

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 44
NUMBER 4
YEAR 2015
YUISSN
0350-8773
UDC 61

ČASOPIS POKRAJINSKOG ODBORA SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA KOSOVA

praxis medica

GODINA I

PRIŠTINA, 1970.

BROJ

1

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

PRAXIS MEDICA

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

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR IN CHIEF

Prof. dr Radoslav Katanić

ZAMENIK GLAVNOG UREDNIKA / DEPUTY EDITOR

Doc. dr Bojana Kisić

SEKRETARI / EDITORIAL SECRETARY

Dr Boban Biševac

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 Mihailović,
prof. dr Lepša Žorić, prof. dr Radojica Stolić, prof. dr Milan Parlić,
doc. dr Aleksandar Ćorac, doc. dr Vladimir Matvijenko,
prof. dr Petar Jovanović, doc. dr Ljiljana Šulović,
prof. dr Milutin Nenadović, prof. dr Slaviša Stanišić,
prof. dr Zdravko Vitošević, prof. dr Stojan Sekulić

MEĐUNARODNI UREĐIVAČKI ODBOR / INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Prof. dr Mome Spasovski, redovni profesor Medicinski fakultet Skoplje
Prof. dr Milan Kulić, vanredni profesor Medicinski fakultet Foča
prof. dr Maja Račić, vanredni profesor Medicinski fakultet Foča
prof.dr Sinisa Ristic, vanredni profesor Medicinski fakultet Foča

TEHNIČKI UREDNIK / TECHNICAL EDITOR

Đorđe Vuksanović

LEKTOR ZA ENGLJSKI JEZIK / LECTOR FOR ENGLISH

Larisa Vujnović

IZDAJU / EDITED BY

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

GODIŠNJA PRETPLATA / SUBSCRIPTION

Za inostranstvo 50 €
Za ustanove 5000 RSD
Za fizička lica 2000 RSD

ČASOPIS IZLAZI ČETIRI PUTA GODIŠNJE, TIRAŽ: 500

ŽIRO RAČUN

41900-603-1-2799 sa naznakom:

Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica, pretplata za časopis.

ORIGINALNI RADOVI / ORIGINAL ARTICLES

- EFFECTS OF THE TOLUENE AND METHANOL EXTRACT OF SENNA (*CASSIA ANGUSTIFOLIA VAHL*) ON VIABILITY AND PROLIFERATION HELA CELLS / Rančić A., Tomović J., Vasiljević P., Aleksić M., Jušković M., Najman S., Manojlović N 1-4
doi:10.5937/pramed1504001R
- MEHANIIZMI POVREĐIVANJA PEŠAKA U SAOBRAĆAJNIM ZADESIMA / Milošević M., Savić S., Matejić S., Mihailović Z., Jakšić V. 5-10
doi:10.5937/pramed1504005M
- ZNAČAJ EHOTOMOGRAFIJE U DIJAGNOSTIČKOM ALGORITMU KOD AKUTNIH PIJELONEFRITISA I GLOMERULONEFRITISA / Bogosavljević I., Gašić M., Filipović T., Mandić P., Đukić-Macut N., Šaranović M., Stajić S. 11-16
doi:10.5937/pramed1504011B
- HEMIJSKI FAKTORI RIZIKA ODGOVORNI ZA NASTANAK KLINASTIH EROZIJA / Perić D., Živković M., Matvijenko V., Šubarić Lj., Živković D., Jovanović D. 17-20
doi:10.5937/pramed1504017P
- KONCENTRACIJA ADRENALINA I NORADRENALINA U SERUMU PASA POD DEJSTVOM BLOKATORA KALCIJUMOVIH KANALA / Milanović T¹, Mirić D., Kisić B., Dragojević I., Pavlović A. 21-24
doi:10.5937/pramed1504021M
- ISPITIVANJE UTICAJA 16% KARBAMID-PEROKSIDA NA STRUKTURU I OSOBINE GLEĐI I EFEKAT POVRATNOG PREBOJAVANJE ZUBA NAKON NJIHOVOG IZBELJIVANJA / Matvijenko V., Živković M., Videnović G., Kostić-Šubarić Lj., Živković D., Perić D., Jovanović R. 25-28
doi:10.5937/pramed1504025M

STRUČNI RADOVI / PROFESSIONAL ARTICLES

- ZNAČAJ SUDSKOMEDICINSKE EKSPERTIZE U ISTRAŽIVANJU KRŠENJA LJUDSKIH PRAVA / Matejić S. 29-34
doi:10.5937/pramed1504029M
- FAKTORI RIZIKA ZA INFEKCIJU *TOXOPLASMA GONDII* ZA ŽENE U REPRODUKTIVNOM PERIODU NA TERITORIJI SEVERNE KOSOVSKE MITROVICE / Artonović Pribaković J., Katanić N., Katanić R., Ilić A., Minić V., Relić M., Milić A., Stolić B. 35-38
doi:10.5937/pramed1504035A
- DISTRIBUCIJA VISOKORIZIČNIH TIPOVA HUMANIH PAPILOMA VIRUSA U ODNOSU NA PATOHISTOLOŠKE NALAZE CERVICALNIH BIOPSIJA KOD ŽENA / Vitković L., Perišić Ž., Trajković G., Mijović M., Savić S., Leštarević S., Đerković B. 39-44
doi:10.5937/pramed1504039V
- MEDICINE POISONING IN SUICIDAL PATHOLOGY / Ljušić D., Filipović Danić S. 45-47
doi:10.5937/pramed1504045L
- NAŠA ISKUSTVA U HIRURŠKOM LEČENJU APENDICITISA 13 GODIŠNJE ISKUSTVO / Arandelović S. 49-53
doi:10.5937/pramed1504049A

PREGLEDNI RADOVI

- CHLAMYDIA TRACHOMATIS KAO UZROČNIK TRAHOMA / Marić V., Đukić S. 55-60
doi:10.5937/pramed1504055M

PRIKAZ SLUČAJA

- PSIHOGENI NEEPILEPTIČKI NAPADI KAO DIJAGNOSTIČKI PROBLEM / Škrijelj F., Doličanin Z., Nurković J. 61-64
doi:10.5937/pramed1504061S

EFFECTS OF THE TOLUENE AND METHANOL EXTRACT OF SENNA (*CASSIA ANGUSTIFOLIA VAHL*) ON VIABILITY AND PROLIFERATION HELA CELLS

AUTHORS

Rančić A.¹, Tomović J.², Vasiljević P.³, Aleksić M.³, Jušković M.³, Najman S.³, Manojlović N.^{2*}

¹Institute of Public Health Kragujevac, 34000 Kragujevac, Serbia

²Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

³Faculty of Science and Mathematics, University of Niš, Niš, Serbia

CORRESPONDENT

Nedeljko Manojlović

Faculty of Medical Sciences, Kragujevac
Republic of Serbia

mtnedeljko@yahoo.com

SUMMARY

Senna (*Cassia angustifolia* Vahl.) is used in food and pharmaceutical technologies as officinal drugs and natural laxative. The aim of the study was to investigate the effect of toluene and methanol Senna extracts on the viability and proliferation of HeLa cells. The senna leaves were extracted in Soxhlet's extractor and obtained toluene and methanolic extracts were used for determination of effects on viability and proliferation. Cytotoxic effect of different concentrations (0.1%, 0.01%, 0.001% and 0.0001%) extracts was investigated in HeLa cells *in vitro*. MTT test showed significant cytotoxic activity for toluene extract, especially the concentration of 0.1%, while the tested concentrations methanolic extract did not show cytotoxic activity.

Key words: *Cassia angustifolia*, viability, proliferation, HeLa cell, MTT, cytotoxic activity.

SRPSKI

EFEKAT TOLUENSKOG I METANOLSKOG EKSTRAKTA SENE (*CASSIA ANGUSTIFOLIA VAHL*) NA VIJABILNOST I PROLIFERACIJU

Rančić A.¹, Tomović J.², Vasiljević P.³, Aleksić M.³, Jušković M.³, Najman S.³, Manojlović N.^{2*}

¹Institut za javno zdravlje Kragujevac, 34000 Kragujevac, Srbija

²Fakultet Medicinskih Nauka, Univerzitet u Kragujevcu, 34000 Kragujevac, Srbija

³Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Nišu, 18000 Niš, Srbija

SAŽETAK

List sene (*Cassia angustifolia* Vahl.) se koristi u prehrambenoj i farmaceutskoj tehnologiji kao oficinalna droga i prirodni laksativ. Cilj studije je ispitati efekte toluenskog i metanolskog ekstrakta Sene na vijabilnost i proliferaciju HeLa ćelija. Ekstrakcijom lišća sene sa Soxhlet-ovim ekstraktorom dobijeni su toluenski i metanolski ekstrakti, koji su korišćeni za ispitivanje efekta na vijabilnost i proliferaciju. Citotoksični efekt različitih koncentracija (0,1%, 0,01%, 0,001% i 0,0001%) ekstrakata ispitan je na HeLa ćelijama u *in vitro* uslovima. MTT test pokazuje visoku citotoksičnost toluenskog ekstrakta, naročito onog koncentracije 0,1%, dok ispitivane koncentracije metanolskog ekstrakta ne pokazuju citotoksičnost.

Ključne reči: *Cassia angustifolia*, vijabilnost, proliferacija, HeLa ćelije, MTT, citotoksična aktivnost.

INTRODUCTION

In recent years, interest in studying the different extracts of traditional medicinal plants as a source of potential cytotoxic activity has been increasing [1,2]. *Cassia* genus belongs to the family Fabaceae (also called Legumino-

sae), includes over 700 species which because of therapeutic efficacy are used in medicinal purposes [3,4,5]. *Cassia* L. and *Senna* Mill. are commonly used medicinal plants for a broad range of diseases and conditions including constipation, parasitic skin diseases, hypercholesterolemia, hypertension, inflammation, pain relief, and antiplatelet aggregating activity [4,5,6]. *Cassia angustifolia* is a plant widespread in tropical regions of East Africa and Asia, where it

grows as a bush which reaches height of 300 cm [4]. The drug consists of dried leaves of Senna [7]. *Cassia angustifolia* is used more than the other species of the genus *Cassia* because the drug is purer, more homogeneous and more stable composition. The mechanism of action of sennosides is well studied. Sennosides pass through the stomach and small intestine unchanged. They are activated only in the large intestine under the action of bacterial enzymes that hydrolyze them and reduce their active form [8,9]. Previous studies of active components from Senna leaves were investigate the genotoxic effects on normal cell lines [10]. The sennosides, main active metabolite of Senna, show a very low toxicity in rats and low genotoxicity in bacterial strains [6,9,10]. The laxative property of Senna is based on two glycosides sennoside A and sennoside B [11]. The strongest laxative sennosides A and B, shows the lowest toxicity, while fraction that contains rhein 8-glycoside with a minimum efficiency laxative, has increased toxicity [12,13]. Emodin and aloe-emodin showed toxic effects on *Salmonella typhimurium*, on hepatocytes and fibroblasts from mouse [14]. In other studies, such an effect has not been confirmed. In research carried out by Mori mice were treated with 1% hydroxyanthraquinone 480 days, there were neoplasms in the stomach, liver and intestine [15,16]. Sieger and Abendroth in there works show that there is a specifed risk factor in chronic use of laxatives [17,18]. All other tests which were performed did not provide convincing evidence that chronic use of Senna causes functional and structural effects in the body [19].

STYDY OBJECTIVE

The aim of the study was to investigate the effect of toluene and methanol Senna extracts (*Cassia angustifolia* Vahl) on the viability and proliferation of HeLa cells.

MATERIAL AND METHODS

Cells. The extracts were tested on the human cervical carcinoma cell line - HeLa. Cells were cultured in Dulbecco's Modified Eagle's Minimal Essential Medium (DMEM, PAA Laboratories GmbH) with supplements of 2 mM L-glutamine, 100 µg/ml streptomycin, 100 units/ml penicillin and 10% fetal bovine serum.

Extracts. Toluene and methanol (MeOH) extracts of Senna (*Cassia angustifolia*) were prepared by extracting finely milled plant leaves in a Soxhlet extractor for 3 hours. After that, the extract was evaporated under reduced pressure in a vacuum evaporator. The toluene and methanol extracts, obtained in this way, were diluted with enriched DMEM up to final concentrations of 0.0001%, 0.001%, 0.01% and 0.1% (v / v).

MTT test. The MTT test is a widely accepted method for the rapid and accurate testing of the cytotoxicity of various materials, as well as of cell viability and cell proliferation. This method is based on the capacity of the mitochondrial dehydrogenase of viable cells to reduce tetrazolium salts and create colored formazan products. The number of living cells is directly proportional to the quantity of generated formazan.

Effects on cell viability. HeLa cells were seeded in a 96-well plate for cultivation. In order to determine the effect of Senna extract on the growth of HeLa cells, there

were seeded 10^5 cells in each well. The cells were incubated for 24 hours. After incubation, the medium was replaced with methanol and toluene extracts in different concentration. Saponin (with a concentration of 2 mg/ml) was used as a positive control. The negative control consisted in cells growing in pure DMEM. It was done in triplicate. The cells were incubated for 24 hours in an atmosphere saturated with water vapor, with 5% of CO₂ at 37 °C. (Jouan, EG 110IR)

Effects on cell proliferation. In order to determine the effect of Senna extract on the proliferation of HeLa cells, 10^4 cells were seeded in the wells. After 24 hours, Senna extract was added. Cisplatin (with a concentration of 6×10^{-4} mg/ml) was used as a positive control. The cells were incubated for 72 hours in an atmosphere saturated with water vapor, with 5% of CO₂ at 37 °C. It was done in triplicate.

Upon completion of the incubation, the medium was extracted, the cells were washed with 100 µl of PBS and there was added a quantity of 20 µl of MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2)-2,5-diphenyltetrazolium bromide]. After 4 hours of incubation at 37 °C, the MTT was removed and 100 µl of isopropanol were added, in order to dissolve the formed formazan crystals. The spectrophotometric measurement of MTT reduction was carried out at 540 nm, on multi-channel photometer Multiscan Ascent No354, Thermo Labsystems, Finland.

The viability/proliferation percentage of HeLa cells was obtained on the basis of the following formula:

% Viability (proliferation) = average value of absorbance of each test extracts / average value of control absorbance

RESULTS

Effects of the toluene and methanol extract of Senna after incubation for 24 hours. Figure 1 shows that cell viability ranges between 23.64% and 89.98%, after 24 hours of incubation with toluene extract of Senna. The 0.1% toluene extract of Senna shows the largest decrease in the viability of HeLa cells (23.64%), while the extract with a concentration of 0.01% shows the weakest effect on cell viability (89.98%). The viability of the cells with methanol extracts, after 24 hours of incubation is in the range of 70.7% to 101.94%. The lowest viability of HeLa cells was manifested MeOH extract concentrations of 0.0001%. The concentration of 0.001% and 0.01% were showed approximately the same effect on the viability of HeLa cells and which was around 100%. The viability of the HeLa cells at a concentration of 0.1% of MeOH extracts was 93.9%. The results do not indicate the existence of a dose relationship between the concentration of methanol extracts of *Cassia angustifolia* and cell viability. HeLa cell viability at a concentration of 0.0001% of the extract is 70.70%, which suggested that there was a slight cytotoxic effect. Other concentrations of MeOH extract did not have cytotoxic effect on the cells during the incubation period of 24 hours. The cell viability with the saponin was 17.7%

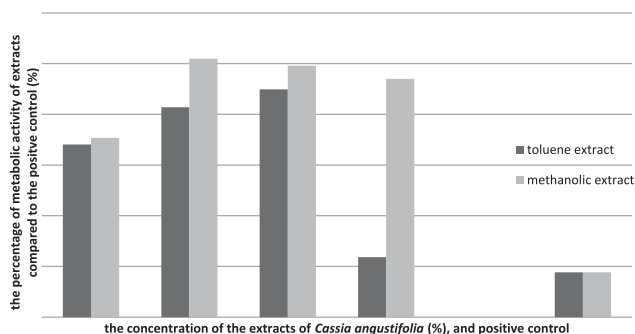


Figure 1. The percentage of the metabolic activity in the HeLa cells compared to the positive control after incubation for 24 hours with different concentrations of toluene and methanol extract of species *Cassia angustifolia*

Effects of the toluene and methanol extract of Senna after incubation for 72 hours. Figure 2 shows the viability of HeLa cells in the presence toluene extract of Senna after 72 hours of incubation. The viability of HeLa cells ranges between 71.10% and 101.51%. The highest reduction of cell proliferation (28.9%) occurs when the concentration of the toluene extract is 0.0001%. All other toluene extracts showed little effect on cell proliferation, while a 0.001% concentration showed an increase in the viability of HeLa cells by 1% in comparison to the negative control. The viability of the cells with methanol extracts, after 72 hours of incubation is in the range of 77.73% to 131.95%. MeOH extract with a concentration of 0.0001% displayed the greatest effect on the reduction of cell proliferation, while cell viability was 77.74%. Concentrations of 0.001% and 0.01% showed an increase in the viability of HeLa cells by about 130%, indicating that the given concentrations of Senna had a pronounced proliferative effect. When the concentration of the MeOH extract of Senna was 0.1%, cell viability amounted to 92.06%, displaying a slight suppression of cell proliferation in comparison to the control group.

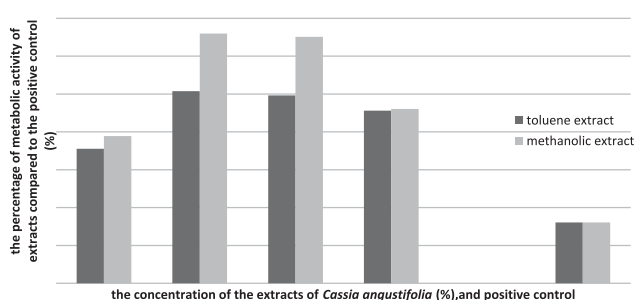


Figure 2. The percentage of the metabolic activity in the HeLa cells compared to the positive control after incubation for 72 hours with different concentrations of toluene and methanol extract of species *Cassia angustifolia*

DISCUSSION

The results, after incubation of 24 hours with a toluene extract showed an inhibitory effect on cell viability. The greatest degree of influence had the highest concentration (0.1%). A concentration of 0.0001% to 0.01% showed a smaller cytotoxic effect than the maximum concentration. Based on the results, which were obtained

after 24 hours of incubation HeLa cells with methanol extracts of *Cassia angustifolia* can be concluded that with increasing concentration of 0.0001% to 0.01% increases cell viability, and then at a concentration of 0.1% fell again [2,6,10].

The results obtained for both extracts indicate that there was no dose dependence between the concentration of Senna extracts and cell viability. By comparing the different concentrations of the tested extracts, it is evident that extracts with middle concentrations had the best effect on the viability and proliferation of HeLa cells. By comparing the results of different types of extracts, we can see that the toluene extract of *Cassia angustifolia* had a higher inhibitory effect on the viability and proliferation of HeLa cells, unlike methanol, which has a stimulating effect in certain concentrations. The results obtained in this study should be considered as the consequence of the effects of various chemical compounds. The presence of chemical compounds in the extract depended on the solvent that was used. In addition to that, the incubation process led to the interaction of the compounds in the extract, as well as to the interaction with their metabolic products, which may have had first an inhibitory effect and later a stimulatory effect on cells at certain extract concentrations [12,13].

CONCLUSION

After analyzing the impact of toluene and methanol extract of *Cassia angustifolia* on the viability of HeLa cells, we can conclude the following: Toluene extract with a concentration of 0.1% displayed a high cytotoxicity after 24 hours of incubation, while extracts with lower concentrations were slightly cytotoxic. After 72 hours of incubation, the tested toluene extracts did not inhibit the growth of cells. The tested methanol extracts displayed no cytotoxicity, except in the case of the lowest concentration, which exhibited low cytotoxicity and cytostaticity. Different (toluene and a methanol) extracts of the same plant species have different effects on the viability and proliferation of HeLa cells. The results could contribute to further research and finding new use of Senna, in order to extend the therapeutic indication and use of the chemotherapy but also the treatment of conditions which may find application.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors acknowledge the financial support of the Ministry of Education, Science and Technology of the Republic of Serbia (Grants No. 172047 and 172015).

REFERENCES

1. Gordanian B, Behbahani M, Carapetian J, Fazilati M. In vitro evaluation of cytotoxic activity of flower, leaf, stem and root extracts of five *Artemisia* species. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 2014; 9(2): 91-96.
2. Kamal H, Musfizur H, Nazma P, Mahmudul H, Siddiqui I, Ahsanul H. Antimicrobial, cytotoxic and thrombolytic activity of *Cassia senna* leaves. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2012; 02(06): 186-190.
3. Sultana S, Ahmad M, Zafar M, Khan A, Arshad M. Authentication of herbal drug *Senna* (*Cassia angustifolia* Vahl.): A village pharmacy for Indo-Pak Subcontinent. *African journal of pharmacy and pharmacology*, 2012; 6(30): 2299-2308.
4. Seethapathy GS, Ganesh D, Kumar S, Senthilkumar U, Newmaster SG, Ragupathy S, Shaanker RU, Ravikanth G. Assessing product adulteration in natural health products for laxative yielding plants, *Cassia*, *Senna*, and *Chamaecrista*, in Southern India using DNA barcoding. *International Journal of Legal Medicine*, 2014; DOI 10.1007/s00414-014-1120-z.
5. Monkheang P, Sudmoon R, Tanee T, Noikotr K, Bletter N, Chaveerach A. Species diversity, usages, molecular markers and barcode of medicinal *Senna* species (Fabaceae, Caesalpinioideae) in Thailand. *Journal of Medicinal Plants Research*, 2011; 5(26): 6073-6181.
6. Silva CR, Monteiro MR, Rocha HM, Ribeiro AF, Caldeira-de-Araujo A, Leitão AC, Bezerra R, Pádula M. Assessment of antimutagenic and genotoxic potential of *senna* (*Cassia angustifolia* Vahl.) aqueous extract using in vitro assays. *Toxicology in Vitro*, 2008; 22(1): 212-218.
7. Satywanti GV. *Medicinal Plants of India*; ICMR: New Delhi, India. 1976; 1: 197.
8. Chatterjee A, Pakrashi SC. *The Treatise of Indian Medicinal Plants*; PID, CSIR New Delhi 1992; 2: 35-41.
9. Upadhyay A, Chandel Y, Nayak PS, Khan NA. Sennoside contents in *Senna* (*Cassia angustifolia* Vahl.) as influenced by date of leaf picking, packaging material and storage period. *Journal of stored products and postharvest research*, 2011; 2(5): 97-103.
10. Hietala P, Marvola M, Parviainen T, Lainonen H. Laxative potency and acute toxicity of some anthraquinone derivatives, *senna* extracts and fractions of *senna* extracts. *Pharmacology and Toxicology*, 1987; 61(2): 153-156.
11. Yamasaki K, Kawaguchi M, Tagami T, Sawabe Y, Satoshi Takatori. Simple and rapid analysis of sennoside A and sennoside B contained in crude drugs and crude drug products by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography. *Journal of Natural Medicines*, 2010; 64(2): 126-132.
12. Mengs U, Mitchell J, McPherson M, Gregson R, Tigner J. A 13-week oral toxicity study of *senna* in the rat with an 8-week recovery period. *Archives of Toxicology*, 2004; 78(5): 269-275.
13. Mitchell JM, Mengs U, McPherson S. Anoracarcinogenicity and toxicity study of *senna* (*Tinnevely senna* fruits) in the rat. *Archives of Toxicology* 2006. (80):34-44
14. Sandnes D, Johansen T, Teien G, Ulsaker G. (1992) Mutagenicity of crude *senna* and *senna* glycosides in *Salmonella typhimurium*. *Pharmacology and Toxicology*, 1992; 71(3): 165-172.
15. Mori H, Yoshimi N, Iwata H. Carcinogenicity of naturally occurring 1-hydroxyanthraquinone in rats: induction of large bowel, liver and stomach neoplasms. *Carcinogenesis*, 1990; 11(5): 799-802.
16. Nusko G, Schneider B, Schneider I, Wittekind Ch, Hahn EG. Anthranoid laxative use is not a risk factor for colorectal neoplasia: results of a prospective case control study. *Gut*, 2000; 46(5) :651-655.
17. Siegers CP, Von Hertzberg-Lotton E, Otte M, Schneider B. Anthranoid laxative abuse - a risk for colorectal cancer? *Gut*, 1993; 34(8): 1099-1101.
18. Abendroth A, Klein R, Schlaak J, Metz KA, Dobos GJ, Langhorst J. Impressive picture of a melanosis coli after chronic anthraquinone laxative use--is there an increased risk for colorectal cancer? *Z Gastroenterol*, 2009; 47(6): 579-582.
19. Westendorf J, Marquardt H, Poginsky B, Dominiak M, Schmidt J, Marquardt H. Genotoxicity of naturally occurring hydroxyanthraquinones. *Mutation Research*, 1990; 240 (1): 1-12.

MEHANIZMI POVREĐIVANJA PEŠAKA U SAOBRAĆAJNIM ZADESIMA

AUTORI

Milošević M.¹, Savić S.², Matejić S.¹, Mihailović Z.², Jakšić V.¹

¹Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

KORESPONDENT

Miroslav Milošević

Medicinski fakultet Kosovska Mitrovica

mbmilosevic@yahoo.com

SAŽETAK

Veštačenje naleta vozila na pešaka je veoma složena interdisciplinarna biomehanička analiza, koja zapravo čini sintezu rada sudskomedicinske i saobraćajno-tehničke struke. Karakteristike povređivanja zavise od konstitucije i položaja pešaka, kao i od vrste i tipa putničkog automobila. Mehanizmi povređivanja su raznoliki i povrede predstavljaju rezultantu složenih mehaničkih sila, kretanja i uticaja na ljudsko telo. Rezultati pokazuju da automobili nove generacije aerodinamičnog klinastog oblika prednjaćeg dela favorizuju nastanak hiperekstenzivnih povreda, dok je dominantan faktor značajnog intenziteta i ekstenziviteta povređivanja velika brzina. Utvrđeno je višestruko smanjenje učestalosti smrtnog stradanja pešaka u savremenim uslovima saobraćaja.

Ključne reči: povrede, pešaci, hiperekstenzija

ENGLISH

MECHANISMS OF INJURY OF PEDESTRIANS IN ROAD TRAFFIC ACCIDENTS

Milošević M.¹, Savić S.², Matejić S.¹, Mihailović Z.², Jakšić V.¹

¹Faculty of medicine, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

²Faculty of medicine, University of Belgrade, Serbia

SUMMARY

Determination of direction of car impact on pedestrian is complex interdisciplinary biomechanical analysis, which sintetize the work of legal medicine and traffic engineering professions. Injury characteristics depends on constitution and position of pedestrian, and type of passenger car. There are different mechanisms of injury arising from sum of effect of complex mechanical forces, from motion and impact on human body. Results are showing that new generation car, with aerodynamic wedge front, favorize occurrence of hyperextensive injuries, while speed presents dominant factor of intensity of injuries. In modern traffic conditions, we found multiple reduction of number of deaths of pedestrians in road traffic accidents.

Keywords: injuries, pedestrians, hyperextension

UVOD

Povrede pešaka su u savremenim uslovima drumskog saobraćaja jedan od vodećih uzroka smrtnosti 1 i odlikuje ih politraumatizam, polifazičnost, polimorfizam, multiplacitet i disproporcija spoljašnjeg i unutrašnjeg nalaza. Sudskomedicinsko veštačenje smrtnog stradanja pešaka, na prvom mestu podrazumeva vršenje sudskomedicinske obdukcije kojom se utvrđuje: 1. uzrok smrti, 2. način (mehanizam) povređivanja, 3. postojanje eventualnih oboljenja i stanja (fizioloških i/ili patoloških), 4. vreme nastan-

nka povreda, 5. zaživotnost povređivanja i 6. poreklo smrti [2, 3, 4].

Veštačenja u slučajevima naleta putničkog motornog vozila na pešaka veoma su učestala, ali i pored toga raznovrsna i uvek jedinstvena. Veštačenje naleta vozila na pešaka je veoma složena biomehanička analiza, koja zapravo čini sintezu rada sudskomedicinske i saobraćajno-tehničke struke. U momentu naleta, vozilo i pešak čine nedeljivu celinu (fizički sistem), pri čemu deluju uzajamno, što znači da na telu pešaka i na vozilu treba očekivati povrede i oštećenja koje su u direktnoj vezi i ukazuju na način povređivanja. Faze povređivanja pešaka u naletu putničkog automobila su: 1. udar - prvi kontakt (primarni kontakt) pešaka i

automobila, 2. nabacivanje tela na automobil, 3. odbacivanje i pad, 4. klizanje tj. vučenje tela po podlozi (suljanje) i 5. pregaženje. Povrede koje nastaju prvim kontaktom tela sa vozilom su tzv. primarne, one koje nastaju nabacivanjem na automobil su sekundarne, dok prilikom pada nastaju tercijarne povrede. Težina povreda zavisi od položaja povređenog pešaka u trenutku udara, od oslonca (na oba stopala ili samo na jednom dok je druga noga u pokretu), od stava i dinamike kretanja pešaka, kao i od vrste, težine i brzine vozila. U trenutku udara putničkog automobila u pešaka kinetička energija se ne troši na mestu udara već se prenosi na telo koje biva nošeno u pravcu i brzinom kretanja vozila. Kod velikih brzina kretanja odigrava se faza nabacivanja ili čak i prebacivanja tela preko karoserije automobila. Kod nabacivanja pri malim brzinama telo pešaka se prebacuje preko poklopca pogonskog dela automobila do vetrobranskog stakla, dok pri većim brzinama telo kliza preko vetrobranskog stakla i krova automobila i pada ili iza vozila ili sa strane. Nabacivanje tela se dešava isključivo ako je mesto udara (primarnog kontakta) ispod težišta tela [4, 5]. Kod osoba viših od 150 cm dešava se faza nabacivanja, dok kod nižih ona izostaje. Veoma važan faktor kretanja ljudskog tela posle primarnog kontakta je i oblik prednjeg dela vozila. Automobili klinastog oblika prednjačećeg dela su putnička vozila sa niskom prednjom maskom i zaobljenom kontaktnom površinom zbog čega češće dovode do nabacivanja tela na karoseriju [4, 6]. Automobili pontonskog oblika prednjačećeg dela su putnička vozila koja su u prednjem delu pravougaonog oblika sa pločastom kontaktnom površinom zbog čega je neophodna veća brzina kretanja da bi se dogodilo nabacivanja tela pešaka na karoseriju [7].

Između faze nabacivanja i odbacivanja nastaju hiperkstenzione povrede. One zahvataju delove tela, organe i tkiva čija anatomsko građa uslovljava prekomerno istežanje indirektnim dejstvom sile koja uzrokuje oštećenja tkiva i organa daleko od mesta primarnog dejstva [8, 9]. Hiperkstenzione povrede mogu nastati i direktno u fazi pada na tlo ako se kontakt sa podlogom i sledstveni udar ostvari licem, tj. prednjim delom glave. Ove povrede najčešće nastaju na vratnom delu kičme, srcu, aorti i opornjaku tankog creva, a mogu se naći i na podjezičnoj kosti, štitastoj hrskavici, jednjaku, dušniku, dušnicama, međurebarnim i pretkičmenim mišićima, gušterači, žučnoj kesi i žučovodu, kao i često na grudnom i znatno ređe slabinskom delu kičmenog stuba.

CILJ RADA

Cilj rada je da se utvrdi postojanje najčešćeg načina i mehanizma povređivanja određenog dela tela u određenom položaju u slučajevima smrtnog stradanja pešaka, kao i da se ustanovi da li lokalizacija, intenzitet i ekstenzitet povreda, mogu poslužiti kao parametri na osnovu kojih bi se sa prihvatljivom verovatnoćom mogao utvrditi tip vozila koje je povredilo pešaka.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno na materijalu Instituta za sudsku medicinu „Milovan Milovanović“ Medicinskog fakulteta u Beogradu. Predmet istraživanja su smrtno stradali pešaci u saobraćajnim zadesima isključivo od putničkih automobila. Istraživanje je odobreno od strane Nastavno-

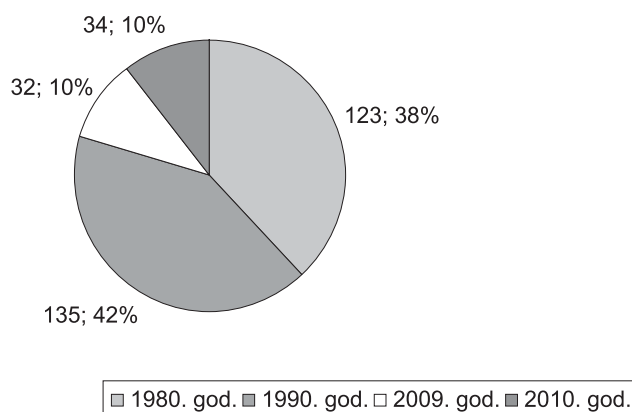
naučnog veća Medicinskog fakulteta u Prištini (Kosovska Mitrovica). Studija se sastoji iz dva dela: retrospektivnog i prospektivnog. Retrospektivnom studijom su obuhvaćene 1980. i 1990. godina. Prospektivno istraživanje je sprovedeno 2009. i 2010. godine. Pored izvršenih obdukcija tokom prospektivnog istraživanja, u ekspertiznom radu su korišćeni obdukcioni zapisnici i dostupna medicinska dokumentacija, ali i kompletna sudska dokumentacija u koju spadaju: policijski izveštaji, zapisnici o kriminalističko-tehničkom pregledu mesta događaja, zapisnici o pregledu vozila, zapisnici o uviđaju, skice lica mesta, fotodokumentacija.

U studiju su uključeni pešaci koji su umrli od zadobijenih povreda na licu mesta ili posle kraćeg ili dužeg perioda nadživljavanja. Smernice za veštačenje mehanizma povređivanja dobijane su iz istražnih zapisnika, ali su svi podaci uzeti sa rezervom i njihova verodostojnost potvrđivana ili negirana u toku obdukcije i naknadnog sudskomedicinskog veštačenja. Svi smrtno povređeni pešaci koji su obuhvaćeni ovom studijom su stradali pri brzinama vozila većim od 30 km/h, svi su viši od 150 cm, i svi su u momentu povređivanja bili u stojećem stavu i uspravnom položaju tela, u stanju mirovanja ili kretanja (hodanja ili trčanja) i svi su povređeni isključivo od putničkih automobila.

Automobili su na osnovu izgleda prednjeg dela karoserije svrstani u dve osnovne grupe: automobile pontonskog oblika (u daljem tekstu APO) i automobile klinastog oblika (u daljem tekstu AKO). Sva posmatrana obeležja koja se tiču pešaka su upoređivana u odnosu na dizajn automobila.

REZULTATI

Istraživanje je sprovedeno na 324 ispitanika - pešaka smrtno stradalih u saobraćajnim nesrećama. Retrospektivni deo istraživanja sačinjavalo je 258 smrtno stradalih pešaka, dok je prospektivni deo istraživanja činilo 66 pešaka.

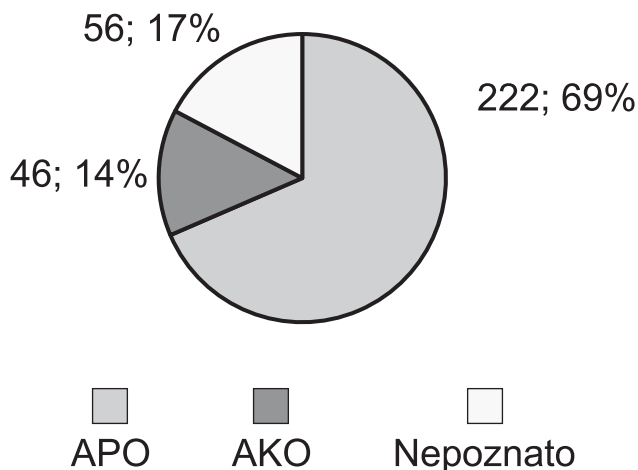


Grafikon 1. Distribucija smrtno stradalih pešaka po godinama istraživanja

Na grafikonu 1. je prikazana distribucija smrtno stradalih pešaka po godinama istraživanja. Najviše smrtno stradalih pešaka od putničkog automobila bilo je 1990. godine (135; 42,0%), pa zatim 1980. godine (123; 38,0%), dok je u prospektivnom delu istraživanja bilo znatno manje ispitanika i to 2009. godine 32 (9,5%), a 2010. godine ih je bilo 34 (10,5%).

U 268 slučajeva (83% od ukupnog broja 324) bio je poznat podatak koji je automobil povredio pešaka, dok je u

17% slučajeva to bilo nepoznato (grafikon 2). U situacijama u kojima je nepoznat tip automobila u 24 slučaja dogodilo se da vozač smrtno povredi pešaka i pobegne vozilom sa mesta događaja (engl. „hit and run“), dok je 32 slučaja ostalo nepoznato nemarnošću policijskih službenika koji nisu evidentirali konkretnu marku i tip automobila, već su u zapisniku samo konstatovali da se radi o putničkom vozilu.



Grafikon 2. Distribucija smrtno stradalih pešaka prema tipu automobila od kojeg su povređeni (APO - automobili pontonskog oblika, AKO - automobili klinastog oblika)

U skladu sa ciljevima istraživanja, pažnja je fokusirana na dizajn putničkog automobila tj. na izgled njegove prednje strane koja predstavlja glavni dejstveni princip u mehanizmu povređivanja pešaka. Od ukupnog broja ispitanika uključenih u istraživanje (268), njih 222 (82,8%) je stradalo od APO, a 46 (17,2%) ispitanika je stradalo od AKO (tabela 1). Za 56 slučajeva kao što je već rečeno ne postoje podaci o tipu vozila pa oni nisu uključeni u analizu.

Tabela 1. Struktura ispitanika uključenih u istraživanje

Ispitanici (Pešaci)	N	%
Smrtno stradali od APO	222	82,8
Smrtno stradali od AKO	46	17,2
Ukupno	268	100,0

U istraživanju je bilo 200 slučajeva smrtnog stradanja pešaka za koje smo imali podatke na osnovu kojih smo utvrdili mehanizam povređivanja (165 u retrospektivnoj studiji i 35 u prospektivnoj). Ukoliko se posmatraju kombinacije prostorne orijentacije i uzmu u obzir nalet automobila iskosa u odnosu na telo pešaka, onda se zapaža da je najčešći mehanizam povređivanja hiperekstenzija (69; 34,5% u obe grupe), dok je veoma retko zastupljena hiperfleksija (7; 3,5% u obe grupe), što se vidi u tabeli 2. U našem istraživanju smo mehanizam povređivanja utvrđivali i definisali izolovano i striktno kao dominantan, kao što je prikazano na tabeli 2. Uvek treba imati na umu da u najvećem broju slučajeva smrtnog stradanja pešaka u naletu putničkog automobila postoji kombinacija više mehanizama povređivanja.

Tabela 2. Distribucija smrtno stradalih pešaka prema dominantnom mehanizmu povređivanja u odnosu na tip putničkog automobila.

MEHANIZAM POVREĐIVANJA	APO		AKO		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Hiperekstenzija	59	35,8	10	28,6	69	34,5
Laterofleksija/-ekstenzija desno	48	29,1	11	31,4	59	29,5
Laterofleksija/-ekstenzija levo	53	32,1	12	34,3	65	32,5
Hiperfleksija	5	3,0	2	5,7	7	3,5
Ukupno	165	100	35	100	200	100

Ispitanici u grupi smrtno stradalih od APO najčešće su bili povređeni mehanizmom hiperekstenzije (59; 35,8%), dok je u grupi ispitanika smrtno stradalih od AKO najčešće zastupljen mehanizam laterofleksije/-ekstenzije levo (12; 34,3%). Zbog malih učestalosti pojedinih kategorija nije bilo moguće uraditi Hi-kvadrat test.

U pogledu distribucije povreda u odnosu na anatomske-topografske regione i organske sisteme, posmatranjem kompletnog uzorka od 324 pešaka smrtno stradalih naletom putničkog automobila (tabela 3), zapaža se dominacija povreda donjih ekstremiteta (294; 90,7%), dok se na drugom mestu nalaze povrede glave i vrata (319; 98,5%).

Tabela 3. Distribucija anatomske-topografske lokalizacije povreda (kod svih pešaka koji su smrtno stradali u saobraćajnom zadesu bez obzira na tip automobila).

TOPOGRAFIJA POVREDA	N	%
Noge	294	90,7
Karlica	112	34,6
Trbuh	125	38,6
Grudni ko	235	72,5
Ruke	69	21,3
Glava i vrat	319	98,5

Kada se posmatra procentualna zastupljenost povreda u odnosu na tip automobila, kod povređenih od AKO se zapaža povećana učestalost povreda u svim anatomskotopografskim regionima osim predela glave (tabela 4).

Tabela 4. Distribucija anatomske-topografske zastupljenosti povreda kod smrtno stradalih pešaka u odnosu na tip putničkog automobila.

