

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 45
NUMBER 3/4
YEAR 2016
YUISSN
0350-8773
UDC 61



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

PRAXIS MEDICA

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

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR IN CHIEF

Prof. dr Radoslav Katanić

ZAMENIK GLAVNOG UREDNIKA / DEPUTY EDITOR

Doc. dr Bojana Kisić

SEKRETARI / EDITORIAL SECRETARY

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

DIZAJN I TEHNIČKI UREDNIK / DESIGN AND TECHNICAL EDITOR

Dr Raša Mladenović

LEKTOR ZA ENGLJSKI JEZIK / LECTOR FOR ENGLISH

Larisa Vujnović

IZDAJU / EDITED BY

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

GODIŠNJA PRETPLATA / SUBSCRIPTION

Za inostranstvo 50 €

Za ustanove 5000 RSD

Za fizička lica 2000 RSD

ČASOPIS IZLAZI ČETIRI PUTA GODIŠNJE, TIRAŽ: 500

ŽIRO RAČUN

41900-603-1-2799 sa naznakom:

Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica, pretplata za časopis.

**SRPSKI****ORIGINALNI RADOVI**

- EFEKAT SNIŽENE KONCENTRACIJE KALIJUMA NA KADMIJUMOM IZAZVANU EPILEPTIFORMNU AKTIVNOST RECIJUSOVIIH NEURONA PIJAVICE** / Milićević Nebojša, Stanojević Marija, Spasić Svetolik, Jovanović Zorica, Prostran Milica, Lopičić Srđan..... 1-6
- PRIMENA NUMERIČKO BODOVNOG SISTEMA ZA PROCENU ORGANSKE DISFUNKCIJE UZROKOVANE SEPSOM U JEDINICI INTENZIVNOG LEČENJA** / Sekulić Ana, Trpković Slađana, Pavlović Aleksandar, Marinković Olivera, Ilić Aleksandra..... 7-13
- ISPITIVANJE AKTIVNOSTI MIJELOPEROKSIDAZE, KAO POKAZATELJA INFLAMACIJE, KOD GOJAZNIH I ISPITANIKSA SA METABOLIČKIM SINDROMOM** / Matić Tamara, Puhalo Sladoje Dragana, Kisić Bojana, Trajković Goran, Dragojević Ilija, Mirić Dijana..... 15-21
- UTICAJ POLOŽAJA GLAVE NA VERTIKALNE DIMENZIJE I RAST SKELETA LICA** / Vukićević Vladanka, Vujačić Amila, Simić Sanja..... 23-29
- NIVO INTERLEUKINA IL-6 U GINGIVALNOJ TEČNOSTI KOD ORTODONTSKOG POMERANJA ZUBA: DECA I ODRASLI** / Vujačić Amila, Konić Aleksandra, Vukićević Vladanka, Simić Sanja, Todorović Vera, Milošević-Jovčić Nadežda..... 31-38
- NAJČEŠĆI NAČIN POKUŠANOG SAMOUBISTVA U SHIZOFRENIH BOLESNIKA LEČENIH U PSIHIJATRIJSKOJ KLINICI "LAZA LAZAREVIĆ" U BEOGRADU** / Grbić Igor, Karličić Stašević Ivana..... 39-43

STRUČNI RADOVI

- PROCENA ZDRAVLJA PARODONCIJUMA STANOVNIKA KOSOVA I METOHIJE** / Arsić Zoran, Mladenović Raša, Staletović Danijela, Vlahović Zoran, Đorđević Filip, Jovanović Radovan, Simić Sanja..... 45-49
- ANALIZA ZDRAVSTVENOG STANJA RADNIKA RHMK TREPČA - ZVEČAN** / Galjak Milivoje, Kulić Ljiljana, Bukumirić Dragica, Bogosavljević Ivan..... 51-55
- ANALIZA UTICAJA NIVOA OBRAZOVANJA I NAVIKA U VEZI SA ORALNIM ZDRAVLJEM MAJKI NA NAVIKE U VEZI SA ORALNIM DRAVLJEM I STEPENOM ORALNE HIGIJENE DECE A** / Stevanović Marko, Cvetković Andrijana, Ivanović Mirjana, Martinović Brankica, Mlosavljević Zoraida, Stošović-Kalezić Ivana, Milić Svetlana..... 57-63
- RETROSPEKTIVNA ANALIZA UČESTALOSTI NEKROZE PULPE NAKON NEKOMPLIKOVANIH FRAKTURA KRUNICA ZUBA U DECE** / Stošović-Kalezić Ivana, Cvetković Andrijana, Ivanović Mirjana, Martinović Brankica, Stevanović Marko, Milić Svetlana..... 65-70

PREGLEDNI RADOVI

- METODE ZA PROCENU TELESNE KOMPOZICIJE** / Karaba Jakovljević Dea..... 71-77
- PROBLEMI KOJI PRATE TERAPIJU HRONIČNE HIPERURIKEMIJE U REPUBLICI SRBIJI** / Milosavljević N. Miloš, Milosavljević N. Milica..... 79-85
- ANTIOKSIDANTNA SVOJSTVA SURUTKE I NJENA PRIMENA U ZAŠTITI JETRE** / Radić Ivan..... 87-92

**ENGLISH****ORIGINAL ARTICLES**

- ANTIOXIDANT ACTIVITY OF LICHEN CETRARIA ACULEATA** / Tomović J, Rančić A, Vasiljević P, Mašković P, Živanović S, Manojlović N, Sovrlić M..... 93-99

