko koriste u dijagnostici, su kožni testovi ubodom, tzv. Prick test. Kožne alergološke probe su veoma stara metoda poznata još od XIX veka. Od tada je menjana tehnika rada, da bi poslednjih godina bila prihvaćena prick metoda (metoda uboda).

Funkcija alergoloških testova u astmi je dvostruka:

1. za identifikaciju uzročnog alergena,
2. ukazuje na atopijski status koji je u korelaciji sa težinom astme te ima prognostički značaj.

IgE-antitela se nalaze u cirkulaciji, a u manjim količinama transudiraju u sve delove tela vezujući se za mast ćelije. Tako će se u deteta koje boluje od astme isti specifični IgE nalaziti na mast ćelijama bronhijalne sluznice i na mast ćelijama kože. Kožnim probama ostvaruje se kontakt alergena i mast ćelija kože za čiju je površinu vezan specifični IgE. Prednost izvođenja kožnih proba je što su jedostavne, rezultati su brzo dostupni,

jeftini i pouzdani [6]. Nema donje granice životne dobi za izvođenje kožnih testova [7]. Jedna od čestih zabluda u vezi prick testa je da su rezultati nepouzdati u dece mlađe od tri godine. Pozitivne kožne probe na alergene dobijene su i u neonatalnom periodu, ukoliko su novorođenčad imala intrauterinu senzibilizaciju.

Kožni testovi izvode se standardnim setom aeroalergena koji su u dobi iznad 5. godina života imaju osetljivost 82% i specifičnost 85% [8].

Kao posledica hronične upale kod dece obolele od astme od početka je prisutan proces remodeliranja disajnih puteva koji vodi ireverzibilnim strukturalnim promenama u zidu bronha sa progresivnim gubitkom plućne funkcije, čak i pre nego se jave kliničke manifestacije bolesti. Vrlo je važno što pre postaviti dijagnozu i provesti pravilnu strategiju u lečenju ovih pacijenata.

## CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja je bio da se utvrdi učestalost pozitivnog nalaza alergijskih kožnih testova na alergene u dece obolele od astme, kao i stepen pozitivnosti u odnosu na težinu astme i uzrast ispitanika.

## MATERIJAL I METODE

Ovim istraživanjem obuhvaćeno je 25-oro dece iz kontrolne grupe i 75-oro dece sa astmom. Kontrolnu grupu smo оформili od dece koja nemaju astmu, a u našu ambulantu su došli zbog drugih razloga. To su deca sa alergijskim konjuktivitisom, sa astmom u porodici i produženim kašljem. Podelu na grupe vršili smo prema težini astme i tako оформili tri grupe dece: sa lakom (I), srednje teškom (II) i teškom astmom (III). Ispitali smo decu uzrasta od 4 do 16 godina, vodeći računa o približnoj zastupljenosti prema polu, kao i prethodnoj upotrebi lekova.

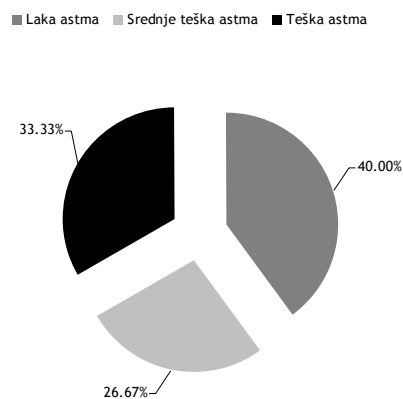
Prick test se izvodi tako što se na kožu volarne strane podlaktice prethodno obrisane alkoholom, stavi kap vodenog rastvora alergena i kroz kap napravi ubod iglom čiji je vrh prečnika 1 mm, pod uglom od 45°. Ubodom se pod kožu nosi minimalna količina alergena koja difunduje do mast ćelija kože. Uz testiranje na specifične alergene neophodno je učiniti pozitivnu kontrolu standardnim rastvorom histamina (1 mg/1 ml) i negativnu kontrolu fiziološkim rastvorom. Ukoliko na njihovoj površini postoji za alergen specifični IgE doći će do oslobađanja medijatora od kojih je najznačajniji histamin, koji deluje na lokalne krvne sudove izazivajući dilataciju i ekzudaciju plazme iz njih što se na koži očituje pojavom papule i crvenila oko nje. Maksimalna reakcija je nakon 12-15 minuta [9]. Reakcija u vidu papule čija je površina 25% površine koju daje histamin smatra se pozitivnom. Kožnim probama smo ispitivali senzibilizaciju na sledeće alergene: polen drveća, trave i ambrozije, buđ, kućnu prašinu, Dermatophagoides pteronyssinus, perje i životinjsku dlaku.

## REZULTATI

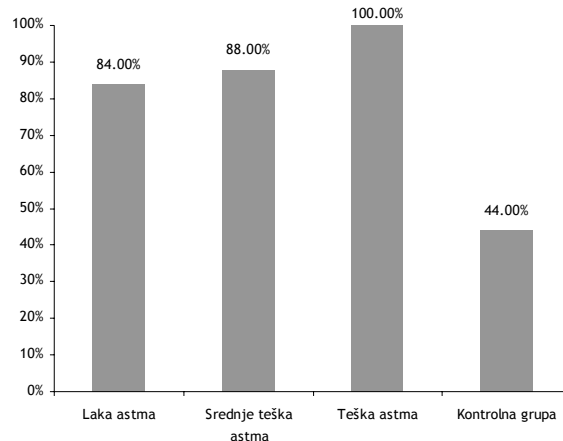
Istraživanje je rađeno na grupi od 75-oro dece, 40,0% sa lakom, 26,7% sa srednje teškom i 33,3% sa teškom astmom, i kontrolnoj grupi koju je činilo 25-oro

dece. Pozitivne kožne probe uočene su u 44,0% dece u kontrolnoj grupi, 84,0% dece sa lakom astmom, u 88,0% dece sa srednje teškom astmom, i kod sve dece sa teškom astmom. U 60,0% dece obolele od astme uočen je pozitivan alergološki test na Dermatophagoides pteronyssinus, dok su pozitivni testovi na perje i životinjsku dlaku bili zastupljeni u znatno manjem procentu.

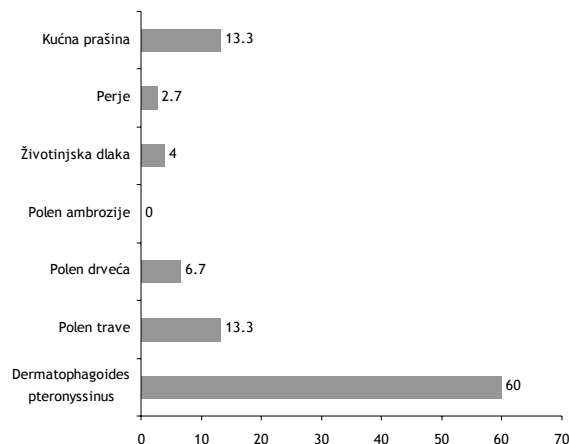
Grafikon 1. Klasifikacija ispitanika prema težini astme



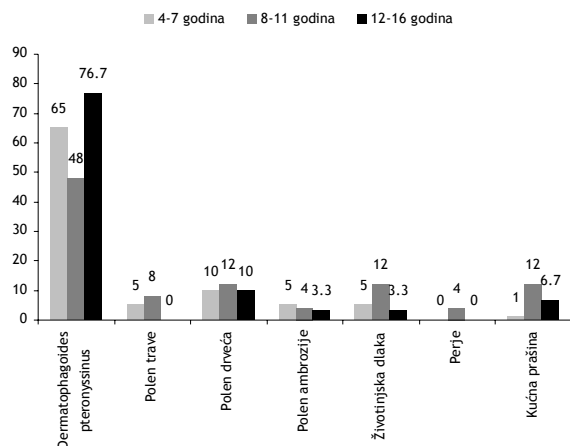
Grafikon 2. Pozitivnost kožnih proba u odnosu na težinu astme



Grafikon 3. Učestalost pozitivnih nalaza alergijskih kožnih testova u pacijenata obolelih od astme u odnosu na testirane alergene



Grafikon 4. Učestalost pozitivnih nalaza alergijskih kožnih testova u pacijenata obolelih od astme u odnosu na dobne grupe



U odnosu na dobne grupe trend pozitivnih nalaza na *Dermatophagoides* bio je statistički značajan ( $p=0.0063$ ), dok je statistička značajnost trenda pozitivnih nalaza za polen drveća bila granična ( $p=0,0458$ ). Za ostale grupe nije bilo statističke značajnosti.

Tabela 1. Učestalost pozitivnih nalaza alergoloških kožnih proba na *Dermatophagoides pteronyssinus* i kućnu prašinu u odnosu na težinu astme

Težina astme	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>		Kućna prašina	
	Broj	%	Broj	%
Laka astma	19	63,3%	11	36,7%
Srednje teška astma	15	75,0%	15	60,0%
Teška astma	23	92,0%	23	64,0%

Deca obolela od teškog oblika astme najčešće su imala pozitivan alergijski kožni test na *Dermatophagoides pteronyssinus* (92,0%) i kućnu prašinu (64,0%).

## DISKUSIJA

Alergijski kožni testovi prick metodom rađeni su kod 75 ispitanika, prema starosnim grupama: 20 ispitanika uzrasta 4-7 godina, 25 ispitanika uzrasta 8-11 godina i 30 ispitanika uzrasta 12-16 godina. Neke studije ukazuju na pozitivnu korelaciju između učestalosti i težine astme, te broja i veličine pozitivnih alergijskih kožnih testova.

Najčešće zastupljeni aeroalergen u našem istraživanju bio je *Dermatophagoides pteronyssinus*. Istraživanja drugih autora ističu snažnu vezu između grinja, kućne prašine i astme [10], težine astme [11] i morbiditeta [12], a prema Ulriku i Backeru više od 50% dece i adolescenata sa teškom astmom su senzibilisani na grinje kućne prašine [13].

U epidemiološkim studijama stopa senzibilizacije na aeroalergene kreće se između 22,1% i 74,0% kod male dece s ponavljajućim respiratornim simptomima [14]. Istraživanja osetljivosti odojčeta čiji roditelji imaju atopijsku konstituciju su našla da je njih 28,4% bilo osetljivo na jedan ili više aeroalergena [15,16]. I druge epidemiološke studije pokazale su da kod male dece sa po-

navlajućim respiratornim problemima i onih sa astmom da je *Dermatophagoides* najčešći aeroalergen [17]. Vargas i saradnici navode da je ukupno 29% dece u uzrastu od 1 do 3 godine sa astmom imalo pozitivan kožni test na grinje kućne prašine [18]. U drugom istraživanju, senzibilizacija na grinje kućne prašine je zabeležena u 24,3% dece sa astmom u dobi od 5 meseci do 4 godine starosti, dok su Harmanaci i saradnici zabeležili grinje kućne prašine kao najčešće aeroalergene (46,3%) dece u dobi između prvog i 60. meseca života [19]. Prema istom istraživanju, kod mlađe dece polen trave je pronađen kao drugi najčešći aeroalergen (29,9%), a u našem istraživanju ta osetljivost u mlađoj dobnoj grupi iznosila je 13,0%. I u ostalim dobnim grupama *Dermatophagoides pteronyssinus* je bio najčešći aeroalergen, dok je od alergena otvorenog prostora to bio polen drveća. Uočljivo je i da sa uzrastom raste osetljivost na polen drveća, što bi mogli objasniti dužom i većom izloženošću aeroalergenima spoljašnjeg prostora sa uzrastom. U odnosu na dobne grupe, starija dobna grupa je imala statistički značajno veću učestalost na *Dermatophagoides pteronyssinus* u odnosu na mlađu i srednju dobnu grupu, a statistička značajnost trenda pozitivnih nalaza na polen drveća je bila granična, dok za ostale alergene nije bilo statistički značajnih razlika između dobnih grupa.

Osetljivost na alergene životinjske dlake u našem istraživanju je nešto manja u odnosu na istraživanja u zemljama zapadne Evrope, gde se kreće oko 32,2% [20], što bi se moglo objasniti brojem kućnih ljubimaca u našoj sredini, te manjom izloženošću dece ovim aeroalergenima. Različite grupe istraživača su objavile kontradiktorne podatke o uticaju kućnih ljubimaca na kasniji razvoj osetljivosti i astme. Jedni iznose da je boravak sa kućnim ljubimcima u ranom detinjstvu povezan sa specifičnim IgE, osetljivošću i alergijskim bolestima kasnije u detinjstvu. Druge studije iznose suprotne stavove o protektivnom uticaju rane izloženosti životinjskim alergenima [21].

Iako su pozitivni alergijski kožni testovi na kućne alergene kod dece snažno povezani sa astmom, negativan nalaz ne isključuje postojanje astme druge etiologije. S obzirom na to da može doći do razvoja osetljivosti u kasnijoj životnoj dobi, čak i u periodu adolescencije, trebalo bi uvek razmotriti ponavljanje alergoloških kožnih testova u godišnjem intervalu u dece sa negativnim alergijskim kožnim testovima i prisutnom simptomatologijom.

## ZAKLJUČAK

Učestalost alergije je bila mnogo veća u dece sa težim oblicima astme. U grupi dece sa teškom astmom, sva deca imaju pozitivne kožne probe. Najvažniji alergen je *Dermatophagoides*, na koga je alergija otkrivena u 64,0% dece sa lakom astmom, u 76,0% dece sa srednje teškom astmom i u 92,0% dece sa teškom astmom. Takođe utvrđeno je da se učestalost pozitivnog nalaza kožnog testa na *Dermatophagoides pteronyssinus* i polen drveća povećava sa uzrastom.

Alergološki testovi su indikovani u svim slučajevima kada postoji sumnja na astmu. Oni su uslov bez koga se dijagnoza astme ne može postaviti.

## LITERATURA

1. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA*. 2007; 288:963-72.
2. Nafsted P, Magnus P, Gaader PI, Jaakola JJK. Exposure to pets and atopy-related diseases in the first 4 years of life. *Allergy*. 2001;56:307-12
3. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nicker R, Gruber C, Niggenmann B et al. Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J. Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):925-31
4. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;62:1403-6.
5. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J. Allergy Clin Immunol*. 2004;114(6):1282-7.
6. Wood RA. Skin testing: making the most of every prick. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;88(4):347-9.
7. Menardo JL, Bousquet J, Rodiere M, Astruc J, Michel FB. Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;75(6):646-51.
8. Chan EY, Dundas I, Bridge PD, Healy MJ, McKenzie SA. Skin-prick testing as a diagnostic aid for childhood asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(6):558-62.
9. Nestorović B. Pedijatrijska pulmologija, 2. dopunjeno izmenjeno izdanje, Prizma, Kragujevac. 2008:276-279.
10. Carter PM, Peterson EL, Ownby DR, Zoratti EM, Johnson CC. Relationship of house-dust mite allergen exposure in children's bedrooms in infancy to bronchial hyperresponsiveness and asthma diagnosis by age 6 to 7. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(1):41-4.
11. Kovač K, Dodig S, Tješić-Drinković D, Raos M. Correlation between asthma severity and serum IgE in asthmatic children sensitized to *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Arch Med Res*. 2007;38(1):99-105.
12. Niu CK, Chen WY, Huang JL, Lue KH, Wang JY. Efficacy of sublingual immunotherapy with high-dose mite extracts in asthma: a multi-center, double-blind, randomized, and placebo-controlled study in Taiwan. *Respir Med*. 2006;100(8):1374-83.
13. Ulrik CS, Backer V. Markers of impaired growth of pulmonary function in children and adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(1):40-4.
14. Bornehag CG, Bornehag CG, Sundell J, Hagerhed-Engman I, Sigsgard T et al. DBH Study Group. "Dampness" at home and its association with airway, nose, and skin symptoms among 10,851 preschool children in Sweden: a cross-sectional study. *Indoor Air*. 2010;1 Suppl 10:48-55.
15. LeMaster G, Wilson K, Levin L, Biagini J, Ryan P, Lockey JE et al. High prevalence of aeroallergen sensitization among infants of atopic parents. *J Pediatr*. 2006;149(4):505-11.
16. Čukalović M. Ispitivanje faktora rizika i kvaliteta života kod dece sa astmom, Doktorska disertacija, Kosovska Mitrovica 2008:96-99.
17. Brunekreef R, Dockery DW, Speizer FE, Ware JH, Spengler JD et al, Ferris BG. Home dampness and respiratory morbidity in children. *Am Rev Respir Dis*. 1999;140(5):1363-7.
18. Rosas Vargas MA, Gonzalez Reyes M, del Rio Navarro BE, Avilla Castanon L, Velazquez Armenta Y, Sienna Monge JJ. Allergen sensitization and asthma in children from 1 to 3 years of age. *Rev Alerg Mex*. 2009;49(6):171-5.
19. Harmanci K, Bakirtas A, Turktas I. Sensitization to Aeroallergens in Preschool Children with Respiratory Problems in Ankara, Turkey. *Turkish Respiratory Journal*. 2006;7(1):10-4.
20. Silvestri M, Rossi GA, Gozzani S, et al. Age-dependant tendency to become sensitized to other classes of aeroallergens in atopic asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83:335-40.
21. Burr ML, Merret TG, Dunstan FDJ, Maguire MJ. The development of allergy in high-risk children. *Clin Exp Allergy*: 1997;27(11):1247-53.

## ENGLISH

### SIGNIFICANCE OF PRICK TEST IN ASTHMA DIAGNOSIS

Čukalović M.<sup>1</sup>, Odalović D.<sup>1</sup>, Milovanović J.<sup>1</sup>, Odalović A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Children's clinic, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

<sup>2</sup> Institute for Microbiology, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

**SUMMARY**

Asthma presents large health issue around world. In last few decades, rise of asthma prevalence and incidence was observed in pediatric age. It is chronic inflammatory disease which is clinically characterized by recurrent respiratory symptoms, dyspnea, chest contraction and coughing. Symptoms are often accompanied with reversible restriction of air flow through respiratory system. In routine clinical practice, diagnostics of asthma in childhood is based on anamnesis, physical exam, bronchodilators response, allergological tests and exam of lungs functions. Allergological tests are primary diagnostic method in allergology. In clinical diagnostics, prick test (PT) is most common, due to his sensitivity, specificity, reproducibility and good correlation with IgE levels and bronchial responsiveness. Aim of undertaken research is determination of positive allergological tests frequency in children with asthma, considering that allergological test are one of criterion for asthma diagnose. Twenty-five children from control group and seventy-five children with asthma were examined. Group distribution has been done according to severity of asthma, forming three groups: children with easy, severe and very severe asthma. Positive skin tests were observed in 44% of children in control group, 84% children with easy asthma case, 88% children with severe asthma and all children with very severe asthma diagnose. Positive probes on *Dermatophagoides* are most common: 92,0% in group of children with very severe asthma, 75,0% children with severe asthma and 63,3% children with easy asthma, while positive tests on other allergens were presented in smaller percentage.

**Keywords:** asthma, prick test, children

---





# FIZIČKA NEAKTIVNOST, KAO FAKTOR RIZIKA ZA NASTANAK DIJABETES MELLITUSA TIP 2

## AUTORI

Pajović S.<sup>1</sup>, Stolić R.<sup>1</sup>, Lazić S.<sup>1</sup>, Smilić Lj.<sup>1</sup>, Stanić M.<sup>2</sup>, Stamenković D.<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Zdravstveni Centar Kosovska Mitrovica - Kosovska Mitrovica, Srbija

<sup>3</sup> Opšta bolnica Pančevo, Srbija

## SAŽETAK

Oštećena tolerancija glukoze, pojam poznat kao predijabetes, predstavlja stepenicu ispred razvoja dijabetes mellitusa tip 2 i može se javiti i deceniju pre manifestnog oblika dijabetesa i sve je češći u mlađoj populaciji. Cilj rada bio je da utvrdi uticaj fizičke neaktivnosti na pojavu predijabetesa i dijabetes mellitusa tip 2. Obrađeno je 80 bolesnika u endokrinološkoj ambulanti Interne klinike KBC Priština-Gračanica, u Lapljem Selu. Ispitanici su anketirani uputnikom iz vodiča Nacionalnog programa za prevenciju dijabetesa tip 2 Republike Srbije. Svim ispitanicima su odrađene polne, demografske i antropometrijske karakteristike kao istepen intolerancije glukoze. Od 80 pacijenata, 33 (41,25%) su muškog pola, a 47 (58,75%) su ženskog pola. Nema statističke značajnosti  $H^2$  testa raspodele ispitanika prema familijarnoj anamnezi ( $=0,007$ ,  $p>0,05$ ). Fizička neaktivnost je registrovana u 16 ispitanika (20%), a ostalih 64 ispitanika je fizički aktivno. Normalna glikemija natašte u fizički neaktivnih ispitanika je bila u 56,25% (9), a glikemiju veću od 7 mmol/l je imalo 18,75% ispitanika. Pozitivan OGTT nalaz kod fizički aktivnih je registrovan u samo 5 ispitanika (11,36%). Ispitanici sa rizikom za nastanak dijabetesa tip 2 (skor 12 i više) u 60% su bili fizički neaktivni. Umerena fizička aktivnost uz korekciju telesne mase, može znatno da „odloži“ nastanak dijabetes mellitus-a tip 2.

**Gljučne reči:** fizička aktivnost, glikemija, diabetes mellitus tip 2.

## UVOD

Prema podacima Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO), od diabetes mellitus-a je obolelo 160 miliona ljudi. Pretpostavlja se da će do 2030 god. broj obolelih biti preko 300 miliona [1,2]. Zato se spravom kaže da je dijabetes mellitus pandemija 21. veka [3].

Oštećena tolerancija glikoze ili tzv. predijabetes, prethodi nastanku manifestnog oblika dijabetesa i to do 10 godina pre. Alarmantna je konstatacija da se zbog sedentarnog načina života i neadekvatne ishrane, poremećaj metabolizma glikoze sve više javlja u mlađoj populaciji (deca, adolescenti) [4,5]. Predijabetes je metaboličko stanje sa insulinskom rezistencijom i primarnom ili sekundarnom disfunkcijom beta ćelija [6,7,8,9]. Može se manifestovati kao poremećaj glikemije natašte (impaired fasting glucosae-IFG) ili kao poremećena tolerancija glukoze (impaired glucosae tolerance-IGT).

Epidemiološke studije navode da prevalencija IGT raste sa starenjem populacije, a IFG se češće javlja u mlađoj populaciji [10,11,12]. Prema istim studijama više od polovine pacijenata sa IFG ima i IGT! Ove studije takođe i naglašavaju da trećina pacijenata sa IGT, tokom 10 godina razvije manifestni oblik dijabetes mellitusa tip 2, trećina pacijenata postigne normalizaciju glikoregulacije, a kod preostale trećine pacijenata poremećaj glikoregulacije ostane na nivou IGT.

Tačan patofiziološki mehanizam predijabetesa je i dalje nepoznat. On se javlja u oko 40% osoba starosne dobi od 40-74 god. [12], čime ujedno ove osobe imaju visok rizik za nastanak dijabetesa i/ ili kardiovaskularnih bolesti [13,14,15]. Ovo jasno pokazuju UKPDS studija [16] i DECODE studija, koja ističu da je IGT (smanjena glikozna tolerancija) snažan faktor mortaliteta od KVB [13].

## CILJ RADA

Cilj ovog rada bio je da utvrdi uticaj fizičke (ne)aktivnosti na razvoj predijabetesa i dijabetes mellitusa tip 2.

## MATERIJAL I METODE

Istraživanje je organizovano kao nerandomizovana tromesečna studija sprovedena u endokrinološkoj ambulanti Interne klinike KBC Priština-Gračanica, u Lapljem Selu. Obrađeno je 80 pacijenata prosečne životne dobi  $53,8 \pm 7,85$ . Među njima je bilo 47 žena (58,7%) i 33 muškaraca (41,3%). Isključujući faktori su pacijenti sa manifestnim dijabetes mellitusom.

Svi ispitanici su obrađeni upitnikom koji je preuzet iz vodiča Nacionalnog programa za prevenciju dijabetesa tip 2 (prilog br.1). Svim ispitanicima su odrađena antropometrijska merenja: telesna težina, telesna visina, na osnovu čega je izračunavan indeks telesne mase (ITM): količnik telesne težine (kg) i kvadrata telesne visine (m<sup>2</sup>).

Ispitanicima je uzimana glikemija natašte, glikemija je merena u serumu enzimskom metodom, nakon 12h gladovanja preko noći (referentne vrednosti: 3,9-6,1 mmol/l). Evaluacija stanja tolerancije glukoze- glikoregulacija je rađena prema preporukama Nacionalnog vodiča o šećernoj bolesti [4,5], na osnovu izmerenih vrednosti glikemija u dva merenja glikemija natašte i to u dva neuzastopna dana. Ako su dobijene različite nekonkluzivne vrednosti glikemija, rađen je standardizovan test opterećenja glukozom (OGTT) sa 75 gr.glukoze. Vrednost glikemije u 2h testa je korišćena za procenu glikoregulacije po preporukama Nacionalnog vodiča o šećernoj bolesti Republike Srbije [5]:

- Vrednost glikemije veće od 11,1 mmol/l - diabetes mellitus;
- Vrednost glikemije veće od 7,8 mmol/l a manje od 11,1 mmol/l - IGT (smanjena glikozna tolerancija);
- Vrednost glikemije veće od 6,1 mmol/l a manje od 7,8 mmol/l - IFG (povišena glikemija natašte);
- Vrednost glikemije manja od 6,1 mmol/l - negativan test.

## REZULTATI

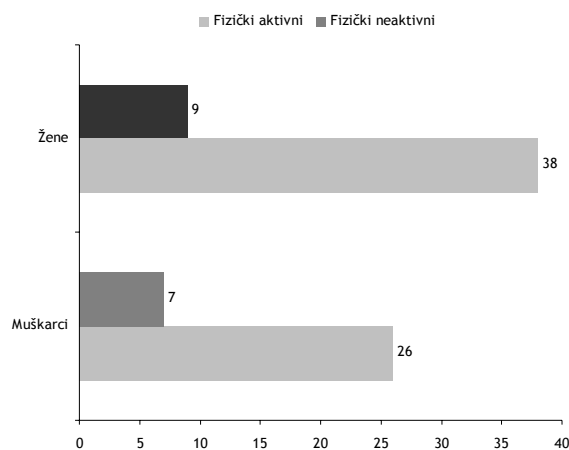
Od 80 obrađenih pacijenata, 33 (41,25%) su muškog pola, a 47 (58,75%) su pacijenti ženskog pola. U odnosu na godine starosti, ispitanici su bili starosne dobi od 45-

70 god., odnosno prosečna starost je bila 53,8 god. ±7,8 god. Osnovne karakteristike ispitanika prikazane su na tabeli 1.

Značajan faktor rizika za nastanak gojaznosti, dijabetes mellitusa i KVB (kardiovaskularnih bolesti) je svakako fizička neaktivnost.

Kod naših ispitanika fizički neaktivno je bilo 20% (16), a 80% ispitanika (64) je fizički aktivno. Pripadnice ženskog pola su bile fizički aktivnije od muškaraca- grafikon 1.

Grafikon 1. Fizička aktivnost ispitanika



Koncentracija glikemije natašte posle 12h gladovanja u fizički neaktivnih i fizički aktivnih pokazala je značajne razlike. 85% fizički aktivnih je imalo glikemiju manju od 6 mmol/l, dok je taj procenat u fizički neaktivnih bio 56,25%. Razlika je uočena i u vrednostima glikemija viših od normalnih, te je fizički aktivnih 5 ispi-

Tabela 1. Osnovne karakteristike ispitanika

Godine	Muškarci	Žene	Uk.broj	%	ITM
<45 god.	6	10	16	20%	32.2±4.22
45-55 god.	8	13	21	26.25%	33.2±3.9
55-64 god.	9	12	21	24.25%	29.5±4.1
>64 god.	10	12	22	27.5%	31.3±3.9
<b>Ukupno</b>	<b>33</b>	<b>47</b>	<b>80</b>	<b>100%</b>	

Tabela 2. Fizička aktivnost ispitanika i glikoregulacija

Fizička aktivnost	Glik. < 6mmol/l	Glik. 6.1-7mmol/l	Glik. > 7mmol/l
Fizički aktivni	55 (85.9%)	5 (7.85)	4 (6.25%)
Fizički neaktivni	9 (56.25%)	4 (25%)	3 (18.75%)
<b>Ukupno</b>	<b>64</b>	<b>9</b>	<b>7</b>

Tabela 3. Fizička aktivnost i glikoregulacija u toku OGTT-a

Fizička aktivnost	OGTT		
	Glik. <7.8mmol/l	Glik. 7.8-11,1mmol/l	Glik. > 7.8 mmol/l
Fizički aktivni	40 (62.5%)	19 (29.68%)	5 (7.82%)
Fizički neaktivni	4 (25%)	2 (12.5%)	10 (62.5%)
<b>Ukupno</b>	<b>44</b>	<b>21</b>	<b>15</b>

Tabela 4. Ispitanici prema stepenu rizika za razvoj dijabetesa tip 2

Stepen rizika	Broj ispitanika	%
Nizak	20	25%
Lako povišen	34	42.5%
Umeren	11	13.75%
Visok	12	15%
Vrlo visok	3	3.75%
<b>Ukupno</b>	<b>80</b>	<b>100%</b>

tanika (7,85%) imalo glikemiju 6,1-7mmol/l, a preko 7 mmol/l, 4 ispitanika (6,25%), dok je kod fizički neaktivnih 25% ispitanika imalo glikemiju 6,1-7 mmol/l, a preko 7 mmol/l je bila u 18,75% ispitanika (3)- tabela 2.

Vrednosti OGTT-a u 120.min., pokazivale su pozitivnost u 62,5% ispitanika bez fizičke aktivnosti, dok je kod fizički aktivnih test bio pozitivan u 5 ispitanika (7.82%)-tabela 3.

Popunjavanjem upitnika iz Nacionalnog vodiča za prevenciju dijabetesa tip2, dobijao se skor na osnovu koga se procenjivao rizik za nastanak dijabetesa tip 2 (upitnik u prilogu).

Vrlo visok stepen rizika (zbir preko 20) je bio prisutan u 3.75% ispitanika, a lako povišen (zbir 7-11) u 34 ispitanika (42.5%) - tabela 4.

Fizički neaktivni ispitanici su bili zastupljeni u grupi sa umerenim stepenom rizika (5 ispitanika), visokim stepenom rizika (2 ispitanika), i vrlo visokim stepenom rizika (1 ispitanik) za nastanak dijabetesa tip 2.

## DISKUSIJA

Brojne studije (epidemiološke i kliničke) [10,12,14], među kojima prednjači DECODE studija [10], ukazuju da dijabetes mellitus tip 2, gojaznost i hipertenzija su udruženi, što jako povećava rizik nastanka kardiovaskularnih bolesti [15,16]. Kako je dijabetes mellitus, naročito tip 2 dijabetesa, rasprostranjeno oboljenje sa karakteristikama masovne socijalne bolesti [1,2], veoma je važno dijagnostikovati stanje predijabetesa, kako bi se adekvatnom terapijom i/ili promenom načina života, moglo usporiti ili odložiti klinički manifestan dijabetes mellitus.

Procenjuje se da oko 40% osoba starosne dobi 40-74 god. ima neki oblik predijabetesa [4]. I naši ispitanici sa skorom većim od 12, bili u ovom životnom razdoblju.

Rezultati ranijih studija pokazuju da se za svakih 500 kcal aktivnosti, rizik za nastanak dijabetes mellitusa tip 2, smanjuje za 6% [14,17].

Savremeni način života, utiče na nastanak sedentarnog načina života, čime se i fizička aktivnost značajno smanjuje. Podaci SAD, pokazuju da 56% muškaraca i 61% žena nikada ili vrlo retko su fizički aktivni [13]. U našoj studiji su žene procentualno fizički bile neaktivnije. Fizička aktivnost poboljšava dejstvo insulina i svaka umerena fizička aktivnost smanjuje koncentraciju glukoze u krvi [6,7,8].