ANATOMSKO-TOPOGRAFSKA ZASTUPLJENOST POVREDA	APO n (%)	AKO n (%)	p-vrednost
Noge	201 (90,5%)	44 (95,7%)	0,388
Karlica	75 (33,8%)	16 (34,8%)	0,896
Trbuh	89 (40,1%)	20 (43,5%)	0,670
Grudni ko ^a	163 (73,4%)	37 (80,4%)	0,320
Ruke	48 (21,6%)	11 (23,9%)	0,733
Glava i vrat	219 (98,6%)	45 (97,8%)	0,531

Povrede su sagledavane zbirno i tako utvrđena zahvaćenost anatomske-topografskih regiona i organskih sistema ne uzimajući u obzir vrstu, lokalizaciju, intenzitet i ekstenzivnost pojedinačnih povreda pri ovoj opservaciji. Povreda noge (obe ili samo jedne ne uzimajući u obzir vrstu, lokalizaciju, intenzitet i ekstenzivnost povrede) imalo je

90,5% stradalih od APO i 95,7% stradalih od AKO, što nije statistički značajna razlika (Fisher-ov test tačne verovatnoće, $p=0,388$). Povredu karličnog prstena i sadržaja karlične duplje (obostrano ili unilateralno, ne uzimajući u obzir vrstu, lokalizaciju, intenzitet i ekstenzivnost povrede) imalo je 33,8% stradalih od APO i 34,8% stradalih od AKO, što nije statistički značajna razlika (Hi-kvadrat=0,117; $p=0,896$). Povredu trbuha i sadržaja trbušne duplje (ne uzimajući u obzir vrstu, lokalizaciju, intenzitet i ekstenzivnost povrede) imalo je 40,1% stradalih od APO i 43,5% stradalih od AKO, što nije statistički značajna razlika (Hi-kvadrat=0,181; $p=0,670$). Povredu grudnog koša i sadržaja grudne duplje (ne uzimajući u obzir vrstu, lokalizaciju, intenzitet i ekstenzivnost povrede) imalo je 73,4% stradalih od APO i 80,4% stradalih od AKO, što nije statistički značajna razlika (Hi-kvadrat=0,989; $p=0,320$). Povredu ruke (obe ili samo jedne ne uzimajući u obzir vrstu, lokalizaciju, intenzitet i ekstenzivnost povrede) imalo je 21,6% stradalih od APO i 23,9% stradalih od AKO, što nije statistički značajna razlika (Hi-kvadrat=0,117; $p=0,733$). Povredu glave (ne uzimajući u obzir vrstu, lokalizaciju, intenzitet i ekstenzivnost povrede) imalo je 219 (98,6%) stradalih od APO i 45 (97,8%) stradalih od AKO, što nije statistički značajna razlika (Fisher-ov test tačne verovatnoće, $p=0,531$).

DISKUSIJA

Mehanizam povređivanja u suštini može predstavljati pad (kretanje tela prema povrednom oruđu), udar (kretanje oruđa prema telu) i sudar (kretanje i tela i oruđa jednog prema drugom). Povrede koje nastaju u trenutku udara su rezultat direktnog dejstva sile ali i statičkog opterećenja (masom sopstvenog tela), a i jedan i drugi faktor dovode do patoloških dislokacija delova tela. U praksi često postoji kombinacija mehanizama povređivanja. Povređivanje pešaka od putničkog automobila predstavlja rezultantu dejstva sile na ljudsko telo. Telo pešaka je u naletu putničkog automobila izloženo mnogobrojnim složenim mehanizmima povređivanja i to su: akceleracija, deceleracija, torzija, hiperfleksija, hiperekstenzija, laterofleksija, anteroposteriorna ili lateralna kompresija, rotacija (transferzalna i longitudinalna) i translacija. U svakom zglobu (najčešće se opserviraju koleno, stopalo, kuk, karlica i vrat) može biti izražen neki poseban vid pokreta i sledstvenog mehanizma povređivanja [10, 11]. Mehanizmi povrede zgloba kolena su hiperekstenzija, prednja dislokacija proksimalne tibijalne epifize, valgus i varus položaji. U skočnom zglobu povrede nastaju mehanizmom spoljašnje i unutrašnje rotacije, kao i plantarne i dorzalne fleksije [10, 11]. Mogućnosti kombi+novanja su neograničene i veoma su zastupljene što je još jedna ilustracija kompleksnosti povređivanja pešaka koja se manifestuje politraumatizmom kao dominantnom karakteristikom (tabela 3).

Mnogobrojni istraživači proučavaju saobraćajni traumatizam, kako sa sudskomedicinskog aspekta tako i iz ugla traumatologije [4, 5, 8, 9, 12]. Kada se sagledaju sva istraživanja, uočava se velika zastupljenost smrtnog povređivanja pešaka, što nameće izdvajanje ovog vida učešća u saobraćaju u posebnu kategoriju. Pešak je najvulnerabilniji i najnezasićeniji učesnik u saobraćaju [12].

Istraživanja u oblasti biomehanike povređivanja utvrđuju kauzalnost brzine vozila i mehanizma nastanka povreda. Na posmatranom obdukcionom materijalu u okviru retrospektivnog istraživanja, utvrdili smo da su najčešće po-

vredeni glava i donji ekstremiteti. Takve rezultate na materijalu iz istovremenog perioda istraživanja navode i drugi autori [13]. Istraživači se bave pitanjima faze nastanka određene vrste povreda i utvrđivanjem brzine u trenutku kontakta automobila sa telom pešaka precizirajući razliku između brzine kretanja automobila tokom vožnje i brzine u momentu primarnog kontakta, jer na biomehantičke karakteristike dinamike i mehanizma povređivanja ima uticaja samo ona brzina koja postoji u trenutku primarnog kontakta [13]. U novijim istraživanjima [4, 5, 8, 9, 12] autori u ovoj oblasti sudske medicine i traumatologije naročito proučavaju odnos između naletne brzine kretanja automobila (u trenutku udara) i povreda sa smrtnim ishodom i navode da je najčešći oblik smrtnog stradanja u saobraćaju čeon nalet putničkog automobila na pešaka [12]. U istraživanjima se, kao i u našem radu, naglašava različitost dizajna prednjeg dela putničkih automobila i u tom pogledu izdvajaju automobili pontonskog i klinastog oblika i ističe različitost povređivanja u pogledu intenziteta, ekstenziteta, mehanizma i dinamike povređivanja. Kod čeonog naleta putničkog automobila na pešaka, najčešće se radi o udaru prednjim delom u odraslu osobu koja se u trenutku udara nalazi u uspravnom položaju. Da bi se stekao uvid o uticaju brzine na intenzitet povređivanja, neophodno je utvrditi tačnu brzinu u trenutku primarnog kontakta. Pouzdan proračun brzine vrše stručnjaci saobraćajno-tehničke struke. Ekspert saobraćajno-tehničke struke može pouzdano izračunati brzinu u trenutku udara ako se određeni parametri prethodno preciziraju. Ovi parametri su čak i u najboljim uslovima istraživanja bili poznati samo u oko 50% slučajeva [14, 15, 16]. Knight [17] smatra da je praktično nemoguće proceniti naletnu brzinu kretanja automobila samo na osnovu prirode povrede. To bi zahtevalo verifikovanje odnosa između brzine i sledstvene povrede, koji bi se zasnivao na sasvim određenoj zakoniternosti utemeljenoj na obdukcionim nalazima i podacima dobijenim u ostalim istražnim radnjama. To je ujedno i namera i glavni cilj mnogih istraživanja, pa i našeg, a to je da se utvrdi da li takvi odnosi mogu biti uspostavljeni u najčešćem tipu saobraćajne nesreće - potpunom čeonom naletu putničkog automobila na pešaka.

U skladu sa ciljevima istraživanja spoljašnje i unutrašnje povrede su u našem radu grupisane i sagledane kompletno, bez obzira na konkretnu vrstu i lokalizaciju, intenzitet i ekstenzivnost, jer je to jedan od načina da se dobiju podaci o i karakteristikama samog povređivanja koje se odlikuje već pomenutim multiplicitetom, polimorfizmom i polifazičnošću, gde se povrede nalaze jedna pored i preko druge tako da jedna drugu naglašavaju ili maskiraju, od slučaja do slučaja, uz već pomenutu disproporciju spoljašnjeg i unutrašnjeg nalaza u sklopu politraumatizma koji je posebno izražen u grupi pešaka smrtno stradalih od AKO u prospektivnoj studiji. Shodno tome možemo zaključiti da je superpozicioniranje povreda, pored svih prethodno pobrajanih, jedna od savremenih karakteristika smrtnog povređivanja pešaka u saobraćajnim nesrećama.

Od strane mnogih stručnjaka koji se bave ovom sudskomedicinskom problematikom preporučuje se neophodnost veoma pažljivog razmatranja kriterijuma koji se primenjuju u ovakvim istraživanjima, kao i dodatnih obeležja koja utiču na dinamiku i mehanizam povređivanja [8, 9, 18]. Ova oblast forenzičkih istraživanja je izazov i inspiracija velikom broju autora [4, 5, 8, 9, 18]. B. Karger i saradnici [12] navode 3 kriterijuma u utvrđivanju mehanizma povređivanja koji obezbeđuju neophodan uslov da je

lokalizacija primarnog kontakta obavezno ispod tačke težišta tela (centra gravitacije): 1. Da su pešaci zadobili povrede u fazi primarnog kontakta i da je to i verifikovano obdukcijom sprovedenom temeljno (po principima specijalne tehnike obdukovanja); 2. Da je tačka primarnog kontakta na automobilu isključivo u prednjem delu (potpun čeon nalet); 3. Da postoji pouzdan proračun brzine od strane eksperata saobraćajno-tehničke struke. U našim uslovima istraživanja, najveći problem su zadavali drugi i treći kriterijum zbog sporosti sudskih postupaka. Pobrojani kriterijumi treba da predstavljaju standard u istraživanjima i veštačenjima potpunog čeonog naleta.

Povrede glave i sledstveno mozga i mnoge druge povrede, ne mogu da budu dovedene u korelaciju sa mehanizmom povređivanja zbog mogućnosti njihovog nastanka u različitim fazama povređivanja (npr. pri nabacivanju ili pri padu na kolovoz, ili čak i od stane drugih automobila). Uprkos tome povrede glave su najčešći uzroci smrti. U literaturi se navodi podatak da sa povećanjem opsega brzina, povećava se i broj zahvaćenih regiona tela, tako da je u savremenim uslovima saobraćaja uzrok smrti politrauma (iskrvarenje i/ili povrede mozga), kao što je utvrđeno i našim istraživanjem.

Ovakva i slična istraživanja zahtevaju analizu svakog pojedinačnog slučaja i bez takvog pristupa nema ni rezultata. Najveći broj autora je saglasan da odnos uticaja brzine i eventualnog mehanizma nastanka primarnih ili sekundarnih povreda, ne može da bude utvrđen ukoliko se ne isključe sve mogućnosti drugih načina povređivanja [8, 9, 18, 19]. Kada mehanička sila deluje na ljudsko telo u uspravnom položaju i stojećem stavu, pri čemu je tačka primarnog kontakta ispod centra gravitacije (ispod težišta tela) i ove su činjenice nesumnjivo utvrđene, onda u naletu putničkog automobila na odraslog pešaka nastaju karakteristične povrede. Kod naleta putničkog automobila telo pešaka se rotira oko transferzalne osovine koja prolazi kroz tačku težišta tela a koja je postavljena pod pravim uglom u odnosu na longitudinalnu osovinu, pri čemu se noge pešaka kreću napred i naviše (u smeru kretanja vozila), dok se gornji deo tela kreće unazad i naniže prema prednjem delu karoserije vozila (suprotno smeru kretanja vozila). Ova rotacija tela se naziva okretnim impulsom. U nekim slučajevima dolazi do rotiranja tela pešaka oko poprečne osovine tela tj. oko težišta, dok u drugim slučajevima dolazi do rotiranja oko uzdužne osovine tela, a često i do kombinacije ove dve vrste rotacije, te tako zbog okretnog impulsa i ugaonog ubrzanja, brzina udarca glave o delove vozila može biti značajno veća od naletne brzine. Po nekim autorima to uvećanje brzine iznosi i do 40% [7]. Ne postoji mogućnost šablonizacije dinamike i mehanizma povređivanja pešaka pri naletu putničkog automobila i svaki slučaj je jedinstven i zato je veštačenje povređivanja pešaka veoma kompleksno.

U našem istraživanju su povrede donjih ekstremiteta na drugom mestu odmah posle povreda glave i vrata. U zavisnosti od precizno utvrđenih geometrijskih i prostornih uticaja i odnosa, kao i naknadne snage koja deluje na telo, može doći do naglih pokreta hiperekstenzije, hiperfleksije, rotacije i translacije. Ovaj indirektni tip traume može izazvati prelome kičme, rascepe aorte, rascepe kože prepinskih pregiba (hiperekstenzija u zglobu kuka), kao i raskomadavanje tela u vidu primarne povrede zbog ogromnog i naglog ubrzanja nogu i tela uopšte. Raskomadavanje koje je direktan rezultat veoma velikih ubrzanja delova tela najčešće može nastati kao primarna povreda u kontaktu

tela pešaka sa prednjom ivicom poklopca pogonskog dela automobila, ili kao sekundarna povreda usled sudara tela i prednje ivice krova automobila. Dominantan faktor nastanka povreda i u takvim situacijama je velika brzina kretanja putničkog automobila. Raskomadavanja tela pešaka su zastupljena u našem istraživanju sa ukupno 5 slučajeva, od čega su se u grupi stradalih od APO desila 2 slučaja ukupno (0,90%), dok su se u grupi smrtno stradalih od AKO desila 3 slučaja (6,52%), od čega je u jednoj situaciji telo pešaka u predelu trupa potpuno predvojeno. Saobraćajno-tehničkim veštačenjem je utvrđeno da je u konkretnom slučaju brzina kretanja automobila „VW Passat b7“ na auto-putu bila veća od 200 km/h, uz napomenu da pomenuti putnički automobil ima težinu veću od 1400 kg. U svim slučajevima raskomadavanja tela u primarnoj fazi povređivanja dominantan faktor bila je velika brzina kretanja automobila. Na osnovu upoređivanja naših rezultata sa rezultatima inostranih autora može se zaključiti da postoji saglasnost u znatnoj meri i da porast brzine i izmene u dizajnu automobila stimulišu češći nastanak hiperekstenzivnih povreda.

O definisanju parametara koji se tiču pešaka već je bilo reči [17]. Polazna tačka svakog istraživanja mora da bude utvrđivanje preciznih kriterijuma u pogledu vrste, tipa i dizajna automobila. Oba kriterijuma značajno smanjuju broj učesnika u istraživanjima.

Klasifikacija koju predstavlja Schindler [6]. je slična našoj, s tim da smo mi istraživanje ograničili striktno na putničke automobile čija težina ne prelazi 1400-1500kg [4, 6]. U oba perioda više od 90% svih automobila su bili uobičajenih vrsta (razvrstani po klasama na: male, srednje i velike). Modifikacijama u dizajnu i tehničko-tehnološkim inovacijama u pogledu materijala koji se koriste u proizvodnji automobila, značajno je povećan uticaj samog automobila na tok događaja i odigravanje saobraćajnih zadesa [4]. Praktično ista kinetička energija je kompletno prebačena na pešaka, ali zbog promena na samom fokusu uticaja mehaničke sile, mehanizam povređivanja je modifikovan tako što je, kako autori kažu - lokalizacija primarnog kontakta pomeren distalno od tačke težišta tela. U našem istraživanju smo dobili drugačije rezultate i lokalizacija primarnog kontakta kod smrtno stradalih pešaka od AKO u odnosu na APO nije niža, već je kontaktna površina manja i to je istovremeno direktan uzrok intenzivnijeg nabacivanja i češće zastupljenosti hiperekstenzivnih povreda što je našim istraživanjem verifikovano. U inostranim radovima je zastupljeno povećanje učestalosti kombinacija povreda glava-grudi-donji ekstremiteti koja je bila je najprisutnija u poginulih pešaka povređenih od AKO [4]. U našem istraživanju se zapaža povećana učestalost povreda grudnog koša i sadržaja grudne duplje kod pešaka koji su smrtno stradali od AKO (tabela 4). Kada se bliže sagledaju svi aspekti povreda glave uočava se da broj značajnijih povreda vremenom opada. Rezultanta sile u povređivanju pešaka je spuštana ispod glave i vrata. Opet treba istaći da svi podaci moraju biti uzeti sa rezervom jer telesna visina pešaka znatno varira.

U našem istraživanju se u pogledu učestalosti smrtnog stradanja pešaka od putničkih automobila beleži trend smanjenja kao i u istraživanjima drugih autora [4]. koji saopštavaju da uprkos povećanju gustine drumskog saobraćaja koji je kontinuiran iz decenije u deceniju, broj poginulih lica u saobraćajnim nesrećama opada i to već mnogo godina unazad. Evidentan je pad broja smrtno stradalih pešaka u naletu putničkog automobila što je pre svega rezultat poboljšane saobraćajne infrastrukture i odvajanja pešaka u prostornom (podvožnjaci i nadvožnjaci) i vremenskom

(semafori) smislu od kolovoza, kao i rezultat napretka medicine i hirurškog zbrinjavanja povređenih, a manjim delom je posledica tehničko-tehnoloških inovacija u automobilskoj industriji u pogledu dizajna i sastava materijala u proizvodnji vozila. Ipak treba istaći da ove tehničko - tehnološke inovacije u automobilskoj industriji pretežno štite one koji se nalaze u automobilu.

Kao najbolja ilustracija tvrdnje sa početka ovog rada da ne postoji šablon, obrazac, model povređivanja pešaka, govori i činjenica da su skoro svi pešaci zastupljeni u našem istraživanju imali neku povredu glave (98,6% stradalih od APO 97,8% stradalih od AKO).

Evidentna je razlika u karakteristikama povređivanja, koja se odnosi na povećanje učestalosti povreda grudnog koša i organa grudne duplje pojedinačno i skupno posmatrano, kao vida indirektnih (i uslovno direktnih) povreda. Sve ove povrede, koje su učestalije u savremenim uslovima saobraćaja kod pešaka smrtno stradalih od automobila klinastog oblika, dokaz su intenzivnije hiperekstenzije ljudskog tela favorizovane manjom kontaktnom površinom i intenzivnijim nabacivanjem tela pešaka na automobil pod uticajem većih brzina.

ZAKLJUČCI

Osnovna savremena karakteristika smrtnog povređivanja pešaka od putničkih automobila je višestruko smanjenje broja poginulih.

LITERATURA

1. Eid HO, Abu-Zidan FM. Pedestrian injuries-related deaths: a global evaluation. *World J Surg*. 2015;39(3):776-81.
2. Pandurović S, Aleksandrić B, Obradović M. O mehanizmu nastanka traumatskih rascepa grudne aorte. *Srp Arh Celok Lek* 1982; 110 (10): 1139-44.
3. Pandurović S. Automobilske nezgode - povrede i način povređivanja. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1986.
4. Ehrlich E, Tischer A, Maxeiner H. Lethal pedestrian - Passenger car collisions in Berlin: Changed injury patterns in two different time intervals. *Legal Medicine* 2009;11(1):S324-S326.
5. Arregui-Dalmases C, Kerrigan JR, Sanchez-Molina D, et al. A review of pelvic fractures in adult pedestrians: experimental studies involving PMHS used to determine injury criteria for pedestrian dummies and component test procedures. *Traffic Inj Prev*. 2015;16(1):62-9.
6. Schindler V, Kühn M, Weber S, et al. Verletzungsmechanismen und Wirkabschätzungen der Fahrzeugfrontgestaltung bei Pkw-Fußgänger-Kollisionen. Abschlußbericht im Auftrag der Deutschen Versicherungswirtschaft e.V. TU-Berlin Fachgebiet Kraftfahrzeuge (GDV) 2004:36-40.
7. Škavić J, Zečević D. Načela sudskomedicinskih vještačenja. Zagreb: Naklada Ljevak, 2010.
8. Mo F, Arnoux PJ, Jure JJ, et al. Injury tolerance of tibia for the car-pedestrian impact. *Accid Anal Prev*. 2012;46:18-25.
9. Mo F, Arnoux PJ, Zahidi O, Masson C. Injury thresholds of knee ligaments under lateral-medial shear loading: an experimental study. *Traffic Inj Prev*. 2013;14(6):623-9.
10. Teresinski G, Madro R. Ankle joint injuries as a reconstruction parameter in car-to-pedestrian accidents. *Forensic Science International* 2001;118(1):65-73.
11. Teresinski G, Madro R. Knee joint injuries as a reconstructive factors in car-to-pedestrian accidents. *Forensic Science International* 2001; 124(1):74-82
12. Karger B, Teige K, Fuchs M, Brinkmann B. Was the pedestrian hit in an erect position before being run over? *Forensic Science International* 2001;119(2):217-20.
13. Jekić M, Takač J: Saobraćajni znaci i saobraćajne nezgode pešaka. Zbornik radova V simpozijuma preventive u bezbednosti saobraćaja na putevima. Vrnjačka Banja, 1984.
14. Kamiyama S, Schmidt G. Beziehungen zwischen Aufprallgeschwindigkeit, Fahrzeugbeschädigungen, Frakturen und "Wurfweite" bei 50 tödlichen Fußgänger-PKW-Unfällen. *Z Rechtsmed* 1970;67:282-292.
15. Metter D. Rechtsmedizinische Unfallrekonstruktion von tödlichen Fußgänger-PKW-Unfällen. *Zentralbl Rechtsmed* 1984; 26:735-74.
16. Metter D. Fußgänger-PKW-Unfälle bei Kollisionsgeschwindigkeiten über 70 km/h. *Beitr Gerichtl Med* 1984;42:319-327.
17. Knight B, Saukko P. *Forensic Pathology*. Arnold, Oxford University Press, 2004.
18. Jiménez-Mejías E, Onieva-García MÁ, Robles-Martín J, et al. Why has the pedestrian death rate decreased in Spain between 1993 and 2011? An application of the decomposition method. *Inj Prev*. 2014;20(6):416-20.
19. Harruff RC, Avery A, Alter - Pandya AS. Analysis of circumstances and injuries in 217 pedestrian traffic fatalities. *Accident Analysis & Prevention* 1998;30(1):11-20.

ZNAČAJ EHOTOMOGRFIJE U DIJAGNOSTIČKOM ALGORITMU KOD AKUTNIH PIJELONEFRITISA I GLOMERULONEFRITISA

KORESPONDENT

Ivan Bogosavljević
Medicinski fakultet Kosovska Mitrovica
ivan.bogosavljevic@med.pr.ac.rs

AUTORI

Bogosavljević I.¹, Gašić M.¹, Filipović T.¹, Mandić P.¹, Đukić-Macut N.¹, Šaranović M.¹, Stajić S.²

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

²Služba za radiološku dijagnostiku, KBC „Dr Dragiša Mišović“, Dedinje, Beograd, Srbija

SAŽETAK

Uvod: U odraslih se dijagnostikovanje akutnih pijelonefritisa i glomerulonefritisa prvenstveno bazira na kliničkom i laboratorijsko-biohemijskom ispitivanju. Kod osoba kod kojih je klinička slika atipična, i kod osoba koje ne reaguju na terapiju pribegava se radiološkom ispitivanju. Ehotomografsko ispitivanje je nezaobilazno u dijagnostičkom algoritmu. **Cilj:** Cilj ovog istraživanja je bio da se ustanove pojedini ehotomografski parametri, kao i da se odredi njihova dijagnostička moć kod pacijenata obolelih od akutnih infekcija pijelo-kaliksog sistema i parenhima bubrega (pijelonefritis i glomerulonefritis), a upoređujući ih sa adekvatnim referentnim testovima. **Materijal i metode:** Urađena je studija preseka u periodu od oktobra 2014. god. do maja 2015. god. Obuhvaćeno je 50 ispitanika sa akutnom inflamacijom parenhima bubrega i pijelo-kaliksog sistema kojima je učinjen ehotomografski pregled abdomena i male karlice, u okviru Službe za radiološku dijagnostiku KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“ u Beogradu. Ehotomografski pregledi bubrega su obuhvatali ispitivanje mnogobrojnih parametara koji bi mogli da ukažu na postojanje akutne inflamacije parenhima bubrega odnosno pijelo-kaliksog sistema. Za zlatni standard smo uzimali nalaz dobijen CT (kompjuterizovana tomografija) snimanjem abdomena i male karlice, kao i pato-histološkim nalazom dobijenim biopsijom tankom iglom. **Rezultati:** Od 50 ispitanika sa akutnom inflamacijom gornjeg urinarnog trakta, 41 pacijent (82 %) je imao akutni pijelonefritis, dok je 9 (18 %) imalo akutni glomerulonefritis. Kod 70% ispitanika sa akutnim pijelonefritsom (29 osoba) bilo je prisutno uvećanje bubrega gde je senzitivnost testa 79,3 %, a specifičnost testa 91,7 %. Tačnost metode iznosila je 82,9 % kada su posmatrani parametri: gubitak centralnog eho-kompleksa i nejasna kortiko-medularna diferencijacija. Senzitivnost testa u kome su posmatrane karakteristike pijelo-kaliksog sistema iznosila je 65 %, a specifičnost 90 %. Analizom prisustva kalkulusa u parenhimu bubrega dolazi se do vrednosti senzitivnosti testa od 54,8 %, a specifičnosti od 80 %. Hipoehogeni fokusi u parenhimu bubrega, uvećanje bubrega i gubitak kortikomedularne granice su parametri koji sa velikom senzitivnošću i specifičnošću ukazuju na akutni glomerulonefritis. **Zaključak:** Na osnovu visokih vrednosti senzitivnosti i specifičnosti testiranih pregleda procenjujemo da ultrazvučna dijagnostika ima obavezno mesto u dijagnostičkom algoritmu. Upotreba ultrazvučnih aparata koji pružaju mogućnost visoko rezolutivnih pregleda, kao i široka dostupnost i dobra reproducibilnost metode, uz nisku cenu pregleda, idu u prilog prve eksploracije ultrazvučnim pregledom. Multidetektorsko CT skeniranje i biopsija tankom iglom ipak ostaje metoda izbora u postavljanju konačne dijagnoze.

Ključne reči: ultrasonografija, akutni pijelonefritis, akutni glomerulonefritis

ENGLISH

SIGNIFICANCE OF ECHOTOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR ACUTE PYELONEPHRITIS AND GLOMERULONEPHRITIS

Bogosavljević I.¹, Gašić M.¹, Filipović T.¹, Mandić P.¹, Đukić-Macut N.¹, Šaranović M.¹, Stajić S.²

¹Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

²Clinical center „Dr Dragiša Mišović“, Beograd, Srbija

SUMMARY

Introduction: In adults the diagnosis of acute pyelonephritis and glomerulonephritis is primarily based on clinical and laboratory-biochemical testing. In patients where the clinical picture atypical, even if a person does not respond to therapy resorts to radiographic examination. Echotomographic examination is unavoidable in the diagnostic algorithm. **Objective:** The aim of this study was to establish the individual echotomographic parameters, as well as to determine their diagnostic power in patients with acute infections (pyelonephritis and glomerulonephritis), and comparing them with the appropriate

reference tests. **Materials and methods:** We performed a cross sectional study in the period from October 2014. until May 2015. It included 50 patients with acute inflammation of the kidney which was made echotomographic examination of the abdomen and pelvis, within the Department of Radiological Diagnostics KBC "Dragisa Mišović-Dedinje" in Belgrade. The echotomographic examination of the kidneys included testing of numerous parameters that could indicate the existence of an acute inflammation of the kidney. For the gold standard, we take the findings obtained by CT (computed tomography) imaging of the abdomen and pelvis, as well as histopathological findings obtained by fine needle bio-psy. **Results:** At 50 patients with acute inflammation of the upper urinary tract, 41 patients (82%) had acute pyelonephritis, and 9 (18%) had acute glomerulonephritis. In 70% of patients with acute pyelonephritis (29 people) were present enlargement of the kidney where the test sensitivity was 79.3% and specificity of 91.7%. The accuracy of the method was 82.9% when the monitored parameters: loss of central echo complex and cortico-medullary differentiation. The sensitivity of the test in which the observed thickening of the pelvic and ureteric wall was 65% and specificity of 90%. The analysis of the presence of calculus in renal parenchyma leads to the values of sensitivity test of 54.8% and specificity of 80%. Hypoechoic focus in the renal parenchyma, enlargement of the kidneys and loss corticomedullary limits are parameters who with great sensitivity and specificity suggest acute glomerulonephritis. **Conclusion:** On the basis of high values of sensitivity and specificity of the test survey estimates that ultrasound has a required place in the following diagnostics algorithm. The use of echotomography that offer the possibility of high resolute views, as well as the wide availability and good reproducibility of the method, the low cost of inspection, in favor of the first exploration ultrasound examination. Multidetector CT scan and fine needle biopsy remains the method of choice for the definitive diagnosis.

Key words: ultrasonography, acute pyelonephritis, acute glomerulonephritis

UVOD

Dijagnostikovanje akutnih pijelonefritisa i glomerulonefritisa se kod odraslih prvenstveno bazira na kliničkom i laboratorijsko-biohemijskom ispitivanju. Kod osoba kod kojih je klinička slika atipična, i kod osoba koje ne reaguju na terapiju pribegava se radiološkom ispitivanju. Ehotomografsko ispitivanje je nezaobilazno u dijagnostičkom algoritmu. Akutni pijelonefritis je infekcija pijelona koja se širi na renalni parenhim. Upalne infiltracije se pružaju od pelvisa, kroz medulu, sve do korteksa. Zahvata tubule i intersticijum jednog ili oba bubrega. Rizik obolevanja je veći u slučajevima cistitisa, bubrežne papilarne nekroze, renalnih kalkulusa, vezikoureteralnog refluksa ili opstruktivne uropatije. Pregledom se može utvrditi osetljivost na palpaciju u predelu bubrega. Nalaz masivne leukociturije i leukocitnih cilindara su pouzdani dokaz akutnog pijelonefritisa. Antibiotogram može pokazati infekciju gram - negativnim uzročnicima. CT (kompjuterizovana tomografija) abdomena može pokazati uvećanje bubrega. Primarni poremećaji koji su predispozicija za akutni pijelonefritis mogu se utvrditi i drugim testovima i postupcima, uključujući cistouretrogram, biopsiju bubrega, ali i ultrazvuk bubrega. Glomerulonefritisi su grupa oboljenja, kod kojih su jedino ili pretežno oštećeni glomeruli, a promene na drugim strukturama bubrega nastaju kao posledica oštećenja glomerula. Akutni oblik nastaje obično 1- 2 nedelje posle streptokokne infekcije ždrele ili kože. Dijagnoza se postavlja se na osnovu anamneze, pregleda, ultrazvuka bubrega, ispituje se funkcija bubrega, radi se analiza urina i biopsija.

Referentni (zlatni) standard je u datom trenutku najbolji raspoloživi kriterijum ili standard za postavljanje konačne dijagnoze. Kada upotreba referentnog testa nije pogodna za redovnu primenu u praksi zbog nekog nedostatka, pribegava se primeni drugih testova koji te nedostake nemaju, ali obično imaju manju tačnost od referentnog standarda. Zato je neophodno oceniti tačnost tih testova, što se ispituje u dijagnostičkim studijama. Indeksni test iz dijagnostičke studije u praksi može postati standardan test ako je njegova tačnost zadovoljavajuća. U praksi je dostupan samo standardan, a ne i referentni test. Poznavanje tačnosti testova može biti upotrebljena u praksi da se, na osnovu rezultata dijagnostičkog testa, izračuna verovatnoća postojanja ili odsustva bolesti.

CILJ

Cilj ovog istraživanja je bio da se ustanove pojedini ehotomografski parametri, kao i da se odredi njihova dijagnostička moć kod pacijenata obolelih od akutnih infekcija pijelo-kaliksog sistema i parenhima bubrega (pijelonefritis i glomerulonefritis), a upoređujući ih sa adekvatnim referentnim testovima. Ovo istraživanje u okviru studije preseka učinjeno je kako bi se procenio značaj ehotomografskih pregleda bubrega kao jednog od početnih koraka u dijagnostičkom algoritmu pojedinih akutnih inflamatornih stanja.

MATERIJAL I METODE

3.1. Ispitivani pacijenti

Studijom preseka obuhvaćeno je 50 ispitanika sa akutnom inflamacijom parenhima bubrega i pijelo-kaliksog sistema 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 nakon kliničkog ispitivanja i laboratorijsko-biohemijskog pregleda krvi i urina, a koji su upućivali na mogućnost infekcije gornjeg urinarnog trakta. Studija je učinjena u period od oktobra 2014. god. do maja 2015. god. Svi pacijenti su uključivani u studiju nakon dobijenog pristanka.

3.2. Radiološke metode

Ehotomografski pregledi abdomena i male karlice obavljani su na ultrazvučnom aparatu marke Toshiba Aplio XG, konveksnom sondom 5 MHz. Pregledi bubrega su obuhvatali ispitivanje mnogobrojnih parametara koji bi mogli da ukažu na postojanje akutne inflamacije parenhima bubrega odnosno pijelo-kaliksog sistema. Ovi parametri obuhvataju: uvećanje bubrega (ehotomografska interpolarna veličina preko 13cm, i debljina parenhima preko 3cm), gubitak centralnog eho-kompleksa (smanjenje ehogenosti centralnog kompleksa sa posteriornom atenuacijom), kortiko-medularna diferencijacija (postojanje nejasne eho granice između korteksa i medule bubrega, i hipohogene i uvećane bubrežne piramide), hiper i hipohogeni fokusi u

parenhimu bubrega (homogeni i nehomogeni), karakteristike pijelo-kaliksno sistema (dilatacija i urotelijano zadebljanje), kao i prisustvo kalkulusa u gornjem delu urinarnog trakta.

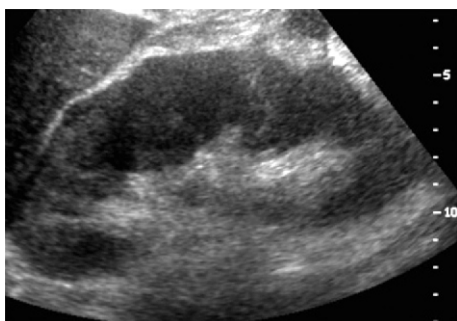
3.3 Statističke metode

Dijagnostičke performanse metode su utvrđene na osnovu poređenja dijagnostičkih rezultata indeksnog testa i rezultata zlatnog standarda u vidu dijagnostičke tablice 2x2. Za zlatni standard smo uzimali nalaz dobijen CT (kompjuterizovana tomografija) snimanjem abdomena i male karlice, kao i pato-histološkim nalazom dobijenim biopsijom tankom iglom. Određivana je senzitivnost, specifičnost, odnos verodostojnosti pozitivnog, odnos verodostojnosti negativnog testa, kao i pozitivna i negativna prediktivna vrednost, odnosno tačnost ultrasonografske metode za svaki parametar. Podaci su statistički obrađeni u program MedCalc verzija 11.4.2.

REZULTATI

Od 50 ispitanika sa akutnom inflamacijom gornjeg urinarnog trakta, 41 pacijent (82 %) je imao akutni pijelonefritis, dok je 9 pacijenata (18 %) imalo akutni glomerulonefritis. Akutni pijelonefritis karakterišu uvećanje jednog ili oba bubrega, kao i smanjenje ehogenosti parenhima. Takođe, prisutno je uvećanje i otok bubrežne karlice odnosno pijelo-kaliksno sistema. Ostali parametri koji su karakteristični i koji ukazuju na akutni pijelonefritis su urotelijalno zadebljanje na više od 2mm, i hipoehogeni fokusi u parenhimu kao posledica zapaljenskog edema. (Slika 1.1 i slika 1.2.) U dva slučaja je bio prisutan apsces (hipoehogena do anehogena lezija parenhima bubrega). (Slika 2.)

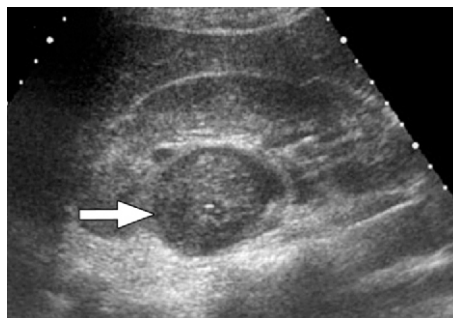
Slika 1.1. Akutni septični pijelonefritis, blago uvećan bubreg sa otečenim, hipoehoganim parenhimom, i prisutnim anehogenim fokusima



Slika 1.2. Uvećan bubreg, sa otečenim, uvećanim hipoehoganim parenhimom, sa hipo do anehogenim fokusima



Slika 2. Bubrežni apsces, jasno ograničen, nehomogen, hipoehogen sa hiperehogenim sadržajem



Kod 70% ispitanika sa akutnim pijelonefritom (29 osoba) bilo je prisutno uvećanje jednog ili oba bubrega. (Slika 3.) (Tabela 1)

Slika 3. Longitudinalni prikaz bubrega sa dimenzijama preko 13 cm (interpolarna veličina), i debljinom parenhima preko 3 cm



Tabela 1. Ultrazvučni parametar: uvećanje bubrega (ehotomografska interpolarna veličina preko 13cm debljina parenhima preko 3cm). Poređenje sa referentnim testom

REZULTAT	CT nalaz		UKUPNO
	pozitivan nalaz	negativan nalaz	
UZ pozitivan nalaz	23	1	24
UZ negativan nalaz	6	11	17
UKUPNO	29	12	41

Senzitivnost testa je 79,3 %. Specifičnost testa je 91,7 %.
 Pozitivna prediktivna vrednost iznosila je 95,8 %.
 Negativna prediktivna vrednost iznosila je 64,7%.
 Tačnost metode iznosila je 82,9 %.
 Odnos verodostojnosti pozitivnog testa je 9,4.
 Odnos verodostojnosti negativnog testa je 0,2.

Kod 63 % ispitanika sa akutnim pijelonefritom (26 osoba), bio je prisutan gubitak ehogenosti centralnog kompleksa usled dilatacije pijelo-kaliksno sistema. (Tabela 2.)

Tabela 2. Ultrazvučni parametar: gubitak centralnog eho-kompleksa (smanjenje ehogenosti centralnog kompleksa sa posteriornom atenuacijom). Poređenje sa referentnim testom

REZULTAT	CT nalaz		UKUPNO
	pozitivan nalaz	negativan nalaz	
UZ pozitivan nalaz	20	1	21
UZ negativan nalaz	6	14	20
UKUPNO	26	15	41

Senzitivnost testa je 76,9 %. Specifičnost testa je 93,3 %.
 Pozitivna prediktivna vrednost iznosila je 95,2%.
 Negativna prediktivna vrednost iznosila je 70 %.
 Tačnost metode iznosila je 82,9 %.
 Odnos verodostojnosti pozitivnog testa je 11,5.
 Odnos verodostojnosti negativnog testa je 0,2.

Kod 68 % ispitanika sa akutnim pijelonefritom (28 osoba), postojala je nejasna kortiko-medularna diferencijacija između korteksa i medule bubrega, i prisutne hipoehogene i uvećane bubrežne piramide. (Tabela 3.)

Tabela 3. Ultrazvučni parametar: nejasna kortiko-medularna diferencijacija, i prisutne hipoehogene i uvećane bubrežne piramide. Poređenje sa referentnim testom.

REZULTAT	CT nalaz		UKUPNO
	pozitivan nalaz	negativan nalaz	
UZ pozitivan nalaz	22	1	23
UZ negativan nalaz	6	12	18
UKUPNO	28	13	41

Senzitivnost testa je 78,6 %. Specifičnost testa je 92,3 %.
 Pozitivna prediktivna vrednost iznosila je 95,7 %.
 Negativna prediktivna vrednost iznosila je 66,7 %.
 Tačnost metode iznosila je 82,9 %.
 Odnos verodostojnosti pozitivnog testa je 10,2.
 Odnos verodostojnosti negativnog testa je 0,2.

Kod 50 % ispitanika sa akutnim pijelonefritisom (20 osoba), postojalo je urotelijalno zadebljanje za više od 2 mm. (Tabela 4.)

Tabela 4. Ultrazvučni parametar: karakteristike pijelo-kaliksno sistema (dilatacija i urotelijalno zadebljanje). Poređenje sa referentnim testom

REZULTAT	CT nalaz		UKUPNO
	pozitivan nalaz	negativan nalaz	
UZ pozitivan nalaz	13	2	15
UZ negativan nalaz	7	19	26
UKUPNO	20	21	41

Senzitivnost testa je 65 %. Specifičnost testa je 90 %.
 Pozitivna prediktivna vrednost iznosila je 86,7 %.
 Negativna prediktivna vrednost iznosila je 73 %.
 Tačnost metode iznosila je 78 %.
 Odnos verodostojnosti pozitivnog testa je 6,5.
 Odnos verodostojnosti negativnog testa je 0,4.

Kod 75 % ispitanika sa akutnim pijelonefritisom (31 osoba), postojao je kalkulus u parenhimu bubrega ili pijelo-kaliksno sistemu. (Tabela 5.) (Slika 4.)

Tabela 5. Ultrazvučni parametar: prisustvo kalkulusa u parenhimu bubrega ili pijelo-kaliksno sistemu. Poređenje sa referentnim testom

REZULTAT	CT nalaz		UKUPNO
	pozitivan nalaz	negativan nalaz	
UZ pozitivan nalaz	17	2	19
UZ negativan nalaz	14	8	22
UKUPNO	31	10	41

Senzitivnost testa je 54,8 %. Specifičnost testa je 80 %.
 Pozitivna prediktivna vrednost iznosila je 89,4%.
 Negativna prediktivna vrednost iznosila je 36,4%.
 Tačnost metode iznosila je 60,9%.
 Odnos verodostojnosti pozitivnog testa je 2,7.
 Odnos verodostojnosti negativnog testa je 0,6

Slika 4. Hiperehogeni odjeci u pijelo-kaliksno sistemu, koji odgovaraju kalkulusima.



Tabela 6. Posmatrani ultrasonografski parametri kod akutnog pijelonefritisa.

	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	PPV * (%)	NPV** (%)	Tačnost (%)
uvećanje bubrega	79,3	91,7	95,8	64,7	82,9
gubitak centralnog ehokompleksa	76,9	93,3	95,2	70	82,9
kortiko-medularna diferencijacija	78,6	92,3	95,7	66,7	82,9
karakteristike pijelo-kaliksno sistema	65	90	86,7	73	78
prisustvo kalkulusa	54,8	80	89,4	36,4	60,9

* PPV - pozitivna prediktivna vrednost
 **NPV- negativna prediktivna vrednost

Od ukupno 50 ispitanika 9 (18 %) je imalo akutni glomerulonefritis. Kod akutnog glomerulonefritisa može se videti značajnije proširenje bubrežnog korteksa sa izrazito povećanom ehogenošću zbog prisustva hijalinih cilindara, leukocitne infiltracije, glomerularne obliteracije i tubularne atrofije. Povećana ehogenost korteksa je u velikom kontrastu sa niskom ehogenošću medularnih piramida. (Slika 5.) Kod akutnog glomerulonefritisa ispitivana su 3 ehotomografska parametra. (Tabela 7). Za zlatni standard smo uzimali pato-histološki nalaz dobijenim aspiracionom biopsijom tankom iglom navođenom ultrazvukom.