PROFESSIONAL ARTICLES

THE IMPORTANCE OF EARLY RECOGNITION AND TIMELY TREATMENT OF DELIRIUM IN INTENSIVE CARE UNITS / Stašević Karličić Ivana, Stašević Milena, Đorđević Jelena, Grbić Igor, Đukić Dejanović Slavica, Janković Slobodan 101-107

CASE REPORTS

DERMATOSCOPY IN DIAGNOSING MACULOPAPULAR CUTANEOUS MASTOCYTOSIS / Popadić Mirjana 109-112

EFEKAT SNIŽENE KONCENTRACIJE KALIJUMA NA KADMIJUMOM IZAZVANU EPILEPTIFORMNU AKTIVNOST RECIJUSOVIH NEURONA PIJAVICE

AUTORI

Milićević Nebojša¹, Stanojević Marija², Spasić Svetolik², Jovanović Zorica³, Prostran Milica⁴, Lopičić Srđan²

¹ Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Institut za patološku fiziologiju, Srbija

² Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za patološku fiziologiju „Ljubodrag Buba Mihailović“, Srbija

³ Univerzitet u Kragujevcu, Medicinski fakultet, Institut za patološku fiziologiju, Srbija

⁴ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Srbija

KORESPONDENT

NEBOJŠA MILIĆEVIĆ

Medicinski fakultet Priština,
Univerzitet u Prištini

✉ nebojkm@mts.rs

SAŽETAK

Veliki socio-medicinski značaj epilepsija refraktarnih na terapiju zahteva detaljno izučavanje ćelijskih mehanizma njihovog nastanka. Sve važnije mesto u ovim istraživanjima zauzimaju i toksini iz životne sredine a posebno industrijski toksini. Zbog toga je cilj našeg rada bio da ispitamo značaj Cd^{2+} u nastanku epileptiformne električne aktivnosti neurona, kao ulogu Na^+/K^+ pumpe u mehanizmima koji dovode do zaustavljanja ovakve aktivnosti. Eksperimenti su izvedeni na Recijusovim (Retzius) neuronima pijavice *Haemopsis sanguisuga*. Pomoću intraćelijski postavljenih mikroelektroda registrovane su promene membranskog potencijala ćelije po primeni Cd^{2+} (100 $\mu\text{mol/l}$) i iste koncentracije Cd^{2+} u rastvoru sa sniženom koncentracijom K^+ (1 mmol/l). Na našem modelu 100 $\mu\text{mol/l}$ Cd^{2+} dovodi do nastanka ritmične repetitivne oscilatorne aktivnosti. Ova aktivnost mnogome podseća na pojavu paroksizmalnih depolarišućih pomeranja (paroxysmal depolarizing shift - PDS) koja predstavljaju celularnu osnovu epilepsija. Epileptiformna aktivnost izazvana Cd^{2+} imala je sledeće odlike: frekvencija je bila $3,9 \pm 0,8$ PDS-ova u minuti, trajanje PDS-ova je bilo $4,0 \pm 0,3$ s, a njihova amplituda $8,1 \pm 0,7$ mV. Cd^{2+} izazvava efekte slične Ni^{2+} i Co^{2+} , ali u 30 puta manjoj koncentraciji. Primena Cd^{2+} u rastvoru sa niskom koncentracijom K^+ dovela je do statistički značajnog smanjenja frekvencije PDS (za $2,34 \pm 0,55$ PDS/minuti, $p < 0,05$, Studentov t-test), visoko statistički značajnog produženja trajanja trajanja PDS-ova (za $2,84 \pm 0,23$ s, $p < 0,01$, Studentov t-test) i visoko statistički značajnog smanjenja amplitude PDS-ova (za $1,91 \pm 0,33$ mV, $p = 0,01$, Studentov t-test). Naši rezultati pokazuju da je Cd^{2+} vrlo potentan uzročnik epileptiformne aktivnosti, kao i da Na^+/K^+ pumpa bitno utiče na parametre ove aktivnosti i ima potencijalno važnu ulogu u mehanizmima koji dovode do njenog prekida.

Ključne reči: kadmijum, epilepsija, Na^+/K^+ pumpa, pijavica

UVOD

Osnovu za nastanak epilepsija predstavlja povećana ekscitabilnost neurona koja se manifestuje iznenadnom pojavom talasa produžene depolarizacije u toku kojih se pojavljuje visokoučestalo pražnjenje akcionih potencijala. Ovi talasi produžene depolarizacije registrovani su na neuronima u penicilinskim epileptičkim fokusima neokorteksa mačke i označeni su kao iznenadna depolarizaciona pomeranja-paroxysmal depolarization shifts (PDS) [1].

Mehanizmi nastanka PDS studirani su na velikom broju eksperimentalnih modela.

Za ispitivanje su korišćeni neuroni kako kičmenjaka tako i bezkičmenjaka i ogledi su rađeni kako u in vivo tako i u in vitro uslovima.

Neuroni izolovanih ganglija bezkičmenjaka, puževa *Helix pomatia* i *Caucasotachea atrolabiata* [2,3,4] i pijavice *Hirudo medicinalis* [5] pokazali su se kao dobar

model za ispitivanja mehanizama epileptogeneze. Utvrđeno je da epileptiformna aktivnost registrovana na neuronima bezkičmenjaka korespondira u svim aspektima epileptiformnoj aktivnosti izazvanoj na neuronima kičmenjaka uključujući i sisare [2].

Na Recijusovim neuronima pijavice (RNP) *Hirudo medicinalis* epileptiformna aktivnost sa pojavom PDS može se izazvati aplikacijom niza agenasa kao što su penicilin, bemegrid, FMRF amid i joni prelaznih metala Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , La^{3+} , Cd^{2+} [5,6] tako da RNP predstavljaju pogodan model za ispitivanje celularnih mehanizama epileptogeneze.