Osobe sa svakodnevnom fizičkom aktivnošću u 85,9% su imale normalnu glikemiju, a 6,25% je imalo jutarnju glikemiju veću od 7 mmol/l. Zato je kod fizički neaktivnih, zbog smanjene potrošnje glikoze, 18,75% ispitanika imalo jutarnju glikemiju veću od 7 mmol/l. U prilog činjenici da fizička aktivnost poboljšava dejstvo insulina, a time i pravilan metabolizam glukoze [6,7,9], pozitivan OGTT je samo u 7,82% fizički aktivnih ispitanika, dok kod fizički neaktivnih pozitivan OGTT je nađen u 62,5% ispitanika!!

Upitnikom Nacionalnog Vodiča je utvrđeno da su u grupi sa umerenim, visokim i vrlo visokim stepenom rizika za nastanak dijabetes mellitusa tip 2, bili ispitanici uglavnom fizički neaktivni. Možemo zaključiti da je upitnik veoma dobro izdvojio osobe sa rizikom da dobiju dijabetes [5,20].

Pokazalo se da trećina obrađenih ispitanika u ovoj studiji (32,4%) ima značajni stepen rizika za nastanak dijabetesa tip 2, što znači da će svaki 6, odnosno 3. ispitanik u kratkom periodu imati manifestni dijabetes mellitus. Ovi podaci su zaista zabrinjavajući i treba još više da utiču na savest stanovništva i lekara da se intenzivnije misli i radi na prevenciju dijabetesa tip 2.

Pored pravilnog higijensko-dijetetskog režima ishrane, i redovna fizička aktivnost treba da bude sastavni deo prevencije ali i lečenja obolelih od šećerne bolesti [18,19,21].

## LITERATURA

1. The prevention of diabetes and its complications. Announcement of new WHO technical report on the prevention of diabetes and its complications. Geneva WHO 2006.
2. Pasa P. Diabetes trends in Europe. Diabetes Metab Res Rev 2002; 18(Suppl 3):53-8.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalencije of diabetes: estimates for the year 2000 and projection for 2030. Diabetes Care 2004; 27: 1047-1053.
4. Diabetes mellitus: Nacionalni vodič kliničke prakse. Radna grupa za dijabetes: Nebojša M. Lalić i autori 2002, Beograd.
5. Prevencija tipa 2 dijabetesa: Nacionalni vodič kliničke prakse. republička komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi, Beograd,
6. International Diabetes Federation IGT-IFG Consensus Statement. Report of an Expert Consensus Workshop. Diabetic Medicine, 2002; 19, 708-720.
7. Lillioja S., Molt D.M., Spraul M. et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus: prospective studies in Pima Indians. New England Journal of Medicine, 1993; 329: 1988-1992.
8. Olefsky J.M., Kolterman O.G. Mechanism of insulin resistance in obesity and non-insulin dependent (Type II) diabetes. Am. J. Med., 1981; 70:151-54.
9. Lazarević S. Karakteristike gojaznosti u osoba sa normalnom i poremećenom glikoregulacijom. Magistarski rad, Medicinski Fakultet u Prištini, 1996.
10. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalencije of diabetes: estimates for the year 2000 and projection for 2030. Diabetes Care 2004; 27: 1047-1053.

11. Studija opterećenja bolešću i povredama u Srbiji, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2003.
12. Centres for disease control and prevention. National diabetes fact sheet: general information estimates on diabetes in United States, 2003.
13. The DECODE Study Group: Glucosae tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* . 2001, 161:397-405.
14. Look AHEAD Research Group, Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with Type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 30(6), 1374-1383 (2007).
15. McLaughlin T., Abbasi F., Kim HS, Lamendola C., Schaaf P., Reaven G. Relationship between insulin resistance, weight loss, and coronary heart disease risk in healthy obese women. *Metabolism* 2001; 50(7):795-800.
16. Adler AL, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405-12.
17. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV : Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20:537-544, 1997.
18. Micić D: Gojaznost, Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, Radna grupa za izradu vodiča, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2004.
19. Tuomilehto J, et al.: Programme for the Prevention of Type 2 Diabetes in Finland 2003-2010, <http://www.diabetes.fi/english/prevention/programme/index.html>.
20. Lindstrom J, Tuomilehto J: The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003; 26:725-31.
21. American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 34(Suppl. 1), S4-10 (2011).

## ENGLISH

### PHYSICAL INACTIVITY, AS THE RISK FACTOR FOR OCCURRENCE TYPE 2 DIABETES

Pajović S.<sup>1</sup>, Stolić R.<sup>1</sup>, Lazić S.<sup>1</sup>, Smilić Lj.<sup>1</sup>, Stanić M.<sup>2</sup>, Stamenković D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Internal Medicine, Faculty of Medicine, Pristina - Kos. Mitrovica, Serbia

<sup>2</sup> Health Center Kosovska Mitrovica - Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>3</sup> General Hospital Pancevo, Serbia

#### SUMMARY

Damaged glucose tolerance, prediabetes is a step ahead of the development and the development of diabetes type 2 can occur up to 10 years before overt forms of diabetes, and it's more common in the younger population. Finish line is to point to physical activity as an important risk factor for pre-diabetes and type 2 diabetes. Trated 80 patients in the endocrine clinic, Clinical Hospital Centre in Gračanica-in Lapje vilage. Respondents processed curriculum guide from the National Programme for the Prevention of type 2 diabetes, the Republic of Serbia. Respondents were performed anthropometric measurements: body weight, height, BMI. They are also used for laboratory test-glucose, OGTT. All data were analyzed statistically relevant tests. Of 80 patients, 33 (41.25%) were male and 47 (58.75%) were females. No statistical significance Hi<sup>2</sup> test the distribution of respondents by familial history (= 0.007, p> 0.05). Physical inactivity is registered in 16 patients (20%), while the other 64 patients are physically active. Normal fasting glucose in physically inactive respondents was 56.25% (9), and glucose greater than 7 mmol / l had 18.75% of the respondents. Positive OGTT findings in physically inactive subjects was confirmed in 62.5%, a positive OGTT findings in physically active is registered in only 5 patients (11.36%). Those with risk of type 2 diabetes (score 12 or more) of 60% were physically inactive. Moderate physical activity can significantly "postpone" development of diabetes mellitus type 2, especially correcting weight.

**Keywords:** Physical inactivity, diabetes mellitus type 2.

# UČESTALOST KORIŠĆENJA I STAVOVI O KONZUMIRANJU ALKOHOLA U STUDENTSKOJ POPULACIJI

## AUTORI

Milošević J.<sup>1</sup>, Mirković M.<sup>1</sup>, Đurić S.<sup>1</sup>, Milošević N.<sup>2</sup>, Ilić D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra za preventivnu medicinu, Medicinski fakultet Priština sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

<sup>2</sup> Katedra za neurologiju i psihijatriju, Medicinski fakultet Priština sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

## SAŽETAK

U našoj kulturi, upotreba alkohola se uglavnom toleriše. Pri tom, alkohol je lako dostupan, pa čak i predstavlja jedan poseban model ponašanja. Mladi čine rizičnu populaciju za zloupotrebu alkohola pri čemu većina njih počinje da eksperimentiše sa alkoholom u ranoj adolescenciji i rano stvara naviku pijenja. Utvrditi učestalost korišćenja alkohola i stavove prema konzumiranju alkoholnih pića među studentima Medicinskog i Ekonomskog fakulteta u Kosovskoj Mitrovici i povezanost sa njihovim demografskim i socijalno-ekonomskim karakteristikama. Istraživanje je urađeno kao studija preseka na reprezentativnom uzorku studenata Medicinskog i Ekonomskog fakulteta u Kosovskoj Mitrovici, u periodu od 26. do 30. novembra 2013. godine. Kao instrument istraživanja poslužio je Upitnik o ponašanju i zdravlju. Od statističkih metoda korišćeni su hi-kvadrat i Mann-Whitney-ijev test, sa nivoom značajnosti od 0,05. U nedelji koja je prethodila istraživanju alkohol je probao značajno veći deo studenata Ekonomskog fakulteta (55,2%) u odnosu na studente Medicinskog fakulteta (29,9%). Češće su alkoholna pića pili muškarci, stariji studenti i studenti viših godina studija. Najveći deo studenata se izjasnio da je alkohol prvi put probalo u kući uz prisustvo roditelja (37,6%), da je korišćenje alkohola socijalno prihvatljivo u sredinama u kojoj žive (76,1%) i među kolegama (81,6%), i da im ne bi bilo neprijatno kada bi u društvu kolega naručili piće koje nije alkoholno (87%). Skoro svaki treći student medicine i svaki drugi student ekonomije u Kosovskoj Mitrovici je probao alkohol u prethodnoj nedelji, dok većina ocenjuje da je korišćenje alkohola socijalno prihvatljivo u sredinama u kojoj žive i studiraju.

**Ključne reči:** korišćenje alkohola, studenti, stavovi, socijalna prihvatljivost.

## UVOD

Reč alkohol (al-gohlu) je arapskog porekla i pripisuje joj se više značenja: „savršeno prečišćena supstanca“, „vrlo fin“ ili „onaj koji pali, žari“. Danas se pod terminom alkohol podrazumevaju brojni napici u kojima je dominantna supstanca etil-alkohol [1]. Konzumiranje alkohola je počelo najmanje pre 7000 godina, ali je tek u 19. veku Magnus Huss napravio koncept alkoholizma kao bolesti, kada je prvi put jedno bolesno stanje nazvao alkoholizmus. Svetska zdravstvena organizacija alkoholizam definiše kao bolest od 1951. godine i prema ovoj definiciji „Alkoholičarem se smatra osoba koja ekscesivno pije i čija je zavisnost od alkohola tolika, da pokazuje vidljive duševne poremećaje ili takve pojave koje ukazuju na oštećenja fizičkog i psihičkog zdravlja; poremećaje odnosa s drugim ljudima i pogoršanje njenog socijalnog i ekonomskog stanja ili pokazuje samo znakove takvog razvoja“ [2].

Konzumiranje alkohola među mladima (osobe uzrasta 16-24 god.) danas predstavlja ozbiljan društveni problem sa kojim se susreću svi regioni sveta, a posebno zemlje u tranziciji [3,4] Naročito zabrinjava podatak da se broj mladih zavisnika povećava iz godine u godinu.

Tako podaci iz američkih studija ukazuju da u toj zemlji alkohol pije oko 10 miliona osoba mlađih od 21 godine, dok 1,7 miliona mladih alcohol pije svakodnevno. Najveće stope zavisnosti od alkohola su u populaciji mladih između 18 i 24 godine starosti, gde je 1 od 5 osoba dijagnostikovana. O veličini problema posredno svedoči i visina materijalnih sredstava koja su namenjena osobama u riziku. Naime, u Sjedinjenim Američkim Državama se u toku samo jedne godine na reparaciju ličnih i socijalnih posledica upotrebe alkohola izdvaja čak 250 milijardi dolara [5]. Podaci o upotrebi psihoaktivnih supstanci među mladima prikupljaju se i na evropskom nivou u okviru ESPAD projekta (The European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs). ESPAD je rađen u nekoliko navrata (1995., 1997., 2003.) u sedam evropskih zemalja, a danas je ovim projektom obuhvaćeno 35 evropskih zemalja [4], uključujući i Republiku Srbiju od 2008. godine.

U istraživanju problema upotrebe alkohola među mladima, posebna pažnja posvećuje se studentskoj populaciji. Jedan broj studija ukazuju da mladi koji studiraju više koriste alkohol od mladih koji ne studiraju i upotrebu alkohola vezuju za smanjenje napetosti, socijalnog straha, zbog visokih želja za postignućem, a nerealizovanih očekivanja. Zapažen je i fenomen početka

započinjanja ili intenziviranja upotrebe alkohola po dolasku na fakultet, zašta se najčešće pominju sledeći razlozi: odvojenost od roditeljskog doma i znatno niži stepen kontrole u studentskom domu, veća dostupnost alkohola u studentskom domu, pijenje alkohola je društveno prihvaćeno ponašanje i podržano od strane vršnjaka, oslobađanje od tradicionalnih obrazaca ponašanja u porodici i odgovornosti, te mogućnost upuštanja u rizične obrasce ponašanja [5,6]. Pojedini istraživači zapažaju da studenti piju više za vreme praznika i školskih raspusta, a manje u toku ispitnog roka i početkom nedelje [7,8].

U izveštaju Nacionalne komisije za kontrolu zloupotrebe droga u SAD (National Household Survey of Drug Abuse) podaci govori da redovni studenti češće zloupotrebljavaju i ekscesivno upotrebljavaju alkohol u odnosu na svoje vršnjake, a takođe su i češće zavisnici od alkohola. Zapaža se takođe da što se ranije počne sa upotrebom alkohola, ranije se razvija i zavisnost, a skoro su izvesni i tzv. negativni životni ishodi [9]. U jednom istraživanju studenata, svi ispitanici su konzumirali alkohol i imali bar jednu medicinsku intervenciju zbog tegoba uzrokovanih prekomernim opijanjem [10]. Međutim, raduju zapaženja redokovanja ili potpunog prekida pijenja nekoliko godina po završetku studija, što važi za jedan broj mladih odraslih oba roda [11]. Smatra se da je promena načina pijenja uzrokovana preuzimanjem uloga odraslih, porasta odgovornosti i nezavisnosti. Promena obrazaca pijenja je podstaknuta nalaženjem posla, građenjem uspešne karijere, postavljanjem i realizovanjem različitih životnih ciljeva i osmišljavanjem života. U protektivne faktore za mlade ubrajaju se pored akademskog ili profesionalnog uspeha, bavljenje sportom, zaposlenost, građanska i religiozna aktivnost, hobi, brak, roditeljstvo. Posebno se navodi da je školski uspeh i uspeh na studijama u obrnutoj srazmeri sa pijenjem alkohola [12].

## CILJ RADA

Cilj rada je da se utvrde učestalost korišćenja alkohola i stavovi prema konzumiranju alkoholnih pića među studentima Medicinskog i Ekonomskog fakulteta Univerziteta u Prištini - Kosovskoj Mitrovici, kao i povezanost sa njihovim demografskim i socijalno-ekonomskim karakteristikama.

## MATERIJAL I METODE

Istraživanje je urađeno kao studija preseka na reprezentativnom uzorku studenata Medicinskog i Ekonomskog fakulteta Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, u periodu od 26. do 30. novembra 2013. godine. Studijom su obuhvaćeni svi studenti koji su u navedenom periodu pohađali praktičnu nastavu, a pristali su da učestvuju u istraživanju. Kao instrument istraživanja korišćen je Upitnik o ponašanju i navikama povezanim sa zdravljem. Ovim upitnikom obuhvaćena su pitanja o konzumaciji alkoholnih pića u nedelji koja je prethodila studiji, o količini, odnosno broju popijenih alkoholnih pića u tom periodu, zatim pitanja o mestu, odnosno okolnostima u kojima je došlo do prvog konzumiranja nekog alkoholnog pića, i na kraju pitanja o stavovima u vezi socijalne prihvatljivosti konzumiranja alkoholnih pića u sredini u kojoj ispitanici žive i društvu prijatelja/kolega. Na osnovu podataka

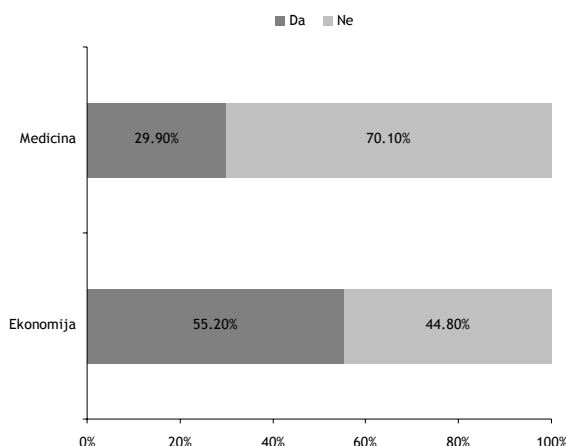
prikupljenih sprovedenim upitnikom formirana je baza podataka u programu Excel. Za statističku obradu korišćeni su programi SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences) i MedCalc. Od deskriptivnih statističkih mera korišćena je aritmetička sredina sa 95%-tnim intervalom poverenja, standardna devijacija, minimalna i maksimalna vrednost. Od metoda analitičke statistike korišćeni su hi-kvadrat i Mann-Whitney test, a za nivo značajnosti uzeta je vrednost od 0,05.

## REZULTATI

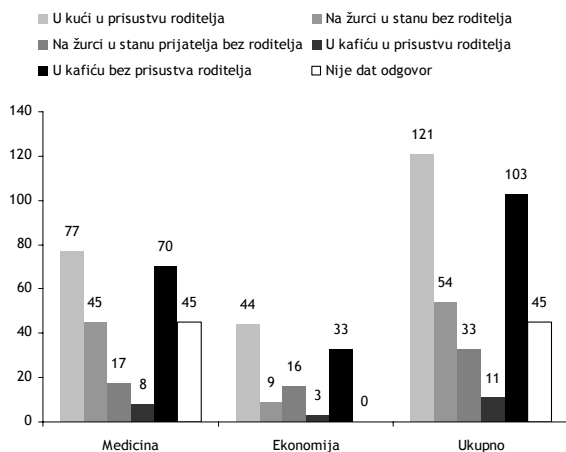
Istraživanjem je obuhvaćeno ukupno 367 studenata. Od ukupnog broja studenata uključenih u naše istraživanje sa Medicinskog fakulteta bilo je 262 (71,39%), a sa Ekonomskog fakulteta 105 (28,61%). Među ispitanicima u ovoj studiji bilo je 217 (59,13%) ženskog i 150 (40,87%) muškog pola, prosečnih godina života 21,09.

U nedelji koja je prethodila istraživanju, značajno veći procenat studenata Ekonomskog fakulteta konzumirao alkoholna pića ( $\chi^2=20,611$ ;  $df=1$ ; 0,000). Više od polovine studenata Ekonomskog fakulteta je u ispitivanoj periodu konzumiralo alkoholna pića, dok je u populaciji studenata Medicinskog fakulteta to bio slučaj u manje od trećine ispitanika (Grafikon 1.).

Grafikon 1. Distribucija ispitanika prema konzumiranju alkoholnih pića i fakultetima



Grafikon 2. Distribucija ispitanika prema konzumiranju alkoholnih pića



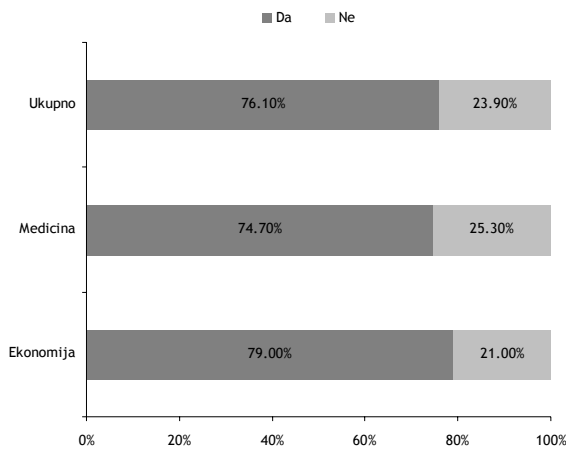
Muškarci su pili značajno češće nego studenti ženskog pola. Takođe, stariji studenti, studenti viših godina studiranja i studenti sa manjim prosečnom ocenom su statistički značajno češće konzumirali alkoholna pića, a isto se odnosi i na studente koji pored studiranja rade još neki posao (Tabela 1.).

U odnosu na prosečan broj popijenih jedinica alkoholnih pića studenti Ekonomskog i Medicinskog fakulteta se nisu statistički značajno razlikovali ( $\chi^2=37,652$ ;  $df=28$ ;  $p=0,105$ ) (Tabela 2.).

Većina studenata i Medicinskog i Ekonomskog fakulteta je prvi put alkohol probala u uz prisustvo roditelja i to statistički značajno češće u odnosu na druge okolnosti prikazane na grafikonu 2 ( $\chi^2=10,964$ ;  $df=4$ ;  $p=0,027$ ).

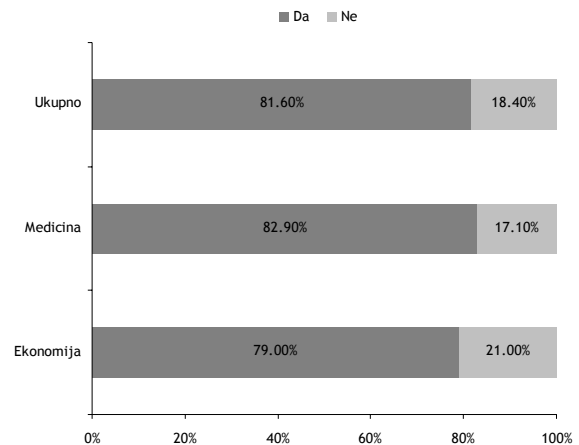
Većina studenata navodi da je konzumiranje alkohola u sredini u kojoj žive socijalno prihvatljivo, s tim da nije nađena statistički značajna razlika između studenata Ekonomskog i Medicinskog fakulteta ( $\chi^2=0,751$ ;  $df=1$ ;  $p=0,386$ ) (Grafikon 3.).

Grafikon 3. Distribucija odgovora o socijalnoj prihvatljivosti alkohola u sredini u kojoj ispitivani studenti žive



Većina studenata oba fakulteta navodi da je konzumiranje alkohola socijalno prihvatljivo u društvu prijatelja/kolega, odnosno u sredini u kojoj studiraju (Grafikon 4.). Nije nađena statistički značajna razlika između studenata Ekonomskog i Medicinskog fakulteta u odnosu na distribuciju odgovora o socijalnoj prihvatljivosti alkohola u društvu kolega/prijatelja ( $\chi^2=0,688$ ;  $df=1$ ;  $p=0,407$ ).

Grafikon 4. Distribucija odgovora o socijalnoj prihvatljivosti alkohola u društvu prijatelja



Većina studenata oba fakulteta nema osećaj neprijatnosti pri konzumiranju bezalkoholnog pića, pri čemu se zapaža da je u populaciji studenata Ekonomskog fakulteta značajno više onih kod kojih taj osećaj ipak postoji ( $\chi^2=6,648$ ;  $df=1$ ;  $p=0,010$ ) (Grafikon 5.).

Grafikon 5. Distribucija odgovora o osećanju neprijatnosti pri konzumiranju bezalkoholnog pića

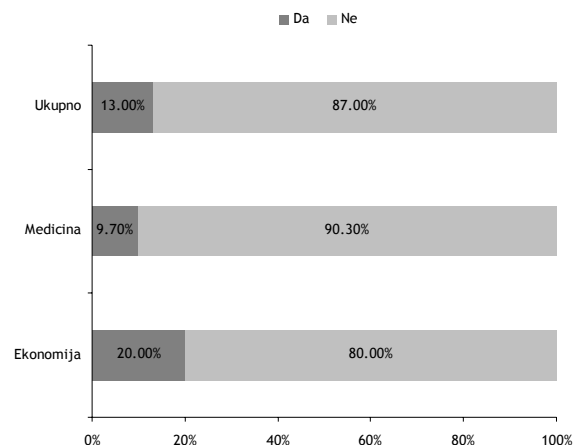


Tabela 1. Populacije studenata sa češćim konzumiranjem alkoholnih pića

Populacije studenata	Primenjene statistike analize i nivo značajnosti
Muški pol	$\chi^2=42,116$ ; $p=0,000$
Stariji studenti	Mann-Whitney; $p=0,007$
Studenti viših godina studiranja	Mann-Whitney; $p=0,048$
Studenti sa manjim prosečnom ocenom	$\chi^2=9,985$ ; $p=0,019$
Studenti koji rade	$\chi^2=9,588$ ; $df=1$ ; $p=0,002$

Tabela 2. Prosečan broj popijenih jedinica alkoholnih pića

Fakultet	Aritmetička sredina	Inretval poverenja		Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
		Gornji	Donji			
Ekonomski	10,4	8,51	12,21	8,23	0	35
Medicinski	9,6	7,31	11,84	8,54	2	40
Ukupno	10	8,62	11,45	8,39	0	40

## DISKUSIJA

Naše istraživanje je sprovedeno na području Kosovske Mitrovice u novemru 2013. godine na uzorku od 367 studenata Univerziteta u Prištini - Kosovskoj Mitrovici. Metodom slučajnog izbora bila su izabrana dva fakulteta, Medicinski i Ekonomski fakultet na kojima je ispitivano 262 i 105 studenata. Muških ispitanika je bilo u manjem broju, tj. 150 (40,87%), a ženskih 217 (59,13%), a prosečno su imali 21,09 godina.

Nalazi brojnih studija pokazuju da studenti u većoj meri upotrebljavaju alkohol u poređenju sa vršnjacima koji ne studiraju. Više je hipoteza kojima se pokušava objasniti ova pojava uvažavaju koncept integrativnog modela i multifikatorijalnu uslovljenost iste. Sudeći po ovom modelu, studenti češće upotrebljavaju alkohol u odnosu na one koji ne studiraju zbog veće izloženosti stresu (na fakultetu), visokih ličnih ambicija, a manjeg postignuća, visokih očekivanja i pritiska roditelja, doživljava slabe perspektivnosti posebno u odnosu na nalaženje posla u tranzicionom društvu [12]. Ovome se moraju dodati posebni razlozi, kao što su osećaj realne opasnosti od ugrožavanja bezbednosti, političke i ekonomske neizvesnosti i nesigurnosti, prisutni u dužem periodu na području gde je sprovedeno naše istraživanje.

U našoj studiji, u nedelji koja je prethodila ispitivanju više od polovine studenata Ekonomskog fakulteta i trećina studenata Medicinskog fakulteta je konzumirala alkohol. U istraživanju u populaciji studenata iz sedam evropskih zemalja, na osnovu analize upitnika, došlo se do saznanja da je najveći broj studenata koji ne konzumiraju uopšte ili samo ponekad među onima koji žive u Turskoj (73% muškaraca i 88% devojaka), dok su ove proporcije najviše među Dancima (8% muškaraca i 15% devojaka) [13]. Naši rezultati su interesanti i zbog toga što je među studentima koji nisu konzumirali alkohol bilo značajno više sa Medicinskog fakulteta. Možemo pretpostaviti da bi objašnjenje ovakvog odnosa moglo biti bolje poznavanje štetnosti alkohola po zdravlje na osnovu edukacije iz redovne nastave. Ovo govori da postoji potreba sprovođenja edukacija iz bolesti zavisnosti na svim fakultetima. O opravdanosti ovakvog stava svedoči i nalaz iz jedne domaće studije da bi, iako su dovoljno upoznati sa različitim aspektima alkoholizma (73% ispitanika), čak 83% studenata rado dolazili na edukaciju iz bolesti zavisnosti, organizovanu na fakultetu [14].

U našoj studiji, muškarci su pili značajno češće nego studenti ženskog pola. Zapažanja i drugih autora su da među mladima muškarci češće pije od devojaka, mada ima studija u kojima je broj muškaraca i devojaka koji su konzumirali alkohol podjednak [3]. I u jednom obimnom domaćem istraživanju sprovedenom na 3430 studenata prve i treće godine studija sa svih fakulteta u Beogradu od svih anketiranih studenata 94,03% je probalo neko alkoholno piće i to u podjednakim procentima oba pola, s tim da su studenti muškog pola to učinili prosečno ranije (sa 13,7 godina), u odnosu na studentkinje (sa 15,4 godina) [15]. Osim polne, u našoj studiji utvrđena je značajna razlika i u odnosu na druge karakteristike anketiranih. Tako, stariji studenti i studenti viših godina studiranja su češće konzumirali alkohol. Može se pretpostaviti da su duži boravak u studentskom domu i kontakti sa većim brojem vršnjaka, imali značajnu ulogu u ovakvoj raspodeli. Sem toga, studenti koji pored studiranja obavljaju neki posao, a pretpostavlja se da su

za isti plaćeni, takođe su češće uzimali alkohol. Verujemo da je bolji materijalni položaj, odnosno mogućnost kupovine alkoholnog pića povezana sa ovim nalazima.

Iako je u našoj studiji utvrđena razlika u učestalosti konzumiranja alkoholnih pića između studenata dva fakulteta, u odnosu na prosečan broj popijenih jedinica alkoholnih pića studenti Ekonomskog i Medicinskog fakulteta se nisu statistički značajno razlikovali, a posebno je zabrinjavajuće sto među studentima oba fakulteta bilo i onih koji su konzumirali i 35, odnosno 40 jedinica alkoholnih pića. Novije studije ukazuju da okolnosti i razlozi u kojima se konzumiraju alkoholna pića mogu imati veliki uticaj na količinu konzumiranja i efekat istog na ponašanje. Tako je u jednoj američkoj, nedavno objavljenoj studiji, zabeleženo da su studenti konzumirali velike količine alkoholnih pića u nedelji svog 21 rođendana i to oni koji nisu preterano pili pre toga. Osim toga, nađena je povezanost konzumiranja velikih količina alkoholnih pića i rizičnog ponašanja i negativnih posledica, kao što su mamurluk, povraćanje ili nesećanje dela prethodne večeri [16].

Većina studenata iz naše studije prvi put je alkohol probala u kući uz prisustvo roditelja i navodi da je konzumiranje alkohola u sredini u kojoj žive socijalno prihvatljivo. Naši rezultati zabrinjavaju, posebno kada se zna kolika je uloga porodice u pojavi zloupotrebe alkohola. Naime, opijanje roditelja, kao i tolerantan (podržavajući) stav prema uzimanju alkohola, utiču na pijenje dece. U nekim ranijim nacionalnim i kliničkim studijama u Sjedinjenim Američkim Državama istraživači su došli do podataka o postojanju sličnosti u obrascima pijenja roditelja i dece [12]. U našoj kulturi naročito je izražen pozitivan stav prema upotrebi alkohola. Jedna domaća studija na obimnom uzorku od 3111 ispitanika uzrasta 17-35 godina je pokazala veću učestalost opijanja mladih u porodicama sa alkoholizmom roditelja [17]. Poznato je iz literature da su deca u kontaktu sa alkoholom u ranom uzrastu i prvo alkoholno piće većina njih popije u svojoj kući, a ponude im ga roditelji ili bliski srodnici [18]. Osim porodice, na upotrebu alkohola među mladima, značajnu ulogu ima i šire okruženje. U domaćoj literaturi pominju se podaci da su u našoj sredini retke familije bez alkoholičara i da 95% odraslog stanovništva povremeno pije. Alkoholna pića su dostupna svima. Pije se u svim prilikama. Pijenje predstavlja društveno prihvatljivo i normalno ponašanje. Takvom stavu sigurno doprinose brojne reklame kojima se kroz medije gotovo bez izuzetka alkohol predstavlja kao supstanca koja deluje izuzetno opuštajuće, dovodi do neverovatnih doživljaja i efekata [12]. Tako je i u našoj studiji većina studenata oba fakulteta navela da je konzumiranje alkohola socijalno prihvatljivo u društvu prijatelja/kolega. Možda je jedino utešna činjenica da je većina studenata oba fakulteta navela da nema osećaj neprijatnosti pri konzumiranju bezalkoholnog pića, mada je u populaciji studenata Ekonomskog fakulteta značajno više onih kod kojih taj osećaj ipak postoji.

## ZAKLJUČAK

U nedelji koja je prethodila istraživanju alkohol je probao značajno veći deo studenata Ekonomskog fakulteta u odnosu na studente Medicinskog fakulteta. Češće su alkoholna pića pili muškarci, stariji studenti, studenti viših godina studija, studenti sa nižom proseč-



nom ocenom i oni koji rade. Većina studenata i Medicinskog i Ekonomskog fakulteta je prvi put probala alkohol u kući uz prisustvo roditelja. Najveći deo studenata i jednog i drugog fakulteta je mišljenja da je korišćenje alkohola socijalno prihvatljivo u sredinama gde žive i studiraju, ali i da im ne bi bilo neprijatno kada bi u društvu prijatelja i kolega naručili bezalkoholno piće.