Slika 5. Glomerulonefritis sa kalkulusom: akutni glomerulonefritis, blago uvećan bubreg, povećane ehogenosti korteksa, koji je u velikom kontrastu sa niskom ehogenošću medularnih piramida, i prisutnim kalkulusom u pijelonu.



Tabela 7. Posmatrani ultrasonografski parametri kod akutnog glomerulonefritisa.

	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	PPV * (%)	NPV** (%)	Tačnost (%)
uvećanje bubrega	80	92	83,3	90,2	88
kortiko-medularna diferencijacija	88	96	91,7	94,1	93,3
hiper (hipo) ehogena parenhimatozna žarišta	92	84	74,2	95,4	86,7

* PPV - pozitivna prediktivna vrednost
 **NPV- negativna prediktivna vrednost

DISKUSIJA

U odraslih se dijagnostikovanje akutnog pijelonefritisa prvenstveno bazira na kliničkom i laboratorijsko-biohemijskom ispitivanju. Kod osoba kod kojih je klinička slika atipična, i kod osoba koje ne reaguju na terapiju pribegava se radiološkom ispitivanju. Takođe, ultrasonografsko ispitivanje je nezaobilazno u dijagnostičkom algoritmu kod pacijenata sa temperaturom dužom od 72h koja perzistira, kod onih sa anomalijama urinarnog sistema, dijabetičara, kao i kod osoba sa kalkulusima. [1,2,3] Kako zbog svoje široke dostupnosti, tako i zbog neškodljivosti i lake izvodljivosti, ultrasonografsko ispitivanje predstavlja prvi korak u dijagnostikovanju akutnog pijelonefritisa. [4,5] Medjutim, u studiji Craig WD i autora [6], ukazano je da upotreba CT-a, sa većom sigurnošću dokazuje akutni pijelonefritis, što smo mi i uzimali kao referentni zlatni standard zajedno sa aspiracionom biopsijom tankom iglom. [7]

Postoje mnogobrojni ehotomografski parametri koji ukazuju na akutni pijelonefritis. (Tabela 8.) Sa značajnom senzitivnošću i specifičnošću koje smo mi dobili, vidimo da su kriterijumi koji su dominantni u dijagnostici akutnog pijelonefritisa uvećanje bubrega, gubitak kortiko-medularne granice, kalkulusi, kao i zadebljanje zidova pijelo-kaliksno sistema. Mnogobrojne studije ukazuju da su upravo ovo neki od osnovnih parametra u ehotomografskom dijagnostikovanju akutnog pijelonefritisa. U studiji Ol'Khova EB

i autora, oni ukazuju da su uvećanje bubrega i zadebljanje pelvičnog zida ključni i najčešći parametri u ehotomografskoj dijagnostici akutnog pijelonefritisa. [8]

Tabela 8. Ultrasonografski parametri koji ukazuju na akutni pijelonefritis

uvećanje bubrega	ehotomografska interpolarna veličina preko 13cm i debljina parenhima preko 3cm
gubitak centralnog eho-kompleksa	smanjenje ehogenosti centralnog kompleksa sa posteriornom atenuacijom
kortiko-medularna diferencijacija	postojanje nejasne eho granice između korteksa i medule bubrega, hipoehogene i uvećane bubrežne piramide
hiper i hipo ehogenifokusi u parenhimu bubrega	homogeni i nehomogeni
karakteristične pijelo-kaliknog sistema	dilatacija i urotelijano zadebljanje
kalkulus u gornjem delu urinarnog trakta	potvrđeno prisustvo u gornjem delu urinarnog trakta

Jedan od najvažnijih parametara u ultrasonografskom ispitivanju akutnog pijelonefritisa kod odraslih je zadebljanje bubrežne karlice i proširenje pijelo-kaliknog sistema. U našoj studiji smo uzimali vrednosti urotelijanog zadebljanja od 2mm i veće, kao referentne. Sa senzitivnošću od 65 % i specifičnošću od 90 %, ovo je parametar koji je svakako nezaobilazan u proceni. U studiji koju su radili Mitterberger M i autori potvrđuju da je zadebljanje pijelona od 2mm i veće, parametar koji ukazuje na pijelonefritis. Takodje navode da se ovim parametrom ne može jasno izdiferencirati akutni pijelonefritis od hronične inflamacije bubrega, ali da svakako predstavlja predominantan parametar u praćenju akutnog pijelonefritisa. [9]

Jedan od parametara koji smo pratili je i uvećanje bubrega. U našoj studiji smo uzimali da svako longitudinalno uvećanje bubrega od 13cm i više, i debljina parenhima od 3cm i veća, je zajedno sa kliničko-laboratorijskim nalazom ukazivala na akutni pijelonefritis. Sa senzitivnošću od 79,3% i specifičnošću od 91,7 %, ovo je jedan od važnijih parametara ehotomografskog ispitivanja. Studija koju su radili Wang YT. i autori, potvrđuje da su uvećanje bubrega od 11,2 +/- 2,5 cm, kao i visoke vrednosti CRP-a (C-reaktivni protein), parametri koji ukazuju i koje su korisne u dijagnostikovanju akutnog pijelonefritisa, sa senzitivnošću od 50%, i specifičnošću od 88%. [10]

Uloga ultrasonografskog ispitivanja u B modu, sa kolor Dopler signalom kod dece sa akutnim pijelonefritismom je velika. Mnogobrojne studije ukazuju na nezaobilaznu ulogu ehotomografskog dijagnostikovanja akutnog pijelonefritisa kod dece. U studiji Shajari A. i autori [11] ukazuju da upotreba Dopler signala kod ehotomografskog ispitivanja akutnog pijelonefritisa kod dece ima primat u odnosu na scintigrafsko ispitivanje sa Tc-99m DMSA, sa velikim vrednostima senzitivnosti i specifičnosti. Takodje, u studiji Mohammadjafari H. i saradnici [12] ukazuju na snagu ultrasonografije sa Dopler signalom, i prednosti u odnosu na scintigrafiju u akutnom pijelonefritisu kod dece. I u svojoj studiji Dell Atti L. [13] pokazuje da sa senzitivnošću od 76 %, i specifičnošću od 75 %, upotreba Dopler ultrazvuka je velika i nezaobilazna u dijagnostikovanju i praćenju akutnog pijelonefritisa. Nadalje, u studiji Sakarya ME i saradnika [14] uloga Dopler ultrasonografskog ispitivanja akutnog pijelonefritisa je nezaobilazna sa senzitivnošću od 88% i kompletnom specifičnošću. Mada u studiji koju su radili Berro Y i autori, [15] ukazano je da je Dopler ultrasonografsko ispitivanje korisno u dijagnostikovanju, ali nedovoljno da zameni DMSA scintigrafiju.

Jedna od komplikacija akutnog pijelonefritisa je stvaranje apscesa. U istraživanju Granata A. i saradnici [16] ukazuju da je ultrasonografsko ispitivanje bubrega korisno kod akutnog pijelonefritisa sa komplikacijama u smislu apscesa bubrega, i u ranim fazama pionefroze. Takodje, ukazuju da se senzitivnost metode povećava upotrebom

kolor-Dopler signala. U našem istraživanju smo imali 2 osobe sa abscesom bubrega kao komplikacijom pijelonefritisa. (Slika 2).

Ehotomografska ispitivanja su sastavni deo ispitivanja patoloških promena u parenhimu bubrega. Praćenjem položaja bubrega, veličine, konture, ehogenosti kore i srži, zajedno sa kliničkim i laboratorijskim nalazom može da ukaže na različite diferencijalne dijagnoze. Definitivna dijagnoza glomerulonefritisa se postavlja ultrazvukom navodjenom biopsijom tankom iglom. Medjutim, ultrazvučni parametri koji sa velikom senzitivnošću i specifičnošću ukazuju na akutni glomerulonefritis su hipoehogeni fokusi u parenhimu bubrega, uvećanje bubrega i gubitak kortikomedularne granice. Svakako da za definitivnu dijagnozu i pored velike senzitivnosti nisu dovoljna ultrazvučna ispitivanja. Nekolicina studija ukazuje na ehotomografske parametre koji su važni u otkrivanju akutnog glomerulonefritisa. U studiji Yamaguchi S. i saradnika, ukazano je da su ehotomografske promene u bubregu kod akutnog glomerulonefritisa, uvećanje bubrega u smislu povećanja odnosa debljine i dužine bubrega, kao i pojava hipoehogenih fokusa u blizini kortikomedularne granice koji bi odgovarali medularnim piramidama. [17] I mi smo kod 9 osoba kod kojih je dokazan glomerulonefritis biopsijom tankom iglom, imali slične parametre koji bi ukazivali na akutni glomerulonefritis. (Tabela 7.) Svakako da se definitivna dijagnoza akutnog glomerulonefritisa postavlja ultrazvukom vođenom biopsijom, na šta ukazuju nekoliko studija. [18,19].

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 upotrebu ultrazvučnih aparata koji pružaju mogućnost visoko rezolutivnih pregleda, kao i široka dostupnost i dobra reproducibilnost metode, uz nisku cenu pregleda, idu u prilog prve eksploracije ultrazvučnim pregledom. Multidetektorsko CT skeniranje i biopsija tankom iglom ipak ostaje metoda izbora u postavljanju konačne dijagnoze.

LITERATURA

1. García-Ferrer L1, Primo J, Juan Escudero JU, Ordoño Domínguez F, Esteban JM. The use of renal ultrasound for adult acute pyelonephritis. *Arch Esp Urol*. 2007 Jun;60(5):519-24.
2. Stunell H1, Buckley O, Feeney J, Geoghegan T, Browne RF, Torreggiani WC. Imaging of acute pyelonephritis in the adult. *Eur Radiol*. 2007 Jul;17(7):1820-8. Epub 2006 Aug 26.
3. Parenti GC1, Passari A. Acute pyelonephritis. Role of diagnostic imaging. *Radiol Med*. 2001 Apr;101(4):251-4.
4. Wolters K1, Herget-Rosenthal S, Langenbeck M. Renal sonography. *Internist (Berl)*. 2012 Mar;53(3):282-90. doi: 10.1007/s00108-011-2960-y.
5. Mitterberger M1, Pinggera GM, Colleselli D, Bartsch G, Strasser H, Steppan I, Pallwein L, Friedrich A, Gradl J, Frauscher F. Acute pyelonephritis: comparison of diagnosis with computed tomography and contrast-enhanced ultrasonography. *BJU Int*. 2008 Feb;101(3):341-4. Epub 2007 Oct 17.
6. Craig WD1, Wagner BJ, Travis MD. Pyelonephritis: radiologic-pathologic review. *Radiographics*. 2008 Jan-Feb;28(1):255-77; quiz 327-8. doi: 10.1148/rg.281075171.
7. Diusiubaev AA, Shalashov VA. Thin needle aspiration biopsy of the kidneys in diagnosis of acute pyelonephritis. *Urologiia*. 2007 Nov-Dec;6(6):29-31.
8. Ol'khova EB. Ultrasound diagnosis of rare variants of acute urinary tract infection in children. *Vestn Rentgenol Radiol*. 2012 Nov-Dec;6(6):13-8.
9. Mitterberger M1, Pinggera GM, Feuchtner G, Neururer R, Bartsch G, Gradl J, Pallwein L, Strasser H, Frauscher F. Sonographic measurement of renal pelvis wall thickness as diagnostic criterion for acute pyelonephritis in adults. *Ultraschall Med*. 2007 Dec;28(6):593-7.
10. Wang YT1, Chiu NT, Chen MJ, Huang JJ, Chou HH, Chiou YY. Correlation of renal ultrasonographic findings with inflammatory volume from dimercaptosuccinic acid renal scans in children with acute pyelonephritis. *J Urol*. 2005 Jan;173(1):190-4; discussion 194.
11. Shajari A1, Nafisi-Moghadam R, Malek M, Smaili A, Fallah M, Pahlusi A. Renal power Doppler ultrasonographic evaluation of children with acute pyelonephritis. *Acta Med Iran*. 2011;49(10):659-62.
12. Mohammadjafari H1, Aalaei A, Salehifar E, Shiri A, Khademloo M, Shahmohammadi S. Doppler ultrasonography as a predictive tool for permanent kidney damage following acute pyelonephritis: comparison with dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *Iran J Kidney Dis*. 2011 Nov;5(6):386-91.
13. Dell'Atti L1, Borea PA, Ughi G, Russo GR. Clinical use of ultrasonography associated with color Doppler in the diagnosis and follow-up of acute pyelonephritis. *Arch Ital Urol Androl*. 2010 Dec;82(4):217-20.
14. Sakarya ME1, Arslan H, Erkoç R, Bozkurt M, Atilla MK. The role of power Doppler ultrasonography in the diagnosis of acute pyelonephritis. *Br J Urol*. 1998 Mar;81(3):360-3.
15. Berro Y1, Baratte B, Seryer D, Boulu G, Slama M, Boudailliez B, Fonroget J, Grumbach Y. Comparison between scintigraphy, B-mode, and power Doppler sonography in acute pyelonephritis in children. *J Radiol*. 2000 May;81(5):523-7.
16. Granata A1, Floccari F, Insalaco M, Clementi A, Di Lullo L, D'Amelio A, Zamboli P, Logias F, Romano M, Fiorini F. Ultrasound assessment in renal infections. *G Ital Nefrol*. 2012 Nov-Dec;29 Suppl 57:S47-57.
17. Yamaguchi S1, Fujii H, Kaneko S, Yachiku S, Inada F, Anzai T, Kobayashi T, Furuta K, Ishida H. Ultrasonographic study on kidneys in patients with acute renal failure. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1991 Oct;82(10):1561-7.
18. Printza N, Bosdou J, Pantzaki A, Badouraki M, Kollios K, Ghogha Ch, Papachristou F. Percutaneous ultrasound-guided renal biopsy in children: a single centre experience. *Hippokratia*. 2011 Jul;15(3):258-61.
19. Horvatić I1, Hrkać A, Zivko M, Kozjak D, Galesić K. Value of ultrasound-guided percutaneous renal biopsy in diagnosis of the renal diseases. *Acta Med Croatica*. 2007 Sep;61(4):399-403.

HEMIJSKI FAKTORI RIZIKA ODGOVORNI ZA NASTANAK KLINASTIH EROZIJA

AUTORI

Perić D.¹, Živković M.¹, Matvijenko V.¹, Šubarić Lj.¹, Živković D.¹, Jovanović D.¹
¹Medicinski fakultet, Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Nekarijesna oštećenja tvrde zubne supstance predstavljaju veliki zdravstveni problem savremenog čoveka. U literaturi se često zajednički opisuju sve nekarijesne lezije pa je zato teško upoređivati dobijene rezultate različitih autora. Hemijski faktori predstavljaju jedan od predisponirajućih faktora odgovornih za nastanak klinastih erozija. **Cilj:** Ispitivane hemijskih faktora rizika kao jednog od predisponirajućih uzročnika odgovornih za nastanak klinastih erozija. **Metode rada:** Ispitivano je 62 pacijenta sa klinastim erozijama (prosečne starosti 45.52 ± 12.03 godina, 58.1% muškaraca) i 60 pacijenata bez klinastih erozija u kontrolnoj grupi (prosečne starosti 34.40 ± 9.28 godina, 60% muškaraca). Celokupno ispitivanje je urađeno uz pomoć upitnika na Klinici za stomatologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini - Kosovska Mitrovica. pH pljuvačke je meren uz pomoć pH metra. **Rezultati:** Dobijeni rezultati pokazuju da se klinaste erozije podjednako često javljaju i kod muškaraca i žena. Znatno češće se javljaju kod starijih osoba ali se mogu javiti i kod tinejdžera. Pacijenti sa klinastim erozijama imaju povećanu kiselost pljuvačke, pojačan osećaj kiseline u ustima i znatno više piju gazirana pića u odnosu na pacijente bez klinastih erozija. **Zaključak:** Klinaste erozije se češće javljaju kod osoba starijih od 40 godina. Uzimajući u obzir rezultate dobijene u ovom istraživanju može se zaključiti da hemijski faktori rizika zaista spadaju u predisponirajuće faktore koji mogu biti odgovorni za nastanak klinastih erozija.

Ključne reči: Nekarijesna oštećenja zuba, egzogene i endogene kiseline, pH pljuvačke.

ENGLISH

CHEMICAL RISK FACTORS RESPONSIBLE FOR THE FORMATION OF WEDGE-SHAPED LESIONS

Perić D.¹, Živković M.¹, Matvijenko V.¹, Šubarić Lj.¹, Živković D.¹, Jovanović D.¹
¹University of Pristina, School of Medicine, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

Introduction: Non-carious tooth substances loss pose a major health problem of a modern man. The literature often collectively describes all non-carious lesions and is therefore difficult to compare results obtained by different authors. Chemical factors are one of the predisposing factors responsible for the formation of wedge-shaped erosions. **Aim:** Examination of chemical risk factors as one of the predisposing causes responsible for the formation of wedge-shaped lesions. **Method:** We examined 62 patients with wedge-shaped erosions (mean age 45.52 ± 12.03 years, 58.1% of men) and 60 patients without erosions in the control group (mean age 34.40 ± 9.28 years, 60% men). The entire examination was completed by using a questionnaire at the Dental Clinic of the University of Pristina - Kosovska Mitrovica. salivary pH was measured by the pH meter. **Results:** The results show that the wedge-shaped lesions often occur equally in both men and women. Considerably often it might appear in older people but can also occur in teenagers. Patients with wedge-shaped erosion have increased acidity of saliva, a heightened sense of acid in the mouth and consume a lot more carbonated drinks compared to patients without erosions. **Conclusion:** Wedge-shaped lesions are more common in people older than 40 years. Taking into account the results obtained in this study it can be concluded that the chemical risk factors truly fall within the predisposing factors that may be responsible for the creation of wedge-shaped erosions.

Keywords: Non-carious tooth lesion, exogenous and endogenous acid, the pH of saliva.

UVOD

Klinaste erozije pripadaju grupi nekarijesnih oštećenja tvrdih zubnih tkiva. Karakterišu se specifičnom lokalizacijom, karakterističnom kliničkom slikom, hroničnim tokom i nedovoljno poznatom etiologijom. Najčešće se javljaju u predelu gingivalne trećine zuba sa vestibularne strane. Mogu da se jave kao pojedinačne erozije, mogu zahvatati više zuba, a često mogu da zahvate i sve zube [1]. Definišu se kao nekariozno oboljenje tvrde zubne supstance, izazvano različitim etiološkim faktorima bez prisustva bakterija ili kao progresivni, ireverzibilni gubitak tvrdih zubnih tkiva koja su hemijski „otopljena“ sa površine zuba usled dejstva kiselina, bez učestvovanja bakterija [2].

Klinički, dentalne erozije predstavljaju jasno ograničene i dobro definisane zone gubitka čvrstog zubnog tkiva [3]. Danas postoje mnoga neslaganja i protivurečnosti kad su u pitanju faktori koji dovode do stvaranja klinastih erozija [4]. Pojava klinastih erozija je povezana sa dejstvom egzogenih i endogenih kiselina kao jednim od predisponirajućih uzročnika odgovornih za njihov nastanak. U egzogene kiseline spadaju: voće i voćni sokovi, gazirana pića i sportski energetska napici, lekovi (aspirin), vitamin C, metametamini, kokain, ekstazi, egzogeni izvori kiselina vezani za profesionalna zanimanja ili bavljenje sportom. Kiseline endogenog porekla čine: želudačna kiselina (HCl) (gastroezofagealni refluks), hronično-recidivno povraćanje (anoreksija, bulimija), alkoholizam (učestalo povraćanje), Sjögrenov sindrom, radijaciona terapija i dr.

Neadekvatno funkcionisanje puferskog sistema pljuvačke, kao i eventualno prisustvo kserostomije zajedno sa postojanjem različitih vrsta kiselina u oralnom mikro okruženju dovodi do smanjenja pH vrednosti pljuvačke i pojave deficijnog balansa između demineralizacije i mineralizacije [5]. Erozivne promene se najpre javljaju na gleđi, a onda zahvataju i dentin.

CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja bio je da se ispituju hemijski faktori rizika kao potencijalni uzroci za pojavu klinastih erozija.

METODE RADA

Utvrđivanje hemijskih faktora rizika kao potencijalnih uzroka za pojavu klinastih erozija rađeno je na osnovu predhodno sačinjenog upitnika. U studiju su uključena 62 pacijenta sa klinastim erozijama i 60 pacijenata bez klinastih erozija (kontrolna grupa), koji su lečeni na Klinici za stomatologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini-Kosovska Mitrovica. Dijagnoza klinastih erozija je postavljena na osnovu kliničkog pregleda i detaljno uzete anamneze. Merenje pH pljuvačke je rađeno uz pomoć pH metra.

STATISTIČKA OBRADA

Sva numerička obeležja su izražena kao srednja vrednost \pm standardna devijacija. Učestalosti između grupa su bile poređene Hi-kvadrat testom. Prilikom ispitivanja razlika između dve definisane grupe korišćen je t-test za numerička parametarska obeležja.

REZULTATI

U grupi pacijenata sa klinastim erozijama 58,1% pacijenata je bilo muškog, dok je 41,9% bilo ženskog pola. U kontrolnoj grupi je bilo 60% muškog i 40% pacijenata ženskog pola. Razlika između ispitivanih grupa nije statistički značajna ($p=0,83$) (grafikon 1).

Grafikon 1. Zastupljenost različitih polova kod pacijenata sa klinastim erozijama i pacijenata kontrolne grupe

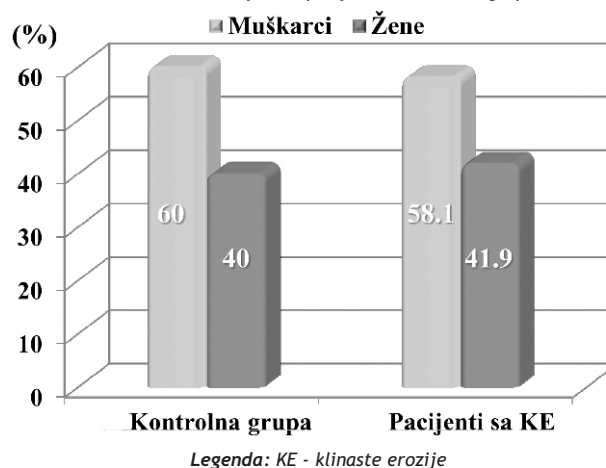


Tabela 1. pokazuje da su pacijenti sa klinastim erozijama statistički značajno stariji u poređenju sa kontrolnom grupom ($p<0.001$).

Tabela 1. Starosna struktura ispitanika.

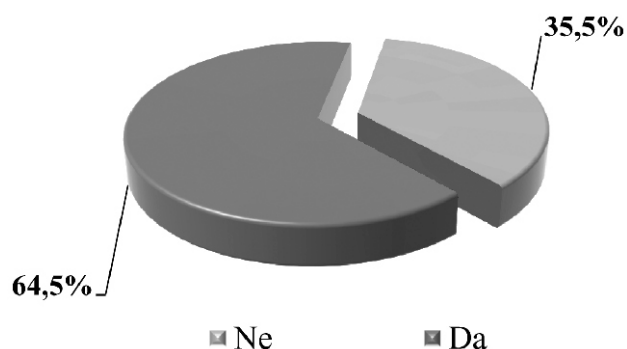
Grupa	Starost (godine)	Medijana	Interval varijacije
Kontrolna grupa	34.40 \pm 9.28	31.5	37
Pacijenti sa KE	45.52 \pm 12.03*	48.0	47

Legenda: KE - klinaste erozije

* - $p < 0.001$ vs. Kontrolna grupa. Starost data kao srednja vrednost \pm SD

Stomatološkim pregledom narušena kontura zuba nađena je kod 64,5% pacijenata sa klinastim erozijama, dok 35,5% ima očuvanu konturu zuba (grafikon 2). χ^2 testom homogenosti utvrđeno je da je narušena kontura zuba statistički značajno zastupljenija ($p<0,05$).

Grafikon 2. Narušenost konture zuba pacijenata sa klinastim erozijama



LITERATURA

1. Flint S, Scully C. Orofacial changes and related disease. *Dent Update* 1988;15:337-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3271703>
2. Moynihan P, Petersen PE. Diet, nutrition and the prevention of dental diseases. *Public Health Nutrition* 2004;7:201-26.
<http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=569908&fileId=S1368980004000217>
3. Shaw L, O'Sullivan E. UK National Clinical Guidelines in Paediatric Dentistry. Diagnosis and prevention of dental erosion in children. *Int J of Paediatr Dent* 2000;10:356-65. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-263x.2000.010004356.x/abstract;jsessionid=1ABB1D26A1BC48F6BE8FBAD49CF5A478.f04t02>
4. Levitch LC, Bader JD, Shugars DA, Heymann HO. Non-carious cervical lesions. *J Dent* 1994;22:195-207.
<http://www.pubfacts.com/detail/7962894>
5. Vulović DM i sar. Preventivna stomatologija. *Elit-Medika*, Beograd, 2002: 48-65.
6. Trivanović Dobrijević T. Karijesne i erozivne lezije zuba u alkoholičara. *Magistarski rad*. Sveučilište u Zagrebu, 2002.
<https://bib.irb.hr/prikazi-rad?&rad=94249>
7. Stojšin I, Brkanić T, Živković S. Refluksna bolest kao etiološki faktor erozije zuba. *Srp arh Celok Lek* 2010;138:292-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7.%09Stoj%C5%A1in+I%2C+Brkani%C4%87+T%2C+%C5%BDivkovi%C4%87+S.+Refluksna+bolest+kao+etiolo%C5%A1ki+faktor+erozije+zuba.+Srp+arh+Celok+Lek+2010%3B138%3A292-96>
8. Asher F, Read MJF. Early enamel erosion in children associated with excessive consumption of citric acid. *Br Dent J* 1987;162:384-87.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Asher+F%2C+Read+MJF.+Early+enamel+erosion+in+children+associated+with+excessive+consumption+of+citric+acid.+Br+Dent+J+1987%3B162%3A384-87>
9. Caglar E, Kargul B, Tanboga I, Lussi A. Dental erosion among children in an Istanbul public school. *J Dent Child* 2005;72(1):5-9.
<http://www.ingentaconnect.com/content/aapd/jodc/2005/00000072/00000001/art00002?token=004b19809b21f7a847b76504c48666770453a6e6c5f73722d386a332b25757d5c4f6d4e227a>
10. Featherstone JDB, Rodgers BE. Effect of acetic, lactic and other organic acids on the formation of artificial carious lesions. *Caries Res* 1981;15:377-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Featherstone+JDB%2C+Rodgers+BE.+Effect+of+acetic%2C+lactic+and+other+organic+acids+on+the+formation+of+artificial+carious+lesions.+Caries+Res+1981%3B15%3A377-85>

KONCENTRACIJA ADRENALINA I NORADRENALINA U SERUMU PASA POD DEJSTVOM BLOKATORA KALCIJUMOVIH KANALA

AUTORI

Milanović T.¹, Mirić D.¹, Kisić B.¹, Dragojević I.¹, Pavlović A.²

¹Institut za biohemiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini

²Hirurška klinika, Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini

KORESPONDENT

Tamara Milanović

Medicinski fakultet Kosovska Mitrovica

tamaramatic87@yahoo.com

SAŽETAK

Najvažnija osobina kalcijumovih kanala je selektivno regulisanje spore ulazne struje kalcijuma u ćelije tkiva sa tendencijom sporog rasta akcionog potencijala. U takva tkiva spadaju glatki mišići krvnih sudova, kardiociti i srčani nodusi (AV i SA čvor). Različiti antagonisti kalcijuma imaju i različita dejstva na pomenuta tkiva, jer su im i hemijski sastavi različiti. Najčešće su u upotrebi Verapamil, Nifedipin i Diltiazem. Njihova zajednička osobina je blokiranje kalcijumovih kanala, što izaziva vazodilataciju krvnih sudova, negativno inotropno i negativno hronotropno dejstvo. *Naime, blokiranjem ulaska Ca kroz spore kanale miofibrila glatkih mišića, antagonisti kalcijuma smanjuju količinu raspoloživog kalcijuma za kontrakciju, što izaziva vazodilataciju.*

Verapamil je jedan od najpoznatijih i najčešće upotrebljanih antagonista kalcijuma. Elektrofiziološki, on inhibiše akcione potencijale nodusa srca, a pogotovu AV čvora, gde je za depolarizaciju najbitniji spori ulazak kalcijuma. Produženjem efektivnog refraktarnog perioda SA čvora, smanjuje frekvencu generisanja impulsa tj. srčanu frekvencu, a produženjem efektivnog refraktarnog perioda u AV čvoru usporava rad komora u slučaju flatera i fibrilacije pretkomora.

U sinaptičkim završecima se nalaze molekuli kalcijum-vezujućeg proteina kalmodulina. Svaki kalmodulin može vezati četiri kalcijumova jona, nakon čega prelazi u aktivan kalcijum-kalmodulin kompleks koji aktivira protein kinazu. Aktivirana protein kinaza pokreće egzocitozu neurotransmitera u sinaptičku pukotinu. Osim što aktivira protein kinazu, kalcijum-kalmodulin kompleks pokreće i aktivnost kalcijumove pumpe presinaptičke membrane, koja ispumpava kalcijum iz presinaptičkog završetka, čime se prekida dalja egzocitoza neurotransmitera u sinaptičku pukotinu.

Imajući u vidu činjenicu, da je otvaranje kalcijumskih kanala na membrani presinaptičkog završetka neophodno da se iz vezikula oslobodi neurotransmiter, cilj našeg rada je bio da proučimo, da li verapamil svoje efekte ostvaruje i na membrani presinaptičkih završetka simpatičkog nervnog sistema, prateći pri tom nivo kateholamina u serumu. Eksperiment je izveden na 6 odraslih, zdravih pasa, koji su nakon 10-to minutne infuzije 0,9% NaCl tretirani i.v. bolus injekcijama verapamila, sukcesivno, u tri navrata, na svakih 5 minuta, sve do pojave znakova intoksikacije, što se manifestovalo bradikardijom, poremećajem srčanog ritma i padom arterijskog krvnog pritiska. Krv za određivanje kateholamina je uzimana sukcesivno, na svakih pet minuta, neposredno pre davanja nove doze verapamila.

Verapamil, administriran i.v. značajno smanjuje koncentraciju adrenalina i noradrenalina u serumu pasa.

Ključne reči: verapamil, noradrenalin, adrenalin

ENGLISH

THE CONCENTRATION OF ADRENALINE AND NORADRENALINE IN THE SERUM OF DOGS UNDER THE INFLUENCE OF CALCIUM CHANNELS BLOCKERS

Milanović T.¹, Mirić D.¹, Kisić B.¹, Dragojević I.¹, Pavlović A.²

¹Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Pristina

²Surgical Clinic, Faculty of Medicine, University of Pristina

SUMMARY

The most important characteristic of calcium channels is selective regulation of slow incoming stream of calcium into the cell tissue providing the slow increasement of action potential. Such tissues include smooth muscles of blood vessels, cardiocytes and heart noduses (AV and SA node). Different calcium antagonists have different effects on previous tissues due to their different chemical formula. Verapamil, Nifedipin and Diltiazem are the most frequently used of all. Their commonest characteristic is blocking the calcium channels causing vasodilatation of blood vessels as well as negative inotropic

and chronotropic influence. By blocking the incoming calcium through slow channels of myofibrils of smooth muscles, the antagonists of calcium decrease the quantity of available calcium for contraction which causes vasodilatation.

The most famous and most frequently used calcium antagonist is Verapamile. In terms of electrophysiology, Verapamile inhibits action potentials of heart nodules, especially the AV node, where the slow incoming of calcium is the most important for depolarization. Prolongation of the effective refractory period of SA node causes the heart frequency decrease while prolongation of the effective refractory period of AV node slows down the work of chambers in case of flater and fibrillation of atriums.

The molecules of calcium-binding protein called kalmodulin are located in synaptic endings. Each kalmodulin can bond four calcium ions providing transfer into active calcium-kalmodulin complex which activates the kinase protein. Activated kinase protein starts the exocytosis of neurotransmitters into synaptic gap. Apart from activating kinase protein, calcium-kalmodulin complex also starts the activity of calcium pump presynaptic membrane which pumps calcium out of presynaptic ending stopping the further exocytosis of neurotransmitters into synaptic gap.

Taking into consideration the fact that opening the calcium channels on membrane of presynaptic ending is necessary to free the neurotransmitter out of the vesicle, the aim of our work is to study whether Verapamile has effects on the membrane of presynaptic endings of sympathetic nervous system checking the level of catecholamine in serum. The experiment was conducted in 6 healthy dogs which were, after 10-minute- infusion (0.9% NaCl), treated with intravenous bolus verapamile injections in three occasions, in every 5 minutes, until the first signs of intoxication had appeared. This caused bradycardia, heart rhythm disorder and blood pressure drop. In order to determine the level of catecholamine, blood was taken sequentially, in every 5 minutes, before the new dose of verapamile was given.

Verapamile (given intravenous) significantly decreases the concentration of adrenaline and noradrenaline in the serum of dogs.

Key words: verapamile, noradrenaline, adrenaline.

UVOD

Najvažnija osobina kalcijumovih kanala je selektivno regulisanje spore ulazne struje kalcijuma u ćelije tkiva sa tendencijom sporog rasta akcionog potencijala. U takva tkiva spadaju glatki mišići krvnih sudova, kardiociti i srčani nodusi (AV i SA čvor). Različiti antagonisti kalcijuma imaju i različita dejstva na pomenuta tkiva, jer su im i hemijski sastavi različiti. Najčešće su u upotrebi Verapamil, Nifedipin i Diltiazem. Verapamil je derivat papaverina, Nifedipin derivat dihidropiridina a Diltiazem derivat benzodiazepina. Njihova zajednička osobina je blokiranje kalcijumovih kanala, što izaziva vazodilataciju krvnih sudova, negativno inotropno i negativno hronotropno dejstvo. Naime, blokiranjem ulaska Ca^{2+} kroz spore kanale miofibrila glatkih mišića, antagonisti kalcijuma smanjuju količinu raspoloživog kalcijuma za kontrakciju, što izaziva vazodilataciju. (1)

Ispitivanjem načina delovanja antagonista kalcijuma pomoću radioaktivnih liganda i drugih metoda, utvrđeno je da na ćelijskoj membrani postoje posebna mesta za koja se oni vezuju. Gustina mesta njihovog vezivanja menja se u zavisnosti od vrste tkiva, starosti organizma, raznih patoloških stanja, delovanje hormona itd. Identifikovane su čak i podjedinice kao sastavni delovi mesta za vezivanje antagonista kalcijuma. Izolovani i purifikovani delovi membrane uzeti su sa žive ćelije i ugrađeni u veštačku membranu. Na taj način je rekonstruisan kalcijumski selektivni kanal koji reaguje na voltažnu aktivaciju i antagoniste. (2)

Receptori za antagoniste kalcijuma, slično beta adrenergičkim receptorima, pod određenim uslovima i uticajima menjaju svoju gustinu i aktivnost u ćelijskoj membrani. Oni mogu da se povuku iz aktivnog stanja ili da se umnože po jedinici površine membrane.

Antagonisti kalcijuma smanjuju prolazak jona Ca^{2+} kroz ćelijsku membranu, odnosno kroz kalcijumove kanale. Na taj način smanjuju raspoloživi kalcijum za interakciju sa troponinom u srčanom mišiću i kalmodulinom u glatkim mišićima. Antagonisti kalcijuma nemaju uticaja na skeletne mišiće, jer u njima kalcijumski kanali nisu od velikog

značaja za započinjanje mišićne kontrakcije. Zahvaljujući ovoj osobini antagonisti kalcijuma imaju negativan inotropni efekat na srčani mišić, dok istovremeno relaksiraju glatke mišiće krvnih sudova (vazodilatacija).

U sinaptičkim završecima se nalaze i molekuli kalcijum-vezujućeg proteina kalmodulina. Svaki kalmodulin može vezati četiri kalcijumova jona, nakon čega prelazi u aktivan kalcijum-kalmodulin kompleks koji aktivira protein kinazu. Aktivirana protein kinaza pokreće egzocitozu neurotransmitera u sinaptičku pukotinu. Osim što aktivira protein kinazu, kalcijum-kalmodulin kompleks pokreće i aktivnost kalcijumove pumpe presinaptičke membrane, koja ispušćava kalcijum iz presinaptičkog završetka, čime se prekida dalja egzocitoza neurotransmitera u sinaptičku pukotinu.

Izraz blokatori kalcijumovih kanala nije sasvim tačan, jer u stvari, oni ne blokiraju te kanale, već samo skraćuju period vremena u kome su oni propustljivi za kalcijumove jone.

Verapamil je jedan od najpoznatijih i najčešće upotrebljivanih antagonista kalcijuma. Elektrofiziološki, on inhibiše akcione potencijale nodusa srca, a pogotovu AV čvora, gde je za depolarizaciju najbitniji spori ulazak kalcijuma. Produženjem efektivnog refraktarnog perioda SA čvora, smanjuje frekvencu generisanja impulsa tj. srčanu frekvencu, a produženjem efektivnog refraktarnog perioda u AV čvoru usporava rad komora u slučaju flatera i fibrilacije predkomora. (7)

Dejstvo verapamila, primenjenog intravenski, ima hipotenzivni učinak koji dostiže vrhunac posle 5 minuta, a gubi dejstvo posle 10 do 12 minuta. Međutim, najjače dejstvo ovog leka na AV čvor ispljava se posle 10 do 15 minuta i traje oko 6 sati. Poluživot eliminacije traje oko 2 do 3 sata.

Intravenska primena verapamila: daju se spore infuzije u dozi od 0,001 do 0,005 mg/kg/min ili u obliku i.v. bolus injekcija od 5 do 10 mg što se može ponoviti za 10 minuta ako je potrebno. U slučaju pojave toksičnih efekata verapamila u obliku srčane insuficijencije i hipotenzije kao i poremećaja AV sprovođenja, može se dati kalcijum glukonat (1-2 g i.v.) koji međutim nije efikasan ako nastupi AV-blok. Tada se može dati atropin (1 mg i.v.) ili glukagon (50-150 mg/kg/h). (1)

CILJ ISTRAŽIVANJA

Imajući u vidu činjenicu, da je otvaranje kalcijumskih kanala na membrani presinaptičkog završetka neophodno da se iz vezikula oslobodi neurotransmiter, cilj našeg rada je bio da proučimo, da li verapamil svoje efekte ostvaruje i na membrani presinaptičkih završetaka simpatičkog nervnog sistema, prateći pri tom nivo kateholamina u serumu.

MATERIJAL I METODE RADA

Pre izvođenja eksperimenta dobijeno je odobrenje Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini.

Eksperiment je izveden na 6 odraslih, zdravih pasa, različitog pola i rase, T.M. od 14-20 kg. Psi su bili smešteni u štali za eksperimentalne životinje, gde su gladovali 24h (izuzev vode) pre eksperimenta. 15 min. pre početka eksperimenta svaki pas je anestetiziran i.m. injekcijom Ketamina (30mg/kg/tm), i premešten u eksperimentalnu laboratoriju. Zatim je životinja postavljena na operacioni sto u desni bočni položaj pogodan za kompresiju sternuma i defibrilaciju. Nakon brijanja prekordijalnog predela, postavljene su samolepljive elektrode koje su povezane sa monitorom, gde je kontinuirano praćen EKG u drugom prekordijalnom odvodu. Nakon brijanja ingvinalnog predela, pristupalo se hirurškom prepariranju arterije i vene femoralis. Palpacijom u ingvinalnom predelu nađe se puls arterije femoralis, i makazama preseče koža i fascija. Pažljivo se razdvoji m.sartorius i m. adductor magnus, između kojih se nalazi idući put upolje femoralna vena, arterija i nerv. Arterija i vena se izoluju i kroz ispreparisanu arteriju femoralis se ubaci kateter u abdominalnu aortu. Drugi kraj katetera se preko transdjusera poveže sa monitorom za direktno - invazivno merenje krvnog pritiska. Arterijska linija se održava propiranjem katetera sa 0,9% NaCl u kome se nalazi Heparin (5000 i.j./250 ml NaCl). Kroz venu femoralis je ubačen centralni venski kateter uvenu cavu caudalis. Venska linija je služila za davanje potrebnih medikamentata, a održavala se sporom infuzijom 0,9% NaCl. Za sve ovo vreme pas je na spontanom disanju uz očuvani laringealni i faringealni refleks. Nakon toga se pristupalo endotrahealnoj intubaciji. Uz pomoć laringoskopa, endotrahealni tubus sa kafom (No 7-7,5) je ubačen u traheju neposredno iznad karine, kaf se napumpa da nalegne na zidove traheje i spreči vraćanje vazduha, kao i slivanje sekreta, i eventualno regurgitovanog želudačnog sadržaja u traheo-bronhijalno stablo. Uz pomoć AMBU-balona, i auskultacijom levog i desnog plućnog krila proceni se dubina postavljenog endotrahealnog tubusa, koji se zatim fiksira zavojem i flasterom. Anestezija se produbi i.v. davanjem Ketamina (2mg/kg/t.m.), a mišićna relaksacija se izazivala Pavulonom (0,1mg/kg/t.m.). Nakon toga je pas preveden na mehaničku ventilaciju po tipu kontrolisanog disanja preko respiratora (Simens-Servo ventilator). Na monitoru se registruje rad srca, tj. frekvencija i ritam.

Sve životinje su nakon uvođenja u anesteziju prvih 10 minuta tretirane 0,9% NaCl u sporom infuziji, 15-20 kapi/min, da bi se hemodinamski stabilizovale. Na kraju 10-to minutnog tretmana 0,9% NaCl, uzimana je krv za određivanje kateholamina. Ove varijable su služile kao bazalne vrednosti na osnovu kojih je vršeno upoređivanje kasnije registrovanih varijabli.