Epileptogeni efekat jona Cd^{2+} nedovoljno je ispitano. Praktično su samo započeta ispitivanja na RNP *Hirudo medicinalis* [6]. Na našem modelu RNP *Haemopsis sanguisuga* rađeno je ispitivanje efekta Ni^{2+} [7], ali nije rađeno ispitivanje efekta Cd^{2+} . Zato smo preduzeli seriju ogleda sa Cd^{2+} da bi smo utvrdili da li joni ovog prelaznog metala mogu izazvati epileptiformnu aktivnost na našem modelu.

Takođe smo ispitivali i mehanizme Cd^{2+} izazvane epileptogeneze, odnosno PDS. Nastanak, trajanje i završetak PDS određeni su grupom različitih membranskih struja i membranskih transportnih sistema koji se naizmenično aktiviraju i deaktiviraju. Svaki PDS sastoji se iz (a) faze depolarizacije, (b) faze platoa i (c) faze repolarizacije [2]. Za prvu fazu (faza depolarizacije- početak PDS) odgovorne su ulazne Na^+ i Ca^{2+} struje [5,6,8] a za treću fazu PDS-a (završetak PDS-faza repolarizacije) odgovorne su Ca^{2+} -zavisne- K^+ izlazne struje i elektrogeni transportni sistemi kao što je Na^+/K^+ pumpa [6,9,10]. Za normalnu aktivnost Na^+/K^+ pumpe neophodno je održavanje stalne koncentracije jona K^+ . Sniženje koncentracije ekstraćelijskog K^+ inhibiše Na^+/K^+ pumpu [11]. Stoga smo preduzeli i drugu grupu oglada da bi smo ispitali efekat sniženja koncentracije ekstraćelijskog K^+ na Cd^{2+} izazvanu epileptiformnu aktivnost RNP.

CILJ RADA

Veliki socio-medicinski značaj epilepsija refraktarnih na terapiju zahteva detaljno izučavanje ćelijskih mehanizma nastanka ovog poremećaja. Sa druge strane, sve važnije mesto u istraživanjima zauzimaju toksini iz životne sredine a posebno industrijski toksini i bolesti i stanja do kojih oni dovode. Zbog toga je cilj našeg rada bio da ispitamo mogući značaj Cd^{2+} u nastanku epileptiformne električne aktivnosti neurona, kao i da rasvetlimo ulogu Na^+/K^+ pumpe u mehanizmima koji dovode do zausavljanja ovakve aktivnosti

MATERIJAL I METODE

Eksperimenti su izvedeni na Recijusovim (Retzius) neuronima pijavice *Haemopsis sanguisuga*. Ogladi su izvedeni na sobnoj temperaturi 18-25°C.

Disekcija je vršena standardnom metodom [12] i u skladu je sa pravilnikom Medicinskog fakulteta za rad sa eksperimentalnim životinjama.

Izolovani segmenti nervne vrpce od 3-4 ganglije postavljani su u komoricu zapremine 2,5 ml koja je bila ispunjena Ringerovim rastvorom za pijavice. Nervna vrpca sa ganglionima u komorici je fiksirana pomoću žice od nerđajućeg čelika. Identifikacija i penetracija neurona je vršena je pod stereomikroskopom (MBS-9, USSR). Recijusovi neuroni su identifikovani na osnovu njihove veličine, položaja u gangliji i bioelektričnih osobina.

Zamena rastvora vršena je ubrizgavanjem novog rastvora u komoricu pomoću šprica uz istovremeno usisavanje rastvora koji se prethodno nalazio u komorici. Usisavanje rastvora je obavljano pomoću vakuum pumpe. Komorica sa ganglionima postavljena je u uzemljen Faradejev kavez koji je bio postavljen na gumene lop-tice da bi se smanjio uticaj vibracija.

Elektrofiziološke registracije

Membranski potencijal je registrovan korišćenjem standardnih staklenih mikroelektroda koje su pravljene od borosilikatnih staklenih cevčica sa ugrađenim mikro-filamentom (Harvard Apparatus GC150F-10, Engleska).

Borosilikatne cevčice su postavljane u izvlačač sa podesivim grejanjem i silom izvlačenja (Narishige, Japan) gde je vršeno izvlačenje mikroelektroda koje su zatim punjene rastvorom 3 mol/l KCl.

Za oglede su korišćene mikroelektrode koje su imale otpor od 20-30 M Ω i potencijal vrha do 5 mV.

Ubacivanje mikroelektroda u ćelije vršeno je pomoću mehaničkog mikromanipulatora (Leitz, Nemačka). Za pojačanje signala korišćen je pretpojačivač sa visokim ulaznim otporom (model 1090 Winston Electronics, USA).

Mikroelektrode su povezivane sa pretpojačivačem preko srebro-srebrohlorid (Ag-AgCl) žice. Elektroda za uzemljenje od srebro-srebrohlorid (Ag-AgCl) žice bila je smeštena u zasebnoj komorici koja je bila ispunjena standardnim Ringerovim rastvorom.

Komorica sa preparatom i komorica sa elektrodom za uzemljenje bile su povezane pomoću mosta koji se sastojao od staklene cevčice ispunjene rastvorom 3 mol/l KCl u 3% agaru. Registrovanje membranskog potencijala i akcionih potencijala vršeno je na osciloskopu (Hameg HM 205-3, Nemačka) i istovremeno beleženo kako na termičkom pisaču osciloskopa (Hameg HM8148-2 graphic printer, Nemačka) tako i na standardnom mehaničkom pisaču (Linseis, Nemačka).