Istraživanja učestalosti korišćenja alkohola, kao i stavovi prema ovoj lošoj navici među studentskom popu-

lacijom su izuzetno značajna sa aspekta javnog zdravlja. Naime, dobijeni podaci predstavljaju polaznu osnovu za planiranje i sprovođenje zdravstveno promotivnih i zdravstveno vaspitnih akcija, koje sprovedene među ovim uzrastom imaju i veće šanse za bolje rezultate, s obzirom da se u ovom periodu započinje sa ovom lošom navikom ili je kratak vek zloupotrebe alkohola.

## LITERATURA

1. Krivokapić M., Nenadović M. (autor, izdavač, urednik). Alkoholizam i poremećaji izazvani alkoholizmom. Beograd: M. Nenadović, 2008.
2. Bukelić J, 2004 Socijalna psihijatrija. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva. Beograd, 2004.
3. Peleg-Oren, N., Saint-Jean, G., Cardenas, A. G., Tammara, H., Pierre, C.. Drinking Alcohol before Age 13 and Negative Outcomes in Late Adolescence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 33(11) (2009).
4. Bjorn, H., Guttomsson, U., Alistrom, S., Balakireva, O., Bjamason, T., Kokkevi, A., Kraus, L. The 2007 ESPAD Report. Stockholm: CAN, EMCDDA. 2009.
5. Johnson B., Ruiz, P., Galanter, M. (eds.). *Handbook of Clinical Alcoholism Treatment*. Baltimore: Lippincott Williams Wilkins. 2003.
6. Hird, S., Khuri, E., Dusenbury, L., Millman, R. Adolescents. In: J. Lowinson, P. Ruiz, R. Millman., J. Lengrod (eds.), *Substance Abuse, A Comprehensive Textbook*, Pennsylvania: Williams and Wilkins. 1997.
7. Greenbaum PE, Del Boca FK, Darkes J, Wang CP, Goldman MS. Variation in the drinking trajectories of freshmen college students. *J Consult Clin Psychol* 2005.
8. Del Boca FK, Darkes J, Greenbaum PE, Goldman MS. Up close and personal: temporal variability in the drinking of individual college students during their first year. *J Consult Clin Psychol* 2004.
9. National Survey of Substance Abuse Treatment Services (N-SSATS): 2009. Data on Substance Abuse Treatment 2010. (<http://www.oas.samhsa.gov>).
10. Murphy J.G., Barnett B.P., Goldstein A.L., Colby S.M. Gender Moderates the Relationship Between Substance-Free Activity Enjoyment and Alcohol Use. *Psychology of Addictive Behaviors* 21(2). 2007.
11. Jung, J.. *Psychology of Alcohol and other Drugs, A Research Perspective*. London, New Delhi: Sage Publications, Inc. 2001.
12. Dragišić Labaš, S. Upotreba alkohola u populaciji adolescenata i mladih odraslih. *Sociološki pregled*, vol. XLVI. No. 1. 2012.
13. Stock C, Mikolajczyk R, Bloomfield K, Maxwell AE, Ozcebe H, Petkeviciene J, Naydenova V, Marin-Fernandez B, El-Ansari W, Krämer A. Alcohol consumption and attitudes towards banning alcohol sales on campus among European university students. *Public Health*. 2009.
14. Dragišić Labaš, S., Ljubičić, M., Tošanović, D., Nenadović, M.. Upotreba alkohola u studentskoj populaciji. II Medjunarodni kongres dečije i adolescentne psihijatrije DEAPS: Zlatibor 2010.
15. Mila Paunić. Pušenje, alkoholizam, druge narkomanije i nasilničko ponašanje među studentima beogradskog univerziteta: Zdravstveno ponašanje studentske i srednjoškolske omladine. *Zbornik radova*. Zlatibor 2005.
16. Lewis MA, Lindgren KP, Fossos N, Neighbors C, Oster-Aaland L. Examining the relationship between typical drinking behavior and 21st birthday drinking behavior among college students: implications for event-specific prevention. *Addiction*. 2009;104(5):760-7.
17. Jugović, A. (Zlo)upotreba alkohola u omladinskoj populaciji Srbije. *Socijalna misao* 2005. 2-3: 67-92.
18. Jung, J. *Psychology of Alcohol and other Drugs, A Research Perspective*. London, New Delhi: Sage Publications, Inc. 2001.

## ENGLISH

### FREQUENCY OF USE AND ATTITUDES ABOUT DRINKING ALCOHOL IN THE STUDENT POPULATION

Milošević J.<sup>1</sup>, Mirković M.<sup>1</sup>, Đurić S.<sup>1</sup>, Milošević N.<sup>2</sup>, Ilić D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Preventive Medicine, School of Medicine University of Pristina

<sup>2</sup> Department of neurology and psychiatry, School of Medicine University of Pristina

## SUMMARY

In our culture, consuming of alcohol drinks is generally tolerated. The alcohol drinks is easily available and even represent a particular pattern of behavior. Young populations are at risk for alcohol abuse while most of them are beginning to experiment with alcohol in early adolescence and early creates a habit of drinking. To determine the frequency of alcohol consumption and attitudes towards alcohol consumption among students of the Faculty of Medicine and Faculty of Economics in Kosovska Mitrovica and their association with demographic and socio-economic characteristics. The study was conducted as a cross-sectional study of a representative sample of students of Faculty of Medicine and the Faculty of Economics in Kosovska Mitrovica, in the period from 26th to 30th November 2012. As the survey instrument was used Questionnaire about behavior and health. From the statistical methods were used chi-square and Man-Whitney test, with a significance level of 0.05. In the week preceding the survey alcohol had consumed significantly higher part of students of economics (55.2%) than medical students (29.9%). More often alcohol consumed males, older students and students of higher years of study. Most of the students declared that tried alcohol for the first time at home in the presence of their parents (37.6%), alcohol consumption is socially acceptable in the communities in which they live (76.1%) and where they study (81.6%), and that they would not be embarrassed when in the company of fellow ordered a drink that is not alcoholic (87%). Nearly one of three medical students and half of students of economics in Kosovska Mitrovica had tried alcohol in the previous week, while the majority concluded that the consumption of alcohol is socially acceptable in the communities in which they live and study.

**Keywords:** alcohol use, students, attitudes, social acceptability.

---

# INTRAHEPATIČKA HOLESTAZA U TRUDNOĆI

## AUTORI

Savić Ž.<sup>1</sup>, Stojilković T.<sup>2</sup>, Rankov O.<sup>2</sup>, Vračarić V.<sup>1</sup>, Jocić T.<sup>1</sup>, Damjanov D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad

<sup>2</sup> Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad

## SAŽETAK

Poremećaj testova funkcije jetre javlja se u 3-5% trudnoća, a uzroci su brojni, uključujući bolesti jetre koincidentne sa trudnoćom (najčešće virusne hepatitisne ili žučne kamence), kao i od ranije postojeće bolesti jetre. Pruritus se javlja u oko 23% trudnoća, ali samo mali deo trudnica koje imaju izražen svrab će imati obstetričku holestazu. Intrahepatička holestaza u trudnoći (ICP) je holestatski poremećaj koji se karakteriše svrabom koji se javlja u drugom ili trećem trimestru trudnoće, povišenjem serumskih transaminaza i žučnih kiselina, kao i spontanom povlačenjem simptoma i znakova tokom druge-treće nedelje posle porođaja. Incidenca u centralnoj i zapadnoj Evropi i severnoj Americi je 0,4-1%. Genetski i hormonalni faktori, kao i faktori okoline mogu doprineti patogenezi ICP. Intrahepatička holestaza u trudnoći povećava rizik prevremenog porođaja (19-60%), plodove vode prebojene mekonijumom (27%), fetalne bradikardije (14%), fetalnog distresa (22-41%) i gubitka ploda (0,4-4,1%), posebno kada je serumski nivo žučnih kiselina >40 µmol/L. Kod ICP postoji promena u serumskom profilu žučnih kiselina, uključujući značajan porast u koncentraciji holne kiseline i povećane konjugacije sa taurinom. Ursodeoksiholna kiselina (10-20 mg/kg/d) je danas prva terapijska linija u lečenju intrahepatičke holestaze u trudnoći. Porođaj se preporučuje u 37-38 nedelji kada se konstatuje zrelost pluća fetusa.

**Ključne reči:** Intrahepatička holestaza u trudnoći, testovi funkcije jetre, serumske žučne kiseline, fetalni, tretman

## UVOD

Intrahepatička holestaza u trudnoći (Intrahepatic cholestasis of pregnancy - ICP) je holestatski poremećaj koji se karakteriše pruritusom, povećanjem serumskog nivoa žučnih kiselina i transaminaza, a javlja se u drugom ili trećem trimestru trudnoće, pri čemu se simptomi se povlače spontano unutar prve dve do tri nedelje posle porođaja [1].

Prvi opis ICP datira iz 1883. godine, kada je Ahlfeld opisao pruritus i žuticu kod trudnica u poslednjem trimestru trudnoće, što nestaje posle porođaja [2].

Etiologija ICP je asocirana sa hormonalnim, genetskim i egzogenim faktorima. Značajnost ženskih polnih hormona uočava se iz činjenice da se bolest najčešće javlja u trećem trimestru trudnoće kada nivo estrogena dostiže svoj maksimum, kao i da je češća izraženost u blizanačkim trudnoćama i kod trojki zbog većeg nivoa estrogena. Kapacitet jetre tokom trudnoće postaje insuficijentan da metabolizuje velike količine placentalnih hormona. Sintaza progesterona tokom ICP ostaje na normalnom nivou, ali su detektovani povišeni plazma nivoi sulfatnih progesteronskih metabolita. Bolest može biti precipitirana i primenom progesterona u trećem trimestru trudnoće [1,3,4].

Genetski faktori podrazumevaju mutaciju u genima koji kodiraju hepatobilijarne transportne proteine sa njihovom konsekvantnom insuficijencijom. U jednom od

šest slučajeva ICP je familijarna bolest i u takvim slučajevima se uvek vraća u narednim trudnoćama [1,4].

Egzogeni faktori su: geografske varijacije, sezonske varijacije i dijetarni faktori.

Geografski uticaj se prvenstveno odnosi na epidemiološke karakteristike: Bolivija (dominantno Aimara Indijanci) i Čile (dominantno Araucanos Indijanci) su do 1975. godine imali incidencu 14% svih trudnoća, ali je postepeno padala do aktuelnih 2%, koliko je i u Skandinaviji i Baltičkim zemljama, dok je u ostalim regijama Evrope, Aziji, severnoj Americi i Australiji, incidenca manja od 1% (0,1-1%). Bolest se češće ispoljava u zimskim mesecima. Pretpostavlja se da u njenom nastanku ima ulogu deficit selen koji deluje protiv oksidativnog stresa izazvanog dejstvom žučnih kiselina i estrogena [1,5].

## CILJ RADA

Cilj rada je da se ukaže na multifaktorijalne uzroke i širok spektar kliničke slike intrahepatičke holestaze u trudnoći, kao i na značajnost njenog preplitanja sa drugim (prvenstveno genetski uslovljenim) holestatskim bolestima u medicini, sa prioritarnim osvrtom na ovaj problem u okviru obstetricije.

## INTRAHEPATIČKA HOLESTAZA U TRUDNOĆI KAO DEO PALETE BOLESTI JETRE VEZANIH ZA TRUDNOĆU

Abnormalni testovi jetre se javljaju u 3-5% trudnoća, sa različitim uzrocima. Iako retko, svaka bolest jetre može koincidirati sa trudnoćom kao što i trudnoća može nastati kod bolesnice sa preegzistirajućom bolešću jetre. Ipak, najviše poremećaja funkcije jetre u trudnoći je vezano za samu trudnoću i uzrokovano jednom od pet bolesti jetre koje se javljaju isključivo u trudnoći [6].

Bolesti jetre koje se javljaju isključivo u trudnoći:

- Hyperemesis gravidarum (HG) - intraktabilno povraćanje u prvom trimestru trudnoće (između 4 i 10 nedelje). U 50% obolelih žena se zapaža disfunkcija jetre sa transaminazama povećanim i do 20 x, a ponekad i ispoljavanjem žutice

- Intrahepatička holestaza u trudnoći (Intrahepatic cholestasis of pregnancy-ICP)

- Preeclampsia

- HELLP sindrom (H-hemolysis, EL-elevated liver tests, LP-low platelet count, odnosno: hemoliza, povišeni testovi funkcije jetre i sniženi trombociti)

- Akutna masna jetra u trudnoći (Acute fatty liver of pregnancy - AFLP). Karakteriše je mikrovezikularna masna infiltracija jetre koja rezultuje hepatičkom insuficijencijom i encefalopatijom.

Svaka od ovih bolesti ima karakteristično vreme javljanja u odnosu na period trudnoće: HG u prvom trimestru, ICP u drugoj polovini trudnoće, a poslednje tri u trećem trimestru, iako vreme ispoljavanja bolesti nije uvek tako jasno određeno. Najznačajnije diferencijalne dijagnoze akutne insuficijencije jetre u trećem trimestru trudnoće su: AFLP, HELLP i fulminantni virusni hepatitis.

Bolesti jetre koincidentne sa trudnoćom:

- akutni virusni hepatitisi ( hepatitis A, B, C, D, E, Herpes simplex, Cytomegalo virus, Epstein-Barr virus) uzrok su 40% žutica kod trudnica u USA

- holelitijaza i bolest bilijarnog stabla

Preegzistirajuće bolesti jetre u trudnoći:

- autoimuni hepatitis

- holestatske bolesti jetre (primarna bilijarna ciroza - PBC, primarni sklerozirajući holangitis - PSC)

- metaboličke bolesti jetre (Wilsonova bolest, hemohromatoza)

- ciroza jetre, kada je vrlo komplikovan tok trudnoće sa najvećim rizikom od variksnog krvarenja (20-25%) naročito u trećem trimestru ili tokom samog porođaja, kao i sa svim ostalim mogućim komplikacijama bolesti

- trudnoća kod bolesnica sa transplantiranom jetrom - moguća je kod stabilnih bolesnica posle prve dve godine od transplantacije. Povećan je fetalni rizik od prematuriteta i dismaturiteta, a postoji i izvestan rizik od akutnog celularnog odbacivanja grafta [6].

## INTRAHEPATIČKA HOLESTAZA U TRUDNOĆI KAO DEO PALETE FAMILIJARNE INTRAHEPATIČKE HOLESTAZE

Familijarna intrahepatička holestaza je heterogena grupa autozomno recesivnih bolesti jetre koje se karakterišu intrahepatičkom holestazom, a na osnovu fenotipskih razlika dele se u tri grupe:

- progresivna familijarna intrahepatička holestaza (PFIC)

- benigna rekurentna intrahepatička holestaza (BRIC)

- intrahepatička holestaza u trudnoći (ICP) [7,8,9].

U hepatocitima postoje genetski enkodirani proteini, odnosno hepatokanalikularni transporteri, koji su esencijalni za normalnu ekskreciju žučnih kiselina, odnosno formiranje žuči.

ATP8B1 gen enkodira ATP8B1-P tip ATPaze (FIC 1 protein), fosfolipidni transporter, aminofosfolipid flipazu koja translocira fosfolipide kao što je fosfatidilserin od spoljašnjeg do unutrašnjeg sloja plazma membrane hepatocita. U slučaju njegovog deficita postoji asimetrična distribucija fosfolipida na kanalikularnoj membrani što smanjuje stabilnost ćelijske membrane i funkciju ostalih transmembranskih receptora. Mutacija u genu ATP8B1 dovodi do greške u sintezi proteina FIC 1, što dovodi do nastanka bolesti PFIC 1 i BRIC 1 [7,10,11].

Mutacija u genu ABCB11 dovodi do greške u sintezi eksportne pumpe za žučne soli ( Bile salt export pump - BSEP). To je ATPaza koja aktivno transportuje konjugovane žučne soli u žučne kanalikule protivno velikom koncentracionom gradientu, na taj način generišući tok žuči. U slučaju deficita, kliničke karakteristike su BRIC 2, PFIC 2. Kod 1/3 ovih pacijenata javlja se holelitijaza verovatno uzrokovana niskom koncentracijom žučnih soli u žuči, što dovodi do supesaturacije žuči holesterolom [7,12].

Mutacija u genu ABCB4 (lociran na hromozomu 7q21) dovodi do greške u sintezi MDR 3 proteina (Multidrug resistance P-glycoprotein klase 3). To je ATP vezujući transporter, fosfolipid flopaza, koji uslovljava translokaciju fosfatidilholina od unutrašnjeg ka spoljašnjem listu kanalikularne membrane hepatocita gde je on dostupan ekstrakciji u kanalikularni lumen putem žučnih soli. Tako se formiraju mešane micle koje štite ćelijsku membranu okrenutu prema žučnim putevima od deterdžentskog dejstva žučnih soli. Smanjena ili nedostatna aktivnost MDR3 uzrokuje disbalans u primarnoj kompoziciji žučnih soli sa nedostatkom fosfatidilholina i konsekvatnim deterdžentskim dejstvom žučnih soli što dovodi do oštećenja kanalikularne mebrane na bilijarnom epitelu uključujući ćelijsku smrt i inflamaciju. Bolest kod homozigota je PFIC 3 [7,13,14].

Heterozigotne mutacije u ovom genu mogu uzrokovati predispoziciju za brojne druge bolesti jetre, kao što su bilijarna ciroza, holelitijaza (Low Phospholipid Associated Cholelithiasis Syndrome - LPAC) holesterolski konkrementi u žučnoj kesici sa simptomima pre 40-e godine, ali i intrahepatička mikrolitijaza sa rekurentnim bilijarnim simptomima uprkos holecistektomiji; tranzitorna neonatalna holestaza, lekovima uzrokovana holestaza, i konačno - intrahepatička holestaza u trudnoći [15].

Iako ređe, heterozigotne mutacije i u ostalim pomenutim genima, odnosno konsekvatne deficitne aktivnosti i drugih hepatobilijarnih transportera mogu biti asocirane sa intrahepatičkom holestazom u trudnoći. U ICP 16% bolesnica ima mutaciju ABCB4 gena, a svega 1% bolesnica sa ICP (u evropskoj populaciji) su heterozigoti za ATP8B1. Oko 30% bolesnica sa ICP ima povišen GGT (gama-glutamyl-transferazu) kao kod PFIC 3, što predstavlja razliku prema PFIC1 i PFIC2. Heterozigotno stanje za ABCB4 predstavlja genetsku predispoziciju za nastanak ICP, jer u stanju trudnoće dolazi do inadekvatne ABCB4 aktivnosti. Ako trudnica nema povećan GGT, bolest verovatno nije u vezi sa mutacijom gena.

U patogenezu ICP mogu biti uključene i mutacije gena za sintezu MRP2 (multi drug resistance associated protein) i farnezoid X receptora (FXR) koji je nuklearni hormonski receptor za žučne soli i preko kog se može povećati ekspresija ABCB4 gena. FXR (farnezoid x receptor) ima centralnu ulogu u hepatičkoj homeostazi žučnih kiselina. Ako je povećan nivo žučnih kiselina u hepatocitu FXR indukuje ekspresiju kanalikularnih transportera koji učestvuju u efluksu žučnih kiselina (BSEP), organskih anjona (MRP2) i fosfatidilholina (MDR3) u žuč, te se tako povećava ekskrecija žučnih kiselina. Takođe vrši represiju NTCP (Na tauroholat kotransportnog polipeptida) koji postoji u obliku dva homologa transportera koji učestvuju u reapsorpciji žučnih kiselina: prvi iz intestinalnog lumena i žučnih kanala (apikalna lokalizacija) a drugi preko bazolateralne membrane hepatocita, te se inhibira preuzimanje žučnih kiselina. Konačno, smanjuje aktivnost enzima koji učestvuju u sintezi žučnih kiselina (CYP7A1, CYP7b), te se inhibira njihova sinteza.

Sulfatni metaboliti progesterona redukuju Na zavisni i Na nezavisni inluks tauro-holne (primarne konjugovane žučne kiseline) u hepatocit, na bazi kompetitivne inhibicije NTCP-a (principalnog sinusoidalnog transportera žučnih kiselina) što dovodi do povećanja nivoa tauroholata u krvi. Smanjuju i efluks žučnih kiselina preko BSPa [3,16,17,18].

Lucena i saradnici su 2003. godine [19] prikazali slučaj bolesnice stare 47 godina koja je u adolescentnom periodu imala holelitijazu, potom za vreme obe trudnoće ICP, a u srednjoj životnoj dobi razvila je bilijarnu cirozu. Detektovana je mutacija MDR3 gena, koja je otkrivena i kod bolesnicine ćerke koja je takođe imala ICP, ali je zadržala povišen nivo GGT i ALP posle porođaja. Iako se bilijarna ciroza asocirana sa MDR3 deficijencijom tipično javlja pre 25-e godine života, u slučaju opisane bolesnice progresija bolesti je bila spora (relativno blaga MDR3 disfunkcija). Time se skreće pažnja da na ovaj genetski poremećaj ne treba sumnjati samo kod dece ili mladih ljudi sa povećanom GGT holestazom, nego i kod pacijenata srednje i starije životne dobi sa hroničnom idiopatskom holestazom, posebno u slučaju prethodnog postojanja ICP i/ili juvenilne holestaze.

Pregledom literature nalaze se i radovi u kojima je ispitivano zdravstveno stanje trudnica sa ICP u daljem životu, posle ICP, pri čemu je konstatovano su da su ove žene sklonije ozbiljnim bolestima jetre i bilijarnog stabla kao što su holelitijaze i holecistitisi, hloedoholitijaze, pankreatitisi, nealkoholni hepatitisi, hepatitis C i nealkoholne ciroze jetre [4,20,21].

#### KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA ICP

Svrab počinje između 25 i 32 nedelje trudnoće, ponekad i ranije, čak u prvom trimestru. Prvo se javlja na dlanovima i tabanima, potom zahvata celo telo, izraženi je noću. Nema kožnih promena sem ekzorijacija od češanja. Žutica se javlja u 10-25% bolesnica, oko 2-4 nedelje posle pojave svraba, mada u nekim slučajevima može biti i prvi simptom.

Transaminaze su najčešće blago povišene, ali mogu biti povećane i 10-20 x. Gornja granica referentnih vrednosti za ALT (alanin-amino-transferazu) je 20% niža nego kod žena koje nisu trudne. Bilirubin je diskretno povišen, prvenstveno direktan. Alkalna fosfataza (ALP) može biti i 7-10 x povišena, ali dijagnostički diskutabilna jer se fiziološki u trudnoći povećava 2-4 x. Povišenje GGT je

retko, u manje od 30% slučajeva (najviše do 4 x iznad gornje granice normale). Najspecifičniji i najsenzitivniji marker za ICP je nivo žučnih kiselina (ŽK) veći od 10 $\mu$ mol/l, pa sve do povećanja od 100x.

Kod bolesnica se može javiti subklinička steatoreja kao posledica malabsorpcije masti, koja može dovesti do deficita vitamina K što rezultira produženim protrombinskim vremenom i eventualnom postpartalnom hemoragijom. Kod bolesnica sa ICP je veća je učestalost formiranja žučnih kamenčića i holecistitisa nego kod normalne populacije trudnica.

Diferencijalno dijagnostički treba isključiti virusne hepatitise, holelitijazu i bilijarnu opstrukciju, primarne holestatske bolesti jetre (trudnoća je holestasko i pruritogeno stanje i može demaskirati preegzistirajuće, a do tada neprepoznate bolesti jetre kao što su PSC i PBC), alkoholni hepatitis i hepatitis izazvan lekovima.

Ove bolesti se moraju isključiti u bilo kom trimestru trudnoće. U prvom trimestru isključuje se HG, u trećem AFLP i HELLP sindrom [1,6].

Neki autori daju i više konfirmativne nivoe ŽK ( $\geq 14\mu$ mol/l), ali predlažu kliničko praćenje trudnica sa ICP (uz laboratorijsko praćenje testove funkcije jetre) na dve do tri nedelje, pri čemu je neophodno rigorozno praćenje stanje ploda (intrapartalni fetalni monitoring): nedeljno biofizički profil, odnosno dva puta nedeljno posle 37-e nedelje gestacije [22]. Neželjeni ishod trudnoće i fetalne komplikacije mogu očekivati kod serumskog nivoa ŽK  $>40\mu$ mol/l [23].

U svakom slučaju princip zbrinjavanja ICP uključuje rano prepoznavanje stanja, regularno kliničko i biohemijsko praćenje i indukciju porođaja u 37-38 nedelji trudnoće. Laboratorijske analize se obično rade jednom nedeljno, a ŽK na četiri nedelje ili češće. Praćenje stanja ploda podrazumeva kardiokografiju (CTG) jednom nedeljno, u trajanju od 30 do 40 minuta, kao i ultrazvučni pregled: biometrija na dve nedelje, merenje protoka krvi kroz arterije pupčanika Color Dopplerom (AU Doppler) i procena količine amniotske tečnosti (Amniotic Fluid Index - AFI) jednom nedeljno. Porođaj se planira između 37 i 38 gestacijske nedelje.

ŽK penetriju duboko u placentu i pupčanu vrpcu uzrokujući vazokonstrikciju umbilikalnih krvnih sudova i akutnu anoksiju ploda. Placentalna perfuzija se smanjuje zbog akumulacije ŽK u vaskulaturi placente [24,25,26].

ŽK lako prolaze kroz placentu u fetalne kompartmane i amniotsku tečnost. Obično je veća koncentracija ŽK u serumu fetusa, nego u serumu majke, tako da je glavni transfer ŽK kroz placentu vektorski, što je u ICP poremećeno i dovodi do nagomilavanja ŽK u krvi fetusa. ŽK u krvi majke preko 50 $\mu$ mol/l, ili preko 25 $\mu$ mol/l u krvi pupčane vrpce ploda mogu dovesti do iznenadne smrti ploda [27].

Kod povećanja serumskog nivoa ŽK zapažen je porast uterine kontraktilnosti što je udruženo sa incidentom spontanih prevremenih porođaja U placenti trudnica sa ICP otkrivena je smanjena aktivnost metaboličkih sistema za steroide i ksenobiotike [28].

U odnosu na kompoziciju pula ŽK, u ICP je holna kiselina više povećana u odnosu na henodeoksiholnu. Sastav serumskih žučnih kiselina kod ICP je sa dominacijom hidrofobnih. Gornja referenca za holnu i henodeoksiholnu kiselinu kod zdravih trudnica varira od 1,5 do 4,2 $\mu$ mol/l. Tokom ICP nivo holne kiseline može porasti i do 170 $\mu$ mol/l, a nivo henodeoksiholne je uvek za 3-4 x manji od nivoa holne. Tauroholna kiselina je predomi-

nantna i učestvuje sa 38% u pulu ukupnih ŽK u ICP, komparirano sa 23% učešća glikoholne kiseline. Postoji ekscisivna konjugacija sa taurinom (glicin/taurin odnos je oko 0,8 u ICP, a oko 1,4 kod normalnih trudnoća). Eksperimentalno je dokazano da tauroholna kiselina uzrokuje smanjenje brzine kontrakcija kardiomiocita pacova, i gubitak u sinhronizaciji otkucaja, što potkrepljuje navedenu ulogu povišenja ŽK u nagloj smrti ploda [29,30,31,32,33].

### ISHOD ICP

Bolest po majku prolazi bez posledica i tegobe regradiraju posle porođaja. Međutim, u odnosu na plod posledice mogu biti značajne, stoga je neophodan intenzivan fetalni monitoring (kardiotokografija, serijski ultrazvučni pregledi za fetalnu biometriju i volumen amniotske tečnosti, Doppler velocimetrija umbilikalne arterije) [34].

Učestalost javljanja komplikacija je sledeća:

- prevremeni porođaj (19-60%)
- mekonijumom prebojena plodova voda (do 27%)
- fetalna bradikardija (do 14%)
- fetalni distress (22-41%)
- intrauterina smrt ploda (0,4-4,1%) [1], mada se za poslednju komplikaciju navodi i mnogo manja učestalost, 0,75-1,6% [1,23].

U ranijim radovima se u ICP intrauterina smrt ploda navodila i do 35%, ali i vrlo visoka incidenca kliničkih markera intrauterine asfiksije kao što je mekonijumom prebojena plodova voda (25-45%). In vitro ŽK indukuju kontrakciju horionskih vena placente, što podupire hipotezu da ŽK prisutne u visokim koncentracijama u mekonijumu mogu indukovati spazam horionskih krvnih sudova i time izazvati akutnu fetalnu asfiksiju smanjujući fetoplacentalni protok krvi. Mekonijum direktno toksično deluje i na krvne sudove pupčane vrpce [35]. Visoka koncentracija ŽK (preko 40 $\mu$ mol/l) smanjuje formiranje surfaktanta i oštećuje maturaciju fetalnih pluća [36,37]. Autopsijama mrtvorodenčadi uočavaju se znaci akutne anoksije sa serozalnim i pulmonalnim petehijalnim krvarenjima bez intrauterine retardacije rasta [38,39].

Osetljivost miometrija na oksitocin kod zdravih žena povećava se nakon inkubacije sa holnom kiselinom [40,41].

Eksperimentalno je dokazano da ŽK povećavaju motilitet kolona i pasažu mekonijuma. Infuzija holne kiseline kod fetusa jaganjaca stimuliše motilitet kolona povećavajući incidencu pasaže mekonijuma [42,43].

Verovatnoća prevremenog porođaja, asfiksičnih incidenata ploda, mekonijumom prebojene plodove vode i zelene obojenosti placente i membrana raste za 1-2% za svaki dodatni  $\mu$ mol/l ŽK., pri čemu verovatnoća prevremenog porođaja, asfiksičnih incidenata i zelene prebojenosti placente i membrana ne raste dok nivo ŽK ne pređe 40 mikromol/l, a verovatnoća mekonijumom obojene plodove vode počinje da raste kada nivo ŽK pređe 20 $\mu$ mol/l [23].

### TERAPIJA ICP

- Ukidanje egzogenog progesterona.
- Ursodeoksiholna kiselina (UDC) 10-15 mg/kg TT (čak i veće doze 1,5-2g/dan). UDCA je hidrofилna ŽK i pruža zaštitu od ćelijske ozlede hidrofobnim ŽK. Ima efekat u imunomodulaciji, deluje citoprotektivno prevenirajući apoptozu. Ima holeretičko dejstvo i stimuliše jetru da metaboliše i izlučuje potencijalno hepatotoksične supstance. Inhibira intestinalnu apsorpciju citotoksičnih ŽK. Obnavlja sposobnost placente da sprovodi vektorski transfer ŽK i na taj način sprečava nagomilavanje ŽK u fetalnim kompartmanima. Sprečava strukturalne alteracije trofoblasta indukovane holestazom majke. Stimuliše ekspresiju kanalikularnih transportnih proteina [44,45,46,47].
- Deksametazon (12mg/dan, tokom dva dana) ima pozitivni efekat na sazrevanje pluća fetusa, ali je slabije aktivan u redukciji pruritusa. Može se primeniti i bethametazon 12mg/dan. Lekovi se daju samo do 34- nedelje gestacije, ukoliko ima potrebe da se trudnoća završi ranije.
- S-adenosyl-L-methionine slabije efektivan, ali može imati doprinosni aditivni efekat deluje tako što je uključen u sintezu fosfatidilholina u jetri i štiti od hormonski izazvane holestaze
- Indukcija porođaja po sazrevanju pluća fetusa.