Nakon 10-to minutne infuzije 0,9% NaCl, životinje su tretirane i.v. bolus injekcijama verapamila, (Amp.verapamil 5mg) sukcesivno, u tri navrata, na svakih 5 minuta, sve do

pojave jasno izraženih znakova intoksikacije blokatorom kalcijumovih kanala, što se manifestovalo bradikardijom, hipotenzijom i poremećajem srčanog ritma. Krv za određivanje kateholamina uzimana je sukcesivno na svakih 5 minuta, neposredno pre davanja nove doze verapamila.

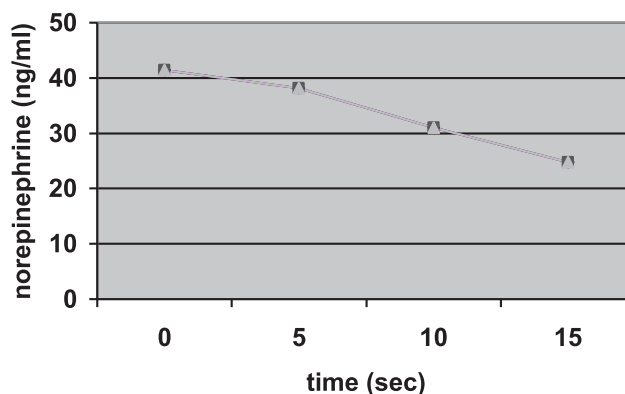
Nakon toga, su životinje tretirane i.v. bolus injekcijama atropina, nakon čega su hemodinamski stabilizovane, probuđene iz anestezije, intubirane i vraćene u štalu za eksperimentalne životinje.

Očitavanje kateholamina iz seruma je vršeno pomoću spektrofotofluorimetra, a koncentracija kateholamina u serumu je izražavana u ng/ml.

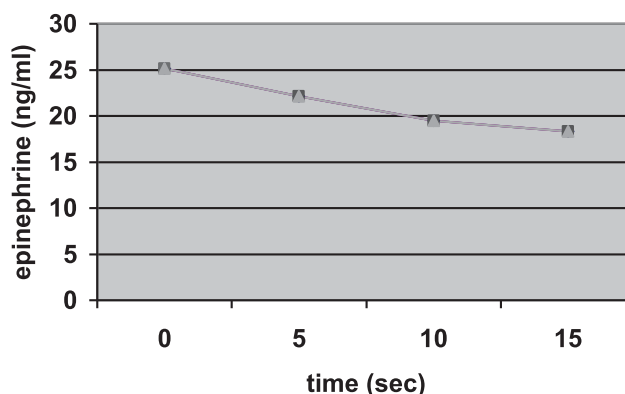
Svi rezultati su statistički obrađeni studentovim t-testom, Hi-kvadrat testom i analizom varijanse.

REZULTATI

Kontrolna vrednost koncentracije noradrenalina u serumu prosečno iznosi 41,30 ng/ml. U toku tretmana verapamilom koncentracija noradrenalina u serumu značajno opada, da bi na kraju tretmana verapamilom prosečno iznosila 24,75 ng/ml, što je za 39,8% niže u odnosu na kontrolnu vrednost. Ovo smanjenje noradrenalina u serumu pod dejstvom verapamila je statistički visoko značajno ($p < 0,001$) (graf., tab.)



Kontrolna vrednost koncentracije adrenalina u serumu prosečno iznosi 25,16 ng/ml. U toku tretmana verapamilom dolazi do značajnog pada koncentracije adrenalina, da bi na kraju tretmana verapamilom koncentracija adrenalina prosečno iznosila 18,32 ng/ml, što je za 26% manje u odnosu na kontrolnu vrednost. Ovo smanjenje adrenalina pod dejstvom verapamila je visoko statistički značajno ($p < 0,01$) (graf., tab.)



DISKUSIJA

Može se zapaziti, da u toku tretmana verapamilom dolazi do značajnog smanjenja koncentracije adrenalina i noradrenalina u serumu. Pad vrednosti adrenalina i noradrenalina pod dejstvom verapamila, ukazuje na značaj jona kalcijuma za održavanje normalnog nivoa kateholamina u serumu. Blokodom kalcijumovih kanala u meduli nadbubrežne žlezde i simpatikusnim neuronima inhibisano je oslobađanje kateholamina. Ovo je u saglasnosti sa nalazima iz literature. (6,7) Značaj ovog saznanja ogleda se u tome, da visoke doze verapamila dovode do insuficijencije KVS ne samo inhibicijom rada srca i vazodilatacijom, već i inhibicijom oslobađanja kateholamina, čime se umanjuje efekat

simpatikusnih kompenzatornih mehanizama koji se uključuju pri srčanoj insuficijenciji.

ZAKLJUČAK

Znatno veće doze verapamila od terapijskih, administriranog i.v. značajno smanjuju koncentraciju adrenalina i noradrenalina u serumu pasa.

Može se zaključiti da je transport jona kalcijuma kroz presinaptičku membranu simpatičkih završetaka i ćelija medule nadbubrežne žlezde značajan za održavanje normalne koncentracije kateholamina u serumu.

LITERATURA

1. Nagulić S.: Kardiologija - (1 izdanje) Beograd; Zavod za udžbenike i nastavna sredstva - Beograd. 1991
2. Mujović V., Tomislav Jovanović i Saško D. Velkovski.; Novine o signalnim mehanizmima srca: ligand-receptor kompleks i efektorni mehanizmi. Istitiut za fiziologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu. KARDIOLOGIJA- 1997 / 1-2.
3. Doyon-S;Roberts -JR TI: the use of glucagons in a case of calcium channel blocker overdose. AD: Department of EmergencyMedicine, Mercy Catholic Medical Center, Philadelphia SO: Ann-Emerg-Med, 1993 jul; 22(7): 1229-33
4. Koch-AR, Vogelaers-DP; Decrayenaere-JM, Callens-B; Verstraete-A, Buylaert-WA TI: Fatal intoxication with amlodipin. AD: Department of intensive Care, University Hospital Ghent, Belgium, SO.J-Toxicol-Clin-Toxiol. 1995, 33(3)n 253-6
5. Shrier-I; Magder-S: Effects of nifedipine on vascular waterfall and arterial resistance in canine hindlimb. Am-J-Physiol. 1995 Jan; 268(1 Pt 2): H371-6
6. Kline-JA; Leonova-E; Raymond-RM: beneficial myocardial metabolic effects of insulin during verapamil toxicity in the anesthetized canine. Crit-Care-Med. 1995 Jul; 23(7): 1251-63
7. Tuncok-Y; Apaydin-S; Gidener-S; Guvent-H; Oto-O; Ates-M; Gure-A : The effects of amrinone and glucagons on verapamil-induced myocardial depression in a rat isolated heart model. Gen-Pharmacol. 1997 May; 28(5); 773-6
8. Anna S. Cohen, MRCP, PhD, Manjit S. Matharu, MRCP, PhD and Peter J. Goadsby, MD, PhD, DSc: Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy. Neurology, 2007;69:668-675

ISPITIVANJE UTICAJA 16% KARBAMID-PEROKSIDA NA STRUKTURU I OSOBINE GLEĐI I EFEKAT POVRATNOG PREBOJAVANJE ZUBA NAKON NJIHOVOG IZBELJIVANJA

AUTORI

Matvijenko V., Živković M., Videnović G., Kostić-Šubarić Lj., Živković D., Perić D., Jovanović R.
Medicinski fakultet Kosovska Mitrovica

KORISPONDENT

Vladimir Matvijenko
Medicinski fakultet Kosovska Mitrovica
vladimirmatvijenko@gmail.com

SAŽETAK

Beljenje zuba je procedura kojom se uklanjaju razne diskoloracije i mrlje sa površine zuba. Diskoloracije zuba mogu biti egzogene i endogene prirode. Cilj rada je da se istraži uticaj beljenja zuba u kombinaciji sa svakodnevnim korišćenjem napitaka koji dovode do prebojavanja zuba. Ispitivane su i promene u površinskoj strukturi gleđi, kao i promene u tvrdoći nakon beljenja. Korišćeno je 20 ekstrahiranih zuba. Na zubima su uzdužnom linijom obeležene dve polovine (mezijalna i distalna površina na vestibularnoj strani zuba). Mezijalna polovina je tretirana 16% karbamid-peroksidom, a distalna je ostala kao kontrolna grupa. Aparatom NDT HL-400DL, durosopskom metodom je određivana tvrdoća gleđi pre tretmana, posle tretmana i posle remineralizacije. Olympus inverted GX41 mikroskopom su posmatrane strukture gleđi na tretiranoj i na kontrolnoj polovini zuba. Nakon beljenja zuba postoji razlika u odnosu na netretiranu površinu, odnosno beljena površina je svetlija za nekoliko nijansi, ali posle primene kafe i gaziranih napitaka zubi ponovo tamne do početne boje. Tvrdoća gleđi je posle tretmana nešto manja, ali bez statističke značajnosti. Pod uvećanjem od 2000x vide se i strukturalne promene u gleđi. Beljenje zuba da ali uz remineralizaciju i uz apstinenciju od prebojenih napitaka i duvana.

Ključne reči: Karbamid-peroksid, beljenje zuba, zubna gleđ i tvrdoća

ENGLISH

INVESTIGATION OF 16% CARBAMIDE-PEROXIDE ON THE STRUCTURE AND PROPERTIES AND EFFECT RETURN ENAMEL STAINING TEETH WHITENING AFTER THEIR

Matvijenko V., Živković M., Videnović G., Kostić-Šubarić Lj., Živković D., Perić D., Jovanović R.
Medical faculty, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

The most tooth whitening is a procedure that removes stains and various discolorations of tooth surface. Discoloration of teeth may be endogenous and exogenous nature. The aim of this study was to investigate the impact of bleaching combined with daily use of drinks that cause tooth discoloration. Evaluated the changes in surface structure of enamel, and changes in hardness after bleaching. Were 20 extracted teeth. The teeth are marked with longitudinal lines halves (medial vestibular and distal surfaces). Tretirana mesial half of the 16% carbamide peroxide, a distal was left as control. NDT device HL-400DL, durosopskom method of enamel hardness was measured before treatment, after treatment and after remineralization. Olympus inverted microscope GX41 enamel structures were observed in the treated and control half of the tooth. After bleaching there is a difference compared to the untreated surface, that surface is bleached a few shades lighter, but after the use of coffee and soft drinks teeth back to the original dark color. Enamel microhardness after the treatment is somewhat small but not significant. With a magnification of 2000x and see the structural changes in enamel. Tooth whitening, but that the remineralization and the abstinence from prebojenih beverages and tobacco.

Key words: Carbamide-Peroxides; Tooth bleaching; Dental enamel and microhardness.

UVOD

Na površini zuba, nastaje tanak zaštitni omotač, pelikula, na kojem se zadržavaju mrlje. Gled zuba, sadrži brojne pore koje mogu zadržavati obojene pigmente i razne čestice¹. Diskoloracije zuba mogu biti egzogene i endogene prirode. Egzogene diskoloracije nastaju kao posledica spoljašnjih faktora: traume, neadekvatne endodontske terapije, nepravilne restauracije zuba, usled prodora pigmenta iz endodontskih medikamenata, prebojene hrane, čajeva, crnog vina, katrana iz duvanskog dima. Endogene prebojenosti nastaju usled različitih sistemskih, metaboličkih bolesti, kongenitalnih anomalija, primena lekova (tetraciklini)². Veoma bitan faktor u pojavi prebojenosti je fluor (u većim koncentracijama), odnosno fluoroza (pojava braonkastih i mlečno belih mrlja na zubu)^{3,4}.

Beljenje zuba je procedura kojom se uklanjaju razne diskoloracije i mrlje sa površine zuba, a sama boja zuba postaje belja. Prilikom upotrebe preparata kod pacijenta, neželjena dejstva mogu biti termička osetljivost i nadražaj gingive, što se dovodi u vezu sa niskom pH vrednosti preparata, kao promena strukture gleđi^{5,6,7,8}.

CILJ RADA

U ovom radu ispitivano je dejstvo preparata za beljenje zuba i promene koje se javljaju na gleđi prilikom njihovog aplikovanja. Cilj rada je da se istraži uticaj beljenja zuba u kombinaciji sa svakodnevnim korišćenjem napitaka koji dovode do prebojavanja zuba. Da bi se to ispitalo, izlagane su obojenim napicima kako površine koje su tretirane preparatom za beljenje zuba, tako i netretirane površine zuba. Nakon toga, izvršeno je upoređivanje nastalih pojava.

Ispitane su promene u površinskoj strukturi gleđi, kao i promene u tvrdoći nakon beljenja zuba.

MATERIJAL I METODE RADA

Eksperiment je izvršen na Klinici za bolesti zuba, Kosovska Mitrovica, a u laboratoriji na Tehničkom fakultetu takođe u Kosovskoj Mitrovici izvršena je mikroanaliza površine zuba koje su izlagane preparatu za beljenje, kako bi se utvrdilo da li je došlo do promena u strukturi gleđi, odnosno do promene u tvrdoći.

Korišćeno je 20 ekstrahiranih zuba, na kojima su tvrde naslage, kamenac, uklonjene ultrazvučnim aparatom, a zatim meke naslage, i ostaci periodontalnih vlakana, uklonjeni četkicom i Vantal pastom. Na zubima su uzdužnom linijom obeležene dve polovine, od kojih jedna obuhvata mezijalnu polovinu vestibularne, odnosno oralne površine, a druga distalnu polovinu. Tako obeležena mezijalna polovina zuba tretirana je preparatom za beljenje zuba, dok je druga, odnosno distalna površina ostala netretirana.

Za beljenje zuba upotrebljen je preparat Vivastyle, firme Ivoclar Vivadent, koji sadrži 16% karbamid peroksid. Beljenje je vršeno u 4 seanse, po 30 minuta.

Ključem za određivanje boja Vivadent- Ivoclar upoređivane su nastale promene, odnosno rezultat beljenja, kao i promene koje su nastale nakon prebojavanja, na tretiranim i na netretiranim površinama.

Nakon beljenja, zubi su potapani u obojene napitke koji se svakodnevno koriste, kafu, čaj i koka kolu, 7 dana za

redom, u trajanju od po 10 minuta za svaki navedeni napitak, ukupno 30 minuta dnevno. U međuvremenu između tih seansi zubi su potapani u prirodnu pljuvačku. Ključem za određivanje boja upoređivane su nastale promene.

Korišćen je uređaj za merenje tvrdoće materijala NDT HL-400DL kako bi se ispitalo da li postoji promena u tvrdoći gleđi nakon upotrebe preparata za beljenje zuba. Primenjena je Durosopska metoda određivanja tvrdoće, a tvrdoća je izražavana u jedinicama po Knoop-ovoj skali.

Olimpus inverted GX41 mikroskopom, koji poseduje mogućnost uvećanja i do 2000x, na Tehničkom fakultetu u Kos. Mitrovici, posmatrane su površine gleđi zuba, površina nagrizanih sredstvom za beljenje i površina koje nisu nagrizane, kako bi upoređili nastale promene u površinskoj strukturi.

Nakon toga ispitivani zubi su separir-šajbom sečeni sa vestibularne strane u meziodistanom smeru 0,2mm od površine gleđi i posmatrani pod uvećanjem od 2000x.

REZULTATI

Prikazani su rezultati dobijeni nakon beljenja odgovarajuće površine zuba.

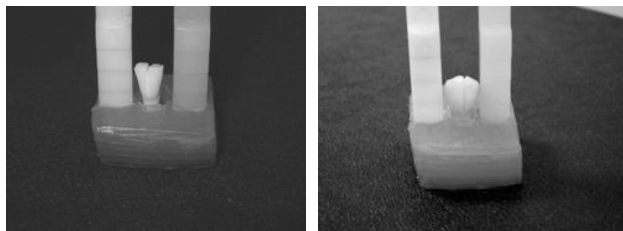
Od 20 ispitanih zuba pre beljenja 9 je imalo A3,5 boju, slika 1, 6 zuba A3 boju, a 5 zuba B3 boju, slika 2. Posle tretmana beljenja od devet zuba sa bojom A3,5, osam je izbeljeno do boji A2 (dve nijanse), a jedan u boju A3 (jedna nijansa); od šest zuba sa bojom A3, pet je prešlo u boju A1 (dve nijanse), a jedan zub u boju A2 (jedna nijansa); od pet zuba sa bojom B3 svi su prešli u boju B1 (dve nijanse).

BOJA ZUBA	B	A	B	D	A	C	C	D	A	D4	B	A	B4	C3	A	C
Redni broj	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16

Ključ za određivanje boje zuba.

Nakon beljenja, zubi su remineralizovani Fluorogalom, a potom potapani u obojene napitke koji se svakodnevno koriste, kafu, čaj i koka kolu, 7 dana za redom, u trajanju od po 10 min. Ključem za određivanje boja upoređivane su nastale promene.

Od 20 zuba 19 je vratilo nijansu koju je imalo pre beljenja zuba, a jedan zub koji je imao početnu boju A3, prešao je u boju A3,5.

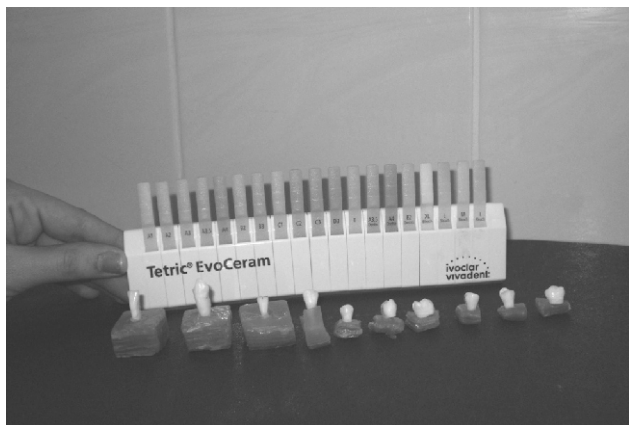


Slika 1. Beljena površina boja A2, a nebeljena površina boja A3,5

Slika 2. Beljena površina boja B1, a nebeljena površina boja B3

Svakodnevna upotreba kafe, gaziranih napitaka, čajeva, pušenje i slično, u veoma kratkom vremenskom roku može vratiti boju koju su zubi imali pre beljenja, slika 3.

Merenjem tvrdoće gleđi aparatom NDT HL-400DL na eksperimentalnom delu zuba ustanovljeno je da je srednja



Slika 3. Posle držalja zuba u obojene napitke vraćena je boja koju su zubi imali pre beljenja

vrednost tvrdoće iznosila 341. jedinicu po Knoopovoj skali, minimalna vrednost je izmerena kod jednog zuba i ona je iznosila 339 jedinica, a maksimalna vrednost je izmerena kod dva zuba i iznosila je 344 jedinice. Posle četiri seanse beljenja izmerena srednja vrednost tvrdoće gleđi je bila 299 jedinica. Izmerene razlike u tvrdoći gleđi pre beljenja i nakon beljenja su pokazale da nema statističke značajnosti, tabela 1.

Tabela 1.

Deskriptivni parametri promena tvrdoće gleđi kod eksperimentalne grupe zuba pre beljenja i posle četiri seanse beljenja					
Tvrdoća gleđi	n	X ± SD	Md	95% CI	Min-Max
Pre beljenja	20	341 ± 11	344	340-342	339-344
Posle 4 seanse beljenja	20	299 ± 12	303	298-301	296-305

p>0,005

Merenjem tvrdoće gleđi između eksperimentalne i kontrolne strane zuba ustanovljeno je da nema statističke značajnosti, tabela 2.

Tabela 2.

Vreme ispiti vanja tvrdoće	Pre beljenja		Posle dve seanse beljenja		Posle četiri seanse beljenja		Posle remineralizacije gleđi	
	Eksp. grup.	Kontr. grup.	Eksp. grup.	Kontr. grup.	Eksp. grup.	Kontr. grup.	Eksp. grup.	Kontr. grup.
Vrednosti merenja tvrdoće gleđi	341	341	332	341	299	341	337	341

p>0,005

Na slikama 4 i 5 prikazani su dobijeni rezultati pri uvećanju od 500x. Primećujemo da postoji razlika u mikrostrukтури, nakon tretiranja površina gleđi uočavamo promene, koje se manifestuju linearnim mikrodefektima.

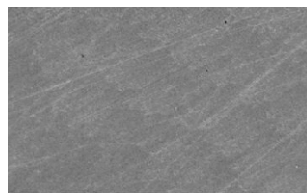


Slika 4. Struktura površine gleđi pre beljenja

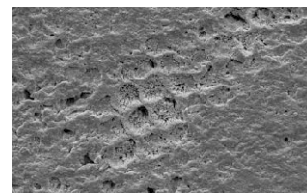


Slika 5. Struktura površine gleđi posle beljenja

Novodobijene površine su posmatrane pod uvećanjem od 2000x. Sve površine koje su bile izlagane sredstvu za beljenje su pokazali strukturalne promene u smislu povećanja veličine otvora u predelu spojeva gleđnih prizmi, slika 6 i 7.



Slika 6. Struktura gleđi pre beljenja



Slika 7. Struktura gleđi posle beljenja

DISKUSIJA

U ovoj studiji, nakon procesa izbeljivanja eksperimentalnog dela zuba 16% karbamid-peroksidom došlo je do izbeljivanja za dve nijanse po Vivadentovom ključu za boje, međutim posle potapanja tih zuba u obojene napitke, kod 19 od 20 zuba vraćena je startna boja, a jedan zub je za nijansu bio tamniji od startne boje. Posle sve četiri seanse beljenja, površina gleđije je pokazala smanjenje tvrdoće po Knoop-ovoj skali sa 341 na 299 jedinica. Uočeno je i povećanje hrapavosti površine gleđi. Promene na površini gleđi produkovane oksidacionim procesima izbeljivanja, koje se ogledaju u gubitku sadržaja mineralnih i organskih materija i smanjenoj tvrdoći gleđi nemaju statističku značajnost. Prethodne studije su pokazale promene u strukturi gleđne komponente i morfologije², kao i smanjenoj tvrdoći^{3,4,6,7,12} posle izbeljivanja sa 30% karbamid peroksidom. Mikroskopska evaluacija otkriva promene na površini gleđi posle svih procedura izbeljivanja. Izbeljene površine gleđi su pokazale pojavu površinskih kopova, linijskih erozija i povećanje hrapavosti. Ovi rezultati se poklapaju sa prethodnim ispitivanjima^{6,9,11,12}.

Prethodne studije su pokazale da 30% karbamid-peroksid izaziva promene na površini gleđi i smanjenje kalcijum-fosfata^{13,14}, 30% karbamid peroksid je jako oksidaciono sredstvo, koje se preporučuje za profesionalnu upotrebu samo u ordinaciji.

Koncentracija karbamid peroksida od 16% je označena kao najznačajnija i najčešće korišćena za izbeljivanje. Ovi proizvodi su samo za profesionalnu upotrebu. Manje površinske promene gleđi zabeležene su posle dve seanse beljenja. Prema kliničkim iskustvima i istraživanjima, višednevno izlaganje karbamid peroksidu od 10% je bezbednija i efikasnija procedura za izbeljivanje zuba^{2,3,12}.

Kao rezultat terapije izbeljivanja, nastaje smanjenje tvrdoće gleđi po Knoop-ovoj skali. To je posledica gubitka minerala, međutim to može biti prirodno kontrolisano uticajem pljuvačke i remineralizacijom^{2,3,11,18,19,20}. Ovi rezultati se poklapaju sa našim istraživanjima In-vitro studije izgleda da daju više efekata nego In-vivo^{15,16}. Demineralizovani efekat na gleđi može da se vrati na početnu hrapavost površine poliranjem sa dijamantskim pastama. Međutim, procedura poliranja može dovesti do gubitka nekoliko mikrometara gleđi, smanjujući njenu debljinu, uklanjanjem površinskog sloja. Tako da se preporučuje obavezna remineralizacija gleđi, kao i fluorizacija^{13,14,16}, kako bi se izbegao gubitak i najmanjeg njenog sloja.

ZAKLJUČAK

Nakon beljenja zuba postoji razlika u odnosu na netretiranu površinu, odnosno beljena površina je svetlija za jednu do dve nijanse.

Nakon procedure izbeljivanje, dolazi do smanjenja tvrdoće gleđi i povećanje površinske hrapavosti. U poređenju sa nebeljenim uzorcima 16% karbamid-peroksid povećava hrapavost i menja površinsku morfologiju gleđi.

Beljenje zuba da ali uz remineralizaciju i uz apstinenciju ili značajnu redukciju prebojenih napitaka i duvana.

LITERATURA

1. Akal N, Over H, Olmez A, Bodur H. Effects of carbamide peroxide containing bleaching agents on the morphology and subsurface hardness of enamel. *J Clin Pediatr Dent* 2001;25:293-6.
2. Cavalli V, Giannini M, Carvalho RM. Effect of carbamide peroxide bleaching agents on tensile strength of human enamel. *Dent Mater* 2004;8:733-9.
3. Cimilli H, Pameijer CH. Effect of carbamide peroxide bleaching agents on the physical properties and chemical composition of enamel. *Am J Dent* 2001;14:63-6.
4. Clark DM, Hintz J. Case report: in-office tooth whitening procedure with 35% carbamide peroxide evaluated by the Minolta CR-321 Chroma Meter. *J Esthet Dent* 1998;10:37-42.
5. Hegedüs C, Bistey T, Flóra-Nagy E, Keszthelyi G, Jenei A. An atomic force microscopy study on the effect of bleaching agents on enamel surface. *J Dent* 1999;27:509-15.
6. Justino LM, Tames DR, Demarco FF. *In situ* and *in vitro* effects of bleaching with carbamide peroxide on human enamel. *Oper Dent* 2004;29:219-25.
7. Mokhlis GR, Matis BA, Cochran MA, Eckert GJ. A clinical evaluation of carbamide peroxide and hydrogen peroxide whitening agents during daytime use. *J Am Dent Assoc* 2000;131:1269-77.
8. Price RBT, Sedarous M, Hiltz GS. The pH of tooth-whitening products. *J Can Dent Assoc* 2000;66:421-6.
9. Lewinsein I, Fuhner N, Churaru N, Cardash H. Effect of different peroxide bleaching regimens and subsequent fluoridation on the hardness of human enamel and dentin. *J Prosth Dent* 2004; 337:342-92.
10. Ulukapi H. Effect of different bleaching techniques on enamel surface microhardness. *Quint inter Berlin Germany* 2007; 201;205-38.
11. Oltu Ü, Gürkan S. Effects of three concentrations of carbamide peroxide on the structure of enamel. *J Or Rehabil.* 2000; 332;340-27.
12. Pinto CF, Oliveira R, Cavalli V, Giannini M. Peroxide bleaching agent effects on enamel surface microhardness, roughness and morphology. *Braz. oral res.* 2004;18;36-4.
13. Rotstein I, Dankner E, Goldman A, Heling I, Stabholz A, Zalkind M. Histochemical analysis of dental hard tissues following bleaching. *J Endod* 1996;22:23-6.
14. Lee CQ, Cobb CM, Zargartalebi F, Hu N. Effect of bleaching on microhardness, morphology, and color of enamel. *Gen Dent* 1995;43:158-62.
15. Seghi RR, Denry I. Effects of external bleaching on indentation and abrasion characteristics of human enamel *in vitro*. *J Dent Res* 1992;71:1340-4
16. Argenta RM, Tabchoury CP, Cury JA. A modified pH-cycling model to evaluate fluoride effect on enamel demineralization. *Pesqui Odontol Bras* 2003;17:241-6.
17. Flaitz CM, Hicks MJ. Effects of carbamide peroxide whitening agents on enamel surfaces and caries-like lesion formation: an SEM and polarized light microscopic *in vitro* study. *ASDC J Dent Child* 1996;63:249-56.
18. Haywood VB, Robinson RG. Vital tooth bleaching with nightguard vital bleaching. *Curr Opin Cosmet Dent* 1997;4:45-52.
19. Perdigão J, Francci C, Swift EJ Jr, Ambrose WW, Lopes M. Ultra-morphological study of the interaction of dental adhesives with carbamide peroxide-bleached enamel. *Am J Dent* 1998;11:291-301.
20. Lee CQ, Cobb CM, Zargartalebi F, Hu N. Effect of bleaching on microhardness, morphology, and color of enamel. *Gen Dent* 1995;43:158-62.

ZNAČAJ SUDSKOMEDICINSKE EKSPERTIZE U ISTRAŽIVANJU KRŠENJA LJUDSKIH PRAVA

AUTOR

Matejić S.

Institut za sudsku medicinu, Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija
Komisija za nestala lica Vlade Republike Srbije

KORESPONDENT

Suzana Matejić

Medicinski fakultet Kosovska Mitrovica
matejics@gmail.com

SAŽETAK

Uvod: Ekshumacija, obdukcija i identifikacija žrtava rata na području Kosova i Metohije predstavlja za državu Srbiju značajan humanitarni, socijalni i stručno medicinski problem. **Cilj:** Proces ekshumacija, obdukcija i identifikacija na Kosovu i Metohiji je u toku. **Materijal i metod:** U uzorak su uključeni nestali Srbi i ostali nealbanci koji su ekshumirani, obdukovani i identifikovani u prvih pet godina nakon oružanog sukoba (2000-2005 godine) na Kosovu i Metohiji. **Rezultati:** U ispitivanom periodu u nekoliko masovnih grobnica i većem broju pojedinačnih grobnih mesta 280 tela su ekshumirana i obdukovana, 111 je identifikovano. **Zaključak:** Kvalitetno obavljena sudskomedicinska ekspertiza je pretpostavka svakoj uspešnoj identifikaciji ali i kriminalističkoj obradi slučaja iz kategorije ratnog zločina, što svemu zajedno daje osobit značaj. Naša istraživanja objavljena i iznesena u radu na identifikovanim leševima kroz opšte podatke, identifikaciju povreda, određivanja uzroka i načina smrti, kao i njenog porekla, uz dokumentovanje svih dostupnih okolnosti koje su dovele do smrti, predstavljaju naučno i istorijsko svedočanstvo o tragičnim sudbinama nestalih i nastradalih.

Ključne reči: forenzička istraživanja, kršenje ljudskih prava, Kosovo i Metohija.

ENGLISH

THE IMPORTANCE OF FORENSIC EXPERTISE IN INVESTIGATION OF HUMAN RIGHTS VIOLATIONS

Matejić S.

Institute of Forensic Medicine, Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia
Commission of Missing Persons, Government of Republic of Serbia

SUMMARY

Introduction: Medico-legal expertise and identification of victims during the war and post war conflicts mean for The Republic of Serbia the most important humanitarian, scientific and ethical problem. **Aim:** Forensic investigations on territory of Kosovo and Metohija are currently going on. **Material and methods:** In this paper we observe all cases of Serbs and other nonalbanians who were exhumed and identified during first five years after armed conflict (2000-2005.), in few mass graves and in many single grave sites. Results. In the mentioned period of time, 280 dead bodies were exhumed and forensic team did autopsies, 111 dead bodies were identified. **Conclusion:** Well done forensic expertise is a prerequisite to the successful identification, but also the criminal processing of cases in the category of war crimes, which all together give a distinctive character. The research, published and presented in this paper at the identified human corpses, through the general data, identified violations, determining the cause and manner of death, as well as its origin, with all the available documentation of circumstances that led to the death is also the scientific and historical evidence of the tragic fate of the missing persons and victims.

Key words: forensic investigation, violations of the human rights, Kosovo and Metohija.

UVOD

Ratovi i nesreće su večiti pratioci čoveka i sa razvojem civilizacije, strahote ratnih razaranja progresivno rastu. Traju ograničeno vreme, a nakon toga prebrojavaju se žrtve i počinje potraga za njihovim telima, najčešće pokojnicima na nepoznatim lokacijama sa nepoznatim identite-tom, bilo

da se radi o pojedinačnim grobnim mestima ili masovnim grobnicama. Tada na scenu stupaju stručni sudskomedicinski timovi, sastavljeni od eksperata različitih struka (lekar, antropolozi, forenzički arheolozi, pripadnici kriminalističko tehničke policije) podržani velikim brojem međunarodnih organizacija, međuvladinih ili nevladinih, a sve sa ciljem da se nastradale osobe identifikuju i predaju porodici da bi ih dostojno sahranili (1). Pored identifikacije,

poseban značaj se pridaje utvrđivanju uzroka smrti, načinu nanošenja povreda, identifikaciji povrednog oružja i oruđa, što je u funkciji utvrđivanja zločina, posebno ratnog zločina (2).

Napori da se obezbede ubedljivi dokazi o stradanjima osoba, koje su žrtve kršenja ljudskih prava, zahtevaju adekvatnu i pouzdanu dokumentaciju. Aktualna su događanja na Kosovu i Metohiji gde se 15 godina nakon sukoba još oko 1700 osoba vode kao nestala lica. Ovo uključuje ljude iz svih etničkih zajednica, među njima i kosovske Srbe, koji su posle završetka rata postali žrtve osвете. Na području Kosova i Metohije u proteklih petnaest godina, obavljena je ekshumacija nekoliko masovnih i brojnih pojedinačnih grobnica, nestalih i kidnapovanih Srba i drugih nealbanaca na Kosovu i Metohiji od 1998. godine i nakon dolaska mirovnih snaga.

Evidentan primer duplih standarda u tumačenju i prihvatanju rezultata ovih ekspertiza, korišćenjem standardnih i međunarodno prihvaćenih protokola, može se videti na osnovu ovih događanja na Kosovu i Metohiji, otkrićem velikog broja žrtava na masovnim grobnim mestima i pojedinačnim lokacijama, bez šireg odjeka u međunarodnoj javnosti. Sudskomedicinski ekspertizni rad mora da bude zasnovan na znanju, poštenju, etici, nezavisnosti od društvenog sistema i od lokalne i globalne politike (3). U terminologiji sudske medicine nema mesta političkom rečniku i kvalifikaciji dela. Izveštaji sudskomedicinskog ekspertiznog rada, zasnovani na medicinskim činjenicama, dokumentovani shemama, video i foto snimcima, rezultatima laboratorijskih dodatnih istraživanja su jedina istina se poštuje i ceni u svim slučajevima kada je ekspertiza naređena od strane merodavnih i ovlašćenih sudskih organa (4,5).

CILJ

Cilj istraživanja je da predstavi kompleksnost procesa sudskomedicinske ekspertize u izuzetno složenim uslovima ekshumacije masovnih grobnica i pojedinačnih grobnih mesta na prostoru Kosova i Metohije, koja nameću veliki broj pitanja i zadataka (6). U publikovanim radovima akcentat je na značaju procesu identifikacije (7), a ovaj rad se bavi aspektima:

- utvrđivanja i objektivnog tumačenja sudskomedicinskih rezultata koji se zasnivaju na ekspertizi leševa sa posebnim osvrtom na identifikaciju povreda koje se nalaze na telu, skeletu ili ostacima leševa (opis, regionalizaciju, način nanošenja, znaci mučenja);
- njihovu pravilnu interpretaciju i značaj koji obuhvata više moralnih, krivično-pravnih i humanitarnih aspekata.

MATERIJAL I METOD

Proces ekshumacija, obdukcija i identifikacija na Kosovu i Metohiji i danas, nakon 15 godina od sukoba, iako smanjenim intenzitetom, još uvek traje. U ovom radu se prezentuje traumatološki nalaz na leševima koji su ekshumirani, obdukovani i identifikovani u prvih 5 godina nakon sukoba na teritoriji Kosova i Metohije (2000-2005. godine). U ovom periodu 280 tela su ekshumirana i obdukovana, 111 identifikovano, a 72 tela predata porodicama.

Dobijeni rezultati su proizvod analize obdukcionih zapisnika mešovitog međunarodnog ekspertskog forenzičkog tima. Traumatološki nalaz podrazumeva konstatovanje povreda i utvrđivanje njihovog porekla. Ove povrede su detaljno prikazane u okviru analize uzroka smrti, uz posebno naglašavanje njihovih sudskomedicinskih karakteristika, vrlo značajnih u krivično pravnom smislu. Za analizu nije vršen ciljani izbor slučajeva, već su analizirani slučajevi po hronološkoj sudskomedicinskoj obradi i registraciji od početka ekshumacija.

U radu su našle primenu metode deskriptivne statistike: mere centralne tendencije: aritmetička sredina (\bar{x}), mere varijabiliteta: interval varijacije (max-min) i standardna devijacija (SD), relativni brojevi. Od metoda analitičke statistike u radu su korišćene: metode identifikacije empirijskih raspodela, metode za procenu značajnosti razlike i to: Hi-kvadrat test, Mc Nemar-ov test, Student-ov t test. Svi redom navedeni parametri su statistički obrađeni i tabelarno prikazani.

REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Tab 1. Pol identifikovanih leševa

Pol	Broj	%
Muški	93	83,78
Ženski	18	16,21
Ukupno	111	100

Muškarci su statistički visoko značajno zastupljeni u odnosu na žene, $\chi^2 = 49,337$; $p < 0,01$.

Tab 2. Zastupljenost civila u ukupnom uzorku

Populacija	Broj	%
Civili	105	94,59
Vojnici	6	5,40
Ukupno	111	100

Civili su statistički visoko značajno zastupljeni u odnosu na vojnike, $\chi^2 = 86,530$; $p < 0,01$.

Tab 3. Nacionalna struktura identifikovanih leševa

Nacionalnost	Broj	%
Srbi i Crnogorci	95	85,58
Romi	6	5,40
Romi ili Albanci (ne može se na osnovu imena utvrditi)	6	5,40
Muslimani	4	3,60
Ukupno	111	100

Srbi i Crnogorci su visoko statistički značajno zastupljeni, $\chi^2 = 54,815$; $p < 0,01$, u odnosu na Rome, Rome ili Albance, Muslimane.

Tab 4. Životno doba identifikovanih leševa

Životno doba	Broj	%
Neodređeno	10	9
< 19 godina	2	1,8
19 - 27 godina	11	9,90
28 - 55 godina	39	35,13
> 55 godina	49	44,14
Ukupno	111	100

Muškarci u životnom dobu iznad 55 godina su najvulnerabilnija grupa u našem uzorku i zastupljeni su sa 49 slučajeva (44,14%) kao i osobe u životnom dobu od 28 do 55 godina (35,13%).

Tab 5. Povrede na identifikovanim leševima

Povrede	Broj	%
Neustanovljene	17	15,3
Tupina	11	9,9
Oštrica	7	6,3
Projektil	67	60,36
Bombe	1	0,9
Kombinovane mehaničke povrede	7	6,3
Asfiktivne	2	1,8
Nema	2	1,8
Ukupno	111	100

Povrede nanese vatrenim oružjem dominiraju u ispitivanom uzorku, $\chi^2 = 13,362$, $p < 0,01$, u odnosu na sve ostale opisane povrede.

Tab 6. Uzrok smrti identifikovanih leševa

Uzrok smrti	Broj	%
Neutvrđen	16	14,41
CNS	47	42,34
KVS	12	10,81
RS	2	1,80
CNS+KVS	2	1,80
CNS+RS	3	2,70
KVS+RS	29	26,12
Razorenje tela		
Ukupno	111	100

Oštećenja CNS su najviše zastupljena kao uzrok smrti i statistički su visoko značajnija od ostalih uzoraka istraživanja ($\chi^2 = 15,599$; $p < 0,01$).

Tab 7. Poreklo smrti identifikovanih leševa

Poreklo smrti	Broj	%
Ubilačka	93	83,78
Samoubilačka		
Zadesna	1	0,9
Prirodna	2	1,8
Neutvrđeno	16	14,41
Ukupno	111	100

Prisutna je visoka statistička značajnost utvrđenog u odnosu na neutvrđeno poreklo smrti identifikovanih leševa, $\chi^2 = 54,815$; $p < 0,01$. U našem istraživanju ubilačka smrt dominira, $\chi^2 = 84,375$; $p < 0,01$ sa visokom statističkom značajnošću.

Tab 8. Zastupljenost povreda po regionima tela

Region tela	Broj	%
Neutvrđeno	22	19,81
Glava i vrat	47	42,34
Grudni koš	33	29,72
Trbuh i karlica	2	1,8
Kičma i ekstremiteti	2	1,8
Celo telo	5	4,5
Ukupno	111	100

Procentualno izolovane povrede glave i vrata su statistički visoko značajno zastupljene ($\chi^2 = 25,768$; $p < 0,01$) u odnosu na povrede karlice, trbuha i ekstremiteta.

Tab 9. Lokalizacija povreda

Lokalizacija povreda	Glava i vrat	Grudni koš	Neustanovljeno	Ukupno	%
Lice	5			5	4,5
Slepoočni predeo	5			5	4,5
Temeni predeo	4			4	3,6
Zaušni predeo	5			5	4,5
Potiljačni predeo	11			11	9,9
Spređa		13		13	11,7
Pozadi		4		4	3,6
Ukupno	30	17	64	64	57,65
%	27,02	15,31	57,65	111	100

Istraživanjem je konstatovano da nema statističke značajnosti određenih lokalizacija povreda u odnosu na neustanovljene, $\chi^2 = 2,306$; $p > 0,01$.