Rastvori

U oglecima su korišćeni sledeći rastvori:

- standardni Ringerov rastvor za pijavice (R_i , u mmol/l): NaCl 115,5; KCl 4,0; CaCl_2 2,0; Na_2HPO_4 1,2; NaH_2PO_4 0,3 (pH 7,2),

- Ringerov rastvor sa niskom koncentracijom kalijuma (low K^+ R_i) imao je isti sastav kao i standardni Ringerov rastvor, sem što je koncentracija KCl bila 1 mmol/l

- rastvori sa Cd^{2+} pravljani su dodavanjem 100 $\mu\text{mol/l}$ CdCl_2 u standardni Ringerov rastvor ili Ringerov rastvor sa niskom koncentracijom K^+ .

Statistička analiza rezultata

Rezultati su prikazani broičano i grafički. Broičane vrednosti su predstavljene kao srednja vrednost \pm standardna greška. Za statističku analizu korišćen je Studentov t-test. Statistički značajnom smatrana je verovatnoća nul-te hipoteze $p < 0,05$, a visoko statistički značajnom - verovatnoća $p < 0,01$.

REZULTATI

Efekat Cd^{2+} na membranski potencijal i spontanu aktivnost RNP.

U ovoj grupi oglada mirovni membranski potencijal RNP u standardnom Ringerovom rastvoru bio je $-45,7 \pm 2,6$ mV ($n=6$). Primena 100 $\mu\text{mol/l}$ CdCl_2 dovela je do inicijalne depolarizacije praćene prolaznom hiperpolarizacijom i najzad stabilizacijom membranskog potencijala sa postepenim razvojem ritmične repetitivne oscilatorne aktivnosti. Ova repetitivna oscilatorna aktivnost opstajala je sve vreme primene Cd^{2+} . Svaki ciklus oscilacija započinjao je brзом depolarizacijom koju je pratio plato sa učestalim javljanjem akcionih potencijala, a završavao se brзом repolarizacijom (Slika 1.).

Opisana oscilatorna aktivnost umnogome podseća na pojavu paroksizmalnih depolarišućih pomeranja (paroxysmal depolarizing shift - PDS) koja predstavljaju celularnu osnovu epilepsija. Epileptiformna aktivnost izazvana Cd^{2+} imala je sledeće odlike: frekvencija je bila $3,9 \pm 0,8$ PDS u minuti, trajanje PDS je bilo $4,0 \pm 0,3$ s, a njihova amplituda $8,1 \pm 0,7$ mV.

Tabela 1. Usporedni prikaz parametara PDS izazvanih primenom Cd^{2+} , Ni^{2+} i Co^{2+}

Supstancija	Frekvencija PDS-a (PDS/min)	PDS amplituda (mV)	Trajanje PDS-a (s)
Kadmijum (100 μ mol/l)	3.9 \pm 0.7	8.1 \pm 0.7	4.0 \pm 0.3
Nikl (3 mmol/l)	5.5 \pm 0.4	12.9 \pm 0.8	5.4 \pm 0.3
Kobalt (3 mmol/l)	3.6 \pm 0.4	6.1 \pm 1.1	3.7 \pm 0.3

PDS - paroksizmalno depolarišuće pomeranje. Vrednosti prikazane kao srednja vrednost \pm standardna greška srednje vrednosti.

Tabela 2. Uticaj Ringerovog rastvora sa niskim K^+ na epileptiformnu aktivnost izazvanu Cd^{2+}

	Kadmijum	Kadmijum u low K^+ Ri	Δ	p	n
Frekvencija PDS (PDS/min)	2.9 \pm 0.6	0.6 \pm 0.3	2.34 \pm 0.55	<0.05	74
Amplituda PDS (mV)	8.0 \pm 0.9	5.1 \pm 0.7	2.84 \pm 0.23	<0.01	22
Trajanje PDS (s)	3.9 \pm 0.5	5.8 \pm 0.4	1.91 \pm 0.33	=0.01	23

PDS-paroksizmalno depolarišuće pomeranje, Ri - Ringerov rastvor, Δ - razlika između vrednosti parametara u standardnom Ringerovom rastvoru i Ringerovom rastvoru sa niskim K^+ , p - nivo značajnosti t-testa, n - za frekvencu broj minuta, za amplitudu i trajanje broj PDS na kojima je vršeno merenje. Vrednosti prikazane kao standardna greška \pm standardna greška srednje vrednosti.

Poređenje epileptiformne aktivnosti izazvane Ni^{2+} , Co^{2+} i Cd^{2+} .

Pošto smo u prethodnim ogledima pokazali da slična repetitivna aktivnost može biti izazvana i drugim prelaznim metalima, tj. Ni^{2+} i Co^{2+} [7], sada smo poredili učinke Cd^{2+} sa učincima Ni^{2+} i Co^{2+} . Cd^{2+} dovodi do nastanka repetitivne aktivnosti u mnogo nižoj koncentraciji (100 μ mol/l) nego Ni^{2+} i Co^{2+} koji su bili primenjivani u koncentraciji od 3 mmol/l. Kao što Tabela 1. i Grafikon 1. pokazuju, 30 puta manja koncentracija Cd^{2+} dovodi do nastanka PDS niže frekvencije, manje amplitude i kraćeg trajanja od onih izazvanih Ni^{2+} , dok su svi parametri veći nego kod Co^{2+} izazvane aktivnosti.

Uticaj Ringerovog rastvora sa sniženom koncentracijom K^+ na Cd^{2+} izazvanu epileptiformnu aktivnost.