### ZAKLJUČAK

Sa aspekta opstetricije dijagnostikovana ICP predstavlja značajan problem prvenstveno zbog potencijalnih fetalnih komplikacija. Sa hepatološkog aspekta značajna je diferencijalna dijagnoza ove bolesti u smislu bolesti jetre koincidentnih sa trudnoćom, kao i preegzistirajućih hepatoloških oboljenja. Konačno, neophodno je i dobro poznavanje preplitanja ove bolesti sa ostalim sindromima intrahepatičke holestaze, prvenstveno u svetlu primarno genetskih poremećaja. Potrebno je imati u vidu i mogućnost postojanja ekstrahepatičke holestaze, odnosno bolesti bilijarnog stabla.

### LITERATURA

1. Pustl T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy Orphanet Journal of Rare Diseases 2007; 2:26
2. Ahlfeld F: Berichte und Arbeiten aus der geburtshilflich-gynaekologischen Klinik zu Giessen 1881-1882. Leipzig, Grunow FW; 1883:l 48.
3. Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Lovgren-Sandblom A, Tahir M, Oduwole O, Jamaludin NA, Ravat S, Nikolova V, Chambers J, Selden C, Rees M, Marschall HU, Parker MG, Williamson C. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Levels of Sulfated Progesterone Metabolites Inhibit Farnesoid X Receptor Resulting in a Cholestatic Phenotype. HEPATOLOGY 2013; 57:716-726.

4. Turunen K, Molsa A, Helander K, Sumanen M, Mattila K. Health history after intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2012 Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology 91 (2012) 679-685.
5. Reyes H, Ba´ez ME, Gonza´lez MC, Herna´ndez I, Palma J, Ribalta J et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol* 2000; 32:542-549
6. Hay JE. Liver Disease in Pregnancy. *HEPATOLOGY* 2008; 47:1067-1076.
7. Van der Woerd WL, van Mil SWC, Stapelbroek JM, Klomp LWJ, van de Graaf SFJ, Houwen RHJ. Familial cholestasis: Progressive familial intrahepatic cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2010; 24:541-553
8. Van Mil SW, Houwen RH, Klomp LW. Genetics of familial intrahepatic cholestasis syndromes. *J Med Genet* 2005; 42: 449-63.
9. Van Mil SW, Klomp LW, Bull LN, Houwen RH. FIC1 disease: a spectrum of intrahepatic cholestatic disorders. *Semin Liver Dis* 2001; 21:535-44.
10. Bull LN, Carlton VE, Stricker NL, Baharloo S, DeYoung JA, Freimer NB, et al. Genetic and morphological findings in progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease [PFIC-1] and Byler syndrome): evidence for heterogeneity. *Hepatology* 1997; 26:155-64.
11. Klomp LW, Vargas JC, van Mil SW, Pawlikowska L, Strautnieks SS, van Eijk MJ, et al. Characterization of mutations in ATP8B1 associated with hereditary cholestasis. *Hepatology* 2004; 40:27-38.
12. Strautnieks SS, Byrne JA, Pawlikowska L, Cebecauerová D, Rayner A, Dutton L, et al. Severe bile salt export pump deficiency: 82 different ABCB11 mutations in 109 families. *Gastroenterology* 2008; 134:1203-14.
13. Oude Elferink RP, Paulusma CC. Function and pathophysiological importance of ABCB4 (MDR3 P-glycoprotein). *Pflugers Arch* 2007; 453:601-10.
14. Gonzales E, Davit-Spraul A, Baussan C, Buffet C, Maurice M, Jacquemin E. Liver diseases related to MDR3 (ABCB4) gene deficiency. *Front Biosci* 2009; 14:4242-56.
15. Sundaram SS, Sokol RJ. The multiple facets of ABCB4 (MDR3) deficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2007; 10(6):495-503.
16. Vallejo M, Briz O, Serrano MA, Monte MJ, Marin JJ. Potential role of trans-inhibition of the bile salt export pump by progesterone metabolites in the etiopathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2006; 44:1150-7.
17. Abu-Hayyeh S, Martinez-Becerra P, Sheik Abdul Kadir SH, Selden C, Romero MR, Rees M, et al. Inhibition of Na<sup>+</sup>-taurocholate co-transporting polypeptide mediated bile acid transport by cholestatic sulphated progesterone metabolites. *J Biol Chem* 2010; 285:16504-12.
18. Mays JK. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22:100-3.
19. Lucena JF, J. Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Garcia-Foncillas J, Zabalegui N, Sola J, Herraiz M, Medina JF, Prieto J. A Multidrug Resistance 3 Gene Mutation Causing Cholelithiasis, Cholestasis of Pregnancy, and Adulthood Biliary Cirrhosis *GASTROENTEROLOGY* 2003;124:1037-1042.
20. Savander M, Ropponen A, Avela K, Weerasekera N, Cormand B, Hirvioja ML, et al. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2003; 52:1025-9.
21. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittomaki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology*. 2006; 43:723-8.
22. Al Shobaili HA, Hamed HO, Al Robaee A, Alzolibani AA, Amin AF, Ahmad SR. Obstetrical and fetal outcomes of a new management strategy in patients with intra-hepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283:1219-1225.
23. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40:467-474.
24. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15:2049-2066.
25. Sepu´lveda WH, Gonza´lez C, Cruz MA, Rudolph MI. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 42:211-215.
26. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, Storey B. Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br Med J* 1976; 1:870-872.
27. Dora Brites. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Annals of hepatology* 2002; 1(1): 20-28.
28. Pasanen M, Helin-Martikainen HL, Pelkonen O, Kirkinen P. Intrahepatic cholestasis of pregnancy impairs the activities of human placental xenobiotic and steroid metabolizing enzymes in vitro. *Placenta* 1997;18:37-41.
29. Castano G, Lucangioli S, Sookoian S, Mesquida M, Lemberg A, Di Scala M, Franchi P, Carducci C, Tripodi V: Bile acid profiles by capillary electrophoresis in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110:459-465
30. Brites D, Rodrigues CM, van-Zeller H, Brito A, Silva R. Relevance of serum bile acid profile in the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy in an high incidence area: Portugal. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80: 31-8.
31. Laatikainen T, Lehtonen P, Hesso A. Biliary bile acids in uncomplicated pregnancy and in cholestasis of pregnancy. *Clin Chim Acta* 1978; 85: 145-50.
32. Bacq Y, Myara A, Brechot MC, Hamon C, Studer E, Trivin F, Metman EH. Serum conjugated bile acid profile during intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1995; 22: 66-70.

33. Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, Lab M, de Swiet M, Korchev Y. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *Clin Sci* 2001; 100:363-9.
34. Saleh M, Abdo K. Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey. *BJOG* 2007; 114:99-103.
35. Johnston WG, Baskett TF. Obstetric cholestasis. A 14 year review. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133:299-301.
36. Oztekin D, Aydal I, Oztekin O, Okcu S, Borekci R, Tinar S. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280:975-979
37. Zecca E, De Luca D, Barbato G, Marras M, Tiberi E, Romagnoli C. Predicting respiratory distress syndrome in neonates from mothers with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Early Hum Dev* 2008; 84:337-341.
38. Mullally BA, Hansen WF: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57:47-52.
39. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, Storey B: Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br Med J* 1976, 1:870-872.
40. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC: Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:577-582.
41. Israel EJ, Guzman ML, Campos GA. Maximal response to oxytocin of the isolated myometrium from pregnant patients with intrahepatic cholestasis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65:581-582.
42. Campos GA, Guerra FA, Israel EJ: Effects of cholic acid infusion in fetal lambs. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65:23-26.
43. Falconer JD, Smith AN, Eastwood MA. The effects of bile acids on colonic motility in the rabbit. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1980; 65:135-144
44. Serrano MA, Brites D, Larena MG, Monte MJ, Bravo MP, Oliveira N, Marin JJ. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. *J Hepatol* 1998; 28: 829-39.
45. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005; 42:1399-1405.
46. Zapata R, Sandoval L, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Reyes H, Sedano M, Toha D, Silva JJ: Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver Int* 2005; 25:548-554.
47. Poupon R: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: from bedside to bench to bedside. *Liver Int* 2005, 25:467-468.

## ENGLISH

### INTRAHEPATIC CHOLESTASIS IN PREGNANCY

Savić Ž.<sup>1</sup>, Stojilković T.<sup>2</sup>, Rankov O.<sup>2</sup>, Vračarić V.<sup>1</sup>, Jocić T.<sup>1</sup>, Damjanov D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Gastroenterology and Hepatology, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad

<sup>2</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad

#### SUMMARY

Abnormal liver function tests occur in 3-5% of pregnancies, with many potential causes, including coincidental liver disease (most commonly viral hepatitis or gallstones) and underlying chronic liver disease. Pruritus in pregnancy is common, affecting 23% of pregnancies, of which a small proportion will have obstetric cholestasis. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is a cholestatic disorder characterized by pruritus with onset in the second or third trimester of pregnancy, elevated serum aminotransferases and bile acid levels, and spontaneous relief of signs and symptoms within two to three weeks after delivery. ICP is observed in 0.4-1% of pregnancies in most areas of Central and Western Europe and North America. Genetic and hormonal factors, but also environmental factors may contribute to the pathogenesis of ICP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy increases the risk of preterm delivery (19-60%), meconium staining of amniotic fluid (27%), fetal bradycardia (14%), fetal distress (22-41%), and fetal loss (0.4-4.1%), particularly when associated with fasting serum bile acid levels >40 μmol/L. Important ICP-induced changes in serum profiles of amidated bile acids were observed, involving both a marked increase in cholic acid concentration and a shift towards a higher proportion of taurine-conjugated species. Ursodeoxycholic acid (10-20 mg/kg/d) is today regarded as the first line treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Delivery has been recommended in the 37-38th week when lung maturity has been established.

**Key words:** Intrahepatic cholestasis of pregnancy, liver function tests, serum bile acids, fetal, treatment



# ZNAČAJ EHOTOMOGRFIJE U DIJAGNOSTICI TUMORA KOLONA

## AUTORI

Stajić S.<sup>1</sup>, Gašić M.<sup>2</sup>, Lukić G.<sup>1</sup>, Milić M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Služba za radiološku dijagnostiku, KBC „Dr Dragiša Mišović“, Dedinje, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Institut za Anatomiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

<sup>3</sup> Katedra za preventivnu medicinu, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

## SAŽETAK

U dijagnostičkom algoritmu, ehotomografija nije metoda izbora, u otkrivanju maligniteta debelog creva. Međutim u praksi, sa nejasnim kliničkim simptomima i bez hemokult testa, ehotomografija je često prvi korak u dijagnostici. Naša iskustva ukazuju da ehotomografija kao prva dijagnostička metoda daje dobre rezultate u otkrivanju tumorske izmenjenosti debelog creva. Cilj istraživanja je bio da procenimo ulogu ehotomografije, kao prve dijagnostičke metode, u otkrivanju tumora debelog creva. Tokom prethodnih 6 meseci, u Službi za radiološku dijagnostiku KBC „Dr Dragiša Mišović“, u 14 pacijenata otkriveni su tumori debelog creva. U 11 pacijenata ehotomografija je bila prvi primenjeni dijagnostički metod. Kod svih pacijenata učinjen je hemokult test, CT abdomena i male karlice kao i endoskopski pregled sa biopsijom. Histopatološki nalaz odgovarao je adenokarcinomu. Ultrazvučna dijagnostika obavljena je na aparatu marke Toshiba. Ehotomografski je u 11 od 14 pacijenata uočeno zadebljanje zida kolona, sa suspektnim znacima infiltracija zida. Solidne mase, hipo-heteroehogenog izgleda uočene su u 11 pacijenata, nejasan oblik lumena creva u 9 pacijenata, nazubljene ivice suspektnog infiltrata u 6 pacijenata, zarobljen vazduh u tumorskoj (pseudotumorskoj) masi u 6 pacijenata, patološki izmenjeni regionalni limfni nodusi uočeni su u 3 pacijenata, a prisustvo distalnog rasejanja bolesti, u vidu sekundarnih depozita u jetri u 4 pacijenata. Tumorska masa veća od 5 cm uočena je u 8 pacijenata. Senzitivnost izvršene ehotomografske dijagnostike iznosila je 78,6%, specifičnost 83,3%, pozitivna prediktivna vrednost 68,7%, negativna prediktivna vrednost 89,3%, dok je tačnost izvršene dijagnostike iznosila 81,8%. Ehotomografija, kao prvi dijagnostički korak, daje doprinos u postavljanju konačne dijagnoze. To je od značaja u proceni dijagnostičnog i terapijskog kostbenefita, uz kraću dijagnostičku obradu, što vodi ka endoskopskom pregledu, ali i u kliničkoj proceni proširenosti osnovne bolesti, imajući u vidu neravnomernu i nedovoljnu dostupnost CT pregleda u našim uslovima.

**Ključne reči:** ehotomografija, tumori, kolon

## UVOD

Debelo crevo (kolon) je organ dužine oko 120cm, debljine zida 2-3mm, i anatomski se deli na cekum, ascendentni, transversalni, descedentni i sigmoidni kolon i rektum. Ehotomografski uz dobru pripremljenost pacijenta mogu se eksplorisati ileocekalna regija, deo transferalnog kolona i najveći deo levog hemikolona (ascendentni i sigmoidni deo), ali ne i visoko (subfrenično) postavljene strukture, poput lijenalne fleksure, odnosno nisko postavljene strukture, kao što su distalni deo sigmoidnog kolona, i rektum. Zbog superponiranja sigmoidnog sa descedentnim i transversalnim kolonom, često nije moguće jasno odrediti topografske granice. Kolon se najčešće uočava kao hiperehogeno linearna ili prstenasta struktura, sa posteriornom atenuacijom. Razlog ovakve vizuelizacije je u činjenici da je kolon u najvećem delu ispunjen gasovima i crevnim sadržajem, smanjene peristaltike u odnosu na tanko crevo. Morfološki kriterijum za ehotomografsko prepoznavanje gastrointestinalnog trakta je crevni prikaz, na poprečnom prečniku kao prstenasta

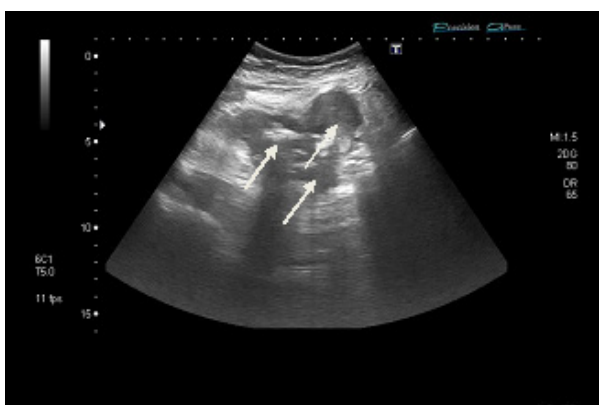
struktura, a na longitudinalnom prikazu izgleda tubularne strukture. Fiziološki crevni prikaz se odnosi na lumen, strukturu zida sa karakterističnim slojevima, dobro definisanu debljinu i normalnu peristaltiku. Patološki crevni prikaz karakterišu promene normalnog izgleda lumena, debljine zida i/ili promenu u peristaltici/elastičnosti [1,2,3,4,6,7,8].

Tabela 1. Karakteristike patološkog crevnog prikaza [1]

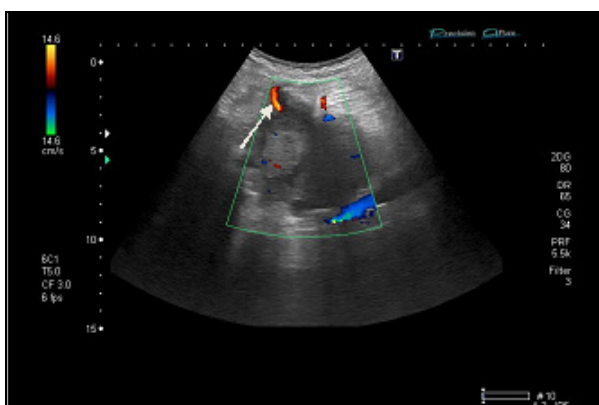
Debljina zida	>0,5 cm
	Cirkumferentno zadebljanje Ekscentričan izgled
Slojevi zida	Naglašeni
	Prekinuti Nedostaju
Peristaltika	Rigidnost zida
	Nedostatak elastičnosti Nedostatak peristaltike
Lumen	Šužen
	Proširen
Vaskularizacija	Šmanjena
	Pojačana

Fokalni adenokarcinom je uobičajeni histopatološki nalaz na debelom crevu. Ehotomografski prezentovane se kao tipična koncentrična, ili atipična ekscentrična slika znaka „mete“ sa gubitkom uobičajene slojevitosti zida. Može se uočiti i nejasna konturisanost lumena. Lumen je često sužen kod cirkularnog širenja maligne infiltracije (slika 1). Stenoza može da izazove proširenje prestenotičnog segmenta creva. Zonu oko neoplazme karakteriše smanjena ili potpuno odsutna peristaltika. Tekstura ovakve lezije je gruba, uz smanjenu elastičnost. U odmaklom stadijumu bolesti može se uočiti prisustvo slobodne tečnosti u abdomenu, kao i znaci lokoregionalne proširenosti bolesti, odnosno limfadenopatije. Za sada nisu jasno definisani kriterijumi za prepoznavanje maligne izmenjenosti promene uz pomoć kolor dopler ehotomografskog prikaza (slika 2) [1,2,3,5,6,11,13,14].

*Slika 1. Ehotomografski prikaz infiltrativne promene ascendentnog kolona. Uočava se ekscentrično zadebljanje zida, tumorolikog izgleda. Lumen je umereno proširen, nejasno definisan, posteriorna kontura kolona „nazubljeno izgleda“, u lumenu „zarobljena“ kolekcija vazduha. Opisani segment je bez peristaltike, smanjene elastičnosti*



*Slika 2. Ehotomografski nalaz infiltrativne promene na transverzalnom kolonu tako pojačane vaskularizacije, ali sa nekarakterističnim kolor-dopler prikazom*



## CILJ RADA

Ovo istraživanje u okviru studije preseka učinjeno je kako bi se procenio značaj ehotomografskih pregleda

abdomena i male karlice, kao prvog koraka u dijagnostičkom algoritmu otkrivanja infiltrativnih promena kolona.

## MATERIJAL I METODE

Studijom preseka obuhvaćene su 44 osobe kojima je učinjen ehotomografski pregled abdomena i male karlice, u okviru Službe za radiološku dijagnostiku KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“ u Beogradu. Pacijenti su upućivani u dijagnostičku službu iz različitih razloga (zbog kliničke potrebe, kod opravdane sumnje na malignu infiltraciju kolona sa pozitivnim hemokult testom, povišenim serumskim vrednostima tumorskih markera CEA, odnosno CA 19-9, zbog nalaza native radiografije abdomena koji upućuje na postojanje okluzije, odnosno subokluziju u crevnom traktu). Studija je učinjena u periodu od oktobra 2012.god. do marta 2013.god.

Ehotomografski pregledi abdomena i male karlice obavljani su na ultrazvučnom aparatu marke Toshiba. Od ukupno 44 pacijenta koji su upućeni pod sumnjom da se radi o infiltraciji kolona, u 14 je različitim dijagnostičkim metodama otkriveno prisustvo maligne infiltracije. Ehotomografski je otkriven (pseudo)tumorski izmenjen segment debelog creva u 11 pacijenata. Kod 3 pacijenta, u kojih je drugom dijagnostikom potvrđeno prisustvo maligne bolesti, ultrazvučni pregled nije upućivao na radnu dijagnozu maligne infiltracije. Kod svih pacijenata u kojih je dijagnostikovana maligna bolest, histopatološki tip odgovarao je adenokarcinomu.

## REZULTATI

Ehotomografski, zadebljanje i infiltracija zida debelog creva (maligna infiltracija), uočeno je u 11 od 14 pacijenata. Kod 3 pacijenta nisu uočeni ehotomografski znaci infiltrativne izmenjenosti zida debelog creva, iako je prisustvo bolesti potvrđeno drugim dijagnostičkim metodama.

U istom periodu učinjeni su ultrazvučni pregledi u 30 pacijenata koji su upućeni pod sumnjom na prisustvo maligne bolesti kolona. U 25 pacijenata ultrazvučni nalaz nije ukazivao na prisustvo bolesti, dok je u 5 pacijenta posle ultrazvučnog pregleda, zatražen CT pregled, koji je isključio prisustvo maligne bolesti. U svih 30 pacijenata učinjen je i endoskopski pregled kojim je isključeno prisustvo maligne infiltracije kolona.

Senzitivnost ultrazvučne metode za dobijanje pozitivnih rezultata kod osoba koje imaju malignu infiltraciju iznosila je 78,6%.

Specifičnost ultrazvučne metode da dobijemo negativne rezultate kod osoba koji nemaju oboljenje iznosila je 83,3%.

Tabela 2.

Rezultat	Maligna infiltracija		UKUPNO
	DA	NE	
UZ pozitivan nalaz	11	5	16
UZ negativan nalaz	3	25	28
Ukupno	14	30	44

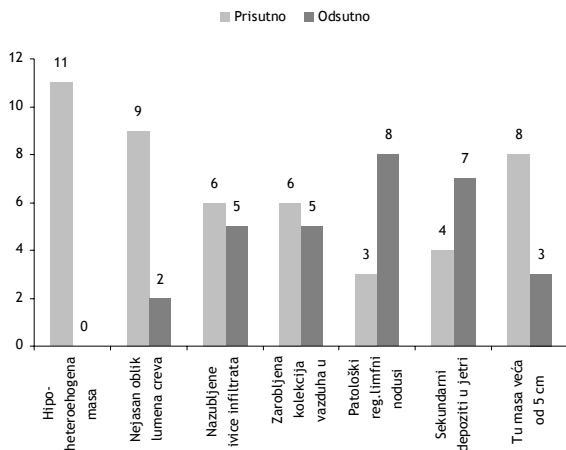
Positivna prediktivna vrednost bolesti iznosila je 68,7%.

Negativna prediktivna vrednost iznosila je 89,3%.

Tačnost metode iznosila je 81,8%.

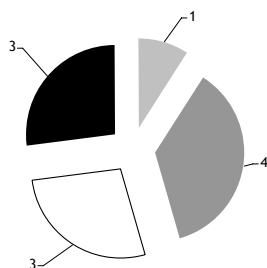
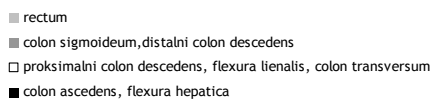
Ehotomografski se solidne hipo-heteroehogene mase uočavaju u 11 pacijenata, nejasan oblik lumena creva u 9 pacijenata, nazubljene ivice infiltrata u 6 pacijenata, „zarobljena“ kolekcija vazduha u (pseudo)tumoroj masi u 6 pacijenata, suspektno maligno izmenjeni regionalni limfni nodusi viđeni su u 3 pacijenata, sekundarni depoziti u jetri u 4 pacijenata, (slika 3 i 4), i tumorska masa veća od 5 cm u 8 pacijenata. (slika 5). Ehotomografski je samo u 3 pacijenata nađena tumorska masa manja od 5cm. (slika 6.) (grafikon 1).

Grafikon 1. Grafički prikaz ehotomografskih karakteristika malignih infiltracija kolona u našoj studiji



Naknadnom CT dijagnostikom, kod 7 pacijenata je potvrđena dimenzija tumora izmerena ehotomografskim pregledom, a u 4 pacijenata dimenzije tumora bile su veće do 20%

Grafikon 2. Grafički prikaz boja pacijenata, sa ehotomografski verifikovanom malignom infiltracijom, po različitim delovima debelog creva

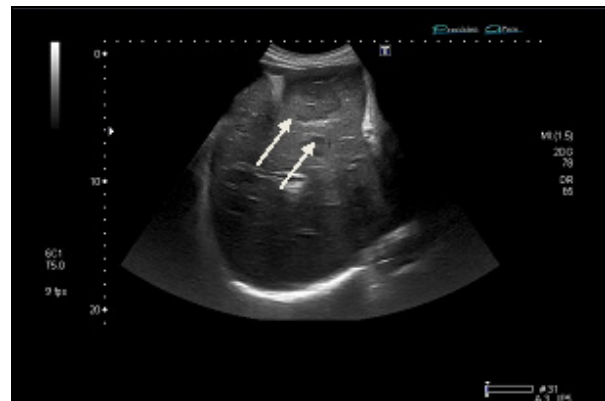


Od 11 pacijenata u kojih je ehotomografski nalaz bio pozitivan, u jednom slučaju je nađena infiltracija rektuma, u četiri slučaja radilo se o infiltraciji sigmoidnog i descedentnog kolona, u tri pacijenata infiltracija proksimalnog dela descedentnog kolona i lijenalne fleksure, transversalnog kolona, odnosno cekuma, dok je troje pacijenata imalo dijagnostikovanu infiltraciju ascendentnog kolona i hepatične fleksure. (grafikon 2).

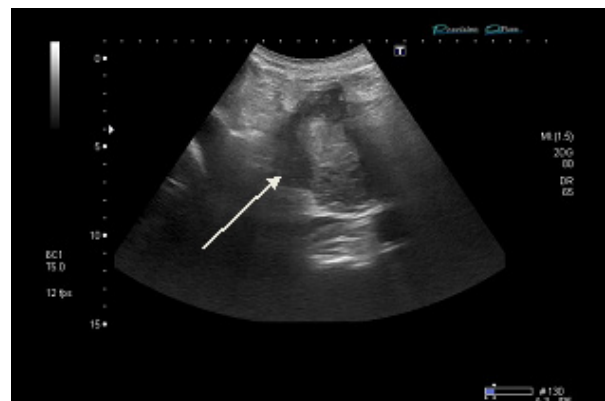
U 9 pacijenata promene su bile položene uz prednji trbušni zid. Pozitivan ehotomografski nalaz (sa senzitiv-

nošću od 100%), imali su svi pacijenti sa infiltracijom sigme, descedentnog kolona i transversuma, dok je u ostalim lokalizacijama senzitivnost bila vrlo niska (50%). Istovremeno treba pomenuti da je lažno pozitivan ehotomografski nalaz, na nivou levog hemikolona i transversalnog kolona, viđen u 5 od 30 pacijenata, u kojih nakon CT i endoskopske obrade nije potvrđeno prisustvo maligne infiltracije kolona.

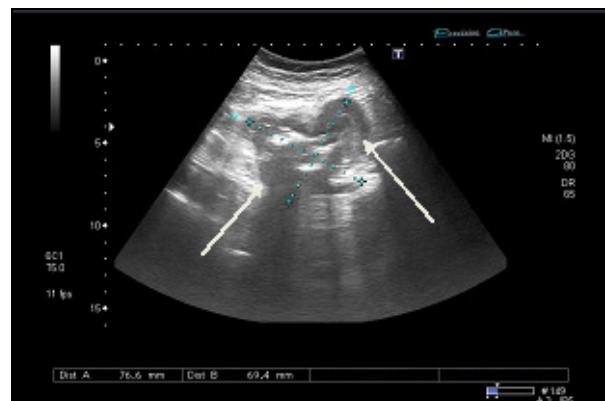
Slika 3. Ehotomografski prikaz sekundarnih depozita u jetri (Meta in hepate)



Slika 4. Ehotomografski prikaz infiltrativne promene na transversalnom kolonu u vidu hipoehogene tumorske mase, ekscentrično zadebljalog i izmenjenog zida



Slika 5. Ehotomografski prikaz infiltrativne promene na ascendentnom kolonu, koja je veća od 5cm, lobuliranog oblika, ekscentrično zadebljalog zida, delom nejasno konturisana, sa kolekcijom „zarobljenog vazduha“ u lumen



Slika 6. Ehotomografski prikaz infiltrativno izmenjenog segmenta descendentnog kolona sa tumorskom masom manjom od 5cm. Uočava se i ekscentrično zadebljao zid kolona, iregularne konture



## DISKUSIJA

U našoj studiji maligna infiltracija debelog creva otkrivena je u 14 pacijenata, od toga u 11 ehotomografskim pregledom kao prvom dijagnostičkom metodom. Znaci tumorske izmenjenosti kolona nisu ehotomografski viđeni u troje pacijenata, iako je drugim metodama potvrđeno prisustvo maligne infiltracije (slika 7, i slika 8). Kod svih pacijenata je učinjen ehotomografski, endoskopski i CT pregled, i histopatološki potvrđeno prisustvo adenokarcinoma, koji se i opisuje kao najčešći [1,2,3,5,10,11,12]. Svi pacijenti su imali između 50 i 80 godina, takođe u skladu sa literaturnim podacima starije dobi u kojoj se javlja karcinom debelog creva [10,11,15]. Polna distribucija bila je ujednačena (7 pacijenta muškog, a 7 ženskog pola), što je takođe u skladu sa literaturnim podacima da je karcinom podjednako zastupljen i među muškarcima i među ženama [1,2,3,5,10,11,12].

Na osnovu radiografskog nalaza, kod 7 pacijenata, postavljena je sumnja na prostojanje maligne infiltracije, kao razlog za okluziju, odnosno subokluziju, što je ehotomografskim pregledom i potvrđeno (slika 9, i

slika 10). U 9 od 12 pacijenata sa pozitivnim hemokult testom, potvrđena je ehotomografski opravdanost sumnje na prisustvo maligne bolesti. Patološki izmenjeni limfni nodusi viđeni su CT pregledom u 13 pacijenata, dok su ehotomografski dijagnostikovani u samo 3 pacijenta. CT pregledom sekundarni depoziti u jetri su registrovani kod 6 pacijenata, a ultrazvučno u četvoro pacijenata. Na CT-u su viđeni depoziti u plućnom parenhimu u jednog pacijenta, a znaci peritonealne karcinomatoze uočeni su kod troje pacijenta. Nakon sprovedene dijagnostičke obrade radikalna hirurška tretman primenjen je u 12 pacijenata.

Na osnovu dobijenih rezultata evidentno je da tumorska masa, njena veličina i eho izgled, presudno određuju pozitivan nalaz ehotomografske eksploracije. Vizuelizaciju infiltrativnih promena najpre određuje lokalizacija u abdomenu i položaj tumorske promene u odnosu na prednji trbušni zid. Promene smeštene u levom hemikolonu, izuzev rektuma, kao i one koje su bile položene uz prednji trbušni zid u većem procentu su ehotomografski eksplorisane (slika 11). Pripremljenost za pregled u značajnoj meri utiče na rezultat pregleda, pa se nameće kao neophodno da se ovako ciljani pregledi učine nakon dobre pripreme, i po potrebi ponove ukoliko to klinički nalaz zahteva. Treba imati u vidu i limitiranost ehotomografskog pregleda u odnosu na rektum, desni hemikolon, rubne depozite u jetri, peritonealnu karcinomatozu i zahvaćene regionalne limfatike.

## ZAKLJUČAK

Na osnovu visokih vrednosti senzitivnosti i specifičnosti testiranih pregleda u ovoj studiji preseka, procenjujemo da ultrazvučna dijagnostika ima obavezno mesto u dijagnostičkom algoritmu. Minucioznost pri pregledu, uz korišćenje ultrazvučnih aparata koji pružaju mogućnost visoko rezolutivnih pregleda, kao i široka dostupnost i dobra reproducibilnosti metode, uz nisku cenu pregleda, idu u prilog prve eksploracije ultrazvučnim pregledom. Multidetektorsko CT skeniranje ipak ostaje metoda izbora u postavljanju konačne dijagnoze.