Tab 10. Tragovi koji ukazuju na zločin

Redni broj	Godina i mesto ekshumacije	KC broj	Pol	Životno doba	Stanje leša	Povrede	Region tela	Uzrok smrti	Primedbe
1	Dragodan, 2001	KC 7	m	52	Truležno izmenjen	Tupina	Grudni koš	Unutrašnje iskrvavljenje	Pantalone spuštene oko nožnih gležnjeva, najverovatnije ukazuju na poziciju u momentu smrti
2	Dragodan, 2002	KC 8	m	23	Truležno izmenjen	Oštrica	Grudni koš i vrat	Unutrašnje iskrvavljenje	Ruke vezane na ledima
3	Dragodan, 2002	KC 14	m	49	Truležno izmenjen	Nepoznate	Nedostaje glava	Nepoznat	
4	Dragodan, 2002	KC 20	ž	41	Truležno izmenjen	Asfiktične	Vrat	Zadavljenje	
5	Dragodan, 2002	KC 29	m	38	Skeletisan	Tupina	Nedostaje glava a prisutne kosti višestruko prelomljene	Nepoznat	
6	Suva Reka, 2002	KC 31	m	70	Delovi leša	Projektil i tupina	Glava i telo	Razorenje mozga	Ulazna rana u predelu lica sa odlikama apsolutne blizine (prison usta cevi)
7	Kaćanik, 2002	KC 43	m	52	Delovi leša	Nepoznate	Glava i prvih pet vratnih pršljenova nedostaje	Nepoznat	Najverovatnije zaživotno ili posmrtno odsecanje glave
8	Mustimansko groblje Đakovica, 2002	KC 53	m	73	Skeletisan	Projektil	Grudni koš	Unutrašnje iskrvavljenje	Kosti podlaktice u gvozdenim omčama, vezane lancem - lisice
9	Pravoslavno groblje Prizren, 2003	KC 74	m	67	Skeletisan	Nepoznate	Crtasti prelom desne strane nosne kosti	Nepoznat	Prema izveštaju nemačkog lekara koji je leš pregledao 22.7 2002. godine uzrok smrti je utopljenje u kadi napunjenoj vodom
10	Suva Reka (Dulje), 2003	KC 128	m	75	Skeletisan	Projektil	Glava (kosti lobanje višestruko prelomljene)	Razorenje mozga	Pored leša su pronađene metalne lisice
11	Dragodan, 2003	KC 129	m	67	Truležno izmenjen	Oštrica i šiljak i tupina	Grudni koš	Unutrašnje iskrvavljenje	Leš je pronađen sa vezanim rukama i nogama a preko usta se nalazio povež
12	Peć, 2003	KC 132	m	75	Delovi kostiju	Projektil	Glava	Razorenje mozga	Dostavljena je samo lobanja, koja je pronađena u kanalu sa vodom u selu Kodralija
13	Dragodan, 2003	KC 135	m	72	Truležno izmenjen	Asfiktične	Vrat	Ugušenje	Prilikom prve obdukcije oko vrata se nalazila uvijena žica sa plastičnim izolirrom-žica za struju

Na određenom broju leševa smo konstatovali tragove koji ukazuju na svirepost i mučenje žrtava pre samog čina ubistva, ali se ne isključuje mogućnost da su određene povrede nanošene i posmrtno (odsecanje glave I sl.).

DISKUSIJA

Rezolucijom 1244 Saveta bezbednosti okončano je bombardovanje i određeno međunarodno bezbedonosno prisustvo, sa dolaskom međunarodnih vojnih snaga (KFOR), i međunarodnih policijskih snaga (UNMIK) na Kosovo i Metohiju, 10. juna 1999. godine. U tom periodu u kome je došlo do brojnih previranja, usled napuštanja srpske vojske i policije sa teritorije Kosova i Metohije, sa masovnim iseljavanjem srpskog naroda i drugih nealbanskih nacionalnosti, desila su se brojna kidnapovanja pripadnika srpske i drugih nealbanskih nacionalnosti, čija sudbina do danas nije rasvetljena.

Desila su se brojna ubistva, o čemu svedoče ekshumacije grobnica i pojedinačnih grobnih mesta na celoj terito-

riji Kosova i Metohije. Zastupljenost lokacija pa celoj teritoriji Kosova i Metohije govori o masovnim i organizovanim stradanjima pripadnika srpskog naroda i ostalih nealbana koji su bili izloženi sistematskom uništavanju. Naša istraživanja su zasada delom objavljena, na limitiranim geografskim područjima Kosova i Metohije i odnose se na određeni vremenski interval kada je najviše ekshumacija i obavljeno a poznato je se da otkriveni broj ekshumiranih tela predstavlja manji broj žrtava nastradalih na teritoriji Kosova i Metohije (8).

Broj smrtno stradalih civila u analiziranom uzorku, ukazuje da se bez obzira na odredbe Humanitarnog prava i Ženevske konvencije civilni ubijaju suprotno pomenutim odredbama. Pokretanje odgovornosti za smrt civila u sadašnjim uslovima rata leži na državnim organima pravosuđa i tužilaštva i Haškom tribunalu. Rezultati sudskomedijske ekspertize ubijenih civila su osnova za pokretanje istrage radi utvrđivanja i kažnjavanja ljudi koji su krivi za ubijanje civila. Nedostatak dokumentacije u znatnoj meri otežava pokretanje postupka i utvrđivanje odgovornosti osumnjičenih lica jer zahteva ekshumaciju i sudskomedijsku ekspertizu sahranjenih osoba iz masovnih grobnica i sa pojedinačnih lokacija, a što se iz naših iskustava može konstatovati da može trajati godinama, pa i decenijama. Dominira broj identifikovanih Srba i Crnogoraca, sa visokom statističkom značajnošću, $\chi^2=54,815$; $p<0,01$, (Tab. 3), ali su identifikovani i Romi, Albanci i ostali. Na osnovu strukture analiziranih žrtava pod kriterijumom uzrasta zaključuje se da je najveći broj smrtno stradalih muškaraca iznad 55 godina, koji su nakon migracije srpskog stanovništva van Kosova i Metohije ostao samo da čuva svoje domove. Žene su zastupljene sa manjim procentom i to uglavnom starije žene koje su sa svojim muževima ostale da čuvaju svoje domove. Istovremeno jedan broj starijih ljudi i da hoće nije bio u stanju da se kreće zbog godina života i bolesti, pa su prinuđeni da ostaju u svojim domovima. To su dva osnovna razloga zašto su stariji ljudi bili žrtve nasilja. Za očekivati je da su povrede vatrenim oružjem dominantne prilikom ratnih dejstava. Međutim istraživanja pokazuju da se broj ubijenih vatrenim oružjem smanjuje sa godinama od oko 75% u Američkom građanskom Ratu do na oko 19% u Zalivskim ratovima. Nasuprot tome, povrede bombama, minama i drugim eksplozivnim sredstvima su u porastu. U Korejskom ratu 64% žrtava su ubijene bombama ili eksplozivima, u Zalivskom ratu 81%, dok je svega 18% žrtava ubijeno vatrenim oružjem. Naša istraživanja dokazuju suprotno, pa

nam i ovo govori, s obzirom da su nastradali civili, da nisu učestvovali u ratnim dejstvima.

Procentualno broj asfiktivnih povreda je izuzetno mali za bilo koju vrstu diskusije ali ne može se prevideti činjenica da postoje slučajevi u kojima lekari forenzičari nisu mogli da utvrde postojanje i vrstu povreda, zbog nedostatka delova ljudskog tela ili kada su mrtva tela bila u stanju podmaklih truležnih promena i raspadanja što ukazuje na visok nivo stručne osposobljenosti lekara forenzičara koji su vršili sudskomedicinsku ekspertizu.

Kombinovane povrede koje su registrovane na mrtvim telima u 7 slučajeva (6,60%), mogu se tumačiti na više načina, ali su dva objašnjenja najprihvatljivija. Ovaj podatak dozvoljava da se na osnovu strukture analiziranih žrtava pod kriterijumom povreda zaključi da je određeni procenat analiziranih slučajeva zadobio kombinovane povrede sa dva ili više oruđa, najmanje od jednog lica, a najčešće od dva i više lica. Ovo je veoma važno u objašnjenju mehanizma povređivanja, uzroka i porekla smrti kod ovih slučajeva. Prvo je verovatno izražena želja napadača da nanošenjem većeg broja povreda na telu žrtve izazove strah osoba jedne nacionalnosti iz okruženja žrtve za njihovu sigurnost, što dovodi do napuštanja tih oblasti. Drugo je želja za osvetom ili strah od osvete zbog opterećenja događajima iz prošlosti.

Na prostoru bivše Jugoslavije bila je izražena tendencija da se osobe druge nacionalnosti proteraju iz mešovito nacionalnih sredina, koje su bile pod vlašću brojnije nacije. Pri tom se nisu birala sredstva i način da do ispunjenja tih ciljeva dođe. Odvođenje i ubijanje viđenijih osoba iz gradova i naseljenih mesta, uticao je da se iz tih sredina proces iseljavanja stanovništva ubrza. Krajem decembra prve godine rata u reonu Perušića su pronađeni posmrtni ostaci 24-voro odvedenih građana Gospića i okoline. Na telima ubijenih ljudi registrovane su kombinovane povrede nanete projektilima, tupinom, oštricom i šiljkom zamahnutog mehaničkog oruđa, a tela su nakon smrti bila zapaljena i većim delom su nedostajala i nalazila se u stanju ugljenisanosti. Saznanje da su odvedeni ljudi ubijeni, i način na koji je to urađeno, uticalo je da se proces iseljavanja Srba ubrza. (8). Iako je registrovan relativno mali broj izolovanih povreda nanetih dejstvom tupine ili oštrice zamahnutog mehaničkog oruđa one skoro po pravilu ukazuju da su izazvane uz kršenje odredbi Ženevske konvencije i međunarodnog humanitarnog prava.

U slučajevima kada su sudskomedicinskoj ekspertizi podvrgnuti delovi ljudskog tela, veoma je teško odrediti neposredni uzrok smrti a pogotovu ako su ostaci u stanju odmakle truleži i raspadanja. Oštećenja CNS su najviše zastupljena kao uzrok smrti i ovo ukazuje na nameru napadača da povredi i ošteti najosetljiviji deo ljudskog tela kao što je glava, a samim tim se smanjuje mogućnost preživljavanja povređenih. U osnovnom uzorku istraživanja procentualno broj slučajeva umiranja usled oštećenja KVS, 12 slučajeva (10,81%) je manji od oštećenja CNS. Ali i ovo ukazuje na nameru napadača da se povredi ili uništi važan deo tela kao što su srce i krvni sudovi. Ovaj osetljivi deo tela kako nije zaštićen, ciljano se gađa jer dovodi do značajnog broja smrtnih slučajeva nakon nanošenja povreda u ovaj deo tela. Visoko je statistički značajna razlika u zastupljenosti oštećenja CNS kao uzroka smrti u odnosu na oštećenja KVS kao uzrok smrti $\chi^2 = 15,599$; $p < 0,01$; kao i u odnosu na oštećenja RS i CNS+RS, $\chi^2 = 29,630$; $p < 0,01$.

Osnovni uzrok istraživanja bio je sačinjen od slučajeva čija je smrt ubilačkog porekla koji su statistički značajno više zastupljeni u odnosu na ostale ispitivane kategorije porekla smrti, $\chi^2 = 84,375$; $p < 0,01$, (Tab.7). Podaci iz analize ukazuju na smrtonosnu agresivnost albanske populacije sa Kosova i Metohije koja je i u mirnodopskim uslovima bila poznata po velikom broju ubistava što se objašnjava sastavom stanovništva, običajima, nivoom obrazovanja i kulture, još uvek prisutnom krvnom osvetom što je detaljno opisano u radovima stručnjaka sa ovih prostora (9). Nakon povlačenja srpske policije i vojske sa Kosova sve negativne tendencije su eskalirale u svom najgorem obliku. Posebno je potrebno ukazati na činjenicu da je relativno mali (sa visokom statističkom značajnošću) u odnosu na ubilačko i samoubilačko poreklo smrti, procenat nedefinisanih slučajeva pod kriterijumom porekla smrti, $\chi^2 = 54,815$, $p < 0,01$) (Tab. 9). Ovaj podatak govori u prilog tome da je kvalitet sudskomedicinske ekspertize u odnosu na stanje leševa pokazala visok nivo pouzdanosti.

Region glave i vrata je izložen ciljanom povređivanju od strane napadača, jer je poznato da nakon oštećenja i razorenja za život važnih moždanih centara procentualno veliki broj osoba umire. Procentualno učešće izolovanih povreda grudnog koša u analiziranom uzorku se statistički visoko značajno razlikuje od procentualnog učešća preostalih regiona tela osim glave i vrata, u odnosu na koji nije registrovana statistička značajnost, $\chi^2 = 2,450$; $p < 0,01$). Ovo ukazuje da je ovaj region tela izložen ciljanom povređivanju od strane napadača, s obzirom na njegovu veličinu u odnosu na celo telo i da su povrede ovog dela tela visoko smrtonosne, zbog važnih organa koji se nalaze u grudnoj duplji. Zbog uništavanja, premeštanja, ostavljanja leševa na otvorenom, sudskomedicinskoj ekspertizi su podvrgnuti većim delom samo delovi tela (43,57%), pa lekari forenzičari nisu mogli sa potpunom sigurnošću da utvrde koji deo tela je povređen. Uništavanjem leševa pokušavaju da se sakriju povrede koje bi ukazivale na mučenje žrtve i agresivnost napadača u odnosu na žrtvu. U zavisnosti od vremena protoklog od smrti ekspertizi su bili podvrgnuti leševi u stanju odmakle truleži i raspadanja, skeletisani leševi i delovi leševa. U takvim slučajevima je sudskomedicinski ekspertizni rad bio izuzetno usporan i otežan, pa se očekivalo da će i u većoj meroj uticati i na tumačenje povreda. Međutim, dijagnostikom povreda i njihovim istraživanjem po godinama ekshumacije ne postoji statistički visoka značajnost neutvrđenih u odnosu na utvrđene povrede ($\chi^2 = 2,335$; $p > 0,05$).

Lokalizacija povreda je opisana u okviru regiona tela jer smo prilikom našeg istraživanja uočili da su neke povrede učestalije od ostalih i da ukazuju na međusobni odnos žrtve i počinioca tj. na položaj žrtve u momentu usmrćivanja a samim tim na namere napadača. Obzirom da u našem materijalu dominiraju ubistva iz vatrenog oružja, ovom analizom smo konstatovali da je uglavnom pucano u potiljak, iza uha ili u usta, mada ima i slučajeva pucanja u predelu slepoočnice. Lokalizacija povreda govori o tome da je nakon samog čina ubistva dolazilo i do «overavanja» žrtava da bi počinitelj bio siguran u smrtni ishod. Na žrtve je pucano sprema u grudni koš i sa leđa bez visoke statističke značajnosti ($\chi^2 = 3,778$; $p < 0,05$), zastupljene su i jedne i druge povrede. To govori o hladnokrvnosti i svireposti počinitelja u činu ubistva.

Tragovi mučenja i svireposti na identifikovanim žrtvama u našem istraživanju su konstatovani na 13 žrtava (11,71%) posmatrano u ukupnom broju identifikovanih

leševa, (Tab.10). Uzimajući u obzir vreme proteklo od smrti, stanje i poreklo leševa i znakove uništavanja leševa, na ispitivanim leševima nije bilo moguće izvođenje većeg broja validnih zaključaka a što ne isključuje mogućnost da je ovih povreda bilo mnogo više (10). Starije osobe su uglavnom ubijane u svojim kućama i stanovima, dok su mlađe osobe prethodno kidnapovane pa ubijane posle mučenja, prema izjavama svedoka. U ispitivanom uzorku su konstatovane povrede koje govore o žrtvama na kojima su vidljivi tragovi mučenja, prelomi kostiju, što ukazuje da su tučeni i tupim i metalnim predmetima bez obzira na pol i godine. Mnogim posmrtnim ostacima žrtava nedostaju delovi tela, tako da je nekoliko leševa preuzeto bez glave (lobanje). Prelomi kostiju ili nedostatak nekog drugog dela tela su uobičajeni na obrađenom uzorku, dok je bilo slučajeva pronalaza samo glava ubijenih. Naši nalazi ukazuju na izuzetnu svirepost i brutalan način ubijanja civilnog stanovništva (11).

ZAKLJUČAK

Kvalitetno obavljena sudskomedicinska ekspertiza je pretpostavka svakoj uspešnoj identifikaciji ali i kriminalističkoj obradi slučajeva iz kategorije ratnog zločina, što svemu zajedno daje osobit značaj. Naša istraživanja objavljena i iznesena u radu na identifikovanim leševima kroz opšte podatke, identifikaciju povreda, određivanja uzroka i načina smrti, kao i njenog porekla, uz dokumentovanje

svih dostupnih okolnosti koje su dovele do smrti, predstavljaju naučno i istorijsko svedočanstvo o tragičnim sudbinama nestalih i nastradalih (12).

Ratni sukobi na prostorima bivše Jugoslavije učinili su da forenzičke istrage postanu nezaobilazne u razjašnjavanju kršenja ljudskih prava. Pored složenosti same procedure i objektivnih limita, istina teško i sporo izbija na videlo i usled činjenice da je potraga za njom često pod pritiskom različitih interesa i podložna političkoj manipulaciji.

Ako je lekar forenzičar taj koji može da natera "leš da progovori", bez krivotvorenja istine i bez "iznuđivanja priznanja", odgovornost koja leži na njemu u toku kriminalne istrage je velika. Tako npr. iz pravilnosti koje eksperti prepoznaju u nizu rana, iz relevantnih vremenskih parametara koje oni ustanove, iz utvrđivanja smera kretanja projektila, iz uzajamnog položaja učesnika, koji se odatle može izvesti, proisteći će veoma često kvalifikovanje zločina, kako sa predumišljajem ili bez njega, u stanju ili van nužne odbrane, sa namerom da se usmrti ili bez nje. Jedino će ta razlika moći da donese vremensku ili doživotnu kaznu ili čak osudu na smrt (13). A za narode koji žive na ovim prostorima, suočavanje sa istinom je ukazivanje na put ka pomirenju. Da se oružani sukobi i stradanje nevinih ljudskih žrtava, nikada više ne ponove.

ZAHVALNOST Posebnu zahvalnost u izradi ovog rada dugujem Prof. dr Slaviši Dobričaninu. Njegov lik i delo su utkani u forenzička istraživanja na prostoru Kosova i Metohije, posvećeni većitoj težnji ka pravdi i istini.

LITERATURA

1. Skinner M, Alempijević D, Djurić-Srećić M. Guidelines for International forensic bio-archaeology monitors of mass grave exhumations. *Forensic Sci Int.* 2003;134:81-92.
2. Definis-Gojanović M, Sutlovic D. Skeletal Remains from World War II Mass Grave: from Discovery to Identification. *Croat. Med. J.* 2007; 48(4): 520-527.
3. Matejić S, Otašević V. Ethics and deontology in forensic medicine. *Vojnosanit. Pregl* 2010; Vol. 67 (9): 774-776.
4. Dobričanin S, Matejić S, Milošević M, Jakšić V. Slučaj Račak-sudska medicina u službi politike. *Praxis medica* 2001; 28:71-6.
5. Dobričanin S, Matejić S, Milošević M, Jakšić V. Sudskomedicinska ekspertiza u slučaju Klečka. *Praxis medica*, 2001; 31: 11-4.
6. Matejić S, Dobričanin S, Milošević M, Jakšić V. Metode i problemi identifikacije žrtava u masovnim grobnicama na prostoru Kosova i Metohije. *Anali* 2006; 9:62-8.
7. Williams ED, Crews JD. From dust to dust: ethical and practical issues involved in the location, exhumation and identification of bodies from mass graves. *Croat. Med. J.* 2003;44:251-8.
8. Stanković Z. Sudskomedicinska ekspertiza dvadeset četvero ubijenih građana iz Gospića I okoline grada. *Vojnosanit. Pregl* 1993; 49: 143-170.
9. Dobričanin S, Gaši T, Mitić I. Rašović S., Dobričanin V. Ubistva vatrenim oružjem na Kosovu i Metohiji. *Peti kongres sudske medicine sa međunarodnim učešćem, Herceg Novi, 1997.*
10. Boles TC, Snow CC, Stover E. Forensic DNA testing on skeletal remains from mass graves, a pilot project in Guatemala. *J Forensic Sci.* 1995;40:349-55.
11. Stanković Z. Problemi sudskomedicinske obrade leševa u ratnim uslovima. *Disertacija. VMA. Beograd.* 1997.
12. Matejić S, Dobričanin S, Milošević M, Jakšić V. Sudskomedicinska ekspertiza leševa ekshumiranih na Pravoslavnom groblju u Prizrenu. *Anali* 2004; 7:26-29.
13. Toma LV. *Antropologija smrti I-II. Prosveta. Beograd.* 1980.

FAKTORI RIZIKA ZA INFEKCIJU *TOXOPLASMA GONDII* ZA ŽENE U REPRODUKTIVNOM PERIODU NA TERITORIJI SEVERNE KOSOVSKE MITROVICE

AUTORI

Aritonović Pribaković J.¹, Katanić N.¹, Katanić R.¹, Ilić A.², Minić V.³, Relić M.⁴, Milić A.⁵, Stolić B.¹

¹Klinika za infektivne bolesti, Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica;

²Institut za statistiku, Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica;

³Zavod za javno zdravlje, Priština, Kosovska Mitrovica

⁴Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica;

⁵Institut za mikrobiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica;

KORESPONDENT

Jelena Aritonović Pribaković

Medicinski fakultet Kosovska Mitrovica

jelena_km@hotmail.com

SAŽETAK

Uvod: *Toxoplasma gondii* je jedan od uzročnika iz grupe TORCH infekcija koje su najčešće povezane sa kongenitalnim anomalijama. **Cilj:** Definisane faktora rizika za infekciju *Toxoplasma gondii* kod žena u reproduktivnom periodu na teritoriji severne Kosovske Mitrovice kao i određivanje seroprevalence *Toxoplasma gondii* infekcije prenatalnim skriningom trudnica i žena u reproduktivnom periodu. **Materijal i metode:** Studija preseka je obuhvatila 49 trudnica i žena u reproduktivnom periodu. Praćena je trudnoća, ili su pak lečene u Ginekološko-akušerskom odeljenju Zdravstvenog centra u Kosovskoj Mitrovici. Starost, mesto stanovanja, obrazovanje, ginekološka istorija i izloženost potencijalnim faktorima rizika povezanih sa *Toxoplasma* infekcijom prikupljeni su upitnikom. Serumi su testirani na prisustvo IgM i IgG antitela na *T. gondii* ELISA testom po standardnom protokolu proizvođača (Euroimmun, Luebeck, Nemačka). **Rezultati:** Naše ispitanje je pokazalo da su 32 (65,3%) testirane žene seronegativne, a 17 (34,7%) žena je seropozitivno. Nešto značajniju seropozitivnost našli smo kod žena koje dolaze u kontakt sa zemljom (42,9%) u odnosu na žene koje ne dolaze u kontakt (23,8%). Korisćenje nedovoljno termički obrađenog mesa u ishrani nije pokazalo uticaj na seropozitivan status ispitanica, naime daleko veći procenat ispitivanih žena (75,5%) ne koristi u ishrani nedovoljno termički obrađeno meso. Čak 93,3% ispitanica negira kontakt sa mačkom. Seropozitivnost se sa godinama starosti povećavala. **Zaključak:** Seroprevalenca na *Toxoplasma gondii* infekciju kod žena u generativnom periodu na teritoriji severne Kosovske Mitrovice nije velika, te postoji veća šansa za sticanjem primarne infekcije toksoplazmom u trudnoći, posebno kod žena koje dolaze u kontakt sa zemljom.

Ključne reči: *Toxoplasma gondii*, faktori rizika, žene, reproduktivni period, severna Kosovska Mitrovica

ENGLISH

RISK FACTORS FOR TOXOPLASMA GONDII INFECTION IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE IN NORTHERN KOSOVSKA MITROVICA

Aritonović Pribaković J.¹, Katanić N.¹, Katanić R.¹, Ilić A.², Minić V.³, Relić M.⁴, Milić A.⁵, Stolić B.¹

¹Clinic of Infectious diseases, Faculty of Medicine, University of Pristina, Kosovska Mitrovica;

²Institute of Statistics, Faculty of Medicine, University of Pristina, Kosovska Mitrovica;

³Institute for Public Health, Pristina, Kosovska Mitrovica;

⁴Clinic of dermatovenerology, Faculty of Medicine, University of Pristina, Kosovska Mitrovica;

⁵Institute of microbiology, Faculty of Medicine, University of Pristina, Kosovska Mitrovica;

SUMMARY

Introduction: *Toxoplasma gondii* is one of the causative agents from the groups of TORCH infections, which are commonly associated with congenital anomalies. **Objective:** Defining risk factors for infection by *Toxoplasma gondii* of women in reproductive ages in the territory of Kosovska Mitrovica, as well as determination of seroprevalence of infection by *Toxoplasma gondii* in prenatal screening of pregnant women and women of childbearing age. **Materials and Methods:** A cross sectional study that included 49, pregnant women and women of childbearing age has been conducted. The pregnant women have been monitored on regularly base, or some women have been treated in the Gynecology and Obstetrics Department of the Health Center in Kosovska Mitrovica. Ages, place of residence, education, gynecological history and exposure to the

potential risk factors associated with *Toxoplasma* have been collected by questionnaires. Sera have been tested on the presence of IgM and IgG antibodies to *Toxoplasma gondii* by ELISA standard manufacturer's protocol (Euroimmun, Luebeck, Germany). **Results:** Our study shows that 32 (65.3%) women were seronegative, while 17 women (34.7%) were seropositive. Significant seropositivity has been recorded for the women who were in contact with the ground (42.9%), compared to the women who did not have this contact (23.8%). Uses of undercooked meat in the diet did not show any effect to the seropositive status of the respondents, i.e. greater percentage of analyzed patients (75.5%) used inadequately cooked meat. Even 93.3% of respondents deny contact with a cat. It is observed that seropositivity increased with the age. **Conclusion:** Seroprevalence to *Toxoplasma gondii* infection of women of childbearing in the territory of northern Kosovska Mitrovica is not high, which implied that there is a higher possibility for acquiring primary toxoplasmosis infection during pregnancy especially for women who come in contact with the ground.

Keywords: *Toxoplasma gondii*, risk factors, women, childbearing age, northern Kosovska Mitrovica

UVOD

Infekcije u trudnoći izazvane virusima, bakterijama i protozoama mogu da se prenesu sa trudnice na plod i mogu imati teške posledice po fetus i novorođenče. Ove infekcije mogu da nastanu u toku trudnoće-prenatalne, za vreme porođajeprenatalne infekcije i posle porođaja-postnatalne infekcije. Smatra se da su prenatalne infekcije uzrok 2%-3% svih kongenitalnih anomalija [1]. TORCH infekcije (T- toxoplasmosis, R-rubella, C-cytomegalovirus (CMV), H-herpes infekcije) su najčešće povezane sa kongenitalnim anomalijama [2]. Ovi mikroorganizmi obično izazivaju samo asimptomatske ili blage infekcije majke, što svakako umanjuje ili isključuje mogućnost kliničke dijagnoze [2,3].

Toxoplasma gondii je protozoa čiji su domaćini članovi porodice mačaka. *T. gondii* je od posebne važnosti kod žena obzirom da izaziva teške kongenitalne anomalije ukoliko je trudnica zaražena po prvi put u toku trudnoće. Toksoplazmoza se najčešće manifestuje kao blagi grip, simptomima kao što su niska febrilnost, mialgija, malaksalost, glavobolja. Primarna infekcija trudnica može izazvati spontani pobačaj, mentalnu retardaciju, retinohoroiditis, encefalitis i hepatitis [4]. Klasični trijas simptoma povezan sa kongenitalno stečenom toksoplazmozom uključuje hidrocefalus, intrakranijalne kalcifikacije i lezije oka [5,6]. Većina dece sa kongenitalnom toksoplazmozom inicijalno su bez simptoma, ali čak 80-90% njih može da razvije očne i neurološke bolesti kasnije u toku života [7]. Kongenitalni prenos *T. gondii* povećava se u toku trudnoće od 1% tokom prvih 6 nedelja do 80% u trećem tromesečju. Najteže posledice na fetus se odnose na infekcije tokom prvog trimestra [8,9].

Glavni faktori rizika za toksoplazmozu tokom trudnoće su paritet, uzrast, rasa, imunodeficijencija, navike u ishrani, kontakt sa mačkama i zemljom [5].

Toksoplazmoza je rasprostranjena širom sveta, a razlike u učestalosti mogu se pripisati razlikama u higijeni i navikama u ishrani u različitim zemljama sveta [9,10].

CILJ RADA

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Određivanje seroprevalence *Toxoplasma gondii* infekcije prenatalnim skriningom trudnica i žena u reproduktivnom periodu na teritoriji severne Kosovske Mitrovice.
2. Definisane faktora rizika za infekciju *T. gondii* kod žena u reproduktivnom periodu na ovoj teritoriji.

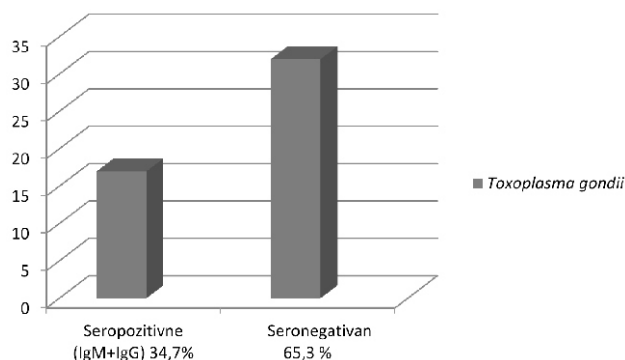
METODE RADA

Rađena je prospektivna studija (presek) koja je obuhvatila 49 trudnica i žena u reproduktivnom periodu, starosti od 21 do 40 godina, u periodu 2012-2013 godine. Kod trudnica je praćen tok trudnoće ili su pak lečene u Ginekološko-akušerskom odeljenju Zdravstvenog centra u Kosovskoj Mitrovici. Starost, trimestar trudnoće, ginekološka istorija i izloženost potencijalnim faktorima rizika povezanih sa infekcijom *T. gondii* prikupljeni su upitnikom. Serumi su testirani na prisustvo IgM i IgG antitela na *T. gondii* ELISA testom, po standardnom protokolu (Euroimmun, Luebeck, Nemačka). Testiranje je vršeno u Zavodu za javno zdravlje u Kosovskoj Mitrovici. Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode i analitičke metode. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina), mere varijabiliteta (standardna devijacija) i relativni brojevi. Od analitičkih metoda korišćen je Studentov t test za nezavisne uzorke, hi kvadrat test i Fišerov (Fisher) test tačne verovatnoće. Kriterijum za statističku značajnost je bio $p < 0,05$. Za statističku obradu rezultata korišćen je softverski program SPSS Statistics 20.

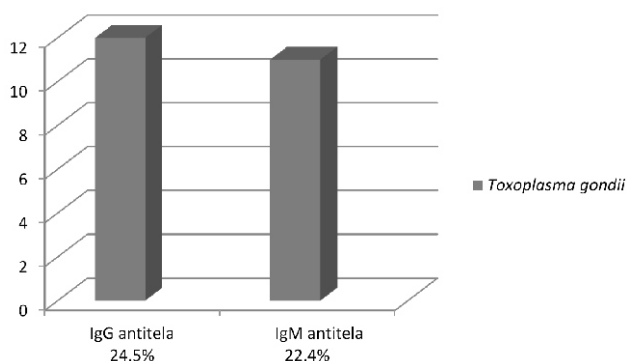
REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Serološki status ispitanica na *T. gondii* kao i seroprevalenca infekcije toksoplazmozom u odnosu na faktore rizika dati su preko grafikona i tabelarno.

Grafikon 1. Serološki status ispitanica na *T. Gondii*
Figure 1. Serological status of respondents in *T. Gondii*



Grafikon 2. Serološki status ispitanica na *T. Gondii*
Figure 2. Serological status of respondents in *T. Gondii*



Naše ispitivanje je pokazalo da su 32 (65,3 %) testirane žene seronegativne, a 17 (34,7 %) žena je seropozitivno (Grafikon 1). Pri tome je 12 (24,5 %) IgG pozitivnih, dok je nedavnu infekciju *T.gondii* imalo 11 žena, odnosno seroprevalenca IgM antitela iznosi 22,4% (Grafikon 2).

Tabela br. 1. Seroprevalenca infekcije *T.gondii* u odnosu na faktore rizika
Table no. 1. Seroprevalence *T.gondii* infection in relation to risk factors

Varijabla Variable	Kategorije Categories	n (%)	Seropozitivan		p
			Seropositive n (%)		
Mesto stanovanja Place of living	Selo Village	38 (77.6)	12 (31.6)		0.395
	Grad City	11 (22.4)	4 (45.5)		
Kontakt sa mačkama Contact with cats	Ne Not	46 (93.3)	16 (34.8)		0.959
	Da Yes	3 (6.1)	1 (33.3)		
	Kontakt sa zemljom Contact with the ground	Ne Not	21 (42.9)	5 (23.8)	
Da Yes	28 (57.1)	12 (42.9)			
Konzumiranje svežeg mesa Consuming fresh meat	Ne Not	37 (75.5)	13 (35.1)		0.909
	Da Yes	12 (24.5)	4 (34.7)		

Ispitivani faktori rizika (kontakt sa zemljom, korišćenje nedovoljno termički obrađenog mesa, kontakt sa mačkom), mesto stanovanja, starosno doba, obrazovanje, trudnoća i ginekološka istorija trudnica ne pokazuju statistički značajnu povezanost u odnosu na seropozitivan status trudnica ($p < 0,05$) (Tabela 1,2 i 3).

Tabela br. 2. Seroprevalenca infekcije *T.gondii* u odnosu na ginekološke faktore
Table no. 2. Seroprevalence *T.gondii* infection in comparison with the factors of gynecological

Varijabla Variable	Kategorije Categories	n (%)	Seropozitivan		p
			Seropositive n (%)		
Trudnoća Pregnancy	Ne Not	24 (49.0)	9 (37.5)		0.686
	Da Yes	25 (51.0)	8 (32.0)		
	Prvo First	9 (36.0)	4 (44.4)		
Tromesečje Trimester	Drugo Two	10 (40.0)	1 (10.0)		0.394
	Treće Thirdly	6 (24.0)	3 (50.0)		
	Ginekološka istorija Gynecological history	Loša The bad	30 (61.2)	8 (26.7)	
Dobra Good	19 (38.8)	9 (47.4)			

Tabela br. 3. Seroprevalenca infekcije *T.gondii* u odnosu na starosnu grupu i nivo obrazovanja
Table no.3. Seroprevalence of *T.gondii* infection in relation to age group and level of education

Varijabla Variable	Kategorije Categories	n (%)	Seropozitivna		p
			Seropositive n (%)		
Starosna grupa Age group	21-25	14 (28.6)	4 (28.6)		0.897
	26-30	14 (28.6)	5 (35.7)		
	31-35	15 (30.6)	5 (33.3)		
	36-40	6 (12.2)	3 (50.0)		
Obrazovanje Education	Osnovno Basic	3 (6.1)	1 (33.3)		0.812
	Srednje Moderate	32 (65.3)	12 (37.5)		
	Visoko Highly	14 (28.6)	4 (28.6)		

DISKUSIJA

Procenjuje se da je 20-90 % svetske odrasle populacije imalo kontakt sa *T. gondii*. Njegov značaj za ljude uglavnom se odnosi na primarne infekcije tokom trudnoće [2]. Epidemiološka istraživanja sprovedena među evropskim trudnicama pokazuju da je seroprevalenca toksoplazmoze 21,5% u Italiji [3], 24,6% u Irskoj [4], 29,1% u Hrvatskoj [5], do 46% u Grčkoj [6] a 48,6% u Albaniji [7]. U našoj studiji seroprevalenca je 34,7 % što je slično prevalenci (33%) koju je pokazala studija rađena pre nekoliko godina na teritoriji cele Srbije [8]. Svega 24,5% žena ima IgG antitela na *T. gondii*. To može da ukaže na povećan rizik za sticanje primarne

infekcije *T. gondii* u toku trudnoće. Ispitivani faktori rizika, kontakt sa zemljom, korišćenje nedovoljno termički obrađenog mesa, kontakt sa mačkom nisu pokazali statistički značajnu povezanost u odnosu na seropozitivan status ispitanica. Nešto značajniju seropozitivnost našli smo kod žena koje dolaze u kontakt sa zemljom putem baštovanstva ili poljoprivrede (42,9%) u odnosu na žene koje ne dolaze u kontakt sa zemljom (23,8%). To se može objasniti time što oociste često bivaju ukopane u zemlju sa fecesom mačke koja ima dobro dokumentovanu ulogu u životnom ciklusu *T. gondii* [11,12]. Korišćenje nedovoljno termički obrađenog mesa u ishrani nije pokazalo uticaj na seropozitivan status ispitanica što se objašnjava navikama u ishrani žena sa tog podneblja, naime daleko veći procenat ispitivanih žena (75,5%) ne koristi u ishrani nedovoljno termički obrađeno meso. Čak 93,3% ispitanica negira kontakt sa mačkom, te bi se moglo reći da su žene sa ovog podneblja u malom riziku da na ovaj način steknu primarnu infekciju tokom trudnoće. Brojni radovi govore o dominaciji seropozitivnih žena iz sela u odnosu na grad [5, 12]. U našoj studiji žene koje žive u gradu (45,5%) pokazuju neznatno veću seroprevalencu u odnosu na žene iz sela (31,6%, $p > 0,05$). To se može objasniti migracijom stanovništva koja se dešavala na ovom podneblju poslednjih godina. Takođe, našli smo veću seropozitivnost kod žena u generativnom periodu (37,5%) i kod trudnica sa normalnom trudnoćom (47,4%) nego kod ispitanica sa lošom ginekološkom istorijom (26,7%). Potrebne su dalje studije da razjasne ovo zapažanje. Seropozitivan status kod ispitanica u prvom tromesečju trudnoće ne pokazuje

statistički značajnu razliku u odnosu na ostala tromesečja ($p=0.394$).

Veliki broj studija govori o porastu seroprevalence sa godinama starosti, što se objašnjava kumulativnim efektom izloženosti parazitu. Jednom stvorena IgG antitela ostaju doživotno [13,14,15]. U našoj studiji seroprevalenca nije značajno varirala među starosnim grupama, ali je primećeno da se seropozitivnost sa godinama povećavala, pa tako najnižu seropozitivnost imaju žene starosti od 21-25 godina (28,6%), a najveću starosti od 36-40 god (50%). Moglo bi se reći da su na teritoriji severne Kosovske Mitrovice najmlađe žene u najvećem riziku od sticanja primarne toksoplazmoze u trudnoći. Stepenn obrazovanja ne pokazuje statistički značajnu povezanost sa serološkim statusom ispitanica, ipak najnižu seropozitivnost pokazuju visoko obrazovane žene (28,6%).

ZAKLJUČAK

Seroprevalenca na *Toxoplasma gondii* infekciju kod žena u generativnom periodu na teritoriji severne Kosovske Mitrovice nije velika, te postoji veća šansa za sticanjem primarne infekcije *T. gondii* u trudnoći. Takođe, na ovoj teritoriji, u najvećem riziku su mlađe žene, starosti od 21 do 35 godina, kada se i najčešće planira prva trudnoća, kao i žene koje dolaze u kontakt sa zemljom putem baštovanstva ili poljoprivrede.

LITERATURA

1. Owen W.E, Martins T.B, Litwin C.M, Roberts W.L. Performance characteristics of six IMMULITE 2000 TORCH assays. *Am J Clin Pathol.* 2006 Dec;126(6):900-5.
2. Pappas G, Roussos N, Falagas M.E. Toxoplasmosis snapshots: global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol* 2009;39:1385-1394.
3. De Paschale M, Agrappi C, Clerici P, Mirri P, Manco M.T, Cavallari S, Vigano E.F. Seroprevalence and incidence of *Toxoplasma gondii* infection in the Legnano area of Italy. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:186-189.
4. Ferguson W, Mayne P.D, Lennon B, Buttler K, Cafferkey M. Susceptibility of pregnant women to toxoplasma infection potential benefits for newborn screening. *Ir Med J* 2008;101:220-221.
5. Vilibic-Cavlek T, Ljubin-Sternak S, Ban M, Kolaric B, Sviben M, Mlinaric-Galinovic G. Seroprevalence of TORCH infections in women of childbearing age in Croatia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(2):280-3.
6. Antoniou M, Tzouvali H, Sifakis S, Galanakis E, Georgopoulou E, Tselentis Y. Toxoplasmosis in pregnant women in Crete. *Parassitologia* 2007;49:231-233.
7. Maggi P, Volpe A, Carito V, Pastore G, Perilli F, Lillo A, Regina G. Surveillance of toxoplasmosis in pregnant women in Albania. *New Microbiol* 2009;32:89-92.
8. Bobić B, Nikolić A, Klun I, Vujanić M, Djurković-Djaković O. Undercooked meat consumption remains the major risk factor for *Toxoplasma* infection in Serbia. *Parassitologia* 2007;49:227-230.
9. Marawan A, Abu-Madi, Jerzy M. Behnke, and Haydee A. Dabritz. *Toxoplasma gondii* Seropositivity and Co-Infection with TORCH Pathogens in High-Risk Patients from Qatar. *Am J Trop Med Hyg.* 2010; 82(4): 626-633.
10. Shet A. Congenital and perinatal infections: throwing new light with an old TORCH. *Indian J Pediatr.* 2011;78(1):88-95.
11. Tamer GS, Dundar D, Caliskan E. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in western region of Turkey. *Clin Invest Med.* 2009;32(1):E43-7.
12. Gebremedhin EZ, Abebe AH, Tessema TS, Tullu KD, Medhin G, Vitale M, Di Marco V, Cox E, Dorny P. Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* infection in women of child-bearing age in central Ethiopia *BMC Infect Dis.* 2013;26 (13):101.
13. Fakhfakh N, Kallel K, Ennigro S, Kaouech E, Belhadj S, Chaker E. Risk factors for *Toxoplasma gondii* and immune status of pregnant women: Cause and effect? *La Tunisie Medicale.* 2013;91 (3):188-190.
14. Puccio G, Cajozzo C, Canduscio L.A, Cino L, Romano A, Schimmenti M.G, Giuffrè M, Corsello G. Epidemiology of *Toxoplasma* and CMV serology and of GBS colonization in pregnancy and neonatal outcome in a Sicilian population. *Italian Journal of Pediatrics* 2014; 40:23.
15. Agmas B, Tesfaye R, Koye D.N. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection and associated risk factors among pregnant women in Debre Tabor, Northwest Ethiopia. *Agmas et al. BMC Research Notes* 2015; 8:107.