U ovoj grupi ogleda smo ispitivali uticaj ekstraćelijske koncentracije K^+ na karakteristike Cd^{2+} izazvane epileptiformne aktivnosti. RNP mirovnog membranskog potencijala od -45,8 \pm 2,5 mV (n=6) prvo su tretirani sa 100 μ mol/l $CdCl_2$ u standardnom Ringerovom rastvoru. Po razvoju i stabilizaciji epileptiformne aktivnosti primenjen je 100 μ mol/l $CdCl_2$ u Ringerovom rastvoru sa sniženom koncentracijom K^+ (1 mmol/l) a zatim su mereni parametri PDS koji su prikazani u Tabeli 2. Snižena koncentracija vanćelijskog K^+ dovela je do statistički značajnog smanjenja frekvencije i produženja trajanja trajanja PDS i visoko statistički značajnog smanjenja amplitude PDS (Grafikon 2.). Reprezentativan snimak ovih ogleda prikazan je na Slici 2.

DISKUSIJA

Poznavanje mehanizama epileptogeneze predstavlja osnovu za adekvatnu terapiju epilepsija. Uprkos velikim naporima istraživača još od 60-ih godina prošlog veka, i dalje nisu poznati svi mehanizmi koji dovode do epileptogeneze [13, 14]. Neuronu bezkičmenjaka predstavlja dobar model za izučavanje ovih mehanizama, a među njima posebno mesto zauzima RNP [5]. U ovom radu ispitivali smo značaj Cd^{2+} za nastanak epileptiformne aktivnosti na modelu RNP.

Ranije je pokazano da blokada Ca^{2+} kanala jonima Ni^{2+} ili Co^{2+} kod RNP dovodi do pojave talasa tj. platoa produžene depolarizacije tokom kojih se javljaju salve akcionih potencijala [5,7]. Ovi platoi imaju sve karakter-

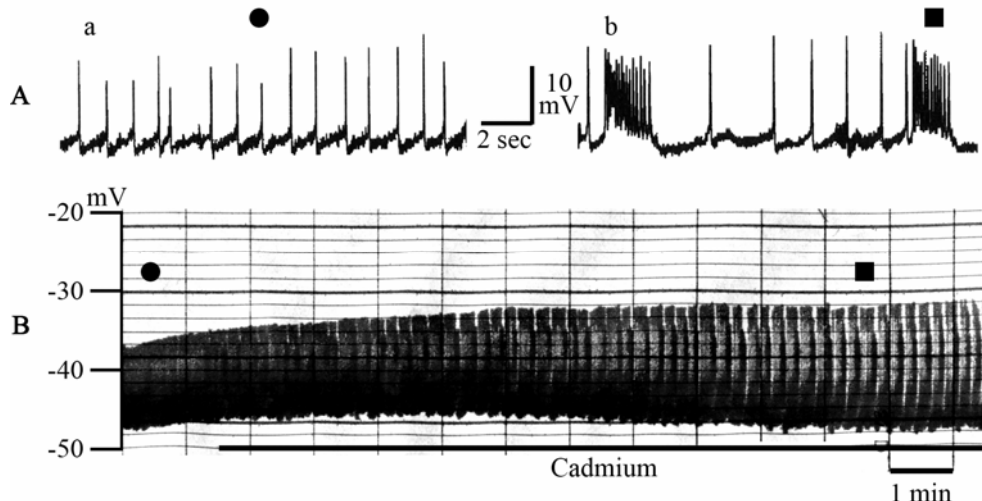
istike PDS koji predstavljaju ćelijsku osnovu epilepsije. Pretpostavljeni mehanizam nastanka PDS kod RNP je da blokada Ca^{2+} kanala dovodi do demaskiranja perzistentne Na^+ struje koja depolariše membranu RNP i dovodi do nastanka PDS [5,6]. Tome u prilog idu i nalazi da rilusol koji deluje kao blokator perzistentne Na^+ struje dovodi do inhibicije eksperimentalno izazvane epileptiformne aktivnosti motoneurona pijavice [15]. Tokom PDS dolazi do nakupljanja Na^+ i Ca^{2+} u ćeliji. Porast intraćelijske koncentracije Na^+ aktivira Na^+/K^+ pumpu, dok porast intraćelijske koncentracije Ca^{2+} aktivira Ca^{2+} -zavisne K^+ kanale. Zajedno, aktivirana pumpa i efluks K^+ kroz otvorene Ca^{2+} -zavisne K^+ kanale prevazilaze depolarizacione procese, pre svega perzistentnu Na^+ struju, i dovode do prekida PDS sa nastankom naknadne hiperpolarizacije [6]. Sledstvena normalizacija intraćelijskog jonskog miljea dalje uzrokuje smanjenje izlaznih K^+ struja, i zaustavlja aktivnost pumpe, što omogućava da perzistentna Na^+ struja ponovo deode do punog izražaja i prouzrokuje sledeći PDS.

Kako su i joni Cd^{2+} blokatori Ca^{2+} kanala [16], ispitivali smo efekte jona Cd^{2+} na membranski potencijal RNP i uticaj blokade Na^+/K^+ pumpe na taj efekat.