## LITERATURA

- Schmidt G., Ultrazvučna dijagnostika; DataStatus Beograd, 2010, pp225-247
- Kremmer H., Dobrinski W., Sonografische Diagnostik. 4th ed. Munich; Urban&Schwarzenberg, 1994.
- Meckler U., Ultraschall des Abdomens, 3rd ed. Cologne: Deutscher Arzteverlag 1998.
- Rioux M., Sonographic detection of peritoneal carcinomatosis, Abdom Imaging 1995;20:47-51
- Maksimović Ž., Hirurgija; CIBID, Beograd 2008; pp 235-8
- Oestmann J., Wald C., Crossin J., Osnovi kliničke radiologije; data status, Beograd 2008. pp:185-200
- Lazić J., Šobić V., et all. Radiologija, medicinska knjiga, Beograd 2007, pp:231-241
- M.Mijač, V.Dragončić, V.Radonjić; Anatomija čoveka abdomen i karlica, savremena administracija 2004, pp92-105
- Williams P, Warwick R. Gray's Anatomy, 38th ed. London:Churchill Livingstone; 1995.
- Price J, Metreweli C. Ultrasonographic diagnosis of clinically non-palpable primary colonic neoplasms; Br J Radiol. 1988 Mar;61(723):190-5
- Schwerk WB, Braun B. The use of ultrasound in the diagnosis of gastrointestinal tumors; Z Gastroenterol. 1978 Jul;16(7):431-40. German

12. Hünnerbein M, Handke T, Ulmer C, Schlag PM ; Impact of miniprobe ultrasonography on planning of minimally invasive surgery for gastric and colonic tumors; Surg Endosc. 2004 Apr;18(4):601-5. Epub 2004 Feb 2
13. Danse EM, Jamart J, Hoang P, Laterre PF, Kartheuser A, Van Beers BE. Focal bowel wall changes detected with colour Doppler ultrasound: diagnostic value in acute non-diverticular diseases of the colon. Br J Radiol. 2004 Nov;77(923):917-21.
14. Callen PW, Marks WM, Filly RA Computed tomography and ultrasonography in the evaluation of the retroperitoneum in patients with malignant ascites. J Comput Assist Tomogr. 1979 Oct;3(5):581-4
15. Truong M, Atri M, Bret PM, Reinhold C, Kintzen G, Thibodeau M, Aldis AE, Chang Y Sonographic appearance of benign and malignant conditions of the colon. AJR Am J. Roentgenol. 1998 Jun;170(6):1451-5.

## ENGLISH

## THE ROLE OF ECHOTOMOGRAPHY IN DIAGNOSIS COLON TUMORS

Stajić S.<sup>1</sup>, Gašić M.<sup>2</sup>, Lukić G.<sup>1</sup>, Milić M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Diagnostic Radiology, University Hospital "Dr Dragisa Mišević" Centar, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup> Institute of Anatomy, Faculty of Medicine, Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>3</sup> Department of Preventive Medicine, Faculty of Medicine, Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

## SUMMARY

In the diagnostic algorithm, abdominal ultrasound is not the method of choice in detecting malignancies of the colon. However, in practice, with unclear clinical symptoms and without hemoccult test, abdominal ultrasound is often the first step in the diagnosis. Our experience indicates that abdominal ultrasound, as the first diagnostic method, gives good results in the detection of colon tumor mutation. The aim of this study was to evaluate the role of echotomography, as the first diagnostic method in detecting colon cancer. During the past six months, in the Department of Diagnostic Radiology University Hospital "Dr Dragisa Mišević" in 14 patients were detected tumors the colon. In 11 patients, abdominal ultrasound was first applied diagnostic method. All patients made a Hemoccult test, CT of the abdomen and pelvis and endoscopy with biopsy. The histopathological findings corresponded to adenocarcinoma. Ultrasound diagnosis is performed on the camera brand Toshiba. Echotomographically in 11 of the 14 patients it was observed a thickening of the colon wall, with suspected characters infiltration of the wall. Solid mass, hypo-heterogeneous looks were observed in 11 patients, vague form of the intestinal lumen in 9 patients, the jagged edges of a suspected infiltration in 6 patients, the air trapped in the tumor (pseudotumor) weight in 6 patients, pathologically altered regional lymph nodes were observed in 3 patient, and the presence of the distal scattering diseases, in the form of secondary deposits in the liver, in 4 patient. Tumor mass greater than 5 cm was observed in 8 patients. Sensitivity of this performed echotomographic diagnosis was 78.6%, specificity 83.3%, positive predictive value 68.7%, negative predictive value of 89.3%, while the accuracy of the diagnosis made was 81.8%. Echotomography as the first diagnostic step, contributing to establishing the final diagnosis. It is important in evaluation of diagnostic and therapeutical cost-benefit, with shorter diagnostic treatment, which leads to endoscopy, and in the clinical assessment of the extent of the underlying disease, considering insufficient availability of CT examinations in our conditions.

**Keywords:** echotomography, tumors, colon



# KARAKTERISTIKE I ISHOD REANIMACIJE PACIJENATA KOJI SU DOŽIVELI VANBOLNIČKI AKUTNI ZASTOJ SRCA: FAKTORI POVEZANI SA PREŽIVLJAVANJEM

## AUTORI

Trpković S.<sup>1</sup>, Pavlović A.<sup>1</sup>, Videnović N.<sup>1</sup>, Sekulić A.<sup>2</sup>, Marinković O.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> KBC "Bežanijska kosa", Beograd, Srbija

## SAŽETAK

Cilj ove studije je bio da definišemo faktore koji bi mogli da poboljšaju ishod reanimacije pacijenata koji su doživeli vanbolnički akutni zastoj srca poštujući "Utstein" model sakupljanja podataka. U dvogodišnjoj prospektivnoj studiji ispitano je 200 pacijenata koji su doživeli vanbolnički akutni zastoj srca i faktori koji su povezani sa preživljavanjem. 78% pacijenata je doživelo akutni zastoj srca kardijalne etiologije, 65% u kućnim uslovima, 3,7% je reanimirano od strane spasilaca, 36% je zatečeno u ventrikularnoj fibrilaciji (VF) ili ventrikularnoj tahikardiji (VT) bez pulsa, 64% u asistoliji/električnoj aktivnosti bez pulsa (PEA), 52% pacijenata je intubirano na mestu nastanka akutnog zastoja srca i preživljavanje do otpusta iz bolnice je bilo značajno veće u ovoj grupi pacijenata. Prosečno vreme stizanja do pacijenata bilo je 6,6 minuta. 66,7% pacijenata je defibrilirano nakon 4 i više minuta. 131 (65,5%) pacijent je proglašen mrtvim na terenu, 69 pacijenata je transportovano u bolnicu. 53 (76,8%) pacijenta iz grupe transportovanih je umrlo za vreme transporta ili na odeljenju reanimacije, 7 je umrlo nakon prijema u bolnicu a 9 je preživelo do otpusta iz bolnice. Multivarijantnom logističkom regresijom je utvrđeno da su varijable značajno povezane sa preživljavanjem: starosno doba, endotrahealna intubacija na terenu i vreme stizanja do pacijenta. Uspeh reanimacije bio je značajno veći kod mlađih pacijenata, kod onih intubiranih na terenu i kod onih kod kojih je ekipa hitne medicinske pomoći stigla u kraćem vremenskom intervalu.

**Ključne reči:** hitna medicinska pomoć, vanbolnički akutni zastoj srca, kardiopulmonalna reanimacija

## UVOD

Akutni zastoj srca (cardiac arrest-CA) je najveći zdravstveni problem u industrijskom svetu i predstavlja vodeći uzrok smrti [1,2]. Prema podacima AHA (American Heart Association) u SAD-u akutni zastoj srca se javlja u oko 700 000 slučajeva godišnje [3].

Opseg preživljavanja CA u vanbolničkim uslovima kreće se od 4-45%. U SAD-u vanbolnički akutni zastoj srca (out-of-hospital cardiac arrest)-OHCA preživi 6,4% pacijenata [3].

Ovom studijom smo želeli da utvrdimo uspeh kardiopulmonalne reanimacije (KPR) pacijenata koji su doživeli OHCA i ispitamo faktore koji utiču na preživljavanje.

## CILJ RADA

Cilj ove studije je bio da definišemo faktore koji bi mogli da poboljšaju ishod reanimacije pacijenata koji su doživeli vanbolnički akutni zastoj srca poštujući "Utstein" model sakupljanja podataka.

## MATERIJAL I METODE

Podatke za ovo istraživanje dobili smo od Gradskog zavoda za hitnu medicinsku pomoć (HMP) u Beogradu. On pokriva populaciju od 1 750 000 stanovnika i obuhvata uže gradsko područje sa prigradskim naseljima na površini od 1 300 000 kvadratnih metara. U svom sastavu ima ukupno deset podstanica. Ekipe rade u dve smene od po 12 sati. U svakoj smeni ima ukupno 21 ekipa od kojih je jedna pedijatrijska. U proseku svaka smena odgovori na oko 120 poziva. Ekipa HMP koja odlazi na teren ima lekara, vozača i jednog medicinskog tehničara. Po trenutno važećoj zakonskoj regulativi vozila HMP nemaju pravo korišćenja žute trake, ni pravo prolaska kroz crveno svetlo, osim ako saobraćajni milicioner ne ide ispred vozila i obezbeđuje prolaz.

Istraživanje je izvedeno po tipu prospektivne studije u periodu od 01.06.2008. do 31.05.2010. Poštujući pravila prikupljanja podataka o reanimaciji pacijenata u vanhospitarnim uslovima definisana „Utstein modelom“ [4,5] napravljen je poseban obrazac koji je popunjavao ukoliko je poziv ekipi HMP bio upućen u vezi sa nastankom akutnog zastoja srca. Pacijenti nisu konsektivno uključivani u studiju. Uzeti su u obzir samo oni bolesnici čije su liste mogle na osnovu podataka sa terena da budu detaljno popunjene.

Ispitane su:

- demografske karakteristike pacijenata (pol i starosno doba);
- uzrok nastanka akutnog zastoja srca: kardijalna etiologija, trauma, neurohirurška trauma, hipoksija/akutna respiratorna insuficijencija, cerebrovaskularni insult-CVI, intoksikacija, metabolički poremećaj, krvarenje;
- mesto nastanka CA: javno mesto ili mesto boravka pacijenta;
- pokušaj reanimacije: da li je reanimacija pokušana od strane spasilaca, ekipe HMP ili nije bilo svedoka u momentu nastanka CA;
- inicijalni srčani ritam: ventrikularna fibrilacija-VF/ventrikularna tahikardija-VT bez pulsa ili asistolija/električna aktivnost srca bez pulsa-PEA;
- da li je izvršena endotrahealna intubacija (ETI) na terenu.

Izmereni su sledeći intervali u minutima:

- interval koji je protekao od momenta poziva upućenog ekipi HMP do momenta stizanja ekipe do pacijenta;
- interval do isporuke prve defibrilacije (DC). Ovaj interval izmeren je od momenta kada je upućen poziv ekipi HMP zbog kolapsa pacijenta do momenta isporuke prvog DC šoka.

Evidentiran je broj pacijenata koji su preživeli na terenu, koji su egzistirali u toku transporta ili na odeljenju reanimacije i koji su preživeli do otpusta iz bolnice.

Svi rezultati su statistički obrađeni korišćenjem savremenih statističkih metoda kao što su: studentov t-test,  $\chi^2$  test, Mann-Whitney, Kruskal Wallis, ANOVA i multipla logistička regresiona analiza (stepwise). P vrednost < 0,05 uzeta je kao statistički značajna.

## REZULTATI

Ukupno je ispitano 200 pacijenata koji su doživeli OHCA. Oni su značajno češće su bili muškog pola (120 pacijenata ili 60%) (studentov t-test,  $p=0,028$ ) (tabela 1). Pacijenti koji imaju 60 i više godina sa značajno većom statističkom verovatnoćom ne mogu da prežive OHCA bez obzira na pol (tabela 1).

Kardijalna etiologija je bila najčešći uzrok nastanka CA - i kod pacijenata kod kojih je reanimacija bila neuspešna (79,1%) i kod onih koji su preživeli do otpusta iz bolnice (55,6%) (Mann-Whitney U-test,  $p=0,128$ ) (tabela 1).

U grupi pacijenata ispitanoj u našoj studiji značajno veći broj - 130 (65%) doživelo je OHCA u kućnim uslovima, a 70 pacijanata (35%) doživelo je akutni zastoj srca na javnom mestu (Mann-Whitney U-test,  $p=0,007$ ). Značajno veći broj žena doživi OHCA kod kuće (76,3%), a kod muškaraca se CA dešava bez statistički značajne razlike kod kuće i na javnom mestu (Studentov t-test,  $p=0,052$ ) (tabela 2).

Iz tabele 1 se vidi da u najvećem broju slučajeva reanimacija od strane spasilaca nije pokušana. U grupi pacijenata koji nisu preživeli u 3,7% slučajeva reanimaciju je započeo spasilac a u 24,6% slučajeva reanimaciju započinje osoblje službe HMP (akutni zastoj srca nastao je u njihovom prisustvu). Međutim, ishod KPR ne razlikuje se statistički značajno u odnosu na to ko započinje mere KPR (Mann-Whitney U-test,  $p=0,161$ ). Naime, i u

slučajevima kada su spasioci pokušali izvođenje KPR pre dolaska ekipe HMP nije postignut bolji ishod preživljavanja (nijedan od tih pacijenata nije preživeo do otpusta iz bolnice).

Asistolija/električna aktivnost srca bez pulsa (pulseless electrical activity)-PEA je prisutna kod najvećeg broja pacijenata-128 (64%), zatim sledi VF/VT bez pulsa koja je zastupljena sa statistički značajno manjom verovatnoćom-kod 72 (36%) pacijenta, (studentov t-test,  $p=0,003$ ) (tabela 1). Preživljavanje pacijenata sa VF/VT bilo je 77,8% u poređenju sa pacijentima sa asistolijom/PEA - 22,2%.

Endotrahealna intubacija je izvedena, prema podacima sa terena, kod 104 (52%) pacijenta na mestu događaja. Međutim, 96 (48%) pacijenata je ostalo neintubirano (tabela 1). Pacijenti koji su preživeli do otpusta iz bolnice u 88,9% slučajeva bili su intubirani na terenu (tabela 1).

Prosečno vreme proteklo od momenta prijema poziva do stizanja ekipe HMP do pacijenta bilo je prosečno 6,6 minuta (tabela 3).

Prosečno vreme proteklo od momenta nastanka akutnog zastoja srca do stizanja ekipe HMP do pacijenata koji su preživeli do otpusta iz bolnice bilo je 3.9 minuta, što je značajno kraće vreme u odnosu na pacijente koji nisu preživeli (6,7 minuta, t-test,  $p<0,035$ ) (tabela 4).

Na tabeli 5 prikazano je da je 66,7% pacijenata defibrilirano tek nakon 4 i više minuta.

U značajno većem broju - 131 (65,5%) slučajeva mere KPR bile su neuspešne. 69 (34,5%) pacijenata transportovano je kolima HMP na odeljenje reanimacije u Urgentni Centar kliničkog Centra Srbije (UC KCS) (tabela 1).

Ishod KPR kod 69 (34,5%) pacijenata koji su kolima HMP dovezeni na odeljenje reanimacije prikazan je na tabeli 1. Značajan broj pacijenata (76,8%) egzistiralo je ili u toku transporta ili na odeljenju reanimacije.

Od pacijenata reanimiranih na odeljenju reanimacije (OR) konačno je preživelo 9 pacijenata što je 4,5% celokupnog uzorka od 200 OHCA pacijenata.

U finalnom modelu koji je rezultat regresione analize parametara vezanih za OHCA signifikantni parametri za preživljavanje pacijenta bili su: godine pacijenta, obezbeđenje disajnog puta (ETI) i vreme započinjanja reanimacije (tabela 6).

## DISKUSIJA

U našoj studiji, u dvogodišnjem periodu, proučeno je 200 pacijenata koji su doživeli OHCA. Definitivno preživljavanje bilo je 4,5%. Relativno loš ishod reanimacije posledica je slabosti pojedinih karika u lancu preživljavanja.

U našoj zemlji još uvek nema uniformnog izveštavanja o ishodu reanimacije u vanbolničkim uslovima. Podatke vezane za nastanak CA možemo dobiti analizirajući obrasce koje lekari popunjavaju u prehospitalnim uslovima i iz istorija bolesti i medicinske dokumentacije dostupne u bolničkim uslovima. Ovi obrasci ne sadrže veliki broj važnih podataka koji su predloženi Utstein preporukama. Vreme započinjanja KPR, vreme isporuke prvog DC šoka, vreme povratka spontane cirkulacije (return of spontaneous circulation)-ROSC i trajanje reanimacije često nije precizirano.



Tabela 1. Karakteristike pacijenata uključenih u studiju i preživljavanje do otpusta iz bolnice

Karakteristike	Ukupno		Nisu preživeli		Preživeli	
	N	%	N	%	N	%
<b>Pol</b>						
Muški	120	60	113	59.1	7	77.8
Ženski	80	40	78	40.9	2	22.2
<b>Starost (godine)</b>						
Manje od 40	17	8.5	14	7.3	3	33.3
41-50	23	11.5	20	10.5	3	33.3
51-60	38	19	36	18.8	2	22.2
61-70	51	25.2	50	26.2	1	11.1
Over 70	71	35.5	71	37.2	0	0
<b>Etiologija</b>						
Kardijalna	156	78	151	79.1	5	55.6
Trauma	9	4.5	9	4.7	0	0
Neurohirurška trauma	7	3.5	7	3.7	0	0
Hipoksija/ARI	6	3	4	2.1	2	22.2
CVI	2	2.5	5	2.6	0	0
Intoksikacija	10	5	8	4.2	2	22.2
Metabolički poremećaj	2	1	1	1	0	0
Krvarenje	5	2.5	5	2.6	0	0
<b>Pokušaj reanimacije</b>						
Spasilac	7	3.5	7	3.7	0	0
Bez svedoka	142	71	137	71.7	5	55.6
Bolničko osoblje	51	25.5	47	24.6	4	44.4
<b>Inicijalni ritam</b>						
VF/VT	72	36	65	34	7	77.8
Asistolija/PEA	128	64	126	66	2	22.2
<b>Endotrahealna intubacija</b>						
Da	104	52	96	50.3	8	88.9
Ne	96	48	95	49.7	1	11.1
<b>UKUPNO</b>	<b>200</b>	<b>100</b>	<b>191</b>	<b>100</b>	<b>9</b>	<b>100</b>
Preživljavanje na terenu	200	100	131	65.5	69	34.5
Preživljavanje transportovanih	69	100	53	76.8	16	23.2
Preživljavanje na OR	16	100	7	43.8	9	56.2

ARI-acute respiratorna insuficijencija, CVI-cerebrovaskularni inzult, VF-ventrikularna fibrilacija, VT-ventrikularna tahikardija, PEA- (pulsless electrical activity)-električna aktivnost bez pulsa, OR-odeljenje reanimacije

Tabela 2. Mesto nastanka OHCA po polu pacijenata

Mesto nastanka akutnog zastoja srca	Pol				UKUPNO	
	Muški		Ženski		N	%
	N	%	N	%		
Na javnom mestu	51	42.5	19	23.8	70	35.0
U stanu	69	57.5	61	76.3	130	65.0
<b>UKUPNO</b>	<b>120</b>	<b>100.0</b>	<b>80</b>	<b>100.0</b>	<b>200</b>	<b>100.0</b>

Tabela 3. Prosečno vreme stizanja ekipe HMP do pacijenta

Vreme stizanja do pacijenta (minuti)	N	Min	Max	Sr	SD
	200	0	24	6.6	3.90

Tabela 4. Interval od momenta prijema poziva do stizanja ekipe hitne medicinske pomoći do pacijenta i konačni ishod reanimacije

Ishod	N	Min	Max	Sr	SD
Nije preživeo	191	0	24.0	6.7	3.93
Preživeo	9	1	7.0	3.9	2.03

Uvođenje automatskih centrala koje bi beležile sva neophodna vremena, značajno bi pomogle u prikupljanju relevantnih podataka koje bi mogli da precizno uporedimo sa rezultatima u svetu. Usvajanje obrazaca jednostavnih za upotrebu i preglednih za analizu, koji bi obuhvatili sve elemente neophodne za proučavanje OHCA omogućilo bi približavanje savremenim svetskim

trendovima i dobijanje validnih podataka za unapređenje KPR u našim uslovima.

U 82,4% slučajeva akutni zastoj srca je kardijalne etiologije [6,7]. Iznenadna srčana smrt dešava se kod više od 60% odraslih koji imaju bolest koronarnih krvnih sudova [2]. Približno 2400 Amerikanaca umire od bolesti koronarnih krvnih sudova svakoga dana, u proseku jedna

smrt svakih 36 sekundi [3]. Najveći broj iznenadnih srčanih smrti desi se van bolnice ili na odeljenju reanimacije [3].

U našoj studiji 78% pacijenata je doživelo akutni zastoj srca kardijalne etiologije, što potvrđuje da je i na našim prostorima bolest koronarnih krvnih sudova vodeći uzrok smrti. Rad na prevenciji srčanih oboljenja, borba protiv faktora rizika, edukacija pacijenata i njihovih rođaka da na vreme prepoznaju simptome koji prethode nastanku akutnog zastoja srca i blagovremeno pozovu pomoć postaje jedna od važnijih karika u „lancu preživljavanja“.

Veoma lošu prognozu imaju pacijenti koji su doživeli CA zbog teške traume (politrauma ili izolovana neurohirurška trauma). Preživljavanje traumatskog CA u svetu iznosi svega 0%-3,7% [8]. Zbog toga se reanimacija ovih pacijenata od strane mnogih autora smatra beskorisnom gledano i sa etičkog i sa ekonomskog aspekta. S druge strane, mnoge studije [9] pokazale su da je nivo preživljavanja traumatskog cardiac arrest-a oko 5,6%.

U našoj studiji politrauma praćena cardiac arrest-om je u prehospitalnoj fazi bila zastupljena u 4,5% slučajeva a izolovana neurohirurška trauma u 3,5% slučajeva. Nijedan od ovih pacijenata nije preživeo do otpusta iz bolnice tako da ishod reanimacije ovih pacijenata nije zadovoljavajući u odnosu na rezultate iz literature. Razlog lošeg ishoda reanimacije politraumatizovanih pacijenata u našim uslovima, je nedovoljna obučenosť i nepostojanje specijalno oformljenih timova koji bi bili odgovorni za zbrinjavanje ovih pacijenata. U svetu postoje timovi koji su zaduženi za tretman teško povređenih pacijenata (Trauma Life Support Team). Polaznici se obučavaju za timski rad: komunikaciju i kooperabilnost, uz imenovanje jednog člana kao vođe tima. U Danskoj je u toku 2003. godine organizovano 7 ovakvih kurseva i na taj način je obučeno više od 20 multidisciplinarnih timova širom zemlje [10]. Ispostavilo se da polaznici ovih kurseva stiču sigurnost i samopouzdanje, sposobnost da brzo reaguju i donose odluke a to su ključne stvari u urgentnim situacijama u kojima su sve

snage usmerene na spasavanje života. Obuka timova na ovaj način iziskuje izvesna finansijska sredstva ali izdvajanje sredstava za formiranje i obuku „trauma“ timova bi se u budućnosti sigurno isplatilo.

Ukoliko se CA desi na javnom mestu, veća je šansa da je nastao u prisustvu svedoka, te je i vreme od momenta nastanka CA do momenta pozivanja službe HMP znatno kraće. Pored toga, ukoliko se akutni zastoj srca desi na javnom mestu, učestalost reanimacije od strane spasilaca je veća 10 a time i šanse za preživljavanje značajno rastu. Čak iako EKG oblik akutnog zastoja srca nije VF/VT, održanje koronarnog perfuzionog pritiska zahvaljujući kompresiji grudnog koša značajno povećava šanse za uspešan ishod [11]. Većina pacijenata koji su pre dolaska ekipe HMP reanimirani od strane spasilaca bili su u momentu dolaska stručnog osoblja i dalje u VF, što je značajno povećalo šanse tih pacijenata da prežive 12. Studija objavljena 2008. [12] je pokazala da pacijenti reanimirani od strane spasilaca do dolaska HMP imaju dvostruko više šansi da prežive.

U našoj studiji započinjanje KPR od strane spasilaca je za sada najslabija karika u lancu preživljavanja. Samo 7 (3,5%) pacijenata je reanimirano od strane laika - najbližeg rođaka ili kolege. Ni u jednom slučaju reanimaciju nije započeo slučajni prolaznik. Pacijenti kod kojih su mere KPR pokušane od strane spasilaca, pre dolaska ekipe HMP nisu imali veće šanse da prežive. Ovo je posledica nedovoljne edukacije laika za izvođenje mera KPR. U tom smislu, mesto nastanka akutnog zastoja srca (kućni uslovi ili javno mesto), nema posebnog uticaja na ishod reanimacije u našim uslovima.

Većina zemalja u svetu ima ekipe HMP koje pružaju samo BLS mere i posebne ekipe u čijem se sastavu nalazi lekar koje pružaju ALS mere. U tom slučaju u sastavu BLS ekipe nalaze se paramedikusi. Ove ekipe su danas najčešće opremljene i automatskim spoljašnjim defibrilatorom (ASD-om) tako da uz BLS mere mogu da izvedu i defibrilaciju.

Nije zanemarljiv ni problem uspostavljanja disajnog puta u prehospitalnim uslovima [13]. Studija iz 2001.

Tabela 5. Broj pacijenata u odnosu na vreme isporuke prvog DC šoka

Vreme isporuke prvog DC šoka (min)	UKUPNO	
	N	%
0	5	6.9
1	13	18.1
2	2	2.8
3	4	5.6
4 i više	48	66.7
UKUPNO	72	100.0

Tabela 6. Parametri vezani za OHCA-finalni model regresione analize

Parametri	Koeficijent (B)	SE (standardna greška Koef. B)	Wald ( $\chi^2$ )	Sig. (p)	Exp(B)
Starosno doba	-0.094	0.037	6.456	0.011*	0.910
Pol	-0.805	1.046	0.592	0.442	0.447
Mesto	0.424	0.934	0.206	0.650	1.528
Pokušaj reanimacije	1.349	1.607	0.705	0.401	3.853
Uzrok nastanka CA	0.213	0.318	0.448	0.503	1.237
Srčani ritam	-0.248	0.456	0.295	0.587	0.781
Eti	-1.323	0.657	4.059	0.044*	0.266
Započinjanje KPR	-0.456	0.205	4.916	0.027*	0.634

\*signifikantno p <0.05

sprovedena u SAD-u [12] pokazuje da je 25% (27/108) pacijenata koje su paramedikusi dovezli na odeljenje reanimacije bilo pogrešno intubirano u jednjak ili ždrelo. Po novim preporukama za KPR 2010. ETI bi trebalo da izvođenju samo iskusani reanimator sa minimalnim prekidima u izvođenju kompresije grudnog koša [14].

Edukacija se u Zavodu za HMP sprovodi dva puta godišnje (u ukupnom trajanju od 120 sati). Svi članovi ekipe edukuju se da primene BLS mere. Vozač je edukovan da izvrši kompresiju grudnog koša i ventilaciju intubiranog pacijenta a lekar i medicinski tehničar edukuju se da pored BLS mera primene i ALS mere. I pored toga, na mestu nastanka akutnog zastoja srca uspešno je intubirano samo 52% pacijenata. Ovo nam ukazuje da gotovo polovina pacijenata koji se reanimiraju na terenu nije intubirana iako se u svakoj ekipi HMP nalazi lekar. Zato je neophodno članove ekipa HMP bolje obučiti za uspostavljanje disajnog puta. Možda bi trebalo sprovesti obuku i proveru znanja i veština na odeljenju reanimacije ili da bude zaposlen veći broj specijalista urgentne medicine ili anesteziologa-reanimatora koji se, u toku specijalizacije osposobljuju da u okviru KPR izvedu ALS mere [15].

U najgušće naseljenim gradovima SAD-a, kao što su Čikago, Njujork i Los Angeles ekipama HMP potrebno je u proseku 6 minuta da stignu na mesto nesreće. Prvi su na lice mesta najčešće dolazili vatrogasci koji imaju sertifikat za pružanje HMP i koji sa sobom nose ASD [16].

U našim uslovima ekipe HMP stižu na mesto događaja u proseku za 6,6 minuta. Ovo vreme je približno vremenima u drugim velikim gradovima u svetu. Međutim, loš ishod reanimacije posledica je toga što za vreme dok ne stigne ekipa HMP pacijenti ne dobijaju KPR od strane spasioca, a nepostojanje ASD-a onemogućava blagovremenu isporuku prvog DC šoka. Obučenosť laika za izvođenje BLS mera i upotrebu ASD-a u našim uslovima nije zadovoljavajuće i zahteva veće angažovanje čitavog društva [17]. To je i razlog zbog koga je kod nas u vanhospitalnim uslovima 64% pacijenata zatečeno u asistoliji/PEA. Verovatno je bio veći procenat pacijenata sa VF/VT ritmom u momentu nastanka akutnog zastoja srca ali, do dolaska ekipe HMP, a bez reanimacije od strane spasilaca, ritam je prešao u asistoliju.

Nakon uvođenja ASD-a, broj pacijenata koji su preživeli do otpusta iz bolnice, prema podacima AHA iz 2007., povećao se u odnosu na 1996. godinu sa 4,3% na 27% [3]. Pokazalo se da je uvođenje i rano korišćenje ASD-a, od strane laika, u okviru BLS mera od ključnog značaja [18].

Uz uvođenje ASD-a neophodno vršiti edukaciju stanovništva za pružanje mera KPR i upotrebu defibrilatora [19]. Programi za implementaciju ASD-a (PAD) i obučavanje što većeg broja osoba da ih koristi su dali ohrabrujuće rezultate [20].

U Los Angelesu je u cilju poboljšanja ishoda reanimacije instalirano 580 ASD-a u javne ustanove, kazina, na golf terene, u biblioteke, škole, i na aerodrome. Više hiljada građana i zaposlenih završilo je obuku za izvođenje mera KPR i defibrilaciju pomoću ASD-a. Obuka za KPR uvedena je u mnoge institucije i visoke škole. Edukovano je više od 50000 studenata viših škola. Rezultat toga je da je preživljavanje povećano čak do 74% [16].

U našoj zemlji ASD uređaji još uvek nisu u široj upotrebi. To je jedan od razloga što se analiza inicijalnog srčanog ritma i defibrilacija izvodi relativno kasno. S obzirom da je započinjanje KPR od strane laika prava retkost, preživljavanje pacijenata sa akutnim zastojem srca zavisi pre svega od vremena koje je potrebno ekipi HMP da nakon prijema poziva stigne do pacijenta.

## ZAKLJUČAK

Započinjanje reanimacije od strane spasilaca u našim uslovima je zanemarljivo. Ovo je za sada najslabija karika u lancu preživljavanja i posledica je nedovoljne edukacije laika za izvođenje mera KPR.

S obzirom na veliki broj neintubiranih ili neuspešno intubiranih pacijenata neophodno je da članovi ekipa HMP budu bolje edukovani na ovom polju.

Brza i efikasna intervencija uz odgovarajuću opremu, obuka onih koji prvi stižu na mesto događaja da izvedu mere KPR (policajci, vatrogasci, telohranitelji, stjuardese, radnici na železnici), angažovanje čitavog društva, može značajno da skрати arrest vreme i da poboljša ishod KPR. Čekanje da isključivo osoblje HMP započne reanimaciju smanjuje šanse za pozitivan ishod.

Za skraćenje vremena isporuke prvog DC šoka od ključnog značaja je uvođenje ASD-a. Treba napraviti programe za implementaciju ASD-a i obučiti što je moguće veći broj ljudi za njihovo korišćenje.

Popunjavanje obrazaca i ažurno vođenje dokumentacije kritično ugroženih prehospitalnih pacijenata od strane medicinskog osoblja u našim uslovima je nepotpuno. Pravilno vođenje dokumentacije ima pored sudsko - medicinskog i veliki značaj u dobijanju validnih podataka za unapređenje mera KPR.