DISTRIBUCIJA VISOKORIZIČNIH TIPOVA HUMANIH PAPILOMA VIRUSA U ODNOSU NA PATOHISTOLOŠKE NALAZE CERVICALNIH BIOPSIJA KOD ŽENA

AUTORI

Vitković L.¹, Perišić Ž.², Trajković G.³, Mijović M.⁴, Savić S.¹, Leštarević S.¹, Đerković B.⁴

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

²Ginekološko akušerska klinika Narodni front, Medicinski fakultet Beograd

³Institut za statistiku i informatiku, Medicinski fakultet Beograd,

⁴Institut za patologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

KORESPONDENT

Leonida Vitković

Medicinski fakultet Kosovska Mitrovica

leonidavitkovic@yahoo.com

SAŽETAK

Uvod: U preko 99% slučajeva pojavi karcinoma grlića materice predhodi perzistentna infekcija cervikalnog epitela visokorizičnim onkogenim tipovima humanih papiloma virusa (HPV). **Cilj rada** je bio ispitati distribuciju visokorizičnih onkogenih tipova HPVu odnosu na patohistološke nalaze cervikalnih biopsija kod žena. **Materijal i metode:** Ispitano je 56 žena sa sumnjom na postojanje premalignih i malignih cervikalnih lezija, zbog suspektog kolposkopskog i citološkog nalaza (Papanicolaou testa). Kod svih ispitanica je iz cervikalnog brisa urađena HPV tipizacija metodom „in situ“ hibridizacije na tipove visokog rizika HPV 16, 18, 31 i 33. Sa cerviksa je uzeta biopsija i histološki nalaz cervikalne biopsije predstavljao je „zlatni standard“ u analizi materijala. **Rezultati:** Od 56 ispitanica kod 34 (60,7%) histološki su detektovane premaligne ili maligne lezije na grliću materice: 17 ispitanica imalo je LSIL, 13 HSIL, a kod 4 je dijagnostikovano planocelularni karcinom. Pozitivan HPV test imalo je 47 (84%) ispitanica i kod njih je dokazano prisustvo jednog ili više tipova HPV. Najučestaliji tip virusa bio je HPV 16 koji je detektovan kod 27 (48,2%) ispitanica, zatim HPV 31 kod 26 (46,4%), pa HPV 18 kod 18 (32,1%) i HPV 33 kod 4 (7,1%) ispitanice. Infekcija onkogenim tipom HPV16 bila je značajno češća kod ispitanica sa HSIL-om i karcinomom ($p < 0,001$), dok je infekcija tipom HPV 31 bila značajno češća kod ispitanica sa LSIL-om i cervicitisom ($p = 0,003$). Distribucija HPV 18 i HPV 33 statistički se značajno nije razlikovala kod ispitanica sa različitim histološkim nalazima (HPV 18 $p = 0,41$; HPV 33 $p = 1,0$). **Zaključak:** Na osnovu naših rezultata možemo zaključiti da postoji dobra korelacija HPV infekcije, premalignih cervikalnih lezija i karcinoma grlića materice. Učestalost HPV infekcije tipom 16 raste sa težinom cervikalne lezije i to je najčešće detektovani visokorizični onkogeni tip virusa kod žena sa težim cervikalnim lezijama tipa HSIL i karcinomom. HPV 31 je najčešće detektovan visokorizični tip HPV-a kod žena sa blažim premalignim promenama tipa LSIL i kod cervicitisa. Smatramo da žene inficirane visokorizičnim onkogenim tipovima HPV, iako nemaju histološki dijagnostikovanu cervikalnu leziju, treba češće kolposkopski i citološki (Papanicolaou test) kontrolisati, zbog moguće progresije bolesti u teži stepen.

Ključne reči cervix uteri, HPV, LSIL, HSIL, Ca planocellulare

ENGLISH

DISTRIBUTION OF HIGH-RISK TYPES OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS COMPARED TO HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS IN CERVICAL BIOPSIES IN WOMEN

Vitković L.¹, Perišić Ž.², Trajković G.³, Mijović M.⁴, Savić S.¹, Leštarević S.¹, Đerković B.⁴

¹Institute of Histology and Embryology, Medical school, Pristina, Kosovska Mitrovica

²OB/GYN Clinic „Narodni front“, Medical school, Belgrade

³Institute of Statistics and Informatics, Medical school, Belgrade

⁴Institute of Pathology, Medical school, Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Introduction: In over of 99% cases of cervical cancer its appearing is preceded by persistent cervical epithelium infection caused by high-risk oncogenic types of human papillomavirus (HPV). **The aim of the study** was to examine the distribution of high-risk oncogenic HPV types compared to patohistological diagnoses of cervical diseases in women.

Materials and methods: The study included 56 women with suspected premalignant and malignant cervical lesions, due to suspected colposcopic and cytological findings (Papanicolaou test). The HPV typing by "in situ" hybridization method on high-risk HPV types 16, 18, 31 and 33 was performed in all patients from cervical smear as well as cervical biopsy. Histological findings of cervical biopsy was a "gold standard" in the analysis of materials. **Results:** Histologically detected premalignant or malignant changes of the cervix were found at 34 (60.7%) of all 56 examined women: 17 of them had LSIL, 13 of them had HSIL, while 4 had squamous cell carcinoma. A positive HPV test had a 47 (84%) of them with a prove of the presence of one or more types of HPV. The most common type of virus was HPV 16 and it was detected in 27 (48.2%) women, followed by HPV 31 that was detected in 26 (46.4%) women, HPV 18 in 18 (32.1%) of women and HPV 33 in 4 (7.1%) women. The infection caused by oncogenic type HPV16 was significantly more frequent in patients with HSIL and cervical cancer ($p < 0,001$), while the infection caused by oncogenic type HPV 31 was significantly more frequent in patients with LSIL and cervicitis ($p = 0,003$). The distribution of HPV 18 and HPV 33 types was not statistically significantly different in patients with different histological findings (HPV 18, $p = 0.41$; HPV 33, $p = 1.0$). **Conclusion:** Based on our results we can conclude that there is a good correlation of HPV infection with pre-malignant cervical lesions and cervical cancer. The incidence of HPV type 16 infection increased with severity of cervical lesions and it is usually detected high-risk oncogenic type virus in women with severe cervical lesions type like HSIL and cancer are. HPV 31 is the most common high-risk type of HPV of mild type lesions, like LSIL and cervicitis are. We believe that women infected by high-risk oncogenic HPV types, although without histologically diagnose of cervical lesion, should be more frequent controle by colposcopy and cytology (Papanicolaou) test, because of possible disease progression to a more advanced level.

Keywords: cervix uteri, HPV, LSIL, HSIL, Ca planocellulare.

UVOD

Danas je dokazano da je infekcija onkogenim tipovima humanih papiloma virusa (HPV) glavni etiološki faktor za nastanak karcinoma grlića materice (1-6). Postoji preko 200 genotipova HPV, a samo 50 inficiraju epitelne ćelije kože i sluzokože anogenitalne regije (7).

Papilomavirusi su DNA virusi i pripadaju porodici Papillomaviridae (8-11). Ključni događaj je ulazak virusa u ćeliju (12-14). Virus ulazi u bazalni i parabazalni sloj epitela kroz oštećenja epitela u zoni transformacije grlića materice (12-15). Virion se vezuje za ćelijski receptor $\alpha 6$ integrin (16-19). Različiti tipovi HPV-a prodiru u ćelije različitim mehanizmima (17). Većina tipova HPV-a inficira ćeliju mehanizmom klatrin zavisne endocitoze (17,18), drugi koriste alternativni način putem kaveolarne endocitoze (17,19), dok se za HPV 16 smatra da ulazi u ćeliju mehanizmom nezavisnim od klatrina i kaveola (18,20). Maligni potencijal HPV zavisi od frekvence integracije virusa i različit je kod različitih tipova HPV (21). Nakon ulaska virusa u ćeliju HPV infekcija može imati tri različite forme: latentnu, koju je jedino moguće otkriti molekularnobiološkim metodama (HPV tipizacijom), sublikličku formu, koja se dijagnostikuje kolposkopijom i eksfolijativnom citologijom, i kliničku formu. Većina genitalnih infekcija je latentna i subliklička (22).

Prema tipu HPV infekcija može biti: latentna i produktivna (6,12,19). Kod latentne infekcije nema replikacije virusa i produkcije kopletnih infektivnih čestica. Virusni genom se nalazi u cirkularnoj formi u obliku epizoma (12). Produktivna HPV infekcija može se razvijati u dva pravca: kao ekspresija virusnih gena na više slojeve pločastoslojevitog epitela grlića materice (akutna infekcija) i kao deregulirana infekcija sa ekspresijom virusnih gena u bazalnim slojevima (perzistentna infekcija) (12).

U preko 99% slučajeva pojavi karcinoma grlića materice predhodi perzistentna infekcija cervikalnog epitela visokorizičnim tipovima HPV (3,4,23-25). Kod perzistentne infekcije dolazi do prskanja virusnog prstena i integracije virusnog genoma u genom domaćina u bazalnim ćelijama pločastoslojevitog epitela (6,12, 26). Integracija virusnog genoma dešava se u regionu E1 i E2 virusa koji kontrolira ge-

ne E6 i E7 (13,15,26-28). Gubitak kontrole nad ovim genima indukuje prekomernu ekspresiju onkoproteina E6 i E7 (6,12,13,15,26-28). Onkoproteini E6 i E7 vezuju se za tumor supresorske proteine ćelija domaćina, tumorski protein 53 (TP53) i retinoblastoma protein (Rb), pa se remeti normalna kontrola ćelijskog ciklusa (12,26,29,30). Opisani proces indukuje hromozomsku nestabilnost, poremećaj deobnog vretena i aneuploidiju (12,13,26). To su ključne pojave u patogenezi cervikalne displazije i karcinoma (6).

Molekularnobiološkim ispitivanjima je dokazano da se cervikalne lezije niskog stepena LSIL (eng. low-grade squamous intraepithelial lesion - LSIL) razlikuju od cervikalnih lezija visokog stepena HSIL (eng. high-grade squamous intraepithelial lesion - HSIL) po tipu ploidijske (6). LSIL ima diploidni ili poliploidni sadržaj DNA, zbog čega je češća spontana regresija (31). HSIL karakteriše aneuploidija (6,12). Aneuploidija je pokazatelj malignog potencijala, te aneuploidne SIL predstavljaju prave prekuzore karcinoma grlića materice (6,12, 25,31).

Kod infekcije HPV-om od pojave početnih, blagih i umerenih premalignih cervikalnih lezija niskog stepena tipa LSIL do razvoja cervikalnih lezija visokog stepena tipa HSIL i karcinoma cerviksa prođe od 9 do 15 godina (32).

Na osnovu epidemioloških, molekularnobioloških istraživanja i kliničkih zapažanja o povezanosti HPV infekcije, premalignih cervikalnih lezija i karcinoma cerviksa (33), internacionalna agencija za istraživanje karcinoma (eng. International Agency for Research on Cancer - IARC) je 2003. godine predložila podelu prema onkogenom potencijalu HPV virusa (10). Prema ovoj podeli u tipove niskog onkogenog rizika spadaju tipovi HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 i SR6108; u tipove visokog onkogenog rizika spadaju HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 i 82; a tipovi 26, 53 i 66 za sada se smatraju tipovima verovatno visokog onkogenog rizika (33-38). Ova kategorizacija nije definitivna (33) i menja se sa pronalaskom novih genotipova. Novija istraživanja ukazuju da maligni potencijal HPV zavisi od frekvence integracije virusa i različit je kod različitih tipova HPV (21). Do danas je dokazano da genotipovi HPV 16 i 18 imaju najveći onkogeni potencijal (39-41). Onkogeni potencijal HPV 16 je oko 53%, a HPV 18 je oko 18% (21). Ova dva genotipa su odgovorna za oko 70% svih planocelularnih karcinoma, 30-40% karcinoma vulve (32) i oko 85% adenokarcinoma cerviksa. (42). Ostali HPV tipovi imaju manji

onkogeni potencijal; HPV 31 oko 3%, a HPV 56 manje od 1% (21). Najučestaliji HPV tipovi niskog onkogenog potencijala su HPV 6 i 11 i oni se detektuju u oko 90% genitalnih bradavica - kondiloma (43). Ovi tipovi nisu povezani sa skvamoznim lezijama višeg stepena i cervikalnim karcinomom.

CILJ RADA

Osnovni cilj ovog rada je ispitati distribuciju onkogenih tipova HPV u odnosu na patohistološke nalaze cervikalnih biopsija kod žena.

MATERIJAL I METODE

Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 56 žena koje su zbog sumnje na premaligne promene grlića materice, upućene na ispitivanje i lečenje na Odeljenju za ranu dijagnozu karcinoma GAK „Narodni front“ u Beogradu. Svim ispitanicama urađena je biopsija grlića materice i HPV tipizacija. Indikacija za biopsiju grlića materice bila je:

- citološki nalaz (Papanicolau test) sa sumnjom na premalignu promenu grlića materice;
- kolposkopska promena i citološki nalaz (Papanicolau test) sa sumnjom na premalignu promenu grlića materice.

Ciljana biopsija grlića materice rađena je u toku kolposkopije. Materijal je fiksiran u 4-10% rastvoru formalina. Nakon kalupljenja u parafinu, parafinski blokovi su sečeni u serijskim preseccima na rotacionom mikrotomu debljine 5 mikrometara. Dobijeni presecci bojeni su rutinskom histološkom tehnikom hematoxylin eosinom (HE) i prekriveni pokrovnim staklom. Preparati su analizirani svetlosnim mikroskopom, te interpretirani po Bethesda sistemu. Histološki nalaz predstavljao je „zlatni standard“ u analizi materijala.

Histološka i citološka analiza preparata rađena je na Institutu za patologiju i Institutu za histologiju sa embriologijom Medicinskog fakulteta u Prištini, sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici, i na Odeljenju za patologiju i citologiju GAK „Narodni front“.

HPV DNA test urađen je na Naučnom odeljenju GAK „Narodni front“. DNA za analizu prisustva genoma HPV tipova 16, 18, 31 i 33 izolovana je iz cervikalnih briseva ispitanica i detektovana metodom in situ hibridizacije.

Za analizu podataka korišćene su deskriptivne statističke metode, metode za ispitivanje zavisnosti i metode za testiranje statističkih hipoteza.

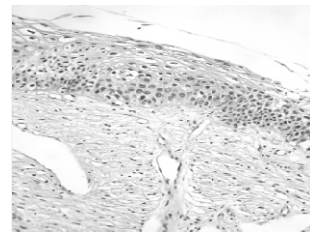
REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Ispitano je 56 žena sa sumnjom na premaligne promene na grliću materice. Histološki nalazi cervikalnih biopsija ispitanica prikazani su u tabeli 1.

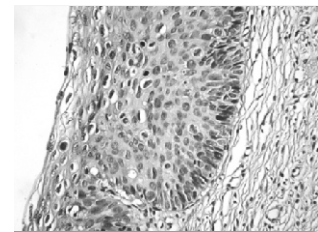
Tabela 1. Histološki nalazi cervikalnih biopsija (n=56)

	broj	%
cervicitis	22	39.3
LSIL	17	30.4
HSIL	13	23.2
Ca planoc.	4	7.1
Ukupno	56	100.0

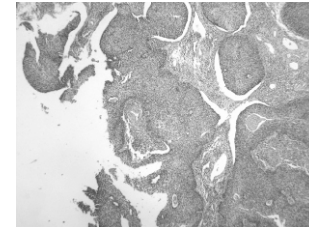
Cervicitis je imalo 22 (39,3%) ispitanice, a premaligne i maligne promene histološki su verifikovane kod 34 (60,7%) ispitanice. Blaže premaligne promene tipa LSIL (slika 1) imalo je 17 (30,4%) ispitanica, teže premaligne promene tipa HSIL (slika 2) imalo je 13 (23,2%), a planocelularni karcinom (slika 3) dijagnostikovao je kod 4 (7,1%) ispitanice.



Slika 1. LSIL. (Biopsija br. 10616/07), HE, 200X



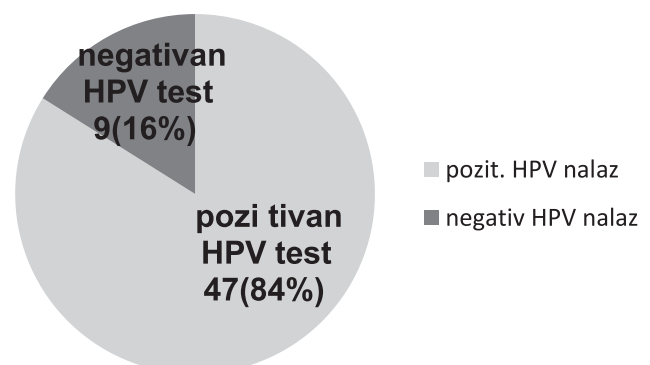
Slika 2. HSIL. (Biopsija br. 10671/07), HE, 200X



Slika 3. Carcinoma planocellulare. (Biopsija br. 10571/07), HE, 40X

Rezultati HPV testa kod ispitanica prikazani su na grafikonu 1. Infekcija jednim tipom HPV ili mešovita infekcija sa više visokorizičnih tipova HPV detektovana je kod 47 (84%) žena. Samo kod 9 (16,0%) ispitanica HPV test je bio negativan.

Grafikon 1. Rezultati HPV testa kod ispitanica (n=56)



Učestalost prisustva visokorizičnih tipova HPV kod ispitanica prikazana je u tabeli 2. U grupi od 56 ispitanice kod 27 (48,2%) ispitanica detektovan je HPV 16, kod 26 (46,4%) HPV 31, kod 18 (32,1%) HPV 18 i kod 4 (7,1%) HPV 33.

Tabela 2. Učestalost visokorizičnih tipova HPV kod ispitanica (n=56)

	pozitivan	%	negativan	%	Ukupno	%
HPV 16	27	48.2	29	51.8	56	100,0
HPV 18	18	32.1	38	67.9	56	100,0
HPV 31	26	46.4	30	53.6	56	100,0
HPV 33	4	7.1	52	92.9	56	100,0

Distribucija visokorizičnih tipova HPV u odnosu na histološke nalaze ispitanica prikazana je u tabeli 3.

Tabela 3. Distribucija visokorizičnih tipova HPV u odnosu na histološke nalaze (n=56)

		HPV 16		HPV 18		HPV 31		HPV 33		Ukupno
		-	+	-	+	-	+	-	+	
Cervicitis	broj	15	7	16	6	11	11	20	2	22
	%	68.2	31.8	72.7	27.3	50.0	50.0	90.9	9.1	100.0
LSIL(CIN1)	broj	12	5	9	8	5	12	16	1	17
	%	70.6	29.4	52.9	47.1	29.4	70.6	94.1	5.9	100.0
HSIL(CIN2/3)	broj	2	11	9	4	12	1	13	0	13
	%	15.4	84.6	69.2	30.8	92.3	7.7	100.0	0.0	100.0
Ca. planocell.	broj	0	4	4	0	2	2	3	1	4
	%	0.0	100.0	100.0	0.0	50.0	50.0	75.0	25.0	100.0
Ukupno	broj	29	27	38	18	30	26	52	4	56
	%	51.8	48.2	67.9	32.1	53.6	46.4	92.9	7.1	100.0
		p<0,001		p=0,41		p=0,003		p=1,0		

HPV 16 pozitivan test imale su sve ispitanice sa karcinomom, 11 (84,6%) ispitanica sa HSIL-om, 5 (29,4%) ispitanica sa LSIL-om i 7 (31,8%) sa cervicitisom. Infekcija onkogenim tipom HPV 16 statistički je značajno češća kod ispitanica sa HSIL-om i karcinomom u odnosu na ispitanice sa LSIL-om i cervicitisom (p<0,001).

HPV 18 pozitivan test imalo je 6 (27,3%) ispitanica sa cervicitisom, 8 (47,1%) sa LSIL-om i 4 (30,8%) sa HSIL-om. Distribucija HPV 18 statistički se ne razlikuje značajno kod ispitanica sa različitim histološkim nalazima (p = 0,41).

HPV 31 pozitivan test imalo je 12 (70,6%) ispitanica sa LSIL-om, 11 (50,0%) sa cervicitisom, 2 (50,0%) ispitanice sa karcinomom i jedna (7,7%) ispitanica sa HSIL-om. Infekcija visokorizičnim tipom HPV 31 statistički je značajno češća kod ispitanica sa LSIL-om i cervicitisom u odnosu na HSIL (p = 0,003).

HPV 33 pozitivan test imale su dve (9,1%) ispitanice sa cervicitisom i po jedna sa LSIL-om i karcinomom. Distribucija HPV 33 ne razlikuje se statistički značajno kod ispitanica sa različitim histološkim nalazima (p=1,00).

DISKUSIJA

U našem istraživanju ispitali smo prisustvo visokorizičnih tipova HPV 16, 18, 31 i 33 kod žena sa sumnjom na premaligne promene na grliću materice. Kod 34 (60,7%) ispitanica histološki su verifikovane premaligne ili maligne promene na grliću materice (tabela 1). Infekcija jednim tipom HPV ili mešovita infekcija sa više visokorizičnih tipova HPV detektovana je kod 47 (84%) žena (grafikon 1). Najzastupljeniji tipovi HPV-a bili su 16 koji je detektovan kod 27 (48,2%) i 31 kod 26 (46,4%) ispitanica (tabela 2); zatim sledi HPV tip 18 kod 18 (32,1%) i 33 kod 4 ispitanice (7,1%). I u ra-

du naših autora, Stojanovića i Magića 2002. godine, HPV 16 i 31 bili su najzastupljeniji visokorizični tipovi HPV kod žena sa prostora bivše Jugoslavije (44). Iako na malom uzorku, naši rezultati su u skladu sa brojnim studijama koje ukazuju da zastupljenost genotipa HPV zavisi od geografske regije (45,46). U Hrvatskoj su najzastupljeniji tipovi HPV 16 (15,9%) i 31 (8,7%), zatim slede tipovi 6/11 (7,1%), 33 (4,5%), 18 (3,8%), 52 (2,3%) pa 45 i 58 sa oko 1%. HPV 16 je najčešće prisutan tip HPV-a, i kod infekcija izazvanih pojedinačnim izolovanim tipom HPV-a, kao i kod mešovite infekcije HPV-om (32).

U našem istraživanju HPV 16 je najčešći visokorizični onkogeni tip virusa kod težih cervikalnih lezija tipa HSIL (84,6%) i karcinoma (100,0%), (tabela 3). Distribucija HPV 16 bila je značajno češća kod žena sa HSIL-om i karcinomom (p<0,001) u odnosu na žene sa LSIL-om i cervicitisom (tabela 3). Brojna istraživanja potvrđuju da je HPV 16 najučestaliji tip HPV detektovan kod skvamoznog karcinoma grlića materice (46,47). U objavljenj meta-analizi o povezanosti tipova HPV i karcinoma grlića materice, u kojoj je bilo uključeno 85 istraživanja, tip HPV 16 detektovan je u 50% karcinoma, a tip HPV 18 u 10-14% (47). Ostali izolovani tipovi po učestalosti bili su: HPV 45, 31, 33, 58, 52, 35, 59, 56, 6, 51, 68, 39, 82, 73, 66 i 70 (47). HPV 16 uzrokuje od 35% do 60% cervikalnih neoplazija, a virusna DNA otkrivena je u ćelijama primarnog tumora, regionalnim limfnim žlezdama i udaljenim metastazama (46). Distribucija HPV 16 i ekspresija proteina p16INK4a - markera progresije premaligne lezije u teži stepen, značajno je povećana kod žena sa HSIL-om i karcinomom grlića materice u odnosu na žene sa cervicitisom i LSIL-om (48-50). HPV 18 uzrokuje oko 20% skvamoznih karcinoma cerviksa, veći broj invazivnih adenokarcinoma i karcinoma in situ (46). Mešovita infekcija sa 2 do 3 genotipa HPV prisutna je u 8-14% cervikalnih karcinoma (46). U našem istraživanju HPV 18 nije detektovan kod ispitanica sa karcinomom; detektovan je samo kod 4 (30,8%) ispitanice sa HSIL-om (CIN2/3), 8 (47,1%) sa LSIL-om (CIN1) i 6 (27,3%) sa cervicitisom (tabela 3). Distribucija HPV 31 bila je značajno češća kod žena sa LSIL-om (70,6%) i cervicitisom (p=0,003), u odnosu na žene sa HSIL-om (7,7%), (tabela 3). Možda se ovakva distribucija HPV 31 u blažim premalignim lezijama tipa LSIL može objasniti mnogo nižim onkogenim potencijalom HPV 31, svega oko 3% u odnosu na HPV 16 od 53% (21). Onkogeni potencijal HPV zavisi od frekvence integracije virusa i različit je kod različitih tipova HPV, a dokazano je da je veći kod HPV 16 u odnosu na HPV 31 (21). Učestalost drugih onkogenih tipova virusa (HPV 18 i 33) u odnosu na histološki nalaz nije bila statistički značajna (tabela 3).

Međutim, i kod ispitanica sa cervicitisom detektovana je HPV infekcija (tabela 3). Epidemiološke studije su potvrdile da se 40% do 75% seksualno aktivnih žena tokom života inficira HPV-om (50,51). Prema podacima iz literature (52-54) u 90% slučajeva tokom 12-36 meseci dolazi do spontane regresije HPV infekcije (53, 54), dok u oko 10% slučajeva infekcija perzistira, pri čemu se cervikalni karcinom razvija kod manje od 1% inficiranih žena (55, 56). Za taj proces je potrebno prisustvo kokancerogena: pad imuniteta, genetski faktori, pušenje, infekcije (chlamidia trachomatis) (1-6). Iako se u populaciji polno zrelih žena registruje visoka prevalenca, a relativno nizak nivo ekspresije cervikalnog karcinoma, na osnovu dosadašnjih epidemioloških studija smatra se da žene inficirane visokorizičnim tipovima HPV-a imaju oko 100 puta veći rizik za razvoj premalignih lezija grlića materice u odnosu na žene bez infekcije (57). Takođe, dokazano je da dugotrajna infekcija istim tipom HPV

značajno povećava rizik za razvoj cervikalne neoplazije (58). Zato smatramo da žene inficirane visokorizičnim tipovima HPV iako nemaju razvijenu cervikalnu leziju, treba češće kolposkopski i citološki (Papanicolaou test) kontrolisati.

ZAKLJUČAK

Na osnovu naših rezultata možemo zaključiti da postoji dobra korelacija HPV infekcije, premalignih cervikalnih lezija i karcinoma grlića materice. Učestalost HPV infekcije tipom 16 raste sa težinom cervikalne lezije i to je na-

jčešće detektovani visokorizični onkogeni tip virusa kod težih cervikalnih lezija tipa HSIL i karcinoma. HPV 31 je najčešće detektovan visokorizični tip HPV-a kod blažih premalignih promena tipa LSIL i kod cervicitisa. Zbog rizika od progresije bolesti u teži stepen, žene inficirane visokorizičnim tipovima HPV treba češće kolposkopski i citološki kontrolisati i pratiti, a po potrebi adekvatno lečiti.

Podaci za rad korišćeni su iz doktorske disertacije „Značaj molekularnih markera u histološkoj i citološkoj analizi epitela grlića materice“, dr. Leonide Vitković. Doktorska disertacija je odbranjena dana 25.02.2011 na Medicinskom fakultetu Priština sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici.

LITERATURA

- Munoz N, Bosch FX, Desanjose S, Tafur L, Izarzugaza I, Gili M, et al (1992). The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 52:743-749.
- Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, et al (1993). Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 85:958.
- Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, Glass AG, Greer CE, Zhang T, et al (1994). Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis* 169:235-240.
- IARC(1995). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 64, Human papillomaviruses, Lyon. International Agency for Research on Cancer.
- Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Desy M, et al (1999). Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 180:1415-1423.
- zur Hausen H (2002). Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. *Nature* 2:342-350.
- Heley S. Human papillomavirus: beware the infection you can't see. *ust Fam Physician* 2003; 32:311-5
- De Villiers E-M, Fauquet C, Brocer TR, Bernard H-U, zur Hausen H (2004). Classification of papillomaviruses. *Virology* 324:17-27.
- Subramanya D, Grivas PD. HPV and cervical cancer: updates on an established relationship. *Postgrad Med* 2008;120:7-13.
- Vitković L, Mitić B.N, Piperski V, Trajković G, Anđelić Z, Vukićević D, Stević S (2011). Ekspresija proteina p16INK4a u normalnom i displastično promenjenom epitelu grlića materice. *Naučni časopis Medicinskog fakulteta i Društva lekara Kosova i Metohije SLD-Praxis medica*; 39(3-4):13-17
- Gharizadeh B, Calantari M, Garsia CA, Johanson B, Nyren P (2001). Typing of human papillomavirus by pyrosequencing. *Lab Invest* 81: 673-679.
- von Knebel Doeberitz M (2002) New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. *European Journal of Cancer*, 38:2229-2242.
- IARC (2005). IARC Handbooks of Cancer Research Prevention. Vol. 10. Cervix Cancer Screening, Lyon.
- Stanimirović B, Atanacković J, Babić M, Berisavac M, Bošković V, Vujkov T i sar (2006). Dijagnostika i lečenje oboljenja cerviksa, vagine i vulve. *Kolposkopski atlas*. Elit-Medica, Beograd.
- IARC (2007). IARC Monographs on the evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 90. Human Papillomaviruses, Lyon.
- Evander M, Frazer IH, Payne E, YM Qi, Hengst K, McMillan NA (1997). Identification of the alpha6 integrin as a candidate receptor for papillomaviruses. *J Virol* 71: 2449-2456.
- Letian T. Tianyu Z (2010). Cellular receptor binding and entry of human papillomavirus. *J Virol* 7:2
- Spoden G, Kühling L, Cordes N, Frenzel B, Sapp M, Boller K, Florin L and Schelhaas M. (2013). Human Papillomavirus Types 16, 18 and 31 Share Similar Endocytic Requirements for Entry. *J Virol*.87(13):7765-7773
- Vitković L (2011). Značaj molekularnih markera u histološkoj i citološkoj analizi epitela grlića materice. Doktorska disertacija. Priština, Kosovska Mitrovica.
- Day PM, Thompson CD, Buck CB, Pang YY, Lowy DR, Schiller JT (2007) Neutralization of human papillomavirus with monoclonal antibodies reveals different mechanisms of inhibition. *J Virol* 81:8784-8792
- Vinokurova S, Wentzensen N, Kraus I, Klaes R, Driesch C, Melsheimer P et al. (2008). Type-Dependent Integration Frequency of Human Papillomavirus Genomes in Cervical Lesions. *Cancer Res* 68 (1):307-313.
- Koutsky L (1997). Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 102:3- 8.
- Parkin DM, Bray F (2006). Chapter 2: the burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 24(3):11-25.
- Doorbar J (2006). Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci* 110: 525-541
- Vitković L (2015). Histološko-citološka korelacija nalaza i pouzdanost Papanicolaou testa u otkrivanju premalignih i malignih promena na grliću materice. *Naučni časopis Medicinskog fakulteta i Društva lekara Kosova i Metohije SLD-Praxis medica*; 44(1):23-31

26. zur Hausen H (2000). Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 92:690-698.
27. Kalof AN, Cooper K (2006). P16INK4a Immunoprotein expression: Surrogate Marker of High-risk HPV and High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Adv Anat Pathol* 13:190-194.
28. Mulvany NJ, Allen DG, Wilson SM (2008). Diagnostic utility of p16INK4a: a reappraisal of its use in cervical biopsies. *Pathology* 40(4):335-344.
29. Šimunić V i sar (2001). *Ginekologija*. Naklada Ljevak, Zagreb
30. Murphy N, Ring M, Killaea AG, Uhlmann V, O'Donovan M, Mulcahy F, et al (2003). p16INK4A as a marker for cervical dysplasia: CIN and cGIN in cervical biopsies and Thin Prep™ smears. *J Clin Pathol* 56:53-63.
31. Popović-Lazić J (2006a). Histološka slika cervikalnih intraepitelnih neoplazija. U: Stanimirović B (urednik) *Dijagnostika i lečenje oboljenja cerviksa, vagine i vulve*. Kolposkopski atlas. Elit-Medica, Beograd, 23-26.
32. Žuža-Jurica S, Dabo J, Utješinović-Gudelj V, Oluić-Kabalin G, Mozetić V (2009). Humani papiloma virus: prevencija, cijepljenje, liječenje. *Medicina* 45(1):49-55.
33. Lacey CJ (1992). Assessment of exposure to sexually transmitted agents other than human papillomavirus. In: Munoz N, Bosch FX, Shah KV, Meheus A, eds: *The Epidemiology of Cervical Cancer and Human Papillomavirus* (IARC Scientific Publications No. 119), Lyon, pp. 93-105.
34. Halfon P, Trepo E, Antoniotti G, Bernot C, Cart-Lamy P, Khiri H et al. (2007). Prospective Evaluation of the Hybrid Capture 2 and AMPLICOR Human Papillomavirus (HPV) Test for detection of 13 High-Risk HPV Genotypes in Atypical Squamous cells of Uncertain Significance. *J Clin Microbiol* 45(2):313-316.
35. Reddout N, Christensen T, Bunell A, Jensen D, Jonson D, O'Malley S et al (2007). High risk HPV types 18 and 16 are potent modulators of oral squamous cell carcinoma phenotypes in vitro. *Infect Agent Cancer* 2:21-33.
36. Uusküla A, Kals M, Kosenkanian L, McNutt LA, De Hovitz J (2010). Population based type-specific, prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Estonia. *Infectious Diseases* 10:63.
37. Lalević-Vasić B., Medenica Lj., Nikolić M. Virusne infekcije. U *Dermatovenerologija, Savremena Administracija, Beograd, 2006; 200-03, 342-43*
38. 19. Krstić Lj. Papillomaviridae. U *Specijalna virusologija, Savremena Administracija, Beograd, 2005, 129-31*.
39. Pater M, Pater (1985). Human papillomavirus types 16 and 18 sequences in carcinoma cell lines of the cervix. *Virology* 145:313-318.
40. De Villiers EM, Schneider A, Gross G, zur Hausen H (1986). Analysis of benign and malignant urogenital tumors for human papillomavirus infection by labeling cellular DNA. *Med Microb Immunol* 174:281-4.
41. De Villiers E-M, Fauquet C, Brocero TR, Bernard H-U, zur Hausen H (2004). Classification of papillomaviruses. *Virology* 324:17-27.
42. Milutin - Gasperov N, Sabol I, Halec G, Matovina M, Grce M. Retrospective study of prevalence of high risk human papillomaviruses among croatian women. *Coll Antropol* 2007;31 Suppl 2:89-96.
43. Douglas R. Lowy and John T. Schiller. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Clin Invest.* 2006;116: 1167-73.
44. Stojanović J, Magić Z, Milačić M, Nenadić D, Stanimirović B, Vukičević D (2002). Distribution of high-risk HPV types in Yugoslav women with cervical neoplasia. *J Buon* 7:251-256.
45. Lorincz AT, Reid R, Jensen AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ (1992). Human papillomavirus infection of the cervix: Relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 79:328.
46. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV et al. (2003). Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 348: 518-527.
47. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S (2003). Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 88: 63-73.
48. Murphy N, Ring M, Killaea AG, Uhlmann V, O'Donovan M, Mulcahy F, et al (2003). p16INK4A as a marker for cervical dysplasia: CIN and cGIN in cervical biopsies and Thin Prep™ smears. *J Clin Pathol* 56:53-63.
49. Vitković L, Piperski V, Mitić N, Anđelković Z, Savić S, Leštarević S, Rančić G. Značaj ekspresije proteina p16ink4a u histološkoj analizi epitela grlića materice. III Kongres Srpskog anatomskog društva Srbije sa međunarodnim učešćem. Zbornik sažetaka. Medicinski fakultet u Nišu, 6 8 septembar 2012. 171-172.
50. Vitković L, Perišić Ž, Mitić N, Piperski V, Trajković G. Importance of P16INK4a in cervical cytology. 36th European Congress of Cytology Istanbul, Cytopathology, 2011; P-017,60.
51. Ho GYF, Palan PR, Basu J, Romney SL, Kadish AS, Mikhail M et al. (1998). Viral characteristics of human papillomavirus infection and antioxidant levels as risk factors for cervical dysplasia. *Int J Cancer* 78:594-599.
52. Koutsky L (1997). Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 102:3- 8.
53. Moscicki AB (2005). Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adolesc Health* 37:3-9.
54. Benton, EC, Arends, MJ (1996). Human papillomavirus in the immunosuppressed. In: Lacey C (ed). *Papillomavirus reviews: Current research on papillomaviruses*. Leeds University Press, pp. 271-279.
55. Ostor AG (1993). Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 12(2):186-192.
56. Tindle RW (1996). Human papillomavirus vaccines for cervical cancer. *Curr Opin Immunol* 8(5):643-650.
57. Queiroz C, Silva TC, Alves VA, Villa LL, Costa MC, Travassos AG, et al (2006). P16INK4a expression as a potential prognostic marker in cervical pre-neoplastic and neoplastic lesions. *Pathol Res Pract* 202(2):77-83.
58. Clavel C, Masure M, Bory JP et al. (2001). Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 84(12):1616-1623.

MEDICINE POISONING IN SUICIDAL PATHOLOGY

AUTHORS

Ljušić D.¹, Filipović Danić S.²

¹Psychiatry Clinic, Clinical center Priština, Gračanica

²Medical Faculty University in Priština-Kosovska Mitrovica

CORRESPONDENT

Ljušić Dragan

KBC Pristina

drljusic@gmail.com

SUMMARY

Uvod: Investigations shows that on every realized suicide comes 8 to 25 non realized attempts. Individuals which tried suicide with medicine poisoning mostly quote that they have been overwhelmed with feelings and thoughts which was unbearable in that moment. They wished to escape from that unbearable situation or they lost self control. Between individuals whom tried suicide with medicine poisoning, desire to really die, to disappear was very rare. Mostly it was wish "just to sleep a little, to take a rest, make pause". Aim of work: to identified most frequently method for suicidal attempt in both sex and resources which was used in these purposes. Results: most frequently method for suicidal attempt for both sex in our investigation was medicine poisoning - 91,1%, veins cutting - 5,4% and jump from height - 3,6%. Mostly used medicines were anxiolytics - 55,4%, combination of different drugs - 25,0%, antidepressants - 8,9%, neuroleptics - 7,1%, drugs and alcohol - 3,6%. Most frequent method for suicidal attempt in both sex was medicine poisoning. From drugs most frequently used drugs were anxiolytics and in minimum percent combination of drugs and alcohol. After suicidal attempt 90% of individuals experienced relief because their suicidal attempt was unsuccessful. In 3% individuals there was new suicidal attempt on same way, medicine poisoning.

Key words: suicidal attempt, medicine poisoning

SRPSKI

TROVANJE LEKOVIMA U SUICIDALNOJ PATOLOGIJI

Ljušić D.¹, Filipović Danić S.²

¹Klinika za psihijatriju, KBC Priština, Gračanica

²Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Introduction: Istraživanja pokazuju da svako realizovano samoubistvo prati od 8 do 25 neuspelih pokušaja. Osobe koje su pokušale samoubistvo samotrovanjem najčešće navode da su bile preplavljene osećanjima i mislima koje su im bile nepodnošljive. Želele su da pobegnu iz, za njih u tom trenutku, nepodnošljive situacije, ili su izgubili kontrolu nad sobom. Kod osoba koje su pokušale samoubistvo, trovanje lekovima, želja da zaista umru, da nestanu, javlja se retko. Češće je prisutna potreba da „samo“ odspavaju, odmore se, naprave pauzu. Cilj rada: identifikovati najčešći način pokušaja samoubistva kod oba pola ispitanika i sredstva koja su upotrebljena u cilju izvršenja samoubistva. U našem istraživanju najčešći način pokušaja samoubistva kod oba pola je trovanje lekovima - 91,1%, sečenje vena - 5,4%, skok sa visine - 3,6% ispitanika. Najčešće korišćeni lekovi su anksiolitici - 55,4%, kombinacije različitih lekova - 25,0%, antidepresivi - 8,9%, neuroleptici - 7,1%, lekovi i alkohol - 3,6%. Zaključak: najzastupljeniji način pokušaja samoubistva kod oba pola ispitanika je trovanje lekovima. Od lekova u najvećem procentu korišćeni su anksiolitici a u najmanjem procentu kombinacija alkohola i lekova. Nakon pokušaja samoubistva 90% ispitanika su osećali olakšanje što im pokušaj samoubistva nije uspeo. Kod 86% ispitanika na izbor sredstva u cilju samoubistva uticala je laka dostupnost lekova. Kod 3% ispitanika je bio ponovljeni pokušaj samoubistva i to na isti način, trovanje lekovima.

Ključne reči: pokušaj samoubistva, trovanje lekovima

INTRODUCTION

Suicidal behavior some persons is more focused to life and less expression striving to death. In these persons is visible element of invocation for help, drawing attention to itself, indication of danger, that the person is in crisis and need help. Such persons feel helpless to solve their problems, have experience that are not accepted by the environment, need care, support, protection and the love of others (1, 2).

Data center for poison control point to the millions of cases poisoning due to an overdose of drugs, and acute drug poisoning represent one of the major causes of death. Growing trend of drug poisoning is present both in the world and in our country, where are the most common poisoning with psychoactive drugs, especially benzodiazepines. Benzodiazepines class includes numerous drugs which differ from one another in strength, length of operation, activity of metabolites and clinical use. The dominant effect of benzodiazepines is pharmacologically anxiolytic, possess and hypnotic effect, while depressants effect on the cardiovascular and central nervous system is much less pronounced. However, most symptoms in acute poisoning is result of sedative effect on central nervous system in which these drugs act by stimulating inhibitory effect of transmitter GABA. Especially is toxic a combination of alcohol and benzodiazepines, because it may potentiate the depressive effects of alcohol on central nervous system. The most common signs of poisoning by benzodiazepines are milder disorders of consciousness (somnia, spoor), ataxia, hyporeflexia and areflexia, mydriasis and nystagmus, behavioral disorders. Yet an increasing number of cases where disorders of seriously character are described: serious disturbances of consciousness (to level of coma), circulatory collapse, cardiac rhythm disorders and respiratory depression. Fatalities can get an overdose of benzodiazepines alone (especially those with short-acting), or in combination with other drugs (3, 4, 5).