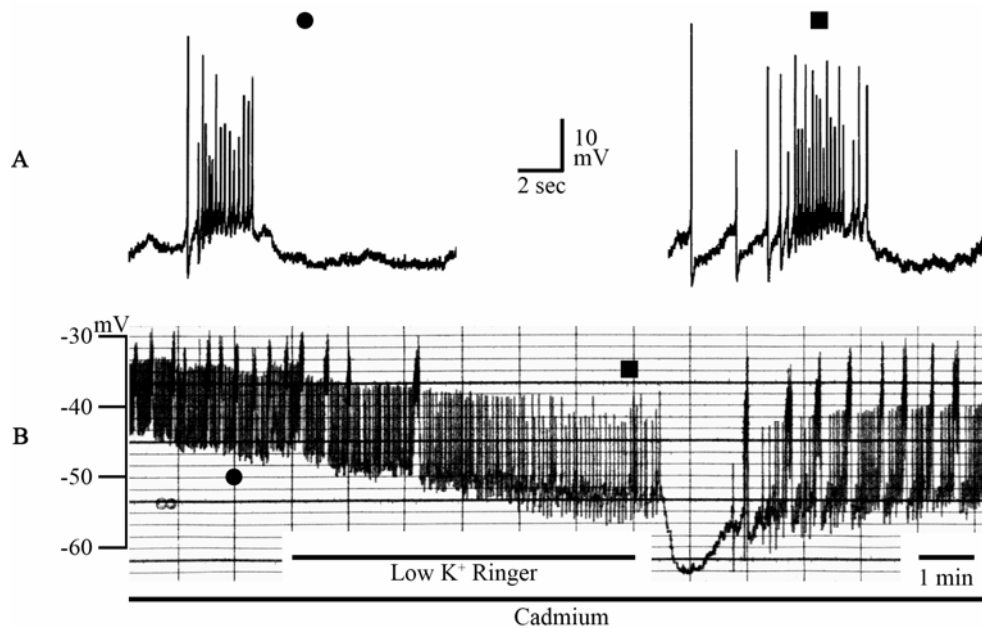
U našem radu pokazali smo da joni Cd^{2+} u koncentraciji od 100 μ mol/l dovode do pojave PDS. Karakteristike i dinamika Cd^{2+} izazvanih PDS slični su karakteristikama epileptiformne aktivnosti izazvane Ni^{2+} u koncentraciji od 3 mmol/l na istom modelu [7]. Razlog zbog koga Cd^{2+} nije takođe primenjen u dozi od 3 mmol/l je taj što je pokazano da u većim dozama Cd^{2+} može ispoljiti svoje efekte na druge jonske kanale. Naime, u visokim dozama Cd^{2+} blokira Na^+ kanale, i to posebno tetradotoksin rezistente Na^+ kanale [17] među koje spadaju i sporo inaktivišući Na^+ kanali koji leže u osnovi perzistentnih Na^+ struja. Kako se pretpostavlja da perzistente Na^+ struje predstavljaju osnovni pokretač epileptiformne aktivnosti na našem modelu, to je moguće da u višim koncentracijama Cd^{2+} blokira i sam mehanizam nastanka PDS, zbog čega bi došlo do smanjenja njegove potentnosti u ovom smislu.

Obzirom da joni Cd^{2+} u našim ogledima izazivaju epileptiformnu aktivnost u 30 puta manjoj dozi od jona Ni^{2+} ili Co^{2+} , naši rezultati ukazuju da je Cd^{2+} potentniji od pomenuta dva metala, što je u saglasnosti sa nalazima Angstadta i saradnika [6].

U izučavanjima mehanizama nastanka epileptogeneze od posebnog značaja su faktori koji dovode do



Slika 1. Aplikacija $100 \mu\text{mol/l}$ CdCl_2 indukuje epileptiformnu aktivnost RNP. Donji zapis (B) je registracija sa mehaničkog pisača, dok gornji zapisi (Aa i Ab) predstavljaju registracije sa termalnog printera osciloskopa. U standardnom Ringer-ovom rastvoru RNP spontano okidaju pojedinačne akcijske potencijale (gore levo - Aa), dok u prisustvu Cd^{2+} dolazi do razvoja oscilatorne epileptiformne aktivnosti sa ritmičnom pojavom PDS (gore desno - Ab)



Slika 2. Rastvor sa niskom koncentracijom K^+ (1 mmol/l) usporava Cd^{2+} -indukovanu epileptiformnu aktivnost RNP. Donji zapis (B) je registracija sa mehaničkog pisača, dok gornji zapisi (Aa i Ab) predstavljaju registracije sa printera osciloskopa. Po indukciji epileptiformne aktivnosti primenom Cd^{2+} , ispiranje preparata rastvorom sa niskim sadržajem K^+ dovodi do smanjenja frekvencije i amplitude indukovanih PDS i produžava njihovo trajanje (gore desno Ab), u poređenju sa kontrolom (gore levo Aa). U toku oglada sve vreme je održavano prisustvo Cd^{2+} u rastvoru

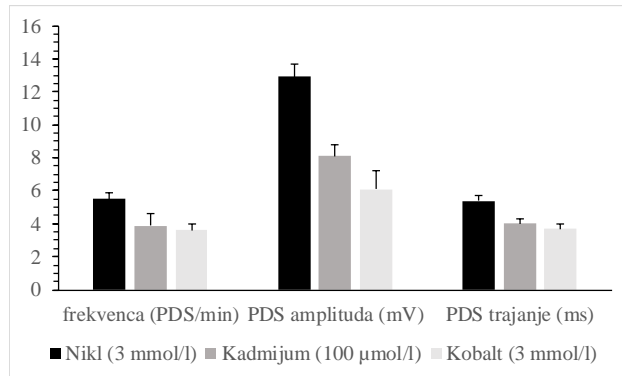
zaustavljanja ovog procesa, pre svega zbog potencijalne primene u terapiji epilepsija [18,19]. Kao što je već diskutovano, jedan od pretpostavljenih mehanizama koji dovode do prestanka PDS-a i nastanka repolarizacije membrane je aktivacija Na^+/K^+ pumpe. Na ovaj zaključak ukazuje produženje trajanja PDS-ova prilikom blokiranja pumpe uabainom [5]. Kako uabain dovodi do nagomilavanja intracelularnog Na^+ , njegova primena može dovesti do aktivacije Na^+ zavisnih K^+ kanala ili drugih Na^+ zavisnih procesa koji mogu igrati ulogu u zaustavljanju epileptiformne aktivnosti. Zbog toga smo se mi opredelili za blo-

kadu pumpe niskim koncentracijama vanćelijskog K^+ , pošto je dokazano da se na ovaj način može suprimirati aktivnost pumpe za 50% ili više [11], a bez aktivacije drugih procesa od značaja za epileptoidnu aktivnost na našem modelu [6].