## LITERATURA

1. Fleischhackl R, Roessler B, Domanovits H, et al. Results from Austria's nationwide public access defibrillation (ANPAD) programme collected over 2 years. *Resuscitation* 2008; 77: 195-200.
2. Langhelle A, Nolan JP, Herlitz, et al. Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on post-resuscitation care: the Utstein style. *Resuscitation* 2005; 66: 271-83.
3. Heart Disease and Stroke Statistics-2007 Update. *Circulation* 2007; 115: 69-171.
4. Cummins RO, Chamberlain DA and Abramson NS et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein style, *Circulation* 1991; 84: 960-75.
5. Eisenberg MS, Cummins RO and Damon S et al. Survival rates from out-of-hospital cardiac arrest: Recommendations for uniform definitions and data to report, *Annals of Emergency Medicine* 1990; 19: 1249-59.

6. Pavlović A. Kardiopulmonalno cerebralna reanimacija, Beoprint - Petrović, Beograd, 2004.
7. Pavlović A. Kardiopulmonalno cerebralna reanimacija, Obeležja, Beograd, 2007.
8. Lockett D, Crewdson K and Davies G. Traumatic Cardiac Arrest: Who are the survivors? *Annals of Emergency Medicine* 2006; 48:240-44.
9. Soar J, Perkins GD, Abbas G et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8i. *Resuscitation* 2010; 1400-1433.
10. Wisborg T, Castren M, Lippert A, et al. Training trauma teams in the Nordic countries: An overview and present status. *Acta Anesthesiol Scand* 2005; 49:1004-7.
11. Yannopoulos D, Aufderheide T. Acute management of sudden cardiac death in adults based upon the new CPR guidelines. *EP Europace* 2007; 9: 2-9.
12. Herlitz J, Svensson L, Engdahl J, Silfverstolpe J. Characteristics and outcome in out-of-hospital cardiac arrest when patients are found in a non-shockable rhythm. *Resuscitation* 2008; 76: 31-36.
13. Trpković S, A. Pavlović A, Videnović N, Jovanović P, Bojović P. Značaj uspostavljanja disajnog puta i rane defibrilacije na preživljavanje pacijenata koji su doživeli vanbolnički akutni zastoj srca. *Praxis medica* 2010; 38 (3-4): 33-38
14. Pavlović A, Trpković S, Videnović N. Primena novih preporuka za kardiopulmonalno cerebralnu reanimaciju u svakodnevnoj anesteziološkoj praksi. *Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy* 2013; 35(1-2):51-60.
15. Pavlović A, Trpković S, Videnović N, Sekulić A, Marinković O. Knowledge of CPR in different medical specializations. *Resuscitation* 2013; Volume 84, Supplement 1: S41-S42.
16. Eckstein M, Stratton S and Chan L. Cardiac arrest Resuscitation-Evaluation in Los Angeles: Care-LA. *Annals of Emergency Medicine* 2005; 45: 504-9.
17. Pavlović A, Trpković S, Marinković O, Sekulić A, Stoisavljević I. Public knowledge of cardiopulmonary resuscitation in Republic of Serbia. *Resuscitation* 2013; Volume 84, Supplement 1: S42.
18. Koster J, Baubin M, Bossaert L, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators. *Resuscitation*, October 2010, 81 (10):1277- 1293.
19. Pavlović A, Pjević M. Novine u kardiopulmonalnoj reanimaciji kod odraslih-preporuke Evropskog saveta za reanimaciju 2005. *Anestezija i intenzivna terapija* 2006; 29 (1):39-51.
20. Pell JP, Sirel JM, Marsden AK et al. Potential impact of public access defibrillators on survival after out-of-hospital cardiopulmonary arrest: retrospective cohort study. *BMJ* 2002; 325: 515.

## ENGLISH

### CHARACTERISTICS AND OUTCOME AMONG PATIENTS SUFFERING FROM OUT-OF-HOSPITAL CARDIAC ARREST: FACTORS ASSOCIATED WITH SURVIVAL

Trpković S.<sup>1</sup>, Pavlović A.<sup>1</sup>, Videnović N.<sup>1</sup>, Sekulić A.<sup>2</sup>, Marinković O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Surgical clinic, Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>2</sup> CHC "Besaniska Kosa", Belgrade, Serbia

#### SUMMARY

The aim was to define factors associated with an improved outcome among patients suffering out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) using the Utstein style data collection. We examined 200 patients suffering from OHCA in a prospective study in a two years period. We determined survival from cardiac arrest (CA) to discharge from hospital and the factors associated with survival. 78% of CA patients had a cardiac aetiology, 65% occurred at home, 3.7% received bystander CPR. 36% were found in VF/VT, 64% in asystole/PEA. 52% of patients were intubated in the field, survival to discharge from hospital was significantly higher among patients who were intubated in the field. The mean response time was 6.6 minutes. 66.7% of patients were given the shock after 4 minutes. 131 (65.5%) were pronounced dead in the field, 69 patients were transported to the hospital. 53 (76.8%) patients of them died during the transport or in the ED, 7 died after hospital admission and 9 survived to hospital discharge. Multivariate logistic regression analysis showed that variables significantly associated with survival to hospital discharge were: age, endotracheal intubation in the field and mean response time. The outcome of CPR was better in patients who were younger, who were intubated in the field and when the response time was shorter.

**Keywords:** emergency medical service, out-of-hospital cardiac arrest, cardiopulmonary resuscitation.

# DIJAGNOSTIČKI ALGORITAM OCENJIVANJA RADNE SPOSOBNOSTI IZVRŠNIH RADNIKA NA ŽELEZNICI KOJI BOLUJU OD HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

## AUTORI

Okiljević Z.<sup>1</sup>, Jovančević Drvenica M.<sup>2</sup>, Kopitović I.<sup>2</sup>, Kovačević T.<sup>2</sup>, Trivić B.<sup>3</sup>, Milutinov S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika "Železnice Srbije", Novi Sad, Srbija

<sup>2</sup> Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija

<sup>3</sup> Boehringer Ingelheim, Beograd, Srbija

## SAŽETAK

Ocenjivanje radne sposobnosti (ORS) je postupak koji služi da se na osnovu bioloških funkcija organizma neke osobe i zahteva određenog posla i karakteristika radnog mesta utvrdi da li je ispitivana osoba sposobna za taj posao ili grupu poslova. ORS izvršnih radnika na železnici se obavlja prema programu propisanom Pravilnikom o predhodnim i periodičnim pregledima zaposlenih na radnim mestima sa povećanim rizikom (Službeni glasnik RS br. 120/07) i Pravilniku 655 o zdravstvenim uslovima koje moraju ispunjavati železnički radnici koji neposredno učestvuju u vršenju železničkog saobraćaja. Jedna od hroničnih bolesti sa kojima se susrećemo tokom ORS je hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP). Definicija kontraindikacija za rad železničkih radnikau izvršnoj službi koji boluju od HOBP sadržana u pravilniku 655 je veoma uopštena. Zato smo, da bi olakšali i poboljšali kvalitet procene radne sposobnosti, razvili algoritam za procenu radne sposobnosti kod ovih radnika. Prema GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) smernicama kod sumnje na postojanje HOBP najpre treba dokazati da bolest postoji, a za potrebe medicine rada smatrali smo važnim ujednačiti i pojasniti kriterijume za ocenu radne sposobnosti, što je rezultovalo dijagnostičkim algoritmom za ORS. Takođe je važno voditi računa za koje radno mesto se ORS vrši. Primena dijagnostičkog algoritma tokom ORS, omogućuje da se kod izvršnih radnika na železnici i na radnom mestu sa povećanim rizikom koji boluju HOBP izvrši optimalna procena težine bolesti, utvrdi efikasnost terapijskog tretmana, proceni da li su nedostaci funkcionalno kompenzovani i utvrdi dinamika vanrednih periodičnih pregleda.

**Ključne reči:** ocena radne sposobnosti (ORS), hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), dijagnostički algoritam.

## UVOD

Radna sposobnost (engl. work ability, working capacity, fitness for work) jeste sposobnost čoveka da, koristeći svoje fizičke, senzorne i psihičke potencijale, obavlja posao koji se može valorizovati na tržištu rada [1].

Ocenjivanje radne sposobnosti (ORS) je kontinuiran, permanentan, dinamičan postupak kojim se na osnovu bioloških funkcija organizma neke osobe sa jedne strane i bioloških zahteva određenog posla i karakteristika radnog mesta sa druge strane, utvrđuje da li je ispitivana osoba sposobna za taj posao ili grupu poslova.

ORS izvršnih radnika na železnici se obavlja prema programu propisanom Pravilnikom o predhodnim i periodičnim pregledima zaposlenih na radnim mestima sa povećanim rizikom objavljenom u Službenom glasniku RS br 120/07 i Pravilniku 655 o zdravstvenim uslovima koje moraju ispunjavati železnički radnici koji neposredno učestvuju u vršenju železničkog saobraćaja. Pitanje ocenjivanja radne sposobnosti je veoma aktuelno i ukoliko se bilo čijom krivicom ono neispravno reši, to postaje

izvor veoma teških i složenih ličnih, porodičnih i društveno ekonomskih problema. Potreba za ocenjivanjem radne sposobnosti postoji tokom celog profesionalnog života čoveka, kada služba medicine rada ocenjuje zdravstvenu sposobnost za rad na radnom mestu za koje radnik ima ugovor o radu, utvrđuje promene zdravstvenog stanja i ocenjuje u kojoj meri promena zdravstvenog stanja utiče na radnu sposobnost [1,2].

Jedna od češćih hroničnih bolesti sa kojima se susrećemo tokom ORS je hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP). Hronična opstruktivna bolest pluća jeste oboljenje koje se može sprečiti i lečiti, a karakteriše ga stalno ograničenje protoka vazduha u disajnim putevima, koje je obično progresivno i udruženo sa povećanim inflamatornim odgovorom na štetne čestice i gasove u disajnim putevima i plućima i ozbiljan javno zdravstveni problem u svim zemljama sveta, koji se karakteriše porastom prevalencije, morbiditeta i mortaliteta [3].

Prevalencija HOBP, prema lekarskim izveštajima, koji su najmanje pouzdani, kreće se oko 6% [3]. Podaci govore da je obolelih od HOBP: 5-10 % odraslih preko 40 godina, odnosno 15-20% kod osoba preko 70 godina, a da

je oko 75% nedijagnostikovanih Evropljana. Poslednje procene Svetske zdravstvene organizacije (SZO) navode da u svetu približno 210 miliona ljudi boluje od HOBP [4,5].

### DIJAGNOSTIKA HOBP

Dijagnoza hronične opstruktivne bolesti pluća postavlja se na osnovu podatka o izloženosti agresivnim respiracijskim noksama i ispoljenim simptomima bolesti, kao što su kašalj, iskašljavanje, brže zamaranje i progresivna dispnea, pre svega pri fizičkom naprezanju, s tim što bronhoopstrukcija treba da se dokaže spirometrijskim ispitivanjem. Prema GOLD-u (Globalna inicijativa za HOBP - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2013) klinička dijagnoza HOBP-a se treba uzeti u obzir kod svakog pacijenta koji ima dispneu, hronični kašalj ili stvaranje sputuma i/ili istoriju izlaganja faktorima rizika za ovu bolest [3].

Anamneza. Obzirom da su pluća specifičan organ sa višestrukom funkcijom, ona reaguju na bolesti koja ih zahvataju, ali i na bolesti drugih organa. Zbog toga je pulmološka anamneza osobena i traži iskustvo i strpljenje lekara uz obavezno uzetu detaljnu anamnezu po drugim sistemima [6].

Objektivni pregled doprinesi proceni težine bolesti i otkrivanju komorbiditeta. Fizikalni nalaz u ranoj fazi bolesti ima ograničenu dijagnostičku vrednost. Fizikalni znaci opstrukcije disajnih puteva pre pojave značajnog oštećenja plućne funkcije su vrlo oskudni. Anteroposteriorni dijametar grudnog koša je povećan, pri perkusiji je prisutna laka hipersonornost, a pri auskultaciji oslabljen disajni šum sa produženim ekspirijumom ili polifono zviždanje. Kasnije, u umereno odmakloj fazi bolesti zviždanje se čuje samo pri forsiranom ekspirijumu. Često se bazalno u plućima čuju pukoti zbog prisustnog sekreta. U periodu pogoršanja bolesti javlja se dispneja, tahipneja, angažuje se pomoćna respiratorna muskulatura, ponekad se razvija cijanoza. Kod nekih pacijenata zviždanje čujemo i kada smo udaljeni od bolesnika. U završnoj fazi bolesti su prisutni znaci hroničnog plućnog srca.

Ranije se koristila podela na dva osnovna tipa pacijenta koji boluju od HOBP: Pri tip je "Pink puffer", borac, kahektičan, mršav, sa dispnejom, a očuvanom saturacijom kiseonika. Drugi tip je "Blue bloater", naizgled zadovoljan, debeli pacijent, sa smanjenom saturacijom kiseonika u krvi. Ova podela se sve ređe koristi, jer se većina pacijenata nalazi između ova dva ekstrema, tako da se poslednjih godina u savremenoj literaturi sve više govori o fenotipovima HOBP.

Spirometrija je osnovna i najčešće korišćena metoda ispitivanja plućne ventilacije, a dodatne metode su telesna pletizmografija i određivanje kapaciteta difuzije pluća. Spirometrija je najjednostavniji, najreproducibilniji i najobjektivniji način otkrivanja smanjenja protoka vazduha kroz disajne puteve i predstavlja „zlatni standard“ u dijagnozi HOBP. Na bronhoopstrukciju ukazuju niže vrednosti odnosa forsiranog ekspirijumskog protoka u prvoj sekundi (FEV1) i forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC), tj  $FEV1/FVC < 70\%$ . Krivulja protok-volumen se koristi za ispitivanje protoka kroz male disajne puteve u toku forsiranog inspirijuma i ekspirijuma. Oblik krivulje protok-volumen može da ukaže na tip i lokalizaciju poremećaja protoka. Kod opstruktivne promene lakog stepena odstupanje je u srednjem delu FVC, a posebno u

završnom delu. Što je opstrukcija veća, krivulja je konkavnija. U slučaju teške opstrukcije i emfizema registruje se kolapsni oblik krivulje protok-volumen. Za dijagnostiku stepena bronhoopstrukcije koristi postbronhodilatatorni FEV1. Pacijentu se daje 400 mikrograma beta-2 agonista ili do 160 mikrograma antiholinergika, ili se ova dva leka kombinuju [7]. Spirometrija se meri posle vremena potrebnog da lek deluje: 10-15 minuta posle beta-2 agonista i 30-45 minuta, ako se daje antiholinergik. Pod pozitivnim testom smatra se poboljšanje vrednosti FEV1 za najmanje 200 ml i najmanje 12%, u odnosu na bazalnu vrednost [3,8].

Prema GOLD-u je dogovorena podela na stadijume oštećenja protoka vazduha kroz disajne puteve na osnovu postbronhodilatatornog FEV1 (pri  $FEV1/FVC < 70\%$ ): GOLD 1- blaga ( $FEV1 > 80\%$ ), GOLD 2- umerena ( $50\% > FEV1 < 80\%$ ), GOLD 3- teška ( $30\% > FEV1 < 50\%$ ) i GOLD 4- vrlo teška ( $FEV1 < 30\%$ ) HOBP [3].

Pulsna oksimetrija je obavezna kod svih obolelih od HOBP. Kada pulsna oksimetrija ukaže na saturaciju manju od 92%, neophodno je merenje respiracijskih gasova arterijske krvi.

Merenje ukupnih statičkih volumena pluća telesnim pletizmografom ili manje pogodnim dilucionim testom može da pomogne u proceni stepena težine bolesti.

Određivanje kapaciteta difuzije gasova u plućima može da objasni brzo zamaranje i otežano disanje kod osoba s relativno dobrim nalazima spirometrije. Redukovana difuzija gasova u plućima ukazuje na postojanje emfizemske komponente HOBP i veoma je korisna u diferencijalnoj dijagnostici u odnosu na astmu [9].

Standardna pregledna radiografija grudnog koša ne potvrđuje dijagnozu HOBP, ali je nezaobilazni deo dijagnostike HOBP u cilju otkrivanja drugih bolesti u plućima - fibroze, bronhiektazija, kardiomiopatija, tuberkuloze, karcinoma pluća. U odmakloj HOBP na snimku pluća se vide znaci hiperinflacije pluća, povećanje transparentnosti plućnog parenhima i gubitak vaskulne šare.

Kompjuterizovana tomografija se ne savetuje u rutinskoj dijagnostici, mada može da ukaže na HOBP i pre promene spirometrijskih nalaza.

Alfa-1 antitripsin meri se u serumu obolelih od HOBP u područjima u kojima se zna da postoji učestalo nasleđivanje nedostatka ovog enzima i kod mlađih od 45 godina, koji imaju znake emfizema u donjim delovima pluća. Vrednosti  $< 15-20\%$  od norme ukazuju na homozigotnu deficijenciju alfa-1 antitripsina [10,11].

Testovi opterećenja su korisni za ispitivanje funkcije pluća pri opterećenju mišića radom različitog intenziteta i od značaja su u proceni težini oboljenja, prognozi bolesti i proceni učinka postupaka fizikalne medicine. Najjednostavniji i dovoljno pouzdani su testovi kojima se meri pređena distanca tokom šest minuta hoda (6MWD=6 Minute Walk Distanace Test) i šatl-testovi (Shuttle test) kojima se meri broj pređenih distanci konstantne dužine - najčešće 10 m [12].

Bakteriološki pregled sputuma se ispituje tokom egzacerbacija HOBP, što doprinosi boljem terapijskom pristupu i racionalnijem uvođenju antibiotika.

Za procenu simptoma koristi se više upitnika. Najrasprostranjeniji je modifikovani upitnik za procenu dispneje (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale-MMRC) koji procenjuje samo dispneju, dok upitnik za procenu simptoma HOBP (COPD Assessment Test - CAT), ocenu zdravstvenog statusa bazira na osam pitanja o kašlju, sekretu u grudima, stezanju u grudima, hodu

uzbrdo, obavljanju kućnih poslova, sigurnosti izlaska iz kuće, kvalitetu spavanja i osećaju snage.

Procena težine bolesti se bazira na simptomima, težini poremećaja spirometrijskog nalaza, riziku od egzacerbacija i postojanju komorbiditeta [13,14].

### OCENJIVANJE RADNE SPOSOBNOSTI

Pravilnik 655 o zdravstvenim uslovima koje moraju ispunjavati železnički radnici tačno je definisao kontraindikacije za rad u izvršnoj službi i naznačio da u takve bolesti spadaju HOBP srednje teškog i teškog stepena, sa delimičnom ili potpunom respiratornom insuficijencijom.

U Zavodu za zdravstvenu zaštitu radnika „Železnice Srbije“ u organizacionom delu u Novom Sadu, tokom 2012.god. i 2013.god. obavljeno je 1564 periodičnih pregleda železničkih radnika i utvrđeno da 3,3 % radnika ima dijagnostikovanu HOBP. Broj radnika sa HOBP je manji u odnosu na prevalencu HOBP u Srbiji, što se i očekivalo obzirom na profesionalnu orijentaciju i zdravstvenu selekciju radnika na železnici.

Lako oštećenje plućne funkcije (FEV1>80%), ne umanjuje radnu sposobnost za najveći broj zanimanja. Srednje teško oštećenje (30% >FEV1< 80%) povlači nesposobnost za rad sa srednje teškim i teškim fizičkim naporom. Pacijenti sa teškim oštećenjem (FEV1< 30%) su nesposobni za bilo kakav fizički napor. Merenje parcijalnih pritiska kiseonika i ugljen dioksida takođe je od velikog značaja za procenu radne sposobnosti. Hipoksemija u miru uslovljava samo rad u sedećem položaju, dok hiperkapnija limitira i intelektualni rad. Procena se bazira i na prisustvu respiratornih iritansa i nepovoljnih mikroklimatskih uslova. Svaka egzacerbacija HOBP-a praćena je privremenom radnom nesposobnošću. Ocenjivanje radne sposobnosti u pacijenata sa centroacinusnim emfizemom je identična oceni pacijenata - radnika sa hroničnim opstruktivnim bronhitisom. Panacinusni emfizem ograničava radnu sposobnost u zoni ekspozicije respiratornim iritansima, nepovoljnim mikroklimatskim uslovima i materijama koje razaraju plućni surfactant [1,15].

Definicija kontraindikacija za rad železničkih radnika u izvršnoj službi koji boluju od HOBP sadržana u pravilniku 655 je veoma uopštena. Zato smo, da bi olakšali i poboljšali kvalitet procene radne sposobnosti, razvili sledeći algoritam za procenu radne sposobnosti kod ovih radnika, što je bio osnovni cilj našeg rada.

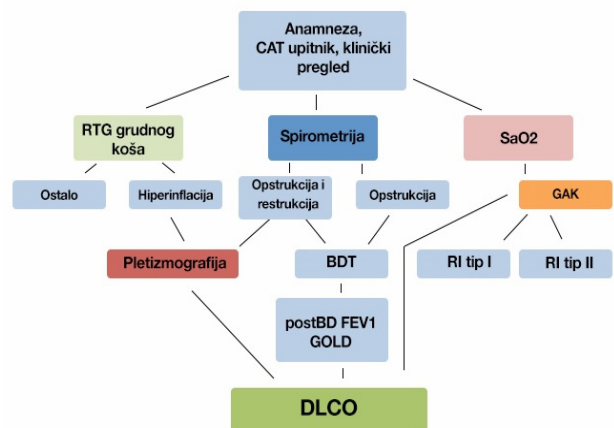
Svakom pacijentu, koji se javi na pregled, potrebno je uzeti detaljnu anamnezu i uraditi klinički pregled, potom uraditi test spirometrije i merenje saturacije kiseonika pulsним oksimetrom. Kada se kod pacijenta registruje opstruktivni poremećaj ventilacije pluća u spirometrijskom pregledu, indikovano je uraditi bronhodilatatorni test, na osnovu kojeg se pacijent svrstava u GOLD stadijume i određuje se stepen težine bolesti. Kod pacijenata koji imaju vrednosti saturacije kiseonika u krvi (SaO2), merene pulsним oksimetrom, niže od 92%, treba uraditi gasnu analizu arterijske krvi u mirovanju. Na taj način utvrđujemo postojanje respiratorne insuficijencije (tip I ili II).

Radi se i RTG grudnog koša, koji može ukazati na izraženu hiperinflaciju pluća ili na prisustvo još nekog pridruženog plućnog oboljenja. Ukoliko na radiogramu postoje znaci jake hiperinflacije pluća i/ili se na spirometriji registruje smanjenje i FVC, indikovana je pletizmografija. Ovim pregledom se utvrđuje stepen

hiperinflacije pluća, merenjem intratorakalnog gasnog volumena (ITGV) i rezidualnog volumena (RV).

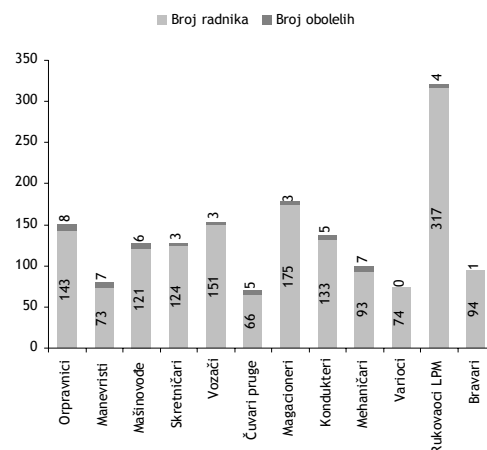
Pacijentima kod kojih postoji nesrazmera između nalaza spirometrije i SaO2, ili pak sve to ne prati kliničku sliku, indikovano je određivanje kapaciteta difuzije gasova kroz alveo-kapilarnu membranu, koje u značajnoj meri doprinosi preciznijem graduisanju stepena težine bolesti.

Slika 1. Algoritam ocenjivanja radne sposobnosti u HOBP



Pri ocenjivanju radne sposobnosti neophodno je poštovanje određenog redosleda radnji u okviru celog postupka. Kod sumnje na postojanje HOBP najpre treba dokazati da postoji bolest, koristeći osnovni algoritam, već propisan doktrinom i GOLD-om, a mi smo za potrebe medicine rada želeli da, radi ujednačavanja i pojašnjenja kriterijuma ocenjivanja radne sposobnosti, datim u Pravilnicima, proširimo testovima koji se ne primenjuju u osnovnom algoritmu i napravimo dijagnostički algoritam ocenjivanja radne sposobnosti obolelih od HOBP (Slika 1).

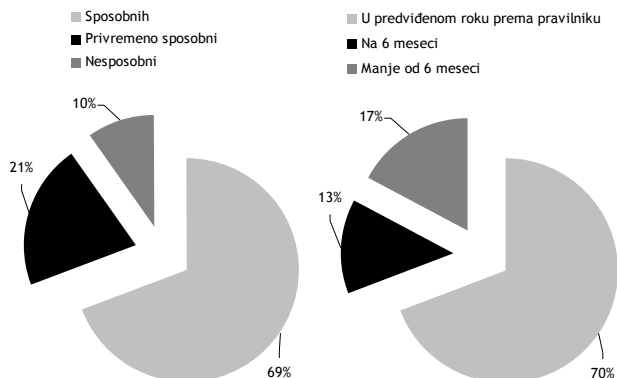
Grafikon 1. Uporedni prikaz pregledanih radnika i obolelih od HOBP prema grupama zanimanja



Takođe je važno voditi računa za koje radno mesto se ORS vrši, jer kako pokazuju naši rezultati (Grafikon 1) najveći broj obolelih od HOBP je u grupi radnika na radnom mestu manevriste (9,6%), potom kod čuvara pruge (7,6%) i mehaničara na održavanju kontaktne mreže, što se objašnjava činjenicom da su upravo to zanimanja koja

karakterišu promenljivi mikroklimatski uslovi, rad u prašini i rad na otvorenom, što je i aktom o proceni rizika opisano.

**Grafikon 2. Ocena radne sposobnosti i periodika vanrednih periodičnih pregleda**



Kod radnika govorimo o „privremenoj nesposobnost za rad” kada se promena zdravstvenog stanja može otkloniti lečenjem i „trajnoj nesposobnost za rad” kada uslovi rada, bez obzira na mere zaštite na radu koje se primenjuju ili se mogu primeniti, utiču na zdravstveno stanje i radnu sposobnost osiguranika toliko da je preko potrebno, radi sprečavanja nastanka invalidnosti, premestiti ga na drugi posao primereno njegovom obrazovanju i sposobnostima na kojima može raditi s radnim naporom koji ne pogoršava njegovo zdravstveno stanje, u skladu s propisima o radu [2].

Najveći broj radnika, kod kojih je dijagnostikovana HOBP, a koji su bili pregledani tokom 2012. godine i 2013. godine radi ORS su zadržali svoje radno mesto (90%) i njihova radna sposobnost se prati na kontrolnim periodičnim pregledima u rokovima koje određuje specijalista medicine rada, zavisno od stadijuma bolesti i prisutnih komorbiditeta. Vanredni periodični pregled je bio zakazan kod 31% radnika kod kojih je dijagnostikovana HOBP, od toga kod 14% radnika za tri meseca, dok će 17% radnika vanredni pregled obaviti za šest meseci (Grafikon 2).

## ZAKLJUČAK

Neophodno je povezivanje odeljenja preventivne i kurativne medicine, čime se smanjuje mogućnost agravacije i još bolje sagledava zdravstveno stanje radnika.

Dijagnostički algoritam ocene radne sposobnosti obolelih od HOBP bi ujednačio kriterijum ocenjivanja radne sposobnosti i omogućio precizniju dijagnostiku obolelih radnika na radnom mestu sa povećanim rizicima i posebnim zahtevima od strane respiratornog sistema, pogotovu što pravilnik o predhodnim i periodičnim lekarским pregledima zaposlenih na radnom mestu sa povećanim rizikom, van železnice, nije predvideo kontrolni, odnosno vanredni periodični pregled, već samo redovan u rokovima od jedne do dve godine, pa je stoga uloga specijaliste medicine rada u proceni radne sposobnosti obolelih od HOBP još delikatnija.

Potrebno je uvesti kontrolne periodične preglede radi praćenja zdravstvene i radne sposobnosti obolelog radnika. Periodika kontrolnih periodičnih pregleda kod obolelih, a radno sposobnih, u specifičnom je odnosu sa težinom bolesti.

## LITERATURA

- Pavlović M, Vidaković A, ur. Ocenjivanje radne sposobnosti. Lazarevac: Elvod print. 2003.
- Arandelović A, Jovanovic J. Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu. 2009. : (448, 252 -3)
- Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2013, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), Inc 2013 available at. <http://www.goldcopd.com>, update 2013.
- World Health Organization (WHO). European health for all database (HFA-DB), World Health Organization Regional Office for Europe. Updated: January 2013. (Available at: <http://data.euro.who.int/hfad/>)
- Mahler DA, Harver A, Lentine T, et al. Descriptors of breathlessness in cardiorespiratory diseases. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154:1357-63.
- Stanetić M, Đekić-Čađo M. Pulmološki priručnik - Ispitivanje plućne funkcije. Medicinski fakultet Banja Luka, 2002: 106-108.
- Nacionalni vodič za dijagnostikovanje i lečenje hronične opstruktivne bolesti pluća, Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Izdavač: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije 2013.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005; 26 (5): 948-68.
- MacIntyre et al. Standardisation of the single breath determination of CO uptake in the lung. Eur Resp J. 2005. (4):720-35.
- Zarić B, Stojčević J, Andrijević L, Andrijević I, Kuruc V, Veselinović I, Salatić I. Relation of functional characteristics and serum alpha-1-antitrypsin (AAT) concentration in patients with PiMM phenotype and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur J Intern Med. 2011; 22(6):603-6
- Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ. 1997;75(5):397-415.
- Palange P, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. Eur Respir J. 2007; 29(1):185-209.



13. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-6.
14. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*.2009;34(3):648-54.
15. Balmes J, Becllake M, Blanc P et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:787-97.

## ENGLISH

### THE ALGORITHM FOR THE ASSESSMENT OF FUNCTIONAL WORK CAPACITY OF RAILWAY WORKERS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

Okiljević Z.<sup>1</sup>, Jovančević Drvenica M.<sup>2</sup>, Kopitović I.<sup>2</sup>, Kovačević T.<sup>2</sup>, Trivić B.<sup>3</sup>, Milutinov S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> „Railway Health Care Institute” Serbia, Department in Novi Sad

<sup>2</sup> Institute for pulmonary diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia

<sup>3</sup> Boehringer Ingelheim, Belgrade, Serbia

#### SUMMARY

The assessment of functional work capacity based on the biological function of the body and a specific job demands and job characteristics, determine whether a person is capable to do the job or group of jobs. Evaluation of work capacity (EWC) railway workers is conducted according to the program of Regulations for the former and periodic examinations of employees in workplaces with high risk published in the Official Gazette of RS no. 120/ 07 and 655. Regulations on health conditions to be met by railway workers, who are directly involved in railway transport. One of the most common chronic diseases during EWC is chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The definition of contraindications for use of railway employees with COPD given by Ordinance 655 is in very general terms, trying to make it easier and improve the quality of assessment of work capacity, we have developed an algorithm for the assessment of work ability among these workers. When doubt the existence of COPD should first prove that the disease exists, according to GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) guidelines, and for occupational medicine we considered important to clarify and standardize the assessment criteria for EWC, which resulting in a diagnostic algorithm for EWC. It is also important to know which type of job will worker to do. Application of a diagnostic algorithm in EWC will allow optimal assessment of disease severity in railway and other workers suffering of COPD working at the workplace with an increased risk efficacy treatment evaluation; assess compensation of functional defects and determine schedule of periodical examination.

**Keywords:** evaluation of work capacity (EWC), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diagnostic algorithm.