Two major factors in selecting funds are the primary intention and characteristics of suicidal behavior (self-destruction, appeal alarm function), plus a choice of funds, places and other elements of situational nature. The technique of suicide is somewhat symbolic and symptomatic for suicidal persons, for their gender, profession, social status, their psychological state. Drugs poisoning is more common in women, doctors, pharmacists, younger persons, those in whom in suicidal behavior prevails appeal alarm function...(6).

AIM OF WORK

Aim of work was to identify most common method of suicide attempts in both sexes and tools that are used for the purpose of suicide.

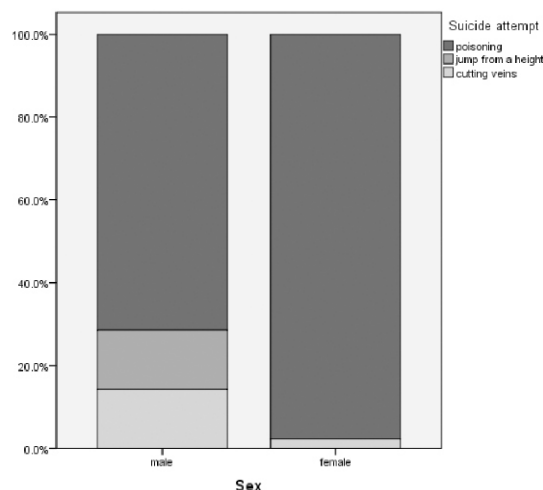
MATERIALS AND METHODS

At the psychiatric department of Hospital Center Priština, Gračanica, research was done on sample of 56 patients (42 women and 14 man) wherein the diagnosis suicide attempts (Tentamen suicidii). In this study we use questionnaire, descriptive and analytical statistical methods. From descriptive are used absolute and relative numbers

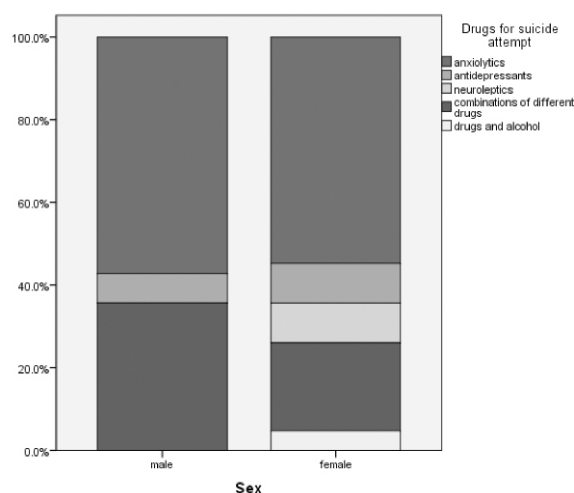
(n, %), and from analytical chi-square test. Data were analyzed in SPSS (IBM, corp) software program. The results are presented in graphs.

RESULTS

The most common methods of suicide attempts in both sexes are: poisoning - 91,1%, jump from a height - 3,6%, and cutting veins - 5,4%. The difference between groups was statistically significant ($\chi^2=9.569$; $p=0.019$). Chart No. 1



The most commonly used drugs for the purpose of poisoning, suicide attempts were anxiolytics - 55,4%, antidepressants - 8,9%, neuroleptics - 7,1%, combinations of different drugs - 25,0%, drugs and alcohol - 3,6%. The difference between groups was not statistically significant ($\chi^2=2.935$; $p=0.569$). Chart No. 2



Based on questionnaire, 90% of respondents after attempting suicide felt relief as they attempt failed; in 86% of respondents the choice of means which is used for the purpose of suicide is influenced by the easy availability of drugs; 3% of the respondents was repeated suicide attempts and in the same way, drugs poisoning.

DISCUSSION

Investigations shows that on every realized suicide comes 8 to 25 non realized attempts. The most frequent methods of suicide in the world are firearms - 57%, poisoning - 39%, hanging - 19%... (WHO 7).

Most frequently method for suicidal attempt for both sex in our investigation was medicine poisoning - 91,1%. Mostly used medicines were anxiolytics - 55,4%, then combination of different drugs, antidepressants, neuroleptics, and the lowest percentage was for combination of alcohol and drugs - 3,6%. The questionnaire showed that for the majority of respondents dominant feelings and thoughts that preceded the suicide attempt was a desire to escape for them at that moment unbearable situation, that they have lost control of themselves. The desire to actually die, to disappear never existed, but needs "just to sleep a little, to take a rest, make pause". This is an indication that in attempted suicides prevails appeal alarm function. Suicidal behavior can be a way of communication person in crisis with environment. Testing parents, partners and friends to understand who really loves and cares about them, people in crisis want help to overcome the crisis, expecting to show their feelings.

After attempting suicide 90% of respondents felt relief as they attempt failed.

There are studies that clearly showed that a number of people suffer from intense feelings of fear, emotional tension, emotional pain... (8, 9). When such a long-lasting psychological states are present a person can become hypersensitive and the tolerance of suffering become greatly reduced. Gradually coming to overwhelming desire that this suffering, at least temporarily, but certainly interrupted, to have a little rest, to sleep, make pause. Death as solution is not provided here consciously but only as a wish for respite. The patient than takes sleeping pills or tranquilizers or sedative (drugs for pain), or all together to make suffering as quickly and as safely interrupted. It often comes to after the first dose of medication awareness to cloud consciousness and what little control over the situation loses, and

then extended with automated or uncontrolled ingestion of drugs to toxic or lethal doses.

In 3% of the respondents was repeated suicide attempt and in the same way, drugs poisoning.

The period of the greatest risk for re-attempted suicide is three months after first attempt (7).

One study showed that patients who attempted suicide by overdose, and up to 50% repeat attempt in the next 12 months, between 1 and 11% finally kill themselves (10).

Person who tried to commit suicide by poisoning it is necessary to provide emergency psychiatric help and effective psychotherapeutic treatment. Aim for a person who has attempted suicide is to accept life and directed toward him, to change his unrealistic perception, attitudes and expectations, to successfully confront problems, and to develop more mature models of perception and behavior.

From the highest percentage of drugs are used anxiolytics (55,4%), and the lowest percentage (3,6%) combination of alcohol and drugs.

Poisoning with anxiolytics, both individually and in combinations with each other and in combination with alcohol for many years is at the top of frequency of drug poisoning. The reasons lie in the fact that they are readily available funds to be applied in almost all branches of medicine, as well as in the inadequate control of prescribing and dispensing of these drugs.

CONCLUSION

The most common method of suicide attempts in both sexes was drugs poisoning. From the highest percentage of drugs were used anxiolytics. Most of the respondents felt relieved that their suicide attempt failed, suggesting that drug poisoning suicide in order to prevail appeal-alarm function. The choice of the means that were used for the purpose of suicide is influenced by the easy availability of drugs.

LITERATURE

1. Hendin H., Maltzberger J.T., Szanto K.: The role of intense affective states in signaling a suicide crisis. *J Nerv Ment Dis*, 195(5): 363-8; 2010.
2. Vlajković J.: Životne krize, prevencija i prevazilaženje. Beograd, Žarko Abulj; 2005.
3. Godišnjak Centra za kontrolu trovanja. Vojnomedicinska akademija; 2010.
4. Nacionalni registar lekova, 2013. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Grafolik, Beograd; 2013.
5. Coben J.H., Davis S.M., Furbie P.M., et al.: Hospitalizations for Poisoning by Prescription Opioids, Sedatives, and Tranquilizers. *Am J Prev Med*, 38(5): 517-24; 2012.
6. Bryan C.J., Rudd M.D.: Advances in the Assessment of suicide risk. *J Clin Psychol: In Session* 62: 185-200; 2010.
7. World Health Organization. Suicide prevention. <http://www.who.int/mental-health/prevention/suicide/suicideprevent/en>; 2011.
8. Robinson H., Graham Fuller V.: *Understanding Narcissism in Clinical Practice*. London Karanc; 2007.
9. Mann J.J., Arango V.A., Avenevoli S., et al.: Candidate endophenotypes for genetic studies of suicidal behavior. *Biol Psychiatry*, 65: 556-563; 2012.
10. Shafer D., Piancentini R.: Suicide and attempted suicide. In: Rutter M., Teylor E., Hersov L. (editors): *Child and adolescent psychiatry: modern approaches*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 2011.

NAŠA ISKUSTVA U HIRURŠKOM LEČENJU APENDICITISA 13 GODIŠNJE ISKUSTVO

AUTORI

Arandelović S.
Medicinski fakultet Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Akutno zapaljenje apendiksa je najčešće hirurško obolenje u patologiji kolona. Incidenca u opštoj populaciji je 6%. U periodu od 15.01.2002 do 16.8.2014god bilo 627 appendectomia što je 12,4 % od 5055 ukupnog broja operisanih. Preovlađuju pacijenti muškog pola 55.5% u odnosu na ženski pol 44.5%. Prema uzrastu deca su zastupljena u 393 (68,47%) a odrasli 181 (31,53%). Najveća incidenca uzrasta dece je u starosnoj dobnoj grupi od 15-20 godina 131 (23,06%). U grupi odraslih najviša incidenca je zastupljena u III deceniji 21-30 godina sa 77 (13,4%). Najučestalije oboljenje akutni apendicitis je u II deceniji sa 258 slučajeva (44.9%). Intraoperativno patomorfološki najvišu incidencu nosi apendicitis phlegmonosa sa 317 (52,1%). Peritonitis acuta je najčešća komplikacija forme apendicitis acuta 231 (71,96%). Anterogradna apendectomy je izvedena u 532 (87,5%) pacijenata a retrogradana u 76 (12,5%). Drenažne procedure abdomena su izvedene kod 145 (23,85%) pacijenata. Postoperativne komplikacije 6 (4,68%). Infekcija operativne rane 4. Fistula appendicularis. 1 (3,12%). Mortalitet 1 (0.16%).

Ključne reči: Appendicitis acuta, appendectomy.

ENGLISH

OUR EXPERIENCE WITH THE SURGICAL TREATMENT OF APPENDICITIS

Arandelović S.
Medical Faculty University of Piština-Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Acute appendicitis is the most common surgical disease in the pathology of the population. Incidence in the general population is 6%. In the period from 15.01.2002 to 08.16.2014 as any 627 appendix which je12,4% of the 5055 total patients. Prevalent patients males 55.5% compared to 44.5% female. According to the age of the children present in 393 (68.47%) and 181 adults (31.53%). The greatest incidence is in children aged age group of 15-20 years, 131 (23.06%). In the adult group the highest incidence is represented in the third decade of 21-30 years, with 77 (13.4%). The most common disease of acute appendicitis is in the second decade of the 258 cases (44.9%). Intraoperative pathomorphologically highest incidence wearing Appendicitis phlegmonosa with 317 (52.1%). Peritonitis acuta is the most common complication of severe forms of apendicitis acuta 231 (71.96%). Anterograde apendectomy was performed in 532 (87.5%) patients and retrograde in 76 (12.5%). Abdominal drainage procedures were performed in 145 (23.85%) patients. Postoperative complications 6 (4.68%). Surgical wound infection 4. Fistula appendicularis 1 (3.12%). Mortality 1 (0.16%).

Keywords: Appendicitis acuta, appendix.

UVOD

Apendicitis je najčešće obolenje trbuha. Incidenca u opštoj populaciji je 6%. Komplikacije koje prate apendicitis i njegovo lečenje su brojne i ozbiljne. U periodu od 15.01.2002. do 16.08.2014. godine bilo 627 appendectomia što je na 5055 operisanih ukupnog broja pacijenata 12,4%. Preovlađuju pacijenti muškog pola 55,5% u odnosu na ženski pol 44,5%. Akutni apendicitis je najčešći uzrok akutnog abdomena. Najveća incidenca je u II i III dekadi života.

CILJ RADA

Cilj rada je istraživanje i praćenje zastupljenosti akutnih infektivnih stanja apendicita, utvrđivanje i određivanje strukture, nastalih komplikacija i hirurški tretman obolelih.

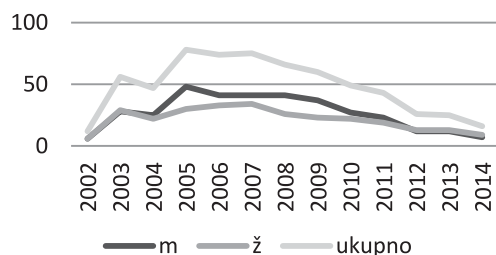
MATERIJAL I METODE

Period od 15.01.2002. do 16.08.2014. godine. Analizirali smo 627 bolesnika koji su operativno lečeni zbog akutnog apendicita. Retrospektivna studija operisanih u periodu od 15.01.2002. do 16.08.2014. godine.

REZULTATI

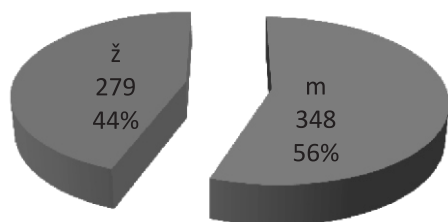
U periodu 15.01.2002 do 16.08.2014. godine operisano je 5055 bolesnik. Istraživanjem smo obuhvatili 627 (12,4%) bolesnika, koji su operativno lečeni zbog akutnog apendicita.

Grafikon 1. Strukturna distribucija po godinama praćenja
Apendicitis ac 2002-2014 incidenca



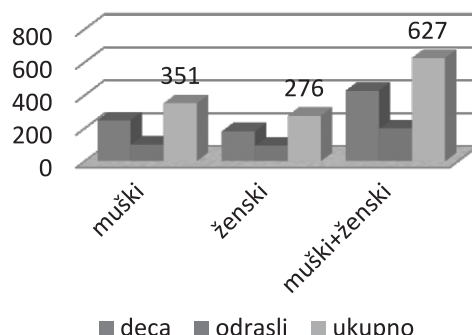
Najveća učestalost je zabeležena 2005 76, 2006 72 i 2008 73. Srednja vrednost m=26,2 ž=21, m+ž=47,2

Grafikon 2. Distribucija prema polu
Apendicitis ac 2002-2014 pol



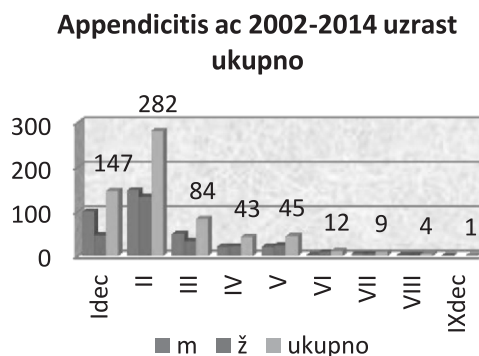
U pogledu polne zastupljenosti preovlađuje muški pol 341 55,5% u odnosu na ženski 273 44,5%.

Grafikon 3. Distribucija prema uzrastu i polu
Apendicitis ac 2002-2014 uzras-pol



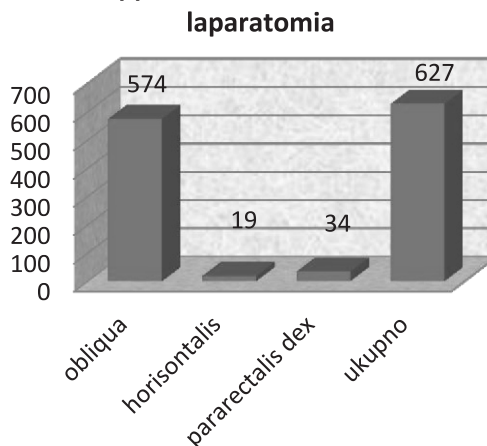
Prema uzrastu deca su zastupljena u 429 68,47% i odrasli 198 31,53%.

Grafikon 4. Distribucija pacijenata prema starosnim dobnim grupama
Apendicitis ac 2002-2014 uzrast ukupno



Najučestalije oboljenje akutni apendicitis je u II deцени sa 282 slučaja 44,98%.

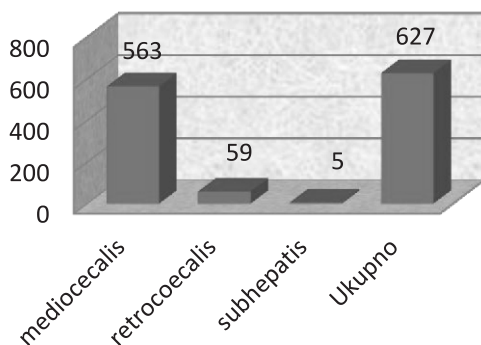
Grafikon 5. Distribucija pacijenata prema operativnom pristupu
Apendicitis ac 2002-2014 laparatomia



Klasični operativni pristup akutno upaljenom apendiksu je najčešće laparatomia obliqua regio ileocecalis koja je izvedena kod 574 91,55% pacijenata. Pararektalni pristup je učinjen u 34 5,42%.

Grafikon 6. Distribucija pacijenata prema intraoperativnoj poziciji apendiksa

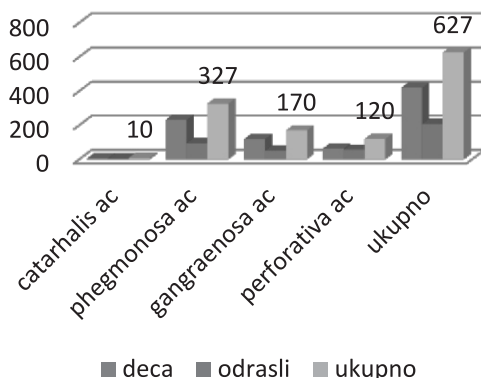
Appendicitis ac 2002-2014 positio



Najčešći položaj apendiksa u abdominalnoj duplji je mediocekalni koji je prisutan u 563 89,8% slučajeva.

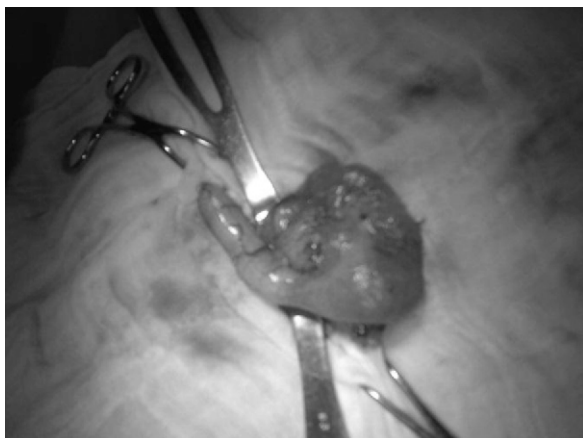
Grafikon 7. Distribucija pacijenata prema vrsti akutne upale apendiksa prema intraoperativnom nalazu patomorfoloških promena

Appendicitis ac 2002-2014 inop ph



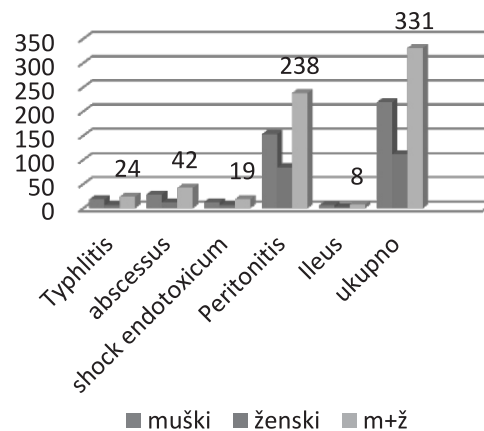
Patomorfološke promene apendiksa su raznovrsne. Najvišu incidencu nosi Appendicitis phlegmonosa sa 327 52,1% pacijenata.

Slika 1. Intraoperativni nalaz. Appendicitis acuta phlegmonosa.



Grafikon 8. Distribucija pacijenata prema komplikacijama koje prate appendicitis acuta

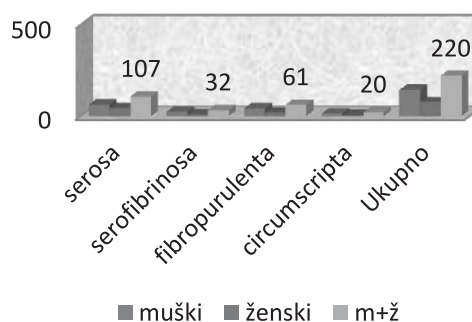
Appendicitis ac 2002-2014 komplikacije



Komplikacije akutne upale apendiksa ima 331 52,79% pacijenata. Peritonitis acuta je najčešća komplikacija teške forme appendicitis acuta i zastupljena je u 238 71,96% u odnosu na ukupan broj pacijenata sa komplikacijama a 37.96% u odnosu na ukupan broj operisanih pacijenata.

Grafikon 9. Distribucija pacijenata sa teškom formom akutnog apendicitisa praćenog akutnim peritonitom

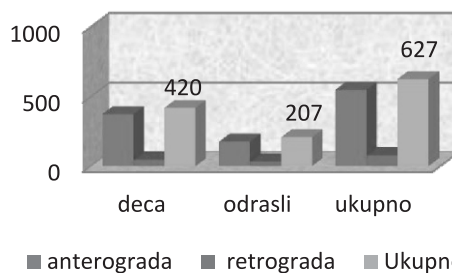
Appendicitis ac 2002-2014 peritonitis



Grupu pacijenata sa peritonitom čini 220 35,09%. Najvišu incidencu ima grupa pacijenata sa peritonitis serosa acuta diffusa u 107 48.6% a u odnosu na ukupan broj peritonita I 17,1% u odnosu na ukupan broj pacijenata sa komplikovanom teškom formom akutnog apendicitisa.

Grafikon 10. Distribucija pacijenata sa apendectomiom u odnosu na uzrast

Appendicitis ac 2002-2014 Appendectomia



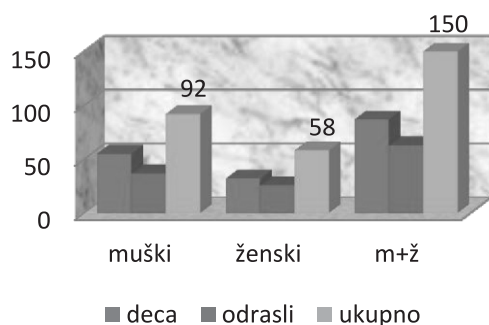
U odnosu na uzrast anterogradna apendectomia u 54987,6% pacijenata a retrogradana u 78 12,4%.

Slika 2. Appendectomia facta est



Grafikon 11. Distribucija pacijenata u odnosu na drenažne procedure nakon apendektomije

Appendicitis ac 2002-2014 Appendectomia+drainage



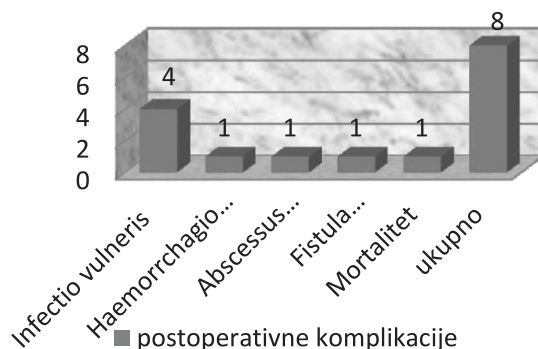
Drenažne procedure abdomena su izvedene kod 150 23,9% pacijenata.

Slika 3. Operativni preparat nakon apendectomie



Grafikon 12. Distribucija pacijenata u odnosu na postoperativne komplikacije nastale nakon apendektomije

Appendectomia 2002-2014 postoperativne komplikacije



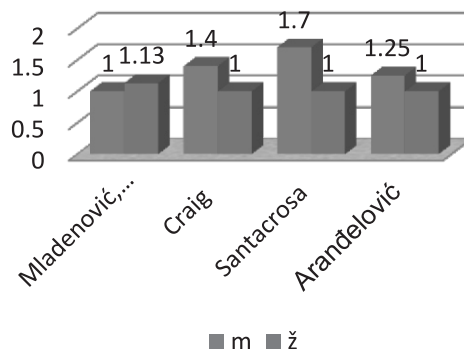
Od ukupnog broja operisanih bilo je 8 1,28% pacijenata nakon apendektomije. Od toga u 4 3,12% slučajeva je registrovana infekcija operativne rane. Mortalitet nije bio registrovan.

DISKUSIJA

Incidenca akutnog apendicita je 7% u zapadnim zemljama. U USA godišnje se obavi 200 000 apendectomia. U Africi i Aziji akutni apendicitis je retko obolenje(5). Osobe ženskog pola češće obolevaju od akutnog apendicita.

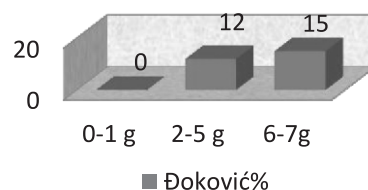
Grafikon 13. Distribucija pacijenata u odnosu na polnu pripadnost prema literaturnim podacima

Appendicitis ac 2002-2014 literatura odnos pol



Najveća incidenca u korist muškog pola navodi Craig 1,4:1 (4,9).

Grafikon 14. Distribucija pacijenata prema starosnim grupama dečijeg uzrasta Appendicitis ac Literatura uzrast



Učestalost uzrasta 6-7 godine starosti po literaturnim podacima Đokovića je 15%(1).

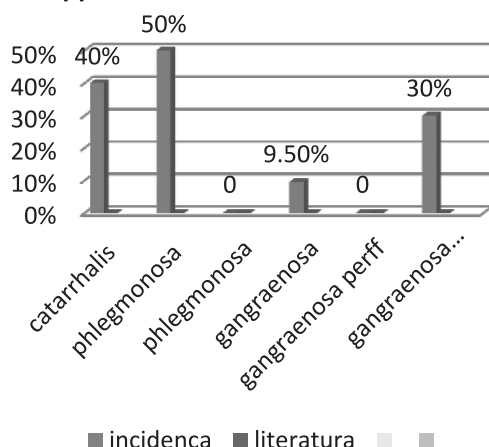
Tabela 1. Distribucija pacijenata incidence akutne upale apendiksa prema literaturnim podacima

Appendicitis acuta	incidenca	literatura
catarrhalis	40%	literaturni podaci
Phlegmonosa	50%	Cristhofer,Craig, Dietl ,
phlegmonosa	5%.	Sekulić
gangraenosa	9.5%	Dietl, Prčić, Way
gangraenosa perff	4-9%.	Dietl, Prčić, Štulhofer,
gangraenosa perff dece	30%	UKC Ljubljana

Najveću incidencu appendicitis phlegmonosa acuta 50% navode Cristhofer, Craig, Dietl, Way (4, 5, 6, 12).

Grafikon 15. Literaturni podaci incidence patomorfoloških promena akutnog apendicitisa

Appendicitis ac literatura incidenca



Gangrenozna i perforativna forma je registrovana u 28146,2% 49.2% Mladenović (10). Vanredni uslovi života su razlog da se 46,2% bolesnika javi kasno hirurgu sa već razvijenim komplikacijam (10).

Komplikacije zapaljenja apendiksa nađene su u 321 52,8% 34% Kosanović (8). Difuzni peritonit je najčešći kod mediocekalnog mezocelijačnog i pelvičnog položaja.

Antibiotska terapija je kauzalna. Izbor antibiotika zavisi od intraoperativnog i mikrobiološkog nalaza. Prognoza bolesti zavisi od više faktora: stadijum bolesti, starost bolesnika, hirurška tehnika i adekvatna antibiotska terapija. (7).

U periodu od januara 2002 do avgusta 2014 g bilo je 608 12.0% 324 apendektomija što predstavlja (19.9%) od ukupnog broja operisanih pacijenata. Preovlađuju pacijenti muškog pola 341 55,5% u odnosu na 273 44,5% ženskog pola.

U muškoj populaciji predominira gangrenozna i perforativni apendicitis sa 192 31,6% (67.93%). U ženskoj populaciji kataralni i flegmonzni apendicitis sa 185 30,435, (62.85%). Nije bilo smrtnih u apendektomiranih pacijenata. Od ukupnog broja operisanih 281 46,2%, (54.62%) akutnih apendicita čine gangrenozne i perforativne forme.

ZAKLJUČAK

1. Akutno zapaljenje apendiksa je najčešće hirurško obolenje u patologiji populacije i čini (12,14%) bolesnika, koji su operativno lečeni zbog akutnog apendicita u odnosu na 5055 operativno lečenih u periodu 2002-2014. godine.
2. U pogledu polne zastupljenosti preovlađuje muški pol (55,55%) u odnosu na ženski pol (44,55%).
3. Prema uzrastu deca su zastupljena u 393 (68,47%) a odrasli 181 (31,53%).
4. Intraoperativno patomorfološki najvišu incidencu nosi Appendicitis phlegmonosa sa 317 (52,1%).
5. Peritonitis acuta je najčešća komplikacija teške forme apendicitis acuta 231 (71,96%).
6. Anterogradna apendectomy je izvedena u 532 (87,5%) pacijenata a retrogradana u 76 (12,5%).

LITERATURA

1. Aleksić R., Đoković D.: Dečija hirurgija, Medicinski fakultet Kragujevac. 1999.
2. Alvarado A.: A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis, Am. Emerg. Med, 15, 557-564, 1986.
3. Browder W, Smith, JW, Vivoda L.M, Nichols RI. Nonperforative appendicitis: a continuing surgical dilemma. J. Inf. Dis. 1989, 159:1088-1094.
4. Craig S.: Appendicitis acuta, e Medicine journal, 2005.
5. Cristhofers: Hirurgija, Savremena administracija, Beograd, 1973.
6. Dietl J., Ruck P.: Incidental appendectomy and pathologic conditions of the appendix vermiformis, Am. J. Obstetric Gynecology, 168/29, 736-738. 1993.
7. Ivančević N.: Akutni apendicitis. Chr. VRG. 12/1995, 69-75.
8. Kosanović R., Sekulić S., Lazić B.,: Uticaj položaja apendiksa na razvoj peritonitisa. Medicina danas 2002; 1(3-4):297-303.
9. Krivokuća B. Naša iskustva u lečenju komplikovanih Akutnih apendicitisa. ACTA Chir YUG. 1998, supp 1:382.
10. Mladenović S. Andrejević M., Mladenović J. : Uticaj vanrednih uslova života na pojavu težih formi zapaljenja apendiksa stanovništva srpskih enklava na Kosovu i Metohiji. 46. Kongres studenata medicine I stomatologije. SCG, Kotor, 2005.
11. Owens BJ, Hamit HF: Appendicitis in the elderly. Ann. Surg. 187:392, 1988.
12. Prčić M. Akutni apendicitis, Abdominalna hirurgija, Svetlost. Sarajevo. 1978. 245-251.
13. Sekulić S.: Slepo crevo oboljenja apendiksa, Dijam-M-pres, Veternik, 2002.
14. Quboja G. Hirurško lečenje akutnog apendicita. Naša iskustva. Acta Chir Yug. 1998, supp. 1:388.

CHLAMYDIA TRACHOMATIS KAO UZROČNIK TRAHOMA

AUTORI

Marić V.¹, Đukić S.²

¹Klinika za očne bolesti, Klinički Centar Srbije, Beograd

²Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

KORESPONDENT

V. Marić

Klinika za očne bolesti,
Klinički Centar Srbije, Beograd

Vesbabic@sezampro.rs

SAŽETAK

Trahom (*Trachoma*) je specifični zarazni keratokonjunktivitis prouzrokovan serotipovima A, B, Ba i C *Chlamydia trachomatis*. Trahom predstavlja najčešći uzrok preventibilnog slepila u svetu pored katarakte i glaukoma. Oko 84 miliona ljudi ima aktivni trahom, 7,6 miliona ljudi sa neoperisanom i netretiranom trihijazom trpi posledice trahoma a 1,3 miliona ljudi je slepo. Danas je prihvaćena klasifikacija Svetske zdravstvene organizacije (SZO) koja koristi gradiranje na osnovu prisustva ili odsutva 5 kliničkih znakova. SZO ima program za eradikaciju slepila u svetu do 2020. godine koji se zove "Pravo na vid". U okviru tog programa nalazi se i program za eradikaciju trahoma u svetu, takozvana SAFE strategija. Ona podrazumeva hiruršku korekciju komplikacija kod trahoma (*S-surgery*), primenu antibiotika (*A-antibiotic*), higijenu lica (*F-face*) i rad na poboljšanju socijalno-ekonomskih i higijenskih uslova života (*E-education*). Lečenje trahoma sprovodi se lokalnom i sistemskom primenom odgovarajućih antibiotika. Komplikacije trahoma kao što je trihijaza rešavaju se hirurškom korekcijom i na taj način sprečavaju pojavu kornealnih zamućenja i dodatni gubitak vida.

Ključne reči: trahom, *Chlamydia trachomatis*, epidemiologija, profilaksa, lečenje

ENGLISH

CHLAMYDIA TRACHOMATIS AS A CAUSE OF TRACHOMA

Marić V.¹, Đukić S.²

¹Clinic for Eye Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

²Institute of Microbiology and Immunology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Trachoma is keratoconjunctivitis caused by ocular infection with *Chlamydia trachomatis*. Endemic trachoma is caused by serovars A, B, Ba and C. Trachoma is probably the third most common cause of blindness worldwide, after cataracta and glaucoma. Active trachoma affects an estimated 84 million people; another 7.6 million have end-stage disease, of which about 1.3 million are blind. Most trachoma programmes use the WHO simplified grading system, by presence or absence of five clinical signs. The World Health Organization is leading a global effort to eliminate blinding trachoma by the year 2020, through the implementation of the SAFE strategy. This involves surgery for trichiasis (*S-surgery*), antibiotics for infection (*A-antibiotic*), facial cleanliness (*F-face*) and environmental improvements to reduce transmission of the organism (*E-education*). Treatment for trachoma includes local and systemic administration of appropriate antibiotics. Surgical correction of trachomatous trichiasis reduces the risk of progressive corneal opacification and blindness.

Keywords: trachoma, *Chlamydia trachomatis*, epidemiology, prophylaxis, treatment

UVOD

Hlamidije su striktno intracelularne bakterije koje se putem jedinstvenog razvojnog ciklusa umnožavaju jedino unutar membranom oivičene vakuole u citoplazmi ćelije domaćina.

U Rodu *Chlamydia* jedina vrsta značajna za humanu medicinu je *Chlamydia trachomatis*. Primarne ciljne ćelije za ovu bakteriju su cilindrične epitelne ćelije; ove ćelije se nalaze na površini konjunktiva, endometrijuma, jajovoda, što objašnjava lokalizaciju oboljenja izazvanih *C. trachomatis* [1]. Za oftalmologiju upravo je najznačajnija *C. trachomatis*, uzročnik trahoma, inkluzionog konjunktivitisa odraslih i inkluzionog konjunktivitisa novorođenčadi.

Trahom (Trachoma) je specifični zarazni keratokonjunktivitis hroničnog toka. Prouzrokovan je serotipovima A, B, Ba i C *Chlamydia trachomatis* [2]. Bolest se karakteriše pojavom folikula, papilarne hiperplazije i panusom a u kasnijim stadijumima ožiljcima [3]. Ova bolest ima eksplicitno negativne efekte na socijalno-ekonomskom planu. Oko 5 % obolelih oslepi, 10% ima oslabljen vid, a još veći procenat bolesnika ima poremećaje vida manjeg stepena [4].

ISTORIJAT TRAHOMA

Očno oboljenje trahom je oboljenje staro koliko i ljudski rod - niti jedna rasa, pol, životna dob, društvo ili civilizacija, nisu bili imuni na njega. Smatra se da se prvi dokaz o postojanju trahoma može naći na skeletima australijskih Aboridžina, koji datira pre 8000 godina P.N.E., iz doba kasnog Pleistocena i ranog Holocena [5]. Zapisi o trahomu i njegovom lečenju (tačnije trihijaze) pominje se u drevnim kineskim rukopisima iz 2600. godine P.N.E. Trahom je bio endemski i među Sumerima u drevnoj Mesopotamiji (oko 2000 godine P.N.E.). Prisutan je i u starom Egiptu na Ebersovim papirusima [6]. Starogrčki naziv "trahom" prvi put je uveden 60. godine nove ere, potiče od starih Grka i označavao je "grubo, neravno oko", asocirajući na kaldrnasti izgled palpebralne vežnjače usled prisustva folikula i papila. Galen je, vek kasnije, opisao stadijume bolesti. Halberstaedter i Prowazek su 1907. godine opisali citoplazmatska inkluzijska tela u sastruganom epitelu vežnjače orangutana kome je inokulisan materijal obolelih od trahoma. Uzročnik trahoma su prvi izolovali T'ang i saradnici 1957. godine u Kini [7]. U Jugoslaviji je uzročnik prvi izolovao 1960. godine S. Harisiadis, virusolog i profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu i dr Stamenković, očni lekar, kome su kao dobrovoljcu inokulisali *C. trachomatis* u vežnjače očiju. Oboleo je od trahoma čime su i eksperimentalno dokazali da je *C. trachomatis* uzročnik trahoma.

KLINIČKA SLIKA TRAHOMA I STADIJUMI BOLESTI

Trahom je hronična bolest koja može trajati mesecima pa i godinama i po pravilu se javlja na oba oka. Inkubacija kod trahoma traje 5-12 dana. Bolest počinje kao konjunktivitis sa crvenilom, suženjem, fotofobijom i bolom u očima. Ubrzo se javlja gnojni sekret i uvećanje preaurikularnih limfnih žlezda [8]. Klinički, trahom se deli u dve faze: aktivnu (ranu) i ožiljnu ili cikatricijalnu (kasnu) [3, 9]. Kroz literaturu do sad je opisano najmanje 10 klasifikacija bolesti. Decenijama poznata MacCallan-ova klasifikacija traho-

ma imala je nekoliko varijanti i dalje je česta u oftalmološkoj literaturi [10, 11]. Ona deli bolest na četiri stadijuma: početni, razvijeni, ožiljni i inaktivni [12, 13].

I stadijum: Početni trahom (*trachoma incipiens*)

Početni stadijum trahoma karakteriše hiperemična i zadebljana konjunktiva te se Meibomove žlezde više ne raspoznaju. Na tako zadebljalnoj i hiperemičnoj konjunktivi počinju da se uočavaju neprovidni, nezreli, sitni, sivkasti folikuli uz postojanje minimalne papilarne hipertrofije [4]. Dijagnostički su najznačajniji folikuli koji se nalaze u sredini gornje tarzalne konjunktive, jer se tu ne viđaju folikuli kod drugih folikularnih konjunktivitisa [13]. Na rožnjači se mogu uočiti nežna subepitelna zamućenja, difuzna punkti-formna keratopatija i početna vaskularizacija uz gornji limbus (*panus trachomatosus incipiens*) [13]. Ovaj stadijum početnog trahoma traje nekoliko meseci [8].

II stadijum: Razvijeni trahom (*trachoma floridum*)

U ovom stadijumu prisutni su svi klinički znaci aktivne bolesti. Sekretacija je obilna i muko-purulentna, zbog čega su kapci ujutro slepljeni sekretom. Očni kapci su otečeni i spuštenu (*ptosis trachomatosa*). Na konjunktivi gornjeg tarzusa, pored nezrelih, uočavaju se i zreli folikuli koji su krupniji, međusobno nejednake veličine, prljavosive boje, meke konzistencije i pri najmanjem pritisku prskaju. Meka konzistencija zrelih folikula potiče od nekroze [13]. Ova nekroza folikula je važan dijagnostički znak za trahom i ne javlja se kod folikula druge etiologije [14]. U daljem toku bolesti na konjunktivi gornjeg tarzusa vidi se i papilarna hiperplazija, koja može da bude tako jako izražena da maskira folikule [4]. Početne promene na rožnjači postaju intenzivnije a u zoni trahomnog panusa pojavljuju se subepitelni infiltrati. Sam panus se javlja u gornjoj polovini i spušta se kao zavesa prema centru rožnjače (*panus trachomatosus*). U odmaklim slučajevima može da prekrije optičku zonu rožnjače i da dovede do smanjenja oštine vida [13]. Ovaj stadijum može da traje nekoliko godina [8].

III stadijum: Ožiljni trahom (*trachoma granulocicatricium*)

U trećem stadijumu bolesti javljaju se i evolutivne promene u vidu folikula i papilarne hiperplazije, kao i sanirane promene u vidu ožiljaka. Ovi ožiljci nastaju kada se nekrotični sadržaj zrelih folikula isprazni i to mesto se popuni vezivnim tkivom [4]. Ožiljci u blažim slučajevima, mogu da budu u vidu finih crtastih linija (*Artt-ove* linije) ili nepravilnih zvezdastih ožiljaka. Široki sliveni ožiljci javljaju se kod teških slučajeva. Kao posledica nekroze folikula, na limbusu ostaju jamice, tzv. *Herbert-ove* jamice [8]. Čitava konjunktiva je zahvaćena, ali su efekti najizraženiji na gornjem tarzusu. Ožiljni trahom traje godinama ili decenijama.

IV stadijum: Inaktivni ili sanirani trahom (*trachoma cicatricium s. trachoma sanatum*)

Sanirani trahom nema više znakova aktivne bolesti, a proces ožiljavanja konjunktive i konsolidacije promena na

rožnjači definitivno je završen [13]. Dolazi do nestanka folikula i papilarne hiperplazije i do njihove potpune zamenje ožiljnim vezivnim tkivom, posebno izraženim na vežnjači tarzusa i forniksa. Posledice preležanog trahoma su: simblefaron, ožiljni entropijum, trihijaza, suvo oko [8]. Ožiljavanje može da uništi peharaste ćelije vežnjače i da zahvati kanaliće suzne žlezde dovodeći tako do suvog oka [15]. Površina rožnjače i vežnjače je neprovidna, beličasta i suva (*xerophthalmus*). Takođe, na rožnjači se panus zamenjuje vezivnim tkivom, što dovodi do zamućenja različitog stepena (*nubecula*, *macula*, *leucoma*). Zbog trihijaze, kao veoma česte komplikacije, javljaju se recidivantne erozije i ulceracije na rožnjači što dodatno, sa svoje strane, vodi ka smanjenju i gubitku vida.