Naši rezultati pokazuju da se primena Ringerovog rastvora sa niskim koncentracijama K^+ statistički značajno menja karakteristike Cd^{2+} izazvane epileptiformne aktivnosti u smislu produženja trajanja PDS, tj. da blokada pumpe remeti proces prekidanja epileptiformne aktivnosti. Smanjenje frekvencije PDS je najverovatnije

funkcija njihovog produženog trajanja, dok se smanjenje amplitude PDS može objasniti smanjenjem elektrohemijske vučne sile za Na^+ zbog intraćelijskog nakupljanja Na^+ usled produženog trajanja PDS.

Grafikon 1. Uporedni prikaz parametara PDS izazvanih primenom Ni^{2+} , Cd^{2+} i Co^{2+}



Error barovi predstavljaju standardnu grešku srednje vrednosti

Najzad treba pomenuti potencijalni značaj ovih istraživanja u humanoj patologiji. Prisustvo perzistentne Na^+ struje, za koju se pretpostavlja da stoji u osnovi epileptiformne aktivnosti na našem modelu, dokazano je u hipokampalnim i kortikalnim neuronima sisara [20,21]. Štaviše, ovi neuroni pokazuju oscilacije membranskog potencijala i epileptiformnu aktivnost kada se izlože rastvorima sa niskom koncentracijom Ca^{2+} [22]. Od blokatora Ca^{2+} kanala prisutnih u životnoj sredini Cd^{2+} zaslužuje posebnu pažnju. Epidemiološke studije su pokazale da je veliki deo populacije stalno izložen toksičnom delovanju Cd^{2+} u radnoj i životnoj sredini, preko vode, hrane i naročito cigareta, kao i da Cd^{2+} dovodi do neuroloških poremećaja [23]. U kontekstu naših istraživanja posebno je interesantno da ponavljana primena Cd^{2+} kod pacova

dovodi do promena u spontanoj aktivnosti korteksa sa povećanjem frekvencije talasa na elektrokortikogramu [24] kao i do pojave epileptiformne aktivnosti na EEG-u [25].

ZAKLJUČAK

U ovom radu smo, po prvi put na modelu RNP *Haemaphysalis sanguisuga*, ispitivali uticaj Cd^{2+} na nastanak epileptiformne aktivnosti, kao i uticaj Na^+/K^+ pumpe u procesima koji utiču na intenzitet ove aktivnosti. Naši rezultati pokazuju da je Cd^{2+} vrlo potentan uzročnik repetitivne električne aktivnosti neurona, koji u koncentraciji 30 puta manjoj od Ni^{2+} ili Co^{2+} dovodi do izražene promene spontane električne aktivnosti neurona u smislu nastanka PDS, koji predstavljaju ćelijsku osnovu epileptogeneze. Takođe smo pokazali da Na^+/K^+ pumpa bitno utiče na parametre ove aktivnosti i ima potencijalno važnu ulogu u mehanizmima koji dovode do prekida PDS.

Uzimajući u obzir sve veći stepen populacione izloženosti toksičnom delovanju Cd^{2+} , kao i mehanizme epileptogeneze uopšte, smatramo da su neophodna dalja istraživanja na resvetljavanju punog obima efekata Cd^{2+} kao i tačnog mehanizma njegovog delovanja.

LITERATURA

1. Matsumoto H. Intracellular events during the activation of cortical epileptiform discharges. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1964;17:294-307.
2. Altrup U. Epileptogenicity and epileptic activity: mechanisms in an invertebrate model nervous system. *Curr Drug Targets.* 2004;5(5):473-84.
3. Zeraatpisheh Z, Vatanparast J. Eucalyptol induces hyperexcitability and epileptiform activity in snail neurons by inhibiting potassium channels. *Eur J Pharmacol.* 2015; 764:70-8.
4. Vatanparast J, Andalib-Lari F. Camphor elicits epileptiform discharges in snail neurons: The role of ion channels modulation. *NeuroToxicology.* 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2015.12.012>
5. Angstadt JD, Friesen WO. Synchronized oscillatory activity in leech neurons induced by calcium channel blockers. *J Neurophysiol.* 1991;66:1858-73.
6. Angstadt JD, Choo JJ, Saran AM. Effects of transition metal ions on spontaneous electrical activity and chemical synaptic transmission of neurons in the medicinal leech. *J Comp Physiol. A.* 1998;182:389-401.
7. Stanojevic M, Lopovic S, Jovanovic Z, Pathak D, Pavlovic D, Spasic S, Nedeljkovic V, Prostran M. Magnesium effect on nonsynaptic epileptiform activity in leech *Retzius* neurons. *Folia Biologica (Krakow).* 2015;63:301-6.
8. Marley R, Baines R. Increased persistent Na^+ current contributes to seizure in the slamdance bang-sensitive *Drosophila* mutant. *J Neurophysiol.* 2011;106(1):18-29
9. Mehranfard N, Gholamipour-Badie H, Motamedi F, Janahmadi M, Naderi N. Long-term increases in BK potassium channel underlie increased action potential firing in dentate granule neurons following pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *Neurosci Lett.* 2015;585:88-91.
10. N'Gouemo P. Targeting BK (big potassium) channels in epilepsy. *Expert Opin Ther Targets.* 2011;15(11):1283-95.