# UTICAJ MALNUTRICIJE NA AKTIVACIJU PRETERMINSKOG POROĐAJA I PROSTAGLANDINSKOG PUTA

## AUTORI

Šulović N.<sup>1</sup>, Šulović Lj.<sup>2</sup>, Relić G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika za Ginekologiju i Akušerstvo KBC Priština sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

<sup>2</sup> Klinika za Pedijatriju KBC Priština sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

## SAŽETAK

Pretermijski porođaj u humanoju populaciji je sindrom koji nastaje zbog više uzroka. Pre 30-te nedelje gestacije, infekcija predstavlja glavni uzrok. U kasnijoj gestaciji, prevremena aktivacija HHA osovine je odgovorna za poremećaj intrauterine sredine (hipoksemija, pothranjenost, čak i infekcija). Treći mehanizam uključuje vaskularne trombotične promene. Ispitivanja na ovcama su pokazala da kod prevremenog rađanja postoji značajna promena koja je povezana sa prevremenim povećanjem adenokortikotropnog hormona (ACTH) i kortizola u fetalnoj cirkulaciji, a koje je takođe praćeno i rastom mRNK, proopiomelanokortina (POMC) i prohormona konvertaze-1 (PC-1) u intermedijalnom delu fetalne hipofize. Ovi različiti mehanizmi mogu delovati odvojeno, ili se aktivirati u isto vreme sa različitim stepenom delovanja kod istog pacijenta.

## UVOD

Jasno je iz dosadašnjih studija da početak porođaja kod mnogih vrsta iniciran od strane fetusa. Kod ovaca, uticaj fetalnog genoma je izražen kroz dva nezavisna ali i povezana puta, fetalni rast i fetalni endokrini put. Tokom trudnoće, rastući fetus progesteronskim delovanjem vrši neprekidan stimulus za razvoj uterusa. U terminu uticaj progesterona opada i aktivira se paket gena odgovornih za aktivaciju miometrija kroz povećanje kontraktilnosti. Fetalni endokrini put obuhvata maturaciju hipotalamusno-hipofizarno-adrenalnu osovine (HHA), povećavajući stvaranje fetalnog kortizola koji ne samo da stimuliše sazrevanje onih organskih sistema odgovornih za ekstruterino preživljavanje, već i stimuliše placentnu steroidogenezu. Promena u koncentraciji progesterona prati povećanje koncentracije maternalnog serumskog esterogena i povećanje stvaranja prostaglandina F<sub>2</sub>alfa (PGF<sub>2</sub>alfa). Smatra se da fetalni kortizol povećava aktivnost prostaglandin sintetaze (PGHS2) u posteljici. To vodi povećanju koncentracije prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) u fetalnoj cirkulaciji. PGE<sub>2</sub> povećava ekspresiju, u fetalnim trofoblastnim ćelijama, p450C17 liase, što može da ukaže da promene u fetalnom endokrinom sistemu vodi povećanju produkcije placentnih steroida [1].

Opisane sekvence početka porođaja kod ovce mogu imati izvanredne sličnosti sa porođajem kod humane populacije. Ključne razlike su odsustvo smanjenja koncentracije progesterona, nedostatak indukcije p450C17 liaze u posteljici, i da povećanje kortikotropin-rlizing hormona (CRH) u humanoju placenti nije u skladu sa povećanjem PGE<sub>2</sub>.

Pretermijski porođaj u humanoju populaciji je sindrom koji nastaje zbog više uzroka. Pre 30-te nedelje

gestacije, infekcija predstavlja glavni uzrok. U kasnijoj gestaciji, prevremena aktivacija HHA osovine je odgovorna za poremećaj intrauterine sredine (hipoksemija, pothranjenost, čak i infekcija). Treći mehanizam uključuje vaskularne trombotične promene. Ovi različiti mehanizmi mogu delovati odvojeno, ili se aktivirati u isto vreme sa različitim stepenom delovanja kod istog pacijenta.

## PREVREMENO RAĐANJE I BOLESTI U KASNIJEM ŽIVOTU (PROGRAMING)

Očigledno je da postoji jasna veza između prevremenog rađanja, zastoja u rastu i programinga bolesti koje se javljaju u kasnijem životu. Razmatrano je ranije o verovatnoći da se u terminskoj trudnoći dešava prepartalno povećanje fetalnog kortizola u odgovarajuće vreme razvoja što vodi maturaciji organskih sistema potrebnih za postnatalno zdravlje [2]. Navedeno je i da pretermijsko rađanje može biti povezano sa neadekvatnim povećanjem fetalnom HHA aktivacijom i porastom fetalnog kortizola u neadekvatan razvojni prozor. Fetalna hiperkortizolemija uzrokuje prestanak tkivne proliferacije i sveobuhvatni zastoj u rastu ploda. Takva deca znaju da razviju sklonost ka aktivaciji programinga na nivou kardiovaskularne i metaboličke osovine.

Mnogi autori su pokazali da malnutricija ploda tokom trudnoće vodi intrauterinom zastoj u rastu, postnatalnom razvoju hipertenzije i metaboličkom sindromu [4]. Kod pacova, restrikcija majčinog kazeina tokom druge polovine trudnoće vodi značajnom smanjenju ekspresije enzima 11beta hidroxisteroid dehidrogenaze tip 2 (11beta HSD-2) u placenti. Redukcija ekspresije ovog enzima u placenti smanjuje kapacitet metabolisanja mater-

nalnih kortikosteroida i njihov transfer ka fetusu. Tako da smanjenje ovog enzima možda objašnjava vezu između malnutricije i elevacije glukokortikoida i programinga u kasnim životu [3,5].

### MALNUTRICIJA I PRETERMINSKO RAĐANJE

Ispitivanja na ovcama su pokazala da kod prevremenog rađanja postoji značajna promena koja je povezana sa prevremenim povećanjem adenokortikotropnog hormona (ACTH) i kortizola u fetalnoj cirkulaciji, a koje je takođe praćeno i rastom mRNK, proopiomelanokortina (POMC) i prohormona konvertaze-1 (PC-1) u intermedijalnom delu fetalne hipofize [5]. Sve može da bude uzrok početka prevremenog porođaja.

### ULOGA PROSTAGLANDINA

Sve može da bude uzrok početka prevremenog porođaja, odnosno urok povećanog potencijala za aktivaciju bioaktivnih prostaglandina u intrauterinim tkivima. U humanoj placenti i fetalnim membranama zabeleženo je povećanje stvaranja prostaglandina i povećana ekspresija PGHS2 na odgovor prisustvu glukokortikoida i proinflammatoryh citokina. Citokini kao što su tumor nekrosis faktor-alfa (TNG-alfa) ili interleukin-1 beta (IL-1beta) koordinirano povećavaju PGHS i membranski-vezanu PGE sintezu (mPGES). Postoji mogućnosti lokalizacije ovih enzima u kulturi primarnih trofoblata i horiokarcinoma JEG-3 ćelijske linije, tako da pakazano da postoji ekspresija oba enzima u nekim, mada ne u svim, ćelijama trofoblata u prisustvu IL-1beta. Dokazano je da IL-1beta takođe smanjuje ekspresiju i aktivnost ključnog prostaglandinskog metaboličkog enzima, prostaglandin dehidrogenaze tip 1 (PGDH). Štaviše, u JEG-3 ćelijama i u primarnom trofoblastu, IL-1beta povećava ekspresiju EP1 i EP3 za PGE2, a kao efekat imamo smanjenje antiinflatarnog citokina IL-10 [6].

Pre mnogo godina, nekoliko grupa istraživača (uključujući i Gibb et al) objavili su iznenađujuću observaciju da u humanom amnionu glukokortikoidi povećavaju ekspresiju PGHS2 i produkciju PGE2 [9]. U amnionu, kao ćelije odgovora se predominantno pojavljuju fibroblastu slične (like) ćelije koje se nalaze unutar mezenhimalnog sloja. In vivo, ove ćelije jako reaguju na kortizol koji potiče iz amniona, ili iz epitelijskih ćelija amniona. Takođe je nađeno i da horionske trofoblastne ćelije takođe povećavaju PGHS2 ekspresiju kao odgovora na dodatni kortizol. Ove ćelije su takođe izložene 11betaHSD-1 i imaju kapacitet za produkciju kortizol iz kortizona, a ta aktivnost je dodatno u povećana delovanjem PGF2alfa i PGE2 [7]. Ovo se dešava između i unutar amnohorionskog prostora. U velikom broju trudnoća ovaj potencijalni efekat je balansirani velikom ekspresijom PGDH u horionskom trofoblastu. Pokazano je da se, tokom trudnoće, ekspresija i aktivnost ovog enzima održava naglašenim dejstvom progesterona. Efekat progesterona na PGDH se može biti suprotan kortizolskom. Interesantno je zapažanje da kada se ćelije trofoblata kultiviraju u trilostanu, koji inhibiše enzim 3beta hidroksisteroid dehidrogenazu (3beta HSD), aktivnost i ekspresija PGDH se smanjuje. Progesteron pridodat ćelijama tretiranim trilostonom uspostavlja PGDH aktivnost. Efekat progesterona može biti parcijalno smanjen antagonistima progesteronskih receptora, ali i antagonistima kortikos-

teroidnih receptora [16]. Imajući u obzir čini se mogućim delimična uloga progesterona u održavanju trudnoće kroz toničnu regulaciju PGDH, što podrazumeva kontrolu nivoa bioaktivnih prostaglandina [7,8].

### SMANJENJE PROGESTERONA I POROĐAJ

Povlačenje i smanjenje progesteronskog bloka miometralne aktivnosti je u središtu pitanja koja okružuju aktivaciju početka porođaja praktično kod svih životinja. Nemogućnost detekcije smanjenja maternalnog progesterona kao pokretača porođaja nastavlja da zbunjuje razumevanje ovog procesa.

Generalno je prihvaćeno da, u humanoj trudnoći, smanjenje progesterona može biti aktivator porođaja, ali se ovo dešava kroz veći broj različitih potencijalnih mehanizama. Ostaje mogućnost da se smanjenje progesterona dešava kroz formiranje specifičnih metabolita ovog steroida u kasnijoj gestaciji, ili da progesteron nema direktnog uticaja na miometrijum već neki alternativni metabolit čija se koncentracija takođe smanjuje kako se bliži termin.

Aktivnost progesterona se ispoljava preko progesteronskih receptora, koji postoji u najmanje tri forme - PR-A, PR-B i PR-C. Pokazano je da je PR-B znatno efektivniji u sprovođenju progesteronskog odgovora nego PR-A. Smatra se čak da povećanje količine PR-A može da smanji progesteronski uslovljenu transaktivaciju PR-B. Zabeleženo je da nivoi kodirane mRNA za PR-A rastu u kasnijoj trudnoći, potencijalno stimulirani od strane estrogena i da reakcija između PR-A i PR-B može objasniti smanjenje koncentracije progesterona.

Nedavne serijske studije Carol Mendelson laboratorije su pokazale da aktivacija progesteronskih receptora zavisi od prisustva specifičnih pro-aktivatornih proteina kao što su steroidni receptorski koaktivator (SRC)-1, -2 i -3. I kod miševa i u ljudskim tkivima SRC aktivnost je smanjena u porođaju. Ove promene mogu biti indukovane administracijom surfaktant proteina A (SP-A) u amnionsku tečnost kada se aktivira i uključuje mediator-ski citokinski nuklearni faktor kapa (NF-k B) put.

Nedavno su Dong i koautori identifikovali novi ko-represor aktivacije progesteronskog receptora (PSF). On smanjuje aktivaciju PR-B ne samo kroz blokadu progesteronske receptorske transaktivacije već i kroz povećanje degradacije PR [10].

### MATRIX METALOPROTEINAZE (MMP)

Terminski i preterminski porođaj je povezan sa sazrevanjem posteljice i rupturom fetalnih membrana. Preterminska prematurna ruptura membrana (PPROM) je najčešće povezana sa infekcijom. MMP-2 i MMP-9 su ključni enzimi u posteljici i fetalnim membranama [13]. MMP-9 se isključivo nalazi u epitelu amniona, a indukovana MMP-2 se nalazi i horionskom trofoblastu. Aktivnost enzima MMP je regulisana, delimično, tkivnim inhibitorima matrix metaloproteinaze (TIMP). Balans između MMP-2, MMP-9 i TIMP je važan kod određivanja osnove lokalne kolagenolitičke aktivnosti [11].

Nađeno je da lipopolisaharidi (LPS) povećavaju ekspresiju MMP-9 i proteinsku aktivnost horionskog trofoblata, gde nema promena u nivoima MMP-2 i TIMP-1. Aktivnost LPS može biti blokirana meloksanom, prostaglandinski inhibitor, i zaustaviti porast količine PGE2 i PGF2alfa [14]. Ovi prostaglandini, pored drugih aktivnosti

u vreme porođaja, takođe regulišu i ekspresiju MMP. Nedavno je dokazano da ova aktivnost može da uzrokuje stvaranje IL-1beta [12]. Primećeno je da je ista aktivnost povezana i sa povećanjem fosforilacije medijatora u biosintezi mitogen aktivacionoj protein kinazi (MAPK).

Maternalni nivo CRH u plazmi povećan je kod žena sa rizikom od pretermanskog porođaja. Pretpostavlja se da se rast maternalnog nivoa CRH odražavaju stimulacijom CRH gena u placenti i membranama, čija je ekspresija uzrokovana preko glukokortikoida koji su i maternalnog i fetalnog porekla [15]. Proinflamatorni citokini takođe stimulišu CRH ekspresiju u trofoblastu, čak i u inflamatornom procesu niskog stepena. Efekat CRH na kontraktilnost uterusa je zbunjujući. Tokom trajanja trudnoće u većini slučajeva je proces inhibiran, ali se stimuliše u terminu bilo kroz promenu receptorskih spojnica ili povećanjem biosinteze prostaglandina indukovanih povećanjem nivoa CRH [19]. Efekat na MMP je moguće važno lokalno dejstvo CRH. Nađeno je da se ova aktivnost sprovodi uz prisustvo peptida urokortina, koji je nađen u samo u horionu, i preko CRH-2 receptorski an-

tagonista [17]. CRH-1 receptorski antagonisti svoju aktivnost sprovode samo u amnionu kroz kortikotropin rilizing hormon receptor-1 (CRHR-1) [18].

Ove studije dodatno naglašavaju potencijalno novu ulogu CRH i srodnih neuropeptida u mehanizmu humanog porođaja. Eksperimentalni dokazi se naravno predominantno baziraju na in vitro istraživanju. Za mnoge studije postoje odgovarajući animalni modeli; a druge, uključujući i one sa CRH, sprovedene su na humanom tkivu. Novi pristupi, kao što su korišćenje male inhibitorne RNK, će zahtevati određivanje važnosti individualne feed-forward kaskade. Očigledno je da ne postoji standardni regulator ove feed-forward petlje. Svi oni deluju tako da uveličaju i ubrzaju jedni druge, ali trenutak njihove prekinute interakcije za posledicu ima rođenje.

## LITERATURA

1. Challis JRG, Bloomfield FH, Bocking AD et al. Fetal signals and parturition. *J Obstet Gynecol Res* 2005; 6: 492-9.
2. Gluckman P, Hanson M. *The Fetal Matrix. Evolution, Development and Disease*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2005.
3. Knight BS, Pennel CE, Adamson L, Lye SJ. Strain differences in the impact of dietary restriction on fetal growth and pregnancy in mice. Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, Abstract No. 102, Toronto, February 2005.
4. Anthony E, Michael EA, Papageorgiou TA.: Potential significance of physiological and pharmacological glucocorticoids in early pregnancy. *Human Reproduction Update*, Vol.14, No.5, 2008; 49 -517,
5. Bloomfield FH, Oliver MH, Giannoulas CD et al. Brief under - nutrition in late-gestation sheep programmes the HPA axis in adult offspring. *Endocrinology* 2003; 144: 2933-40.
6. Premyslova M, Chisaka H, Okamura K, Challis JRG. 1L-1 \_ treatment does not co-ordinately up-regulate mPGES-1 and COX-2 mRNA expression, but results in higher degree of cellular and intracellular co-localization of their immunoreactive proteins in human placenta trophoblast cells. *Placenta* 2006; 27: 576-86.
7. Alfaidy N, Li W, MacIntosh T, Yang K, Challis JRG. Late gestation increase in 11β-HSD1 expression in human fetal membranes: a novel intrauterine source of cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5033-8.
8. Patel FA, Funder JW, Challis JRG. Mechanism of cortisol/progesterone antagonism in the regulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase activity and mRNA levels in human chorion and placental trophoblast cells at term. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2922-33.
9. Gibb W, Lye SJ, Challis JRG. Parturition. In: Knobil E, Neill JD, eds. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*, 3rd edn. Boston, MA: Elsevier 2006: 2925-73.
10. Dong X, Shylnova O, Challis JRG, Lye SJ. Identification and characterization of PSF as a negative coregulator of progesterone receptor. *J Biol Chem* 2005; 280: 13 329-40.
11. Xu P, Alfaidy N, Challis JRG. Expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in human placenta and fetal membranes in relation to preterm and term labor. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1353-61.
12. Terzic M, Kontic-Vucinic, Maricic S, Tosic-Race B, Sulovic N, Maricic Z, Bradonjic A.: Investigation of transferrin intraamniotic antimicrobial properties. *Journal of perinatal medicine*. 8th World congress of perinatal medicine. Florence, 2007, vol. 35, S281.
13. Šulović N. , Radunović N.: Biohemijski markeri pretermanskog porođaja. *Prevrmeni porođaj - Nova saznanja*. Tara, 2012, 51-57.
14. Li W, Unlugedik E, Bocking AD, Challis JRG. The role of post - glandins in the mechanism of lipopolysaccharide-induced proMMP-9 secretion from human placental and fetal membrane cells. *AM J Ob Gyn* (submitted).
15. Kontic O, Radunovic N, Sulovic N, Pilic I, Mitrovic M.: Changes in circulation levels of corticotropin-releasing hormone, cortisol and beta-endorphines during invasive diagnostic procedures. XX European Congress of Perinatal and Neonatal Medicine. Prague. P-10-001. May 2006.
16. Radunović N, Šulović N.: Patofiziološki mehanizmi prevremenog porođaja. *Prevrmeni porođaj - Nova saznanja*. Tara, 2012, 16-18.

17. Li W, Challis JRG. Corticotrophin-releasing hormone and urocortin induce secretion of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) without change in tissue inhibitors of MMP-1 by cultured cells from human placenta and fetal membranes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6569-74.
18. Florio P, Vale W, Petraglia F. Urocortins in human reproduction. *Science* 2004; 25: 1751-7.
19. Šulović N, Radunović N.: Dijabetička ketoacidoza. *Novine u perinatalnoj medicini. Tara*, 2011, 152-154.

## ENGLISH

### THE IMPACT OF UNDERNUTRITION ON THE ACTIVATION OF PREMATURE BIRTH AND PROSTAGLANDIN PATHWAY

Šulović N.<sup>1</sup>, Šulović Lj.<sup>2</sup>, Relić G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Pristina, Kosovska Mitrovica

<sup>2</sup> Department of Paediatrics, University Hospital Pristina, Kosovska Mitrovica

#### SUMMARY

Human preterm labor is a syndrome that may arise from different causes. Before 30 weeks of gestation, infection appears to predominate amongst these. In later gestation, premature activation of the fetal HPA axis in response to an adverse intrauterine environment, e.g. hypoxemia, undernutrition (UN) or even infection, may underlie the stimulus to prematurity. A third pathway clearly involves vascular thrombotic processes. Tests on sheep have been shown to there is a premature birth which is a significant change was associated with precocious increases in adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol in the fetal circulation, and increased levels of mRNA encoding proopiomelanocortin (POMC) and prohormone convertase-1 (PC-1) in the pars intermedia of the fetal pituitary. It would seem that these different pathways may occur separately, or be activated to different degrees in the same patient.

---

# DIGITAL HYPOPERFUSION ISCHEMIC SYNDROME IN THE PATIENTS WITH TRANSPOSITION OF THE BASILIC VEIN

## AUTHORS

Stolic R.<sup>1</sup>, Milinic S.<sup>2</sup>, Sipic M.<sup>2</sup>, Odalovic B.<sup>2</sup>, Odalovic D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> University of Kragujevac, Faculty of Medicine, Kragujevac, Clinic of nephrology, Serbia

<sup>2</sup> University of Pristina, Faculty of Medicine Pristina/K.Mitrovica

## SUMMARY

Transposition veins, in some cases when there is no adequate superficial veins, preferred is model of the vascular access. This approach may be acceptable version vascular access where is not possible to create other shapes. But basilic vein transposition is time consuming and technically challenging procedure with significant perioperative morbidity. Complication rate for basilic vein transposition remains high at 47-71%. We report a patient who underwent transposition basilic vein, and its anastomosis with radial artery, in which developed the digital hypoperfusion ischemic syndrome.

**Keywords:** Vascular access, Transposition, Basilic vein, Hemodialysis

## INTRODUCTION

Transposition veins, in some cases when there is no adequate superficial veins, preferred is model of the vascular access. This approach may be acceptable version vascular access where is not possible to create other shapes. But basilic vein transposition is time consuming and technically challenging procedure with significant perioperative morbidity. Complication rate for basilic vein transposition remains high at 47-71% [1]. We report a patient who underwent transposition basilic vein, and its anastomosis with radial artery, in which developed the digital hypoperfusion ischemic syndrome.

## CASE REPORT

We report a patient who underwent transposition basilic vein, and its anastomosis with radial artery, in which developed the digital hypoperfusion ischemic syndrome. Patient AM, a 55-year-old man, was hospitalized in the Center of Nephrology and Dialysis, Kragujevac Clinical Center, Serbia due to multiple thromboses of arteriovenous fistulae for hemodialysis.

Inspection of the right forearm we are not differentiate vein which has a good lumen in the near of the radial artery. Therefore, we decided to do the transposition of basilic vein and anastomose with the radial artery. Before surgery we are phlebography determined location and topography (Figure 1) determining its morphological features, functionality and mobility. During surgical interventions basilic veins are anatomically lo-

cate and after checking its potency (Figure 2), successful anastomoses with the radial artery.

*Figure 1. Multiple fistula thrombosis, marking of incisions and phlebography of the right basilic vein*



## DISCUSION

The basilic vein is long, with a relatively large diameter. Venous flow is fast with high patency. It matures early and provides a longer conduit for dialysis. However basilic vein transposition is a time consuming and technically challenging procedure with significant perioperative morbidity [2]. According to some authors the functionality of this approach is 75% over 8 years [3] or 76.7% dur-

ing one and 49.2% over 4 years [4]. A review of the literature we could not find works that show the emergence of digital hypoperfusion after creating vascular access by method of transposition basilic vein. Nevertheless, the reported complication rate for basilic vein transposition remains high at 47-71% [5].

Figure 2. Transposition basilic vein in the forearm area vein and checking of the flexibility walls



Unfortunately, in the our case report, eight months after transposition, the basilic vein developed digital hypoperfusion ischemic syndrome with elements of cellulitis (Figure 3), and shortly thereafter thrombosis occurred.

Our experience with creation of arteriovenous fistulas for hemodialysis by transposition of veins, shows that there are still are many dilemmas and complications, which should be taken into consideration before deciding on this type of vascular access [6,7,8].

Figure 3. Digital hypoperfusion ischemic syndrome and cellulitis in the patients with transposition of the basilic vein



## CONCLUSION

We presented arteriovenous fistula, the transposition of basilic vein and its anastomosis with radial artery, but, as an epilogue with the final thrombosis, after clinical diagnosis of the distal ischemia with elements of cellulitis.

## REFERENCES

1. Tordoir JHM, Dammers R, de Brauw M. Video-assisted basilic vein transposition for haemodialysis vascular access: preliminary experience with a new technique. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16: 391-94.
2. Taghizadeh A, Dasgupta P, Khan MS. Long-term outcomes of brachiobasilic transposition fistula for haemodialysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26: 670-672.
3. Coburn MC, Carney WI Jr. Comparison of basilic vein and polytetrafluoroethylene for brachial arteriovenous fistula. *Vasc Surg* 1994; 20: 896-902.
4. Elcheroth J, de Pauw L, Kinnaert DP. Elbow arteriovenous fistulas for chronic haemodialysis. *British Journal of Surgery* 1994; 81: 982-984.
5. Veeramani M, Vyas J, Sabnis R, Desai M. Small incision basilic vein transposition technique: A good alternative to standard method. *Indian J Urol* 2010; 26: 145-147.
6. Stolic RV, Trajkovic GZ, Miric DJ, Kistic B, Djordjevic Z, Azanjac GLj, et al. Arteriovenous fistulas and digital hypoperfusion ischemic syndrome in patients on hemodialysis. *World J Nephrol* 2013; 6: 26-30.
7. Stolic R, Mijailovic M, Cvetkovic A, Stanojevic M, Stolic Dz, Cvetkovic D. Distal ischemia induced by vascular access for hemodialysis - a case report. *Hippokratia* 2012; 16: 375-377.
8. Stolic R. Most important chronic complications of arteriovenous fistulas for hemodialysis. *Med Princ Pract* 2013; 22: 220-228.



**DIGITALNI HIPOPERFUZIONI ISHEMIJSKI SINDROM KOD PACIJENTA SA TRANSPOZICIJOM BAZILICNE VENE**

Stolic R.<sup>1</sup>, Milinic S.<sup>2</sup>, Sipic M.<sup>2</sup>, Odalovic B.<sup>2</sup>, Odalovic D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Klinika za nefrologiju, Srbija

<sup>2</sup> Univerzitet u Pristini, Medicinski fakultet, Pristina - Kosovska Mitrovica

**SAŽETAK**

Onda kada nema adekvatne vene, transpozicija dubokih vena i njihova anastomoza sa bliskom arterijom može predstavljati poželjan model vaskularnog pristupa. Ovo rešenje je prihvatljiv oblik kada nije moguće drugačije rešenje. Međutim, transpozicija vene je dugotrajan i tehnički zahtevan postupak koji dovodi do značajnih postoperativnih komplikacija u 47-71% slučajeva. Prikazujemo bolesnika kojem smo kreirali vaskularni pristup za hemodijalizu transpozicijom bazilične vene i njenu anastomozu sa radijalnom arterijom, kod kojeg se razvila digitalna hipoperfuzija sa ishemijskim sindromom.

**Ključne reči:** Vaskularni pristup, Transpozicija, Bazilična vena, Hemodijaliza

---



# THE IMPACT OF AEROBIC EXERCISE ON MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND AGILITY IN CHILDREN

## AUTHORS

Stanić D.<sup>1</sup>, Pržulj D.<sup>1</sup>, Božović A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> University of Eastern Sarajevo, Faculty of Physical Education and Sports, Eastern Sarajevo, Republic of Serbia

<sup>2</sup> Medical Faculty, University of Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia

## SUMMARY

We examined the impact of aerobic exercise on morphological characteristics and agility in elementary school children. Anthropometric characteristics of the subjects were as follows: longitudinal skeletal dimension (body height, as well as the lengths of upper and lower extremities), circular skeletal dimension and body mass (mean circumference of the chest, the circumference of the thigh of a stretched leg, maximum circumference of the calf, body mass) and subcutaneous fat (skin thickness of the abdomen, thigh and calf). The agility was estimated by the envelope test, side steps and a eight with bending. For statistical analysis we employed the basic methods of descriptive statistics, while the discriminatory power of measurements was estimated by calculation of skewness and kurtosis of the data. Canonical correlation analysis was applied to explain the structure of the relationships between the two sets of data. The results of the analysis on this sample suggest that there is a strong linear relationship between morphological characteristics and agility at a multivariate level.

**Keywords:** Aerobic exercise, Agility, Morphological characteristics, Canonical analysis.

## INTRODUCTION

It is well known that physical education in elementary schools has been facing, for a long time, a number of problems that adversely affect its efficiency. Physical education classes in secondary schools, according to some researchers [1,2], predominantly insist on the informative component of the performance (learning motor skills), therefore, their exercises are usually not effective enough to develop the skills and characteristics which are the basic requirements for the changes of the quantitative and qualitative dimensions of students' anthropological status. Since physical education is also inadequately covered by the number of classes per week (two classes), the teaching is achieved through the low energy component, which is a major problem in achieving the goals and objectives of the physical education program [3].

Literature data show that the identification of the skills and characteristics in children and adolescents based mainly on the genetic factor, with the addition of the external factors, does not contribute to the detection of the scientifically based interrelationships, or the so-called neurophysiological relationships, and the influence of the external factors [3-6]. Therefore, in recent years there has been an increased interest in the examining the interactions between the dimensions of anthropological characteristics and their association with the success achieved in sport activities that are offered by

the physical education programs, by using the multivariate processing methods of students' results.

An increasing number of studies indicate the validity of the previously formulated integral development theory, particularly in relation to determining the correlation between motor skills and other subsystems of the psychosomatic status [5,7-10]. Some researchers have repeatedly found a positive correlation between anthropometric measures of morphological characteristics, motor and functional skills, on the one hand, and the results of athletic disciplines that are implemented in the regular physical education class program, on the other [4,6,11-13]. Nevertheless, little research has been done involving the elementary school students using the modern methods and methodology in order for the obtained results to be accepted as applicative value in physical education and the implementation of program tasks dominated by agility and explosive strength [6]. For these reasons, the present study examined the influence of morphological characteristics and motor skills on the results achieved in agility and explosive strength in the elementary school students, which would result in better results in physical education. Since there is a possibility of a significant mutual interaction between morphological characteristics and agility, the aim of this study is to determine the relationship between the morphological characteristics and the resulting efficiency in the agility of the students in the final year of elementary school, in aerobic exercise.

## MATERIAL AND METHODS

### SUBJECTS

This pilot study involved the students of both gender in the final year of elementary school in Kosovska Mitrovica, who were included in the regular physical education activities and aerobic exercise. There were previously defined conditions that all the subjects had to meet before the study was conducted, namely: during the measurements and tests all the subjects needed to be clinically healthy and without any significant psychological and physical abnormalities, and they voluntarily agreed to participate in the study.

### ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS AND AGILITY TESTS

Anthropometric measurements included the following variables: longitudinal dimensionality of the skeleton is defined depending on the height of the body in centimeters (AVIS), the length of the arm in centimeters (ADRK) and the length of the leg in centimeters (ADUN). The circular dimensionality of the skeleton and the body mass were defined based on the mean circumference of the chest in centimeters (AOGK), the circumference of the thigh of the stretched leg in centimeters (AOBU), the maximum circumference of the calf in centimeters (AOPK) and body mass in kilograms (AMAS). The subcutaneous fat tissue was defined by the abdominal skinfold thickness in millimeters (AKNN), thigh skinfold thickness in millimeters (ACNB) and lower leg skinfold thickness in millimeters (AKNP). The proposed model of the anthropometric measures sample for the evaluation of morphological characteristics was applied according to the instructions of Kurelić and associates [3].

The agility of the subjects was evaluated using the following tests: 1. the envelope test (MKOT), side steps (MKUS) and eight with bending (MOSS). When selecting the measuring instruments their reliability, objectivity and validity were taken into account. The variables for this study were selected to evaluate the morphological

and motor dimensions established as a predictor system, as well as the agility, established as a criterion system.

### STATISTICAL METHODS

The obtained data were shown as: the mean value (MEAN), the minimum value (MIN), the maximum value (MAX), the standard deviation (SD), the range (RANGE), and the standard error of the mean value (ERROR). The measurement discrimination was assessed based on skewness and kurtosis of the data distribution curve [5]. The inter-correlation matrix of anthropometric measures, motor skills and short track speed testing were also applied. Canonical correlation analysis was used to explain the structure of relations between the two sets of variables. The canonical correlation value was calculated (Can. R) and then the canonical root (coefficient) of determination (Can. R<sup>2</sup>), which is the percentage of common variance of the studied area. The significance of the canonical correlation coefficient was tested via Bartlett chi-square test.

## RESULTS

This study included 112 primary school students of both gender, with the average years of age  $14.0 \pm 0.5$ . The obtained data of morphological characteristics of the subjects are shown in Table 1. Our results (Table 1) show that none of the anthropometric measures of the subjects' morphological characteristics differed significantly from the normal distribution. In addition, the intervals of the minimum and maximum values of the results contained at least five standard deviations, indicating substantial scattering, i.e. the sensitivity of anthropometric measures.