Trahomno oboljenje suzne kesice (*dacryocystitis trachomatosa*) je dosta često i ono pogoršava prognozu [4].

Klinička slika je teža u sredinama sa visokom incidencijom trahoma, kao i pri pojavi dodatne mešovite infekcije drugim mikroorganizmima. Čitava evolucija trahomnog procesa traje više decenija.

Danas je prihvaćena klasifikacija Svetske zdravstvene organizacije (SZO). Bazirana je, pre svega, na inflamatornim znacima, a korisna je u epidemiološkim studijama [16].

TF=pet ili više trahomskih folikula (>0.5mm) na gornjem tarzusu

TI=trahomska inflamacija (zapaljenje) koja difuzno zahvata tarzalnu vežnjaču i koja zaklanja 50% ili više normalnih dubokih tarzalnih krvnih sudova

TS=trahomska skarifikacija (ožiljavanje)

TT=trahomska trihijaza

CO=kornealno zamućenje (*corneal opacity*)

HISTOPATOLOGIJA TRAHOMA

Aktivni trahom kod dece karakteriše se hiperplazijom konjunktivalnog epitela prožetom inflamatornim ćelijama T i B limfocita, makrofaga, plazma ćelija i neutrofila. One predstavljaju B ćelijske folikule. Prisutan je kolagen podtipovi I, II i IV (koji se normalno nalazi u stromi) kao i depoziti novog tipa V [3,17]. Kod odraslih sa trahomatoznim ožiljcima, konjunktivalni epitel je atrofičan i nedostaju gobleti ćelija [18]. Gubitak subepitelne strome je zamenjen sa debelom ožiljkom koga čini kolagena tip V. Ova nova vertikalno orjentisana vlakna čvrsto prožimaju tarzus, uzrokujući distorziju [3,19]. Konjunktivalna inflamacija često prati ožiljke i trihijazu i predstavljena je T ćelijskim infiltratima.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA TRAHOMA

Diferencijalna dijagnoza trahoma uključuje pre svega bolesti koje dovode do hroničnog folikularnog konjunktivitisa: adenovirusni konjunktivitis, inkluzioni konjunktivitis kod odraslih, bakterijski konjunktivitis naročito izazvani *Moraxella spp* i *Streptococcus pneumonia*, *Axenfeld-ov* hronični folikularni konjunktivitis, konjunktivitis kod moluskum kontagiozum promena na ivici kapaka, *Parinaud-ov* okulo-glandularni sindrom, lekovima izazvan folikularni konjunktivitis te *herpes simplex virusom* [20].

EPIDEMIOLOGIJA TRAHOMA

Prevalencija. Procenjuje se da oko 400-500 miliona ljudi danas boluje od trahoma. Trahom predstavlja najčešći uzrok preventibilnog slepila u svetu pored katarakte i glaukoma [21]. Oko 84 miliona ljudi ima aktivni trahom, osam miliona ljudi je slepo ili ima razne poremećaje vida, a 7,6 miliona ljudi sa neoperisanom i netretiranom trihijazom trpi posledice trahoma [22]. Najveća prevalencija trahoma zabeležena je u Etiopiji i Sudanu gde je prevalencija aktivnog trahoma kod dece često veća od 50%, a trihijaza se sreće kod više od 5% odraslih [23].

Rasprostranjenost. Trahom je bolest ljudi koji žive u lošim higijenskim uslovima. Ova endemska bolest široko je rasprostranjena u zemljama Severne Afrike i Srednjeg Istoka, Indije, zemljama jugoistočne Azije, nekim zemljama Srednje i Južne Amerike i među Aboridžinima u Australiji [24]. Trahom je u endemskoj formi dugo bio prisutan i u severnim krajevima naše zemlje. Međutim, zajedničkom i dobro organizovanom akcijom zdravstvenih vlasti i oftalmološke službe posle Drugog svetskog rata, trahom je eradiciran a naša zemlja proglašena područjem bez trahoma [13].

Širenje infekcije Trahom je zarazna bolest koja se lako širi. Bolesnik je najzarazniji u progresivnim (I, II) stadijumima bolesti [8]. Širenje bolesti odvija se pomoću ciklusa infekcija-reinfekcija koja se ostvaruje direktnim kontaktom sa zaraženim predmetima, najčešće upotrebom zajedničkih peškira, maramica, umivaonika i posteljine, kao i sprovođenjem nekih narodnih običaja u zemljama sa endemskim trahomom [25]. Infekciji su najviše izloženi članovi porodice bolesnika, ali ako se radi o kolektivnom stanovanju (dečiji domovi, internati, kasarne i dr.), tada postoji mogućnost zaraze za mnogo širi krug ljudi. Vektor u ciklusu infekcija-reinfekcija u širenju trahoma je muva. Ona prenosi inficirani sekret sa jedne osobe na drugu [26, 27]. Neke muve (*Musca sorbens*) [28], u potrazi za vlagom i hranom, sleću na iscedak oka i tako mogu da ponese hlamidiju ili neku drugu bakteriju sa inficirane osobe i da je prenesu direktno na ili blizu oka druge osobe. U nekim sredinama korišćeni su "indeksi muva" (tj. broj muva koje se mogu videti u domaćinstvu, na nekom uređaju ili na licima dece), radi identifikacije domaćinstava u kojima postoji velika verovatnoća pojave trahoma. Pored loših higijenskih navika, nedovoljna snabdevenost vodom i gusta naseljenost takođe deluju povoljno na širenje ove, kao i druge bolesti i nadražaja vežnjače (razni konjunktivitisi, nadražaji prašinom, vetrom i dr.). U nekim zemljama (npr. Egipat) sezonske epidemije bakterijskog konjunktivitisa javljaju se nekoliko nedelja pre najveće pojave trahoma. U njima učestvuje veliki broj bakterijskih patogena, posebno vrste *Haemophilus*, *Moraxella* i *Neisseria*. Bakterijske infekcije mogu da pojačaju zapaljenje i vežnjače i rožnjače, i tako povećaju njihovu reakciju na trahomsku infekciju koja će uslediti [3, 26].

Aktivna trahomna infekcija najčešće se javlja kod dece predškolskog i školskog uzrasta da bi već u pubertetu bolest ušla u fazu stvaranja ožiljaka i ispoljavanja ozbiljnih komplikacija.

U hiperendemskim oblastima, zastupljenost trahoma do druge ili treće godine života je praktično 100% [29]. Učestalost i intenzitet aktivne faze trahoma su približno isti kod oba pola. Teške cikatricijalne forme trahoma su 2-3 puta češće kod žena. Smatra se da je to zbog bliskijeg i češćeg kontakta obolele dece sa majkama [12].

DIJAGNOSTIKA TRAHOMA

Postavlja se na osnovu kliničke slike, podatka o boravku u endemskim područjima i raznih dijagnostičkih testova [20]. Identifikacija hlamidijalnih inkluzija u ćelijskim kulturama može se izvesti pomoću metoda histohemijskog bojenja ili pomoću metode imunofluorescencije (monoklonska tela obeležena fluorsceinom) (Slika 1) [30]. Izolacija preko kulture ćelija je visoko specifična tehnika (do 100%) ali u isto vreme je skupa i komplikovana procedura koja zahteva dosta vremena. Metoda koja je ranije često korišćena za direktno dokazivanje *C. trachomatis* u uzorku jeste pregled epitelnih ćelija konjunktive na preparatu obojenom po *Giemsa* gde se uočavaju plavo ili crveno obojene intracitoplazmatske inkluzije koje su najčešće lokalizovane perinuklearno. Radi se "scraping" konjunktive jer mora da se obezbedi veliki broj ćelija u uzorku pošto su hlamidije striktno intracelularne bakterije. Eksudat se mora prethodno ukloniti sterilnim štapićem. Konjunktiva donjeg tarzusa i forniksa je mesto uzimanja epitelnih ćelija [8]. Metode koje se danas češće koriste za direktno dokazivanje hlamidija u kliničkom uzorku jesu tehnika direktne imunofluorescencije (DIF), enzimski imunski esej (EIA) i tehnika hibridizacije i amplifikacije nukleinskih kiselina *C. trachomatis* [31, 33]. Ovi testovi koriste različite regione ribonukleinske (RNK) ili dezoksiribonukleinske (DNK) kiseline kao ciljne molekule za hibridizaciju i amplifikaciju RNK/DNK *C. trachomatis* u kliničkim uzorcima [33]. Nedostatak im je što njihovi rezultati generalno pokazuju nizak stepen povezanosti sa kliničkim simptomima [34]. Od seroloških testova, najčešće se koristi imunoenzimski testovi - ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) - koji detektuju antitela na lipopolisaharide hlamidije [35]. Oni su zajednički za sve hlamidije, tako da je specifičnost ovog testa niska. Više se koriste za epidemiološka istraživanja a imaju mali dijagnostički značaj za trahom.

PROFILAKSA TRAHOMA

Profilaksa podrazumeva sprečavanje kontakta sa infektivnim materijalom odnosno sa zaraženim bolesnikom, a sprovodi se zdravstvenim prosvetavanjem stanovništva, podizanjem opšte i zdravstvene kulture na viši nivo, poboljšanjem uslova stanovanja i svim drugim merama koje sprečavaju širenje bolesti [13]. Svetska zdravstvena organizacija (SZO) ima program za eradicaciju slepila u svetu do 2020. godine koji se zove "Pravo na vid" [36]. U okviru tog programa nalazi se i program za eradicaciju trahoma u svetu, takozvana SAFE strategija. Ona podrazumeva hiruršku korekciju komplikacija kod trahoma (*S-surgery*), primenu antibiotika (*A-antibiotic*), higijenu lica (*F-face*) i rad na poboljšanju socijalno-ekonomskih i higijenskih uslova života (*E-education*) [3]. Publikovani podaci ukazuju da sprovođenje SAFE strategije, čak i u zemljama gde je najviše rasprostranjen trahom kao npr. Južni Sudan, smanjuje prevalenciju aktivne bolesti [37].

LEČENJE TRAHOMA

U terapiji infekcija uzrokovanih *C. trachomatis* koriste se lekovi iz grupe: tetraciklina (tetraciklin, oksitetraciklin, doksiciklin); makrolida (eritromicin, roksitromicin, azitromicin); fluorohinolona (ofloksacin, ciprofloksacin, levofloksacin, trovafloksacin).

Mogu se koristiti i amoksicilin, metronidazol, klindamicin, iako ovi antibiotici nisu lekovi izbora za *C. trachomatis* infekciju. Zbog posebnog sastava ćelijskog zida *C. trachomatis*, amoksicilin ima određenu aktivnost, ali cefalosporini i aminoglikozidi ne [38].

Lečenje trahoma sprovodi se lokalnom i sistemskom primenom odgovarajućih antibiotika [39]. Za uspešno lečenje trahoma sa što manje posledica, posebno je važna sistemski primena antibiotika. Za sistemsku primenu mogu se koristiti tetraciklini u dozi od 250 mg, 4 puta dnevno u trajanju od 2 nedelje ili doksiciklin u dozi od 100 mg, dva puta dnevno u istom trajanju [13]. Za lečenje trahoma može se koristiti i azitromicin u jednoj dozi od 20 mg/kg do maksimum doze od 1 gram, uz ograničenje da ga kao i tetracikline ne treba primenjivati kod trudnica i dojilja [40]. Kao zamena se u tom slučaju može koristiti eritromicin.

Masovno lečenje trahoma u endemskim područjima može se sprovoditi lokalnom aplikacijom 1% tetraciklinske masti, 2 puta dnevno u trajanju 2-3 meseca (kontinuirani način lečenja) ili, aplikacijom 1% tetraciklinske masti, dva puta dnevno, 5 uzastopnih dana mesečno u toku 6 uzastopnih meseci (intermitentni način lečenja) [13, 41].

U terapiji *C. trachomatis* infekcija kod dece koriste se antibiotici iz grupe makrolida. Tetraciklini i fluorohinoloni se ne preporučuju. Uspešnost terapije podrazumeva nestanak kliničkih simptoma i eliminaciju uzročnika. Dugotrajna i nekontrolisana upotreba antibiotika u lečenju *C. trachomatis* infekcija može dovesti do pojave rezistencije.

Komplikacije trahoma kao što je trihijaza rešavaju se hirurškom korekcijom i na taj način sprečavaju pojavu kornealnih zamućenja i dodatnog gubitka vida.

ZAKLJUČAK

Poboljšanje životnog standarda i životne sredine su osnov za eliminaciju aktivnih formi trahoma iz razvijenih delova sveta. Pored toga SZO je napravila program za eradicaciju slepila u svetu do 2020. godine koji se zove "Pravo na vid". U okviru tog programa nalazi se i program za eradicaciju trahoma u svetu, takozvana SAFE strategija. Zahvaljujući sprovođenju SAFE strategije, čak i u zemljama gde je najviše rasprostranjen trahom smanjuje se prevalencija aktivne bolesti.

LITERATURA

1. Darville T, Hilke TJ. Pathogenesis of genital tract disease due to *Chlamydia trachomatis*. J Infect Dis 2010; 201:S114-125.
2. Treharne JD. The microbial epidemiology of trachoma. Int Ophthalmol 1988; 12:25-29.
3. Burton MJ. Trachoma: an overview. British Medical Bulletin 2007; 84:99-116.
4. Litričin O, Blagojević M, Cvetković D. Oftalmologija. Trinaesto izdanje. Elit medica. Beograd, 2004; 7:96-99.
5. Lahanas M.:Hippocrates.Available from:http://www.mlahanas.de/ Greeks/ Hippocrates.htm (Last accessed 7 November 2006).
6. Schachter J, Dawson CR. Human Chlamydial Infections. Littleton, Mass: PSG Publishing; 1978: 63-96.
7. Tang FF, Chang HL, Huang YT, Wang KC.Trachoma virus in chick embryo.Natl Med J China 1957; 43:81.
8. Horvatić-Obradović M. Trahom-najčešći uzrok kornealnog slepila u svetu danas. Acta Ophthalmologica 2005; 31:72-75.
9. Wright HR, Turner A, Taylor HR. Trachoma. Lancet 2007; 371:1945-54.
10. MacCallan AF. The epidemiology of trachoma. Br J Ophthalmol 1931; 15:369-411.
11. MacCallan AF. Ophthalmic conditions in the governments school in Egypt and their amelioration. Ophthalmoscope 1908; vi:856-863,947-952.
12. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Cornea. Mosby-Year Book 1997
13. Golubović S. Trahom: Golubović S. Jovanović M. Oftalmologija - udžbenik za studente medicine. Drugo izdanje. CIBID, Beograd 2015; 63-65.
14. Lietman TM, Dawson CR, Osaki SY, Zegans ME. Clinically active trachoma versus actual Chlamydial infection. Med J Aust 2000; 172:93-94.
15. Kanski JJ. Klinička oftalmologija. Peto izdanje. Data status. Beograd, 2003; 4:70-73.
16. Thylefors B, Dawson CR, Jones BR et al. A simple system for the assessment of trachoma and its complications. Bull World Health Organ 1987; 65:477-483.
17. Abu el-Asrar AM, Geboes K, Tabbara KF et al. Immunopathogenesis of conjunctivascarring in trachoma. Eye 1998; 12(Pt 3a):453-460.
18. al Rajhi AA, Hidayat A, Nasr A et al. The histopathology and the mechanism of entropion in patients with trachoma. Ophthalmology 1993; 100:1293-1296.
19. Abu el-Asrar AM, Geboes K, Al Kharashi SA et al. Collagen content and types in trachomatous conjunctivitis. Eye 1998; 12(Pt 4):735-739.
20. Solomon AW, Peeling RW, Foster A et al. Diagnosis and assessment of trachoma. Clin Microbiol Rev 2004; 17:982-1011.
21. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D et al. Global data on visual impairment in the year 2002. Bull World Health Organ 2004; 82:844-851.
22. WHO. Primary health care level management of trachoma (WHO/PBL/93.33). Geneva: World Health Organization, 1993. http://whqlibdoc.who.int/hq/1993/WHO_PBL_93.33.pdf (accessed Oct 19, 2007).
23. Berhane Y, Worku A, Bejiga A. National Survey on Blindness, Low Vision and Trachoma in Ethiopia. Federal Ministry of Health of Ethiopia, 2006.
24. Polack S, Brooker S, Kuper H et al. Mapping the global distribution of trachoma. BullWorld Health Organ 2005; 83:913-919.
25. Schemann JF, Sacko D, Malvy D et al. Risk factors for trachoma in Mali Int J Epidemiol 2002; 31:194-201.
26. Emerson PM, Bailey RL, Mahdi OS, Walraven GE, Lindsay SW. Transmission ecology of the fly *Musca sorbens*, a putative vector of trachoma. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000; 94:28-32.
27. Emerson PM, Lindsay SW, Alexander N, et al. Role of flies and provision of latrines in trachoma control: cluster randomized controlled trial. Lancet 2004; 363:1093-8.
28. Burton MJ, Holland MJ, Faal N, et al. Which members of community need antibiotics to control trachoma? Conjunctival *Chlamydia trachomatis* infection load in Gambian villages. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44:4215-4222.
29. Mabey DC, Solomon AW, Foster A. Trachoma. Lancet 2003; 362: 223-229.
30. Herbrink P, Zuyderwijk-Zwinkels M, Niesters B. Comparison of different culture media for isolation *Chlamydia trachomatis* by cell culture on HeLa cells. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991; 10:656-9.
31. Tomanovic S, Đukić S. Klasične i molekularne metode u dijagnostici infekcije hlamidijom trahomatis. Med pregled 2011; (9-10):477-480.
32. Ostergaard L. Microbiological aspects of the diagnosis of *Chlamydia trachomatis*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2002; 16:789-99.
33. Miller KE. Diagnosis and treatment of *Chlamydia trachomatis* infection. Am Fam Physician 2006; 73:1411-1416.
34. Jones BR. Laboratory tests for chlamydial infection.Their role in epidemiological studies of trachoma and its control. Br J Ophthalmol 1974; 58:438-454.
35. Band D, Regan L, Greub G. Comparison of five commercial serological tests for the detection of anti-*Chlamydia trachomatis* antibodies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010; 29:669-675.

-
36. World Health Organization. Global Elimination of Blinding Trachoma. Resolution WHA 51.11. Adopted by the World Health Assembly 16 May 1998.
 37. Ngondi J, Onsarigo A, Matthews F et al. Effect of 3 years of SAFE (surgery, antibiotics, facial cleanliness, and environmental change) strategy for trachoma control in Southern Sudan: a cross-sectional study. *Lancet* 2006; 368: 589-595.
 38. Dawson CR, Schachter J. Should trachoma be treated with antibiotics? *Lancet* 2002 359:184-185.
 39. Mabey D, Fraser-Hurt N, Powell C. Antibiotic for trachoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; pCD001860.
 40. West SK, West ES, Alemayehu W et al. Single-dose azithromycin prevents trichiasis recurrence following surgery: randomized trial in Ethiopia. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:309-314.
 41. Bowman RJ, Sillah A, Dehn C et al. Operational comparison of single-dose azithromycin and topical tetracycline for trachoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:4074-4079.

PSIHOGENI NEPILEPTIČKI NAPADI KAO DIJAGNOSTIČKI PROBLEM

AUTORI

Škrijelj F., Doličanin Z., Nurković J.
Državni Univerzitet u Novom Pazaru, Novi Pazar, Srbija

KORESPONDENT

Fadil Škrijelj
Državni Univerzitet u Novom Pazaru
skrijeljneuro@gmail.com

SAŽETAK

Uvod. Psihogeni neepileptički napadi predstavljaju paroksizmalni događaj praćen naglom promenom ponašanja, kognicije ili svesti, obično kratkog trajanja, koji podseća ili se može shvatiti kao epileptički napad. Javljaju se kod osoba bez epilepsije i u bolesnika sa epilepsijom. Njih ne prate abnormalna pražnjenja u EEG, jer je njihov uzrok psihički poremećaj. **Prikaz slučaja:** Pacijentkinja stara 20. godina, koja od svoje 14. godine pati od povremenih "jutarnjih kratkotrajnih trzaja ruku, zagledavanja i nevestica". Uz simptomatičnu anamnezu za epilepsiju i nespecifično izmenjen standardni EEG, uvedena je antiepileptička terapija (valproat i lamotrigin). Zbog nereagovanja na antiepileptičku terapiju, upućena je na dalje kliničko ispitivanje, video EEG telemetriju, koje je pokazalo da se radi o psihogenim neepileptičkim napadima. Započeto je sukcesivno ukidanje antiepileptičkih lekova, u lečenje je uključen psiholog i psihijatar, što je rezultiralo redukcijom napada i poboljšanjem opšteg stanja. **Zaključak:** Psihogeni neepileptički napadi predstavljaju čest dijagnostički problem, zahtevaju timski rad, a video EEG telemetrija je dijagnostička metoda izbora.

Ključne reči: psihogeni neepileptički napadi, epilepsija, dijagnoza, problem.

ENGLISH

PSYCHOGENIC NON-EPILEPTIC SEIZURES AS A FREQUENT DIAGNOSTIC PROBLEM

Škrijelj F., Doličanin Z., Nurković J.
State University of Novi Pazar, Novi Pazar, Serbia

SUMMARY

Introduction: Psychogenic non-epileptic seizures represent a paroxysmal event followed by a sudden change of behavior, cognition or consciousness, mostly of short duration, which resemble or can be understood as epileptic seizures. They occur in persons without epilepsy and in patients with epilepsy. They are not associated with abnormal EEG discharges because their cause is a psychic disorder. **Case report:** A 20-year-old patient has been suffering of occasional "morning short-lasting jerking hand movements, staring and fainting" since the age of 14 years. Beside a symptomatic anamnesis for epilepsy and non-specifically changed standard EEG, antiepileptic therapy (valproate and lamotrigine) was introduced. Because of non-response to antiepileptic therapy, the patient was forwarded for further clinical examination involving video EEG telemetry, which indicated that this was a case of psychogenic non-epileptic seizures. A successive withdrawal of antiepileptic drugs was initiated, and also, a psychologist and psychiatrist were included into treatment, which resulted in the reduction of seizures and improvement of the patient's general condition. **Conclusion:** Psychogenic non-epileptic seizures represent a frequent diagnostic problem requiring team's work, while the video EEG telemetry is the method of choice for diagnosis.

Key words: psychogenic non-epileptic seizures, epilepsy, diagnosis problem

UVOD

Psihogeni neepileptički napadi (PNEN) predstavljaju paroksizmalni događaj koji je praćen naglom promenom ponašanja, kognicije ili svesti, obično kratkog trajanja koji podseća ili se može pomešati sa epileptičkim napadom. Ove epizodične događaje ne prate paroksizmalne elektrofiološke promene (pražnjenja) u mozgu, koje se mogu detektovati EEG i koje su karakteristične za epilepsiju. Za razliku od epileptičkih napada, koji su rezultat paroksizmalnih i abnormalnih električnih pražnjenja moždanih neurona, PNEN su fizička manifestacija psihičkih poremećaja^{1, 2}. Sreću se kod osoba bez epilepsije i kod bolesnika sa epilepsijom. Između 15%-30% pacijenata sa PNEN takođe imaju epilepsiju³, a 20%-30% bolesnika sa „farmakorezistentnom epilepsijom“, koji su na ispitivanje u tercijarnim centrima za epilepsiju, su PNEN^{1, 4}. Raniji njihov naziv bio je histerični (histeroepilepsija), psihogeni, funkcionalni, pseudoepileptički napadi itd. Mogu se javiti u svakom životnom dobu, a najčešće se sreću u ranom adultnom periodu. Zbog kliničke sličnosti sa epileptičkim napadima PNEN se pogrešno dijagnostikuju kao epilepsija i daleko su najčešći neepileptički događaji koje srećemo u centrima za lečenje epilepsije^{1, 5}. Postoji i danas dilema, da li je za psihogene neepileptičke napade adekvatniji naziv „napad“ ili „događaj“¹. PNEN najčešće predstavljaju vrstu konverzivnog poremećaja, šire, somatoformni tip oboljenja (DSM-IV)⁶. Kao i većina konverzivnih manifestacija PNEN se češće javljaju kod ženskih osoba (oko 75%) nego kod muškaraca³. Posebno se opisuju kod onih osoba koje su imale traumatsko detinjstvo, različite oblike fizičkog ili seksualnog zlostavljanja, incest, posttraumatski stresni poremećaj, psihijatrijske probleme, nedavne stresne životne događaje, pa čak i parasuicidalno ponašanje^{4, 7}. Poremećaji ličnosti i seksualne devijacije često su udružene sa PNEN. Klinička slika PNEN je vrlo različita, mogu podsećati, imitirati, sve tipove epileptičkih napada, najčešće GTK i dajaleptičke napade, a retko i epileptički status. Padanje u nesvest je uobičajeni nesvesni mehanizam odbrane za izbegavanje, isključivanje od stresnog događaja ili neprijatnih sećanja (flashback-ova) kod osoba sa posttraumatskim stresnim poremećajem koji se odnosi na ranije zlostavljanje ili traumu. Najčešći prediktori PNEN su: velika učestalost napada, produženo trajanje napada, napadi se odigravaju isključivo u prisustvu drugih osoba ili samo kad je osoba sama, postepen početak napada, nefiziološka progresija napada, intermitentna i nesinhrona motorna aktivnost, distonični položaji, grubi pokreti karlice, plakanje, vrištanje, smejanje tokom ili pri završetku napada, postoji izbegavajuće ponašanje tokom napada (oči su zatvorene i pružaju otpor), nedostatak zabrinutosti ili preterana emocionalna reakcija na napade, tipičan događaj može da se provocira sugestijom, često postoji emocionalni okidač (triger) napada, pridruženi psihijatrijski poremećaji, izražen je mali ili nikakav odgovor na antiepileptičke lekove, i dr. Nijedan faktor sam po sebi nije dovoljan za pouzdano diferenciranje PNEN od epileptičkih napada⁸⁻¹⁰. Video EEG telemetrija je suverena metoda, zlatni standard, za postavljanje dijagnoze PNEN¹¹. Njom se pokazuje da kliničke manifestacije PNEN nemaju EEG korelat karakterističan za epileptičke napade (epileptiformne grafoelemente).

Ostale postupci koji mogu biti od koristi su određivanje nivoa prolaktina, kortizola, CPK u krvi, koji su povećani nakon GTK i složenih parcijalnih napada poreklom iz temporalnog režnja^{4, 12, 13}. Neuropsihološko testiranje i psihi-

jatrijsko ispitivanje osoba sa PNEN često ukazuju da se radi o histrionično narcističkim strukturama ličnosti, sklone konverzivnim i somatoformnim ispoljavanjima, poremećaju ličnosti graničnog ili sociopatskog tipa¹⁴. Test provokacije placebo PNEN je u većini slučajeva pozitivan ali nema apsolutnu vrednost i može izazvati dilemu etičke opravdanosti. U 40% do 60% bolesnika sa PNEN opisani su organski psihosindromi. Statistike pokazuju da u proseku prođe oko sedam godina do uspostavljanja tačne dijagnoze PNEN^{8, 15}. Prognoza PNEN je dobra kod osoba sa somatoformnim poremećajem bez udruženih psihotičnih i/ili sociopatskih poremećaja, tako da u 50% do 70% slučajeva nastaje remisija ili značajno smanjenje učestalosti napada. PNEN sa psihijatrijskim komorbiditetom (depresija, anksioznost, napadi panike), kao i kašnjenje u diferencijaciji PNEN od epilepsije, značajno utiču na nizak opšti kvalitet života i lošu psihosocijalnu prilagodljivost¹⁶⁻¹⁸. Neizvesna prognoza je kod osoba kod kojih su PNEN manifestacija poremećaja ličnosti sociopatskog tipa.

Lečenje PNEN je veoma složeno, zahteva timski rad, puno strpljenja i individualnog prilagođavanja svakom pacijentu. Terapija treba da je usmerena na osnovni psihijatrijski poremećaj, psihogeni uzrok. Pored neurologa i psihologa, nezamenjiv član je psihijatar, koji planira i sprovodi metode psihijatrijskog tretmana (psihoterapija, kognitivno bihevioralna terapija, psihodinamska grupna terapija itd.)^{18, 19}. Kod bolesnika bez epilepsije treba postepeno obustaviti antiepileptičku terapiju uz dobru komplijansu bolesnika. Ponekad, pacijentu treba dati vremena da prihvati i da se prilagodi dijagnozi PNEN, kako bi se izbegle iznenadne reakcije neprihvatanja nove dijagnoze, kao i moguće suicidalne tendence. Uspostavljen dobar odnos lekar - pacijent, dobra podrška porodice i okruženja, ima snažan uticaj na pozitivan ishod lečenja^{20, 21}.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja stara 20. godina, student, desnoruka, rođena u terminu sa urednim ranim psihomotornim razvojem, negativnog herediteta za epilepsiju i druge hronične bolesti. Od 14. g. pati od povremenih jutarnjih napada „trzaja ruku, zagledavanja i nesvestica“ koji su kratkog trajanja sa učestalošću 2-3 puta mesečno. Javila se nadležnom neurologu pri čemu su neurološki i oftalmološki pregledi bili uredni, laboratorijske analize krvi i urina u referentnim vrednostima. Standardni i EEG nakon deprivacije spavanja nisu registrovali epileptiformna pražnjenja, a nalaz MR mozga bio je uredan. Zaključeno je da se radi o juvenilnoj miokloničkoj epilepsiji (JME) i započeta je terapija valproatom (VAL) 1000mg/dan. Napadi su i dalje perzistirali što je rezultiralo povećanom doze na 2000mg/dan. Kako se stanje nije popravljalo uveden je lamotigrin (LTG) 400mg/dan. Uz terapiju VAL + LTG nije bilo poboljšana pa je uveden i treći lek levetiracetam (LEV) 3000mg/dan. Svi kontrolni EEG snimci nisu beležili epileptiformne grafoelemente. Kako i nakon antiepileptičke politerapije nije došlo do smanjenja učestalosti napada posumnjalo se da se radi o psihogenim neepileptičkim napadima (PNEN) i pacijentkinja je upućena na video EEG telemetriju.

Tokom video EEG telemetrije ustanovljeno je da se radi o PNEN, odnosno, kliničku semiologiju napada nije pratio epileptiformni EEG korelat. Test provokacije neepileptičkih napada putem sugestije bio je pozitivan. U smislu potvrde dijagnoze PNEN urađeno je i neuropsihološko

testiranje koje je pokazalo da se radi o histrionično narcističkoj strukturi ličnosti sklonoj konverzivnim ispoljavanjima. Zaključeno je da je napravljena greška pri postavljanju dijagnoze JME i da se radi o PNEN. Započeto je sukcesivno isključivanje antiepileptika, u lečenju je uključen psiholog i psihijatar. Uz kontinuirani psihijatrijski tretman i medikamentoznu terapiju antidepressivom (SSRI) sertralinom 100mg/dan i anksiolitikom alprazolamom 1mg/dan došlo je do značajne redukcije PNEN i poboljšanja opšteg stanja.

DISKUSIJA

Uprkos značajnom napretku u dijagnostici i lečenju epilepsije, brojne su greške u ovom procesu i nije mali broj slučajeva kod kojih je dijagnoza epilepsije pogrešno postavljena (Panayiotopoulos 2002). Pogrešna dijagnoza epilepsije kod osoba sa PNEN je uobičajena pojava¹. PNEN predstavljaju značajan dijagnostički problem ako se ne sprovede adekvatan dijagnostički protokol, posebno kod pacijenata čiji „epileptički“ napadi ne reaguju na najmanje dva antiepileptika prve linije za postojeći tip napada, odnosno epileptički sindrom. Pri razmatranju strategije lečenja „farmakorezistentnih“ epilepsija veoma je važno uraditi ponovnu evaluaciju postavljene dijagnoze, što uključuje ispitivanje da li postoje neepileptički napadi i koja je prava etiologija napada²². Slučajevi kod kojih anamnestički postoji velika učestalost napada, slab ili paradoksalan odgovor na antiepileptičke lekove, pojava napada isključivo u prisustvu drugih osoba ili samo kad je osoba sama uz nedostatak zabrinutosti ili preterana emocionalna reakcija na napade, treba da pobude sumnju da se radi o PNEN. Dodatni faktori koji ukazuju na PNEN su istorija seksualnog ili fizičkog zlostavljanja, iskustvo epileptičkih na-

pada, česte urgentne hospitalizacije, bez podataka o povredama zbog napada, komorbidni psihijatrijski poremećaji i disfunkcionalna porodica^{4,7}. U osnovi PNEN su psihološki poremećaji, konflikt, na terenu karakteristično izmenjene strukture ličnosti. PNEN se sreću u svakom životnom dobu, a kod naše pacijentkinje su se pojavili u 14. g. Pacijentkinja bi i dalje tretirana da boluje od epilepsije, i dalje bi uzimala nepotrebno antiepileptičke lekove, da nije upućena na video EEG ispitivanje. Video EEG telemetrija je suverena metoda, zlatni standard, za razlikovanje epileptičkih od PNEN. Tokom video EEG telemetrije PNEN se mogu izazvati i/ili modulirati sugestijom ili placeboom. Psihološko, neuropsihološko i psihijatrijsko ispitivanje su neizostavan deo protokola dijagnostike i lečenja PNEN^{23, 24}. Latenca između pojave PNEN i njihove dijagnoze kod naše pacijentkinje iznosila je 6. g. što korelira sa većinom relevantnih studija^{7,8}. Pogrešna dijagnoza epilepsije kod osoba sa PNEN iziskuje uzimanje antiepileptičkih lekova koji mogu izazvati neželjena dejstva, koja su ponekad opasna po život, može izazvati značajne poremećaje u psihosocijalnom funkcionisanju, stigmatizaciji i diskriminaciji, i predstavlja značajan ekonomski činilac, jer ovi pacijenti nepotrebno uzimaju antiepileptičke lekove i često se hospitalizuju^{25,26}.

ZAKLJUČAK

Svakog pacijenta koji ima epileptičke napade koji ne reaguju na racionalnu antiepileptičku terapiju treba uputi-ti u specijalizovane centre za epilepsiju zbog video EEG monitoringa, uz neophodno psihološko, neuropsihološko i psihijatrijsko ispitivanje, radi tačnog utvrđivanja tipa napada i etiologije napada. Psihogeni neepileptički napadi predstavljaju čest dijagnostički problem, zahtevaju timski rad, a video EEG telemetrija je dijagnostička metoda izbora.

LITERATURA

1. Benbadis SR. Psychogenic nonepileptic "seizures" or "attack" ?. *Neurology* 2010; 75(1): 84-86.
2. Betts JR, Boden S. Diagnosis, management and prognosis of a group of 128 patients with nonepileptic attack disorder. Part 1. *Seizure* 1992; 1: 19-26.
3. Mellers JDC. The approach to patients with "non-epileptic seizures". *Postgrad Med J* 2005; 81: 498-504.
4. Gattes JR. *Non-Epileptic Seizures*. Boston: Butterworths-Heinemann; 1993. p. 211-220.
5. Spitz MA, Vercueil L, Dubois-Teklali F. Pseudostatus epilepticus: a severe complication of psychogenic nonepileptic seizures (PNES) in children. *Arch Pediatr* 2012; 19: 47-50.
6. La France WCJr. Psychogenic nonepileptic seizures. *Curr Opin Neurol* 2008; 21(2): 195-201.
7. Reuber M, Howelett S, Khan A, Grünewald RA, Phil D. Non-Epileptic Seizures and Other Functional Neurological Symptoms: Predisposing, Precipitating, and Perpetuating Factors. *Psychosomatics* 2007; 48: 230-238.
8. Szaflarski JP, Szaflarski M, Hughes C, Ficker DM, Cahill WT, Privitera MD. Psychopathology and quality of life: psychogenic non-epileptic seizures versus epilepsy. *Med Sci Monit* 2003;9:CR113-8.
9. Avbersek A, Sisodya S. Does the primary literature provide support for clinical signs used to distinguish psychogenic nonepileptic seizures from epileptic seizures? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 719-25.
10. Seneviratne U, Reutens D, D Souza W. Stereotypy of psychogenic nonepileptic seizures: insights from video EEG monitoring. *Epilepsia* 2010; 51(7): 1159-68.
11. Woollacott IO, Scott C, Fish DR, Smith SM, Walker MC. When do psychogenic nonepileptic seizures occur on a video/EEG telemetry unit? *Epilepsy Behav* 2010; 17(2): 228-35.
12. Perz D, Haldor A, Rotenberg A, Kothare SU. Teaching Video Neuroimages: Complex partial seizures evolving into a psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology* 2010; 75(24):5
13. Petramfar P, Yaghoobi E, Nemati R, Asadi-Pooya AA. Serum creatine phosphocinase is helpful in distinguishing generalized tonic-clonic seizures from psychogenes nonepileptic seizures and vasovagal syncope. *Epilepsy Behav* 2009; 15(3): 330-2.

-
14. Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ, Hersdorffer DC, Mula M, Trimble M, et al. Depression and epilepsy, pain and psychogenic non-epileptic seizures: clinical and therapeutic perspectives. *Epilepsy behav* 2012; 24: 169-81.
 15. Bodde NMG, Brooks JL, Baker GA, Boon PAJM, Hendriksen JGM, Aldenkamp AP. Psychogenic non-epileptic seizures. Diagnostic issues: A critical review. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2009; 111(1): 1-9.
 16. Betts T. Psychiatric aspects of nonepileptic seizures. In: Engel J, Pedley TA (eds). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincot-Raven Press; 1997. p. 2101-2116.
 17. Lawton G, Mayor RJ, Howlett S, Reuber M. Psychogenic nonepileptic seizures and health-related quality of life: the relationship with psychological distress and other physical symptoms. *Epilepsy behav* 2009; 14(1): 167-71.
 18. La France WCJr, Syc S. Depression and symptoms affect quality of life in psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology* 2009; 73(5): 366-71.
 19. Goldstein LH, Chalder T, Chingwedere C, Klondoker J, Moriarty J, Tonne BK, Mellers JDL. Cognitive-behavioral therapy for psychogenic nonepileptic seizures: a pilot RCT. *Neurology* 2010; 74(24): 1986-94.
 20. Lacey C, Cook M, Salzberg M. The neurologist, psychogenic nonepileptic seizures, and borderline personality disorder. *Epilepsy behav* 2007; 11(4): 492-8.
 21. La France WCJr, Keitner GI, Papandonatos GD, Blum AS, Machan JT, Ryan CE, Miller IW. Pilot pharmacologic randomized controlled trial for psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology* 2010; 75(13): 1166-73.
 22. Duncan JS. Strategies for treating intractable epilepsy. In: In: Duncan JS, Siusodya SM, Smalls JE (eds). *Epilepsy*, Bristol: 2002; 275-278.
 23. Salinsky M, Spencer D, Boudreau E, Ferguson F. Psychogenic nonepileptic seizures in US veterans. *Neurology* 2011; 77: 945-950.
 24. Brown RJ, Syed TU, Benbadis S, La France WCJr, Reuber M. Psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2011; 22: 85-93.
 25. Reilly C, Menlove L, Fenton V, Das KB. Psychogenic nonepileptic seizures in children: a review. *Epilepsia* 2013; 54(10): 1715-24.
 26. La France WC Jr, Baker GA, Duncan R, Goldstein LH, Reuber M. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia* 2013; 54(11): 2005-2018.
 27. Škrijelj FE, Mulić M. Aggravation of symptomatic occipital epilepsy of childhood by carbamazepine. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71(4): 404-407.

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 skraćénica
- 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

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

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

Koristiti kratke i jasne rečenice. Prevod pojmova iz strane literature treba da bude u duhu srpskog jezika. Sve strane reči ili sintagme za koje postoji odgovarajuće ime u našem jeziku zameniti tim nazivom. Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u oblim zagradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova i brojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr. ^{99}Tc , IL-6, O₂, B₁₂, CD8).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Decimalni brojevi. U tekstu rada na srpskom decimalne brojeve pisati sa zarezom, a u tekstu na engleskom, u tabelama, na grafikonima i drugim prilozima, 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 prilozima, 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* - spajati, odnosno deliti ćelije. U jednu tabelu, u okviru iste ćelije, uneti i tekst na srpskom i tekst na engleskom jeziku - nikako ne praviti dve tabele sa dva jezika! Kucati fontom *Times New Roman*, veličinom slova *12 pt*, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja teksta. Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele na srpskom i engleskom jeziku. Svaku tabelu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka tabele za rad koji se predaje).

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

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

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

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

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

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

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

Reference se citiraju prema Vankuverskom stilu (uniformisanim zahtevima za rukopise koji se predaju biomedicinskim časopisima), koji je uspostavio Međunarodni komitet urednika medicinskih časopisa (<http://www.icmje.org>), čiji format koriste *U.S. National Library of Medicine* i baze naučnih publikacija. Primere navođenja publikacija (članaka, knjiga i drugih monografija, elektronskog, neobjavljenog i drugog objavljenog materijala) možete pronaći na internet-stranici http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Prilikom navođenja literature veoma je važno pridržavati se pomenutog standarda, jer je to jedan od tri najbitinija faktora za indeksiranje prilikom klasifikacije naučnih časopisa. Pravilnim navođenjem literature *Praxis medica* bi dobio na kvalitetu i bolje bi se kotirao na listi svetskih naučnih časopisa.

Propratno pismo. Uz rukopis obavezno priložiti:

- Odobrenje etičkog komiteta ustanove u kojoj je zapošljen autor rada,
- Odobrenje uprave ustanove u kojoj je zapošljen autor,
- Svojeručni potpisi autora i koautora, i izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, te izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

Napomena. Rad koji ne ispunjava uslove ovog uputstva ne može biti upućen na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave. Pridržavanjem uputstva za pisanje rada za *Praxis medica* znatno će se skratiti vreme celokupnog procesa do objavljivanja rada u časopisu, što će pozitivno uticati na kvalitet i redovnost izlaženja svezaka.

e-mail: praxismedica@med.pr.ac.rs

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