The results of the subjects' agility testing are shown in Table 2. The results show that there is no significant deviation from the normal Gaussian distribution. At the intervals of the minimum and maximum values there were at least five standard deviations, which indicate a significant sensitivity of the agility tests.

Table 1. The main morphological characteristics in the subjects (n=112)

Variable	Mean $\pm$ SD	Range	Skewness	Kurtosis
Body height (cm)	167.3 $\pm$ 3.2	162.0 - 186.0	0.178	0.898
Arm length (cm)	72.5 $\pm$ 1.6	68.0 - 88.0	0.342	-1.187
Leg length (cm)	96.7 $\pm$ 5.5	89.0 - 106.0	0.511	0.571
The mean circumference of the chest (cm)	81.6 $\pm$ 5.1	76.0 - 92.0	0.933	1.424
The circumference of the stretched leg (cm)	44.8 $\pm$ 8.8	41.0 - 49.0	-0.057	-0.439
The maximum circumference of the lower leg (cm)	32.2 $\pm$ 2.9	29.0 - 37.0	-0.148	-0.771
Body weight (kg)	56.7 $\pm$ 7.7	52.0 - 76.0	0.437	1.796
Skinfold thickness (mm)				
- abdomen	10.6 $\pm$ 13.5	6.0 - 14.0	-0.160	0.333
- thigh	12.7 $\pm$ 6.3	9.0 - 17.0	0.034	-0.557
- shin	9.5 $\pm$ 4.2	7.0 - 12.0	-0.200	0.321

The table shows the arithmetic mean value (Mean), the standard deviation (SD) as well as the range of the minimum and maximum values, skewness and kurtosis.

Table 2. The main statistical parameters for assessing agility in subjects (n=112)

TEST	Mean $\pm$ SD	Range	Skewness	Kurtosis
The envelope test	18.72 $\pm$ 4.21	15.00 - 19.00	-0.196	0.242
The steps aside	11.84 $\pm$ 3.00	9.00 - 15.00	0.306	-0.600
Eight with bending	14.36 $\pm$ 1.97	11.00 - 18.00	0.259	-0.423

The table shows the arithmetic mean value (Mean), the standard deviation (SD) as well as the range of the minimum and maximum values, skewness and kurtosis.

Table 3. The correlation matrix of morphological characteristics in subjects

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

Abbreviations used are as follows: AVIS (body height in cm), ADRK (Arm length in cm), ADUN (leg length in cm), AOGK (Middle circumference of the chest in cm), AOBU (Thigh circumference of the stretched leg in cm), AOPK (Maximum circumference of the lower leg in cm), AMAS (body mass in kg), AKNN (abdominal skinfold thickness in mm), AKNB (thigh skinfold thickness), AKNP (lower leg skinfold thickness in mm). Results in bold represent the statistically significant linear correlation coefficients ( $p < 0.05$ )

Table 4. The correlation matrix of morphological characteristics in subjects

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

The table shows the canonical correlation coefficient (R), the coefficient of determination (R<sup>2</sup>), the chi-square test (Chi-sqr.), the degree of freedom (DF.) and significance (P)

Table 5. The canonical factors of criterion variables

TEST	Root 1
The envelope test	-0.58
Steps aside	0.47
Eight with bending	-0.36

The agility canonical factors (Table 5) indicate the existence of a one-dimensional structure of the space. The factor of the agility success is best defined by the envelope test (MKOT - 0.58).

The inter-correlation matrix of morphological characteristics in subjects is shown in Table 3. As shown by our results, the highest correlation coefficient ( $r = 0.91$ ) was found between thigh skinfold anthropometric values (AKNB) and body mass (AMAS).

The next step was the examining the relationship between the various parameters of agility. There was a statistically significant correlation between the eight with bending and the envelope tests ( $r = -0.49$ ,  $p < 0.05$ ), between the steps aside and eight with bending tests ( $r = -0.40$ ,  $p < 0.05$ ) and between the envelope and the eight with bending tests ( $r = -0.38$ ,  $p < 0.05$ ).

The results of the canonical correlation analysis of morphological characteristics and success in agility are shown in Table 4. The results of this analysis show that the relations between the predictor system, which consists of the variables for the evaluation of morphological characteristics, and the criterion system, which consists of the variables for assessing agility, led to a statistically significant pair of canonical factors.

The canonical factor (Table 4) explains the integration level of a set of predictor variables with the criteria ( $R = 0.67$ ), as well as their shared variance ( $R^2 = 0.44$ ), resulting in the influence of the morphological characteristics on the success in agility being explained by the coefficient of determination of 44%. The probability of error in rejecting the hypothesis of whether the function is significant or not, was determined between the predictors and criteria ( $P = 0.000$ ) at the level of 99%. Based on the structure of canonical factors it can be concluded that the primary factors of morphological characteristics did not equally participate in the formation of the canonical

factors structure, which means that this canonical dimension is slightly different from the general factor. It may be noted that a large number of factors affect the efficient generation of the agility variables, although their influence is different. Most effective factors are the circumference of the thigh (AOBU -0.55) and the thigh skinfold (AKNB -0.41).

## DISCUSSION

The results presented in this study show that there is, at the multivariate level, a correlation between the morphological characteristics and the agility in children involved in the aerobic exercise testing. The skewness value of the morphological characteristics in our subjects indicates that none of the measures show a significant difference between the obtained results and the normal distribution, since the values do not exceed 1.00 in any of the anthropometric measures. Our results also show that the subjects exhibit kurtosis values below the normal distribution value of 2.75, which makes the distribution platykurtic or lengthy. The results of the anthropometric measures do not differ from the results of similar tastings we conducted on this group of subjects, which consequently enabled the application of the multivariate methods of data analysis in this study. This allows for the generalization of the results obtained from this population, from which the sample of the subjects was isolated.

These results imply that the individuals' morphological characteristics may be a predisposing factor of

their future performance as athletes. Regardless of its role in sport training, aerobic exercise can have a positive effect on many aspects of life and work in non-athletes. Thus, the recent research shows that aerobic exercise enhances the learning and helps memorizing the covered material in school age children [13,14]. Based on the analysis of the cross-correlation matrix of morphological variables and the variables of the success in agility in these subjects, it can be concluded that there are different levels of interdependence. Taking into account all displayed measurements and their correlation with the agility tests, our results suggest that in children finishing elementary school the success in agility can significantly be contributed to the anthropometric measurements of the circumference of the thigh (AOBU) and thigh skinfold (AKNB).

The results of the previous studies show that the teaching practices of the regular and extra physical education classes are lacking in the necessary scientifically based plans and programs for immediate implementation of the regular and extra physical education teaching programs, which is especially present in certain specific motor skills of agility and explosive strength [15,16,17]. The results of the research done by some authors on the high school athletes showed a positive influence and relationship between the morphological characteristics dimensions and the motor skills on the one hand, and the resulting efficiency in agility and explosive strength, on the other [3,10,13].

## CONCLUSION

---

Based on acquired research data, we can conclude that dental injuries in examined children are relatively frequent in relation to the number and age of the examined children, as well as that they are most frequent at the ages of 3 and 4, with uncomplicated enamel and dentine injuries and fractures of the enamel of the crown

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

## REFERENCES

---

1. Shephard, R.J. Effectiveness of training programs for prepubescent children. *Sports Medicine* 1992; 13: 194-213.
2. Olds T, Tomkinson G, Leger L, Cazorla G. Worldwide variation in the performance of children and adolescents: An analysis of 109 studies of the 20-m shuttle run test in 37 countries. *J Sports Sci* 2006; 24:1025-1038.
3. Tremblay A, Simoneau JA, Bouchard C. Impact of exercise intensity on body fitness and skeletal muscle metabolism. *Metabolism* 1994; 43(7):814-818.
4. Bala G. (1981). *Struktura i razvoj morfoloških dimenzija dece SAP Vojvodine*. Novi Sad; Fakultet fizičke kulture Univerziteta u Novom Sadu (OOUR Institut fizičke kulture).
5. Coledam DHC, Paludo AC, de Oliveira AR, Dos-Santos JW. Dynamic exercise versus tag game warm up: the acute effect on agility and vertical jump in children. *J Human Sport Exer* 2012; 7:243-253
6. Coledam DHC, Paludo AC, de Oliveira AR, Dos-Santos JW. Dynamic exercise versus tag game warm up: the acute effect on agility and vertical jump in children. *J Human Sport Exer* 2012; 7:243-253
7. Ostojić D, Pejović T, Ostojić S. Assessment of physical fitness in children and adolescents. *Facta Univ* 2013; 11:135-145.
8. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metabolism* 2012; 17:162-184.
9. Grassi GP, Turci M, Sforza C. Aerobic fitness and somatic growth in adolescent: a cross sectional investigation in a high school context. *J Sports Med Phys Fitness* 2006; 46(3):412-418.
10. Amiri-Khorasani M, Sahebozamani M, Tabrizi KG, Yosuf AB. Acute effect of different stretching methods on Illinois agility test in soccer players. *J Strength Cond Res* 2011; 24:2698-2704.

11. Mandarić S, Sibinović A, Stojilković S. Effects of a high-low program on the morphological features, functional and motor abilities of female elementary school eight graders. *Facta Univers* 2011; 9(3): 307-319.
12. Najšteter, D. (1991). Metode i organizacioni oblici rada. U: Teorija i metodika sportskog treninga, Sarajevo, 39-48.
13. Pržulj, D. (2004). Topološke karakteristike proporcionalnosti tjelesne građe dječaka uzrasta 10 godina, II simpozijum antropologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem. Zbornik sažetaka (35-36). Jahorina: Društvo antropologa Republike Srpske.
14. Monti JM, Hillman CH, Cohen NJ. Aerobic fitness enhances relational memory in preadolescent children: The FITKids randomized control trial. *Hippocampus* 2012; 22:1876-1882.
15. Truter L, Peinaar AE, Toit D. The relationship of overweight and obesity to the motor performance of children living in South Africa. *S Afr Fam Pract* 2012; 54:429-435.
16. Raine LB, Lee HK, Saliba BL, Chaddock-Heyman L, Hillman CH, et al. The influence of childhood aerobic fitness on learning and memory. *PLoS ONE* 2013; 8(9):e72666.doi:10.1371/journal.pone.0072666.
17. Sharma R, Nigam AK. A study of body mass index in relation to motor fitness components of school going children involved in physical activities. *J Exer Sci Physiother* 2011; 7:29-33.

## SRPSKI

## UTICAJ AEROBNOG VEŽBANJA NA MORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE I AGILNOST DECE

Stanić D.<sup>1</sup>, Pržulj D.<sup>1</sup>, Božović A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Fakultet fizičkog vaspitanja i sporta, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Istočno Sarajevo, Republika Srpska

<sup>2</sup> Medicinski Fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

## SAŽETAK

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

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





# QUANTITATIVE ANALYSIS OF SPORTS INJURIES IN KOSOVSKA MITROVICA

## AUTHORS

Stanić Đ.<sup>1</sup>, Božović A.<sup>2</sup>, Vasić A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> University of Eastern Sarajevo, Faculty of Physical Education and Sports, Eastern Sarajevo, Republic of Serbska

<sup>2</sup> Medical Faculty, University of Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia

## SUMMARY

The extent and frequency of sports injury is often influenced by a variety of exogenous and endogenous factors, including poor physical fitness muscular imbalance, anatomical abnormalities, poor nutrition, and periods of intensive growth. The competing ability must be carefully estimated after injury, taking into account the nature and type of injury, the pain sensitivity as well as the time that passed from the injury. This is usually accomplished by the comparison with the uninjured limb, as well as with functional examinations. We evaluated the frequency and the type of injury in 112 sportsmen in Kosovska Mitrovica. Our results indicate that accurate evaluation of competing ability after injury is an important preventive measure in further sports activities.

**Keywords:** sport, injury, prevention

## INTRODUCTION

Sports injuries hold a high position in the order of injury frequency in the today's world, which is why their prevention is of great importance as well as the procedure right after the injury has occurred. By their nature, sport injuries are most often not severe but can adversely influence the competing abilities due to the false belief that it is possible to heal faster than the natural processes allow. The recovery process of the athlete must be complete to avoid the risk of re-injury, which in these cases is usually more severe than the previous one [1].

Injuries that occur in athletes occur in everyday life as well, even though the athletes are typically more exposed to the risks of injury, which is a rare occurrence in other people, excluding some occupational injuries or damages and injuries that occur in car accidents. Since sports injuries are a widespread phenomenon, the rules of their prevention have been established. The treatment of sports injuries is specific, and its objectives are clearly defined: the injured athlete needs to be fully recovered, and the period of disability depends on the assessment of his capabilities [2,3]. Athlete's reaction to injury is different than is the case of the ordinary life circumstances. An athlete is often ready to play regardless of the injury which, in ordinary life, would require rehabilitation. The professionalization of sports has even more intensified all these problems, since it is now related to making money for the athlete himself or the club and everyone in it.

There are no universal methods that can accelerate the natural course of treatment, but there are a lot of

them that can prolong it. Compliance with the natural course of treatment is often a source of conflict between the physician and the club, the coaches, the media, etc., and the pressure is even greater with the higher quality of the athletes in question. Year after year, the strength and the speed in sports have grown and with them the exposure to injuries as well. This is proven by the fact that the senior world records of 30 years ago are now achieved and surpassed by the juniors, even in training. Given the significant involvement of youth in sports activities, the aim of this paper is to present the basic characteristics of sports injuries which may contribute to the prevention of their occurrence.

## MATERIAL AND METHODS

This paper uses data on sports injuries in the time period between 2006 and 2013 that were obtained from Priština Medical Center, the Department of Surgery and Orthopedics, and Kosovska Mitrovica Health Centre, the Department of Orthopedics. The study was done in accordance with the Declaration of Helsinki. The paper used data related to the recreational athletes.

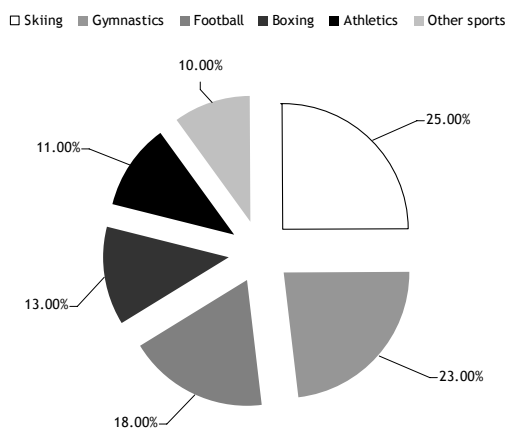
Parametric and non-parametric methods were used in the evaluation of the obtained data. A significant difference was considered to be any difference between groups at  $p < 0.05$ .

## RESULTS

In the observed five-year period, from 2005 to 2013, 112 athletes (87 men and 25 women) were cared for at

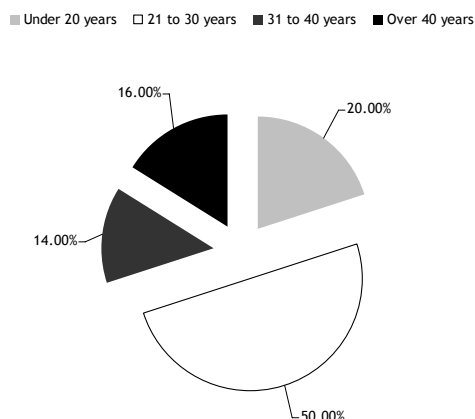
Priština Medical Center, the Department of Surgery and Orthopedics, and at Kosovska Mitrovica Health Centre, the Department of Orthopedic Surgery. The studies covered injuries sustained during or immediately after training or competition. Distortions, dislocations and ligament ruptures were the most common injuries, accounting for 60%, followed by fractures of the lower extremities (13%), contusions, open or superficial wounds (12%), fractures of the upper extremities (5%), abdominal and thorax injuries (4%), head injuries (3%) and other injuries (5%). Most frequently affected were the knees, thighs, ankles, shoulders, hands, head and feet.

Chart 1. The distribution of sports injuries according to sports



The distribution of injuries according to sports shows that the injury was most common among skiers, then practitioners of gymnastics apparatus, football players, boxers, runners and a smaller percentage of the other athletes (Chart 1). In relation to age, the most common injuries occurred in athletes between 21 and 30 years of age (Chart 2).

Chart 2. The distribution of sports injuries according to sports



Generally speaking, the beginners, the inexperienced, the careless, the overworked, the untrained, then those with poor self-control or under the insufficient control of coaches and judges are more prone to injury in

any kind of environment, but especially on rough terrain and without their protective equipment.

## DISCUSSION

According to literature data, sports injuries account for 10% - 15% of the total number of injuries, and most frequently affected body parts are knees, thighs, ankles, shoulders, hands, head and feet [5]. The results of our study confirm these findings showing that the most common injuries were distortions, dislocations and ligament ruptures of the knee, thigh and the ankle joint.

Sports injuries can significantly affect the competitive ability of the individual [4,5]. In endogenous injuries the anatomical and physiological changes in tissue are caused by fatigue and stress, while the exogenous injuries are caused by the effect of external forces or agents. In acute sports injuries that occur as a result of the immediate action of a strong force that exceeds the compensatory ability of our body and leads to the mechanical damage of the tissue, we noted that the especially affected was the soft tissue (muscles, ligaments, tendons) of the locomotor system that gives support to our joints and prevent injuries [6,7].

In contrast, chronic sports injuries are the result of repeated, frequent action of force, with the repetitive stereotyped movements, characteristic of a certain type of sport [8]. The action of force on the local tissue is cumulative, causing repeated microtraumas until they overcome the ability of the local tissue to regenerate. Overstrain injuries predominantly affect tissues that tend to suffer from repetitive motion and accumulation of mechanical stress during sport activities: the tendons, tendon attachment to the bone, localities where the mechanical friction and pressure are pronounced, parts of the bone on which the strain forces intersect. The most common types of injuries in overstrain injuries are tendinitis (the inflammation of the tendon), enthesitis (the inflammation of the tendon attachment to the bone), bursitis (ie, the inflammation of the mucous sack whose role is to amortize the effects of existing friction and pressure in the locomotor system) and stress fractures that result from the repeated mechanical stress on certain parts of the bone.

The overstrain of the locomotor apparatus and the localization of the injury may be characteristic for a particular type of sport, which led to certain characteristic terms for the injuries (tennis elbow, swimmer's shoulder, jumper's knee, and the like). The causes that lead to the occurrence of these injuries may be internal, related to a specific athlete, or external, related to the training conditions. Internal causes of overstrain injuries can, for example, be found in previous injuries. Tissue weakened by previous injury is a weak spot and in risk of new injuries. Complete rehabilitation includes not only pain relief, but restoring the full function of the injured part. Poor physical fitness, muscle imbalance, anatomical abnormalities, poor nutrition and periods of intensive growth also act as precipitating factors of injury.

Physically poorly prepared athletes are more prone to injuries, and these injuries mostly occur at the beginning of the season [8,9], which is explained by muscle imbalance. Muscle imbalance occurs between the muscle groups that perform various movements of a particular body part - muscles antagonists (the muscles on the back

(hamstrings) and front (quadriceps) of the upper leg. The consequence of this imbalance is improper function of this part of the body, followed by overstrain of the active structures, anatomical abnormalities usually in the feet and knees region, then thighs and spinal cord. Deformities disrupt the normal movement patterns and lead to compensatory overstrain of the surrounding soft tissue structures. The deficit in nutrient intake reduces the capability of the organism, both in training and in recovery. This is why proper nutrition and supplementation need to be provided to compensate for all the macro- and micro-nutrients. [9]

The causes of overstrain that lead to sports injuries may originate from training errors, inadequate equipment and the improper training structure. The most common mistakes in training are excessive training and intensity [10]. Insufficiently elastic tissues are most susceptible to injury, which is why warming up at the beginning of training and stretching at the end of training are of great importance in prevention of sports injury. Warming up at the beginning of the training involves increasing the blood flow through the muscles, the local temperature and the elasticity of the tissue. Stretching at the end of the training increases the elasticity of the soft tissue, resulting in muscle relaxation and improved blood flow to the muscles.

In the acute stage, all sports injuries are treated by similar methods [7,8,11,12], which are cooling, compression, elevation and immobilization of the injured limb. The cooling should be applied during the 24-48 hour period from the time of injury, mainly for 15 minutes, 3 times a day. If cooling is applied for a longer period, then the following principles should strictly be followed: the cooling method should be dry (ice is placed in a special rubber container, a hot water bottle, or in a simple plastic bag which should be sealed to prevent water leaks when the ice starts melting and the bag is then wrapped in a towel); it is important that there is an insulator between the ice and the skin which will not allow a direct skin contact with ice, thus avoiding the occurrence of frostbite.

In football players, the typical injuries are caused by indirect mechanisms; they are mostly located in the thigh, knee and ankle regions. Knee injuries account for 60% of all football related injuries. The reason can be found in the usage of studs on football boots, which prevent foot rotation when on the ground. It provides stability and support when kicking, but the excessive rotational forces are placed on the knee joint, resulting in injuries of the meniscus and ligaments. In hockey, which is a much rougher sport than football, there are no meniscus related injuries [13]. The second highest incidence of injury occurs on the ankle, and its ligaments. The protective bandage helps in the prevention of ankle ligament injuries. The most common cause of pain in the groin is the difference and imbalance of the strong thigh and the weak abdominal muscles, resulting in overstrain of inguinal ligaments and the opening of the inguinal canal (possible hernia), which causes pain.

The strength-building training leads to hypertrophy and the increase in muscle strength, increasing the stability of the joints and the resistance to injury. Properly dosed training and gradual progress in training prevent muscle and tendon injuries [12,13]. Stretching exercises provide for a full range of motion in the joints, also preventing muscle and tendon injuries. The supplementation

and proper nutrition contribute to a better quality of soft tissue structure by increasing their collagen content. Collagen is responsible for the firmness of the soft tissue, wherein vitamin C is necessary for the proper collagen synthesis. The supplementation by collagen, glucosamine and hyaluronic acid products showed positive effects in injury prevention and recovery.

Previous examinations and the selection of young athletes are of great importance in the prevention of sports injuries. These methods are used to determine who is physically qualified to participate in sports and to eliminate those who are unfit, as well as to appoint a particular type of sport to those who do qualify, and to determine the actions that would help in bringing the young athletes to a state in which their participation in any sport would become possible without any risks of injury or occurrence of chronic damage, which is especially important in the periods of intensive growth [14].

Competitive readiness is the result of training, fitness and experience in sports. Sports technique is also of importance as it is the result of training and good guidance, and it allows the performance of the most difficult actions with minimal effort. Special attention should be paid to strained regions, particularly to the strain of the muscle groups, which need to be subjected to a special regime of exercise. Overtraining represents a major threat to athletes, as the muscles then become more susceptible to injury. Athletes show hypersensitivity to infections and their wounds and fractures heal more slowly, since great physical efforts reduce body's immune power [15]. In addition, sports venues must meet all the requirements of safe practice in sport. Furthermore, the set of sport and safety equipment in every sport is defined by the relevant regulations. Athletes themselves, but also their coaches, referees and sports physicians take responsibility for the lack of application and proper usage of the protective sports equipment. The proper usage of preventive bandages can help prevent or reduce the occurrence of ligament, tendon, and even bone injuries, such as boxer fist bandages, which are required by rules [16].

A significant factor in the rehabilitation of injury is a premature strain in non-recovered athletes which often leads to greater and more serious injuries. In a healthy sports team, a doctor and a coach cannot be on two opposing sides, ie. they cannot and should not be rivals, as both need to work in the interests of athletes, primarily. On the other hand, athletes must strive to take their self-control to the highest level possible, while preventing hurting themselves or the opponents.

The safety of competitors depends on the degree of the organization of preventive measures and the professional level of these measures. Their training, as well as the improved food quality, extend the limits of physical capacity and allow better adaptation of tissues and the whole body to the increasing demands and strain. It is wrong to believe that the healing and rehabilitation of injured athletes can be more rapid than the biological laws of the human body allow [4].

The assessment of the period in which the athlete will not be able to compete is based on the accurate diagnosis of the injury. Injured athletes react differently to the fact that they were injured, and their reaction depends on their current condition and their personalities. Their reaction may be affected by their position in the team, the pressure from the coaches and members of the

team management, the public pressure, money, the desire to continue competing, etc. [5,13]. There are several basic reactions of injured athletes [17]. With the adequate response the athlete is aware of the fact that he was injured, understands the need for proper treatment of his injury and is ready to cooperate with the doctor and other medical staff in the club or out of it. In the case of the simulation and the dissimulation of injury, which is more often seen in young athletes, the help of other medical experts should be sought [18].

The real assessment of the competition ability may be given only by a doctor, based on several elements: the nature of injury, pain sensitivity, time factor, the comparison with the limb in normal condition and functional tests. In severe injuries (fractures and dislocations) the question of the duration of treatment is almost never posed; rather the conventional rules and criteria of the rehabilitation of such injuries are accepted. The problems arise in the cases of light injuries, which are the most common in athletes and are the most common reason for the absence from the sports field. If we take into account that the healing of the skin after suture wounds, takes 8-10 days, it is obvious that the healing of subcutaneous structures takes at least as much [19]. The rehabilitation period is required right after. The sports participation of the injured athlete, just after he was given the first aid or after a short recovery period, with the still existing hematoma, swelling and pain, is a mistake made by both doctors and trainers and shows their indifference towards the young person. Injections for pain relief, or local anesthetics applied directly onto the injury in order for the athlete to not feel pain while performing is unethical and punishable as a criminal act.

## CONCLUSION

The scope and frequency of sports injuries can be affected by a number of factors, such as poor fitness, muscle imbalance, anatomical abnormalities, poor nutrition and the period of intensive growth. Our results show that in the observed subjects the largest number of athletes sustained injuries while skiing, that the injuries were relatively minor and mostly distortions, dislocations and ligament ruptures, and that the injured athletes were usually between 21 and 30 years of age. After the care and treatment of the injuries the athletes were sent to rehabilitation, which was followed by the physician's assessment of the competitive ability of the individuals based on the nature of the injury, the pain sensitivity, the time factor, comparison with the healthy limb and the functional testing. Proper evaluation of competitive ability after injury is an important factor in the prevention of possible injuries in the later sports activities of the individual.

## REFERENCES

1. Mayer GD, Ford KR, Paterno MV, Nick TG, Hewett TE. The effects of generalized joint laxity on risk of anterior cruciate ligament injury in young female athletes. *Am J Sports Med* 2008; 36:1073-1080.
2. Brandes L, Franck E, Nuesch S. Local heroes and superstars-An empirical analysis of star attraction in German soccer. *J Sport Econ.* 2008;9(3):266-286.
3. Vaeyens R, Lenoir M, Williams AM, Philippaerts RM. Talent identification and development programmes in sport-Current models and future directions. *Sports Med.* 2008;38(9):703-714.
4. Faigenbaum AD, Kremer WJ, Blimkie CJR, Jaffreys I, Micheli LJ, Nitka M, Rowland TW. Youth resistance training: Updated position statement paper from the national strength and conditioning association. *J Strength Cond Res* 2009; 23:S60-S79.
5. Lauersen JB, Bertleson DM, Andersen LB. The effectiveness of exercise interventions to prevent sports injuries: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2013; doi:10.1136/bjsports-2013-092538
6. Rubini EC, Costa ALL, Gomes PSC. The effects of stretching on strength performance. *Sport Med* 2007; 37:213-224.
7. Thacker SB, Gilchrist J, Stroup DF, Kimsey CD. The impact of stretching on sports injury risk: A systematic review of the literature. *Med Sci Sports Exer* 2004; 36:371-378.
8. Castagna C, Abt G, D'Ottavio S. Activity profile of international-level soccer referees during competitive matches. *J Strength Cond Res.* 2004;18(3):486-490.
9. Small K, McNaughton L, Matthews M. A systematic review into the efficacy of static stretching as part of a warm-up for the prevention of exercise-related injury. *Res Sport Med* 2008; 16:213-231.
10. Zinn C, Schofield G, Wall C. Development of a psychometrically valid and reliable sports nutrition knowledge questionnaire. *J Sci Med Sport.* 2005;8(3):346-351
11. Aaltonen S, Karjalainen H, Heinonen A, Parkkari J, Kujala UM. Prevention of sports injuries. Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Int Med* 2007; 167:1585-1592.

12. Yeung SS, Suen AM, Yeung EW. A prospective cohort study of hamstring injuries in competitive sprinters: preseason muscle imbalance as a possible risk factor. *Br J Sports Med.* 2009;43(8):589-594.
13. Askling C, Saartok T, Thorstensson A. Type of acute hamstring strain affects flexibility, strength, and time to return to pre-injury level. *Br J Sports Med.* 2006;40(1):40-44.
14. Emery CA. Identifying risk factors for hamstring and groin injuries in sport: a daunting task. *Clin J Sport Med.* 2012;22(1):75-77.
15. Wang H, Zheng N. Knee rotation and loading during spin and step turn. *Int J Sports Med.* 2010;31(10):742-746.
16. Blake C, Sherry J, Gissane C. A survey of referee participation, training and injury in elite gaelic games referees. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009;10:74. doi: 10.1186/1471-2474-10-74.
17. Wright JM, Webner D. Playing Field Issues in Sports Medicine. *Curr Sports Med Rep.* 2010; 9(3):129-133.
18. Farkadin AJ, Gabbe BJ, Cameron PA. Does warming prevent injury in sport? *J Sci Med Sport* 2006; 9:214-220.
19. Engebresten AH, Myklebust G, Holme I, Engebresten L, Bahr R. Intrinsic risk factors for hamstring injuries among male soccer players. A prospective cohort study. *Am J Sports Med* 2010; 38:1147-1153.

## SRPSKI

## KVANTITATIVNA ANALIZA SPORTSKIH POVREDA U KOSOVSKOJ MITROVICI

Stanić D.<sup>1</sup>, Božović A.<sup>2</sup>, Vasić A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Fakultet fizičkog vaspitanja i sporta, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Istočno Sarajevo, Republika Srpska

<sup>2</sup> Medicinski Fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

## SAŽETAK

Obim i učestalost povređivanja kod sportista zavise od brojnih egzogenih i endogenih faktora kao što su loša kondicija, mišićni disbalans, anatomske anomalije, nutritivni faktori i period rasta. Nakon zbrinjavanja i lečenja sportske povrede sledi rehabilitacija i procena takmičarske sposobnosti pojedinca od strane lekara na osnovu prirode povrede, bolne osetljivosti, vremenskog faktora, poređenjem sa zdravim ekstremitetom, funkcionalnim ispitivanjima. U ovoj smo studiji proučavali učestalost povređivanja i najčešće lokalizacije povrede kod sportista iz Kosovske Mitrovice. Naši rezultati pokazuju da je pravilna evaluacija takmičarske sposobnosti nakon povrede važan faktor prevencije eventualnog povređivanja u kasnijim sportskim aktivnostima pojedinca.

**Ključne reči:** sport, povreda, prevencija

---



## 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. <sup>99</sup>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 *British English*. Radovi koji se u celini dostave na engleskom jeziku imaju prioritet u objavljivanju.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Reference se citiraju prema Vankuverskom stilu (uniformisanim zahtevima za rukopise koji se predaju biomedicinskim časopisima), koji je uspostavio Međunarodni komitet urednika medicinskih časopisa (<http://www.icmje.org>), čiji format koriste *U.S. National Library of Medicine* i baze naučnih publikacija. Primere navođenja publikacija (članaka, knjiga i drugih monografija, elektronskog, neobjavljenog i drugog objavljenog materijala) možete pronaći na internet-stranici [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](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 zaposlen 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: NADEŽDA PETROVIĆ, SRPSKA SLIKARKA KAO RATNA BOLNIČARKA U PRIZRENU 1913. GODINE (STARI ŠADRVAN U PRIZRENU)