11. Skou JC, The energy coupled exchange of Na⁺ for K⁺ across the cell membrane. The Na⁺/K⁺-pump. FEBS Lett.1990;268:314-24.
12. Beleslin B. Effects of different external media on the leech ganglion cells interaction.Period. Biol. 1971;73:63-7.
13. Lasoń W, Chlebicka M, Rejdak K. Research advances in basic mechanisms of seizures and antiepileptic drug action. Pharmacol Rep. 2013;65(4):787-801.
14. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: An Overview for neuroscientists. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5:a022426.
15. Crisp KM, Gallagher BR, Mesce KA. Mechanisms contributing to the dopamine induction of crawl-like bursting in leech motoneurons. J Exp Biol. 2012;215:3028-36.
16. Viarengo AS, Nicotera P. Possible role of Ca²⁺ in the heavy metal cytotoxicity. Comp. Biochem. Physiol. 1991;100:81-4.
17. Leffler A, Herzog R I, Dib-Hajj SD, Waxman SG, Cummins TR. Pharmacological properties of neuronal TTX-resistant sodium channels and the role of a critical serine pore residue Pflugers Arch. 2005;451(3):454-63.
18. Lin W, He M, Baines R. Seizure suppression through manipulating splicing of a voltage-gated sodium channel. Brain. 2015;138(4):891-901.
19. Anderson L, Thompson C, Hawkins N, Nath R, Petersohn A, Rajamani S et al. Antiepileptic activity of preferential inhibitors of persistent sodium current. Epilepsia. 2014;55(8):1274-83.
20. Ren S, Chen P, Jiang H, Mi Z, Xu F, Hu B, et al. Persistent sodium currents contribute to AB1-42-induced hyperexcitation of hippocampal CA1 pyramidal neurons. Neurosci Lett. 2014;580:62-7.
21. Seigneur J, Timofeev I. Synaptic impairment induced by paroxysmal ionic conditions in neocortex. Epilepsia. 2011;52:132-9.
22. Wang T, Wang J, Cottrell JE, Kass IS. Small physiologic changes in calcium and magnesium alter excitability and burst firing CA1 pyramidal cells in rat hippocampal slices. J Neurosurg Anesthesiol. 2004;16:201-9.
23. Wang B, Du Y. Cadmium and Its Neurotoxic Effects. Oxid Med Cell Longev. 2013;2013:1-12.
24. Papp A, Oszlanczi G, Horváth E, Paulik E, Kozma G, Sápi A, Kónya Z, Szabó A. Consequences of subacute intratracheal exposure of rats to cadmium oxide nanoparticles: Electrophysiological and toxicological effects. Toxicol Ind Health. 2012;28:933-41.
25. Vataev SI, Malgina NA, Oganessian GA, The effect of cadmium on the structure of the circadian cycle of waking-sleep and on the EEG in Wistar rats. Zh Evol Biokhim Fiziol. 1994;30(3):408-19.

ENGLISH

EFFECT OF LOW POTASSIUM CONCENTRATION ON CADMIUM INDUCED EPILEPTIFORM ACTIVITY OF LEECH RETZIUS NEURONS

Miličević Nebojša¹, Stanojević Marija², Spasić Svetolik², Jovanović Zorica³, Prostran Milica⁴, Lopičić Srđan²

¹ University of Pristina, Faculty of Medicine, Department of Pathological Physiology - Kosovska Mitrovica, Serbia

² University of Belgrade, Faculty of Medicine, Institute for Pathological Physiology „Ljubodrag Buba Mihailović“ - Belgrade, Serbia

³ University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Department of Pathological Physiology - Kragujevac, Serbia

⁴ University of Belgrade, Faculty of Medicine, Institute for Pharmacology, Clinical Pharmacology and Toxicology - Belgrade, Serbia

SUMMARY

Epilepsies have a large significance and require detailed investigation of cellular mechanisms that lead to this disorder. Environmental, especially industrial, toxins are having increasingly more prominent role in these investigations. The aim of our research was to investigate the significance of Cd²⁺ in generation of epileptiform electrical activity of neurons, and the role of Na⁺/K⁺ pump in mechanisms that lead to cessation of this activity. Experiments were performed on Retzius nerve cells of the leech *Haemopsis sanguisuga*. Intracellularly placed microelectrodes were used to measure membrane potential changes upon administration of Cd²⁺ (100 μmol/l), and the same concentration of Cd²⁺ in low K⁺ (1 mmol/l) solution. In our experiments Cd²⁺ led to generation of rhythmic repetitive oscillatory activity. This activity closely resembles paroxysmal depolarizing shifts (PDS) which represent the cellular basis of epilepsy. Cd²⁺ induced epileptiform activity had the following characteristics: frequency of 3.9±0.8 PDS/minute, PDS duration of 4.0±0.3 s, and PDS amplitude of 8.1±0.7 mV. Cd²⁺ induces effects similar to those of Ni²⁺ and Co²⁺, but in 30 times smaller concentration. Application of Cd²⁺ in low K⁺ solution led to a significant reduction of PDS frequency (by 2.34±0.55 PDS/minute, p<0.05, Student's t-test), highly significant increase in PDS duration (by 2.84±0.23 s, p<0.01, Student's t-test) and highly significant reduction in PDS amplitude (by 1.91±0.33 mV, p=0.01, Student's t-test). Our results show that Cd²⁺ is a potent initiator of epileptiform activity, and that Na⁺/K⁺ pump significantly affects this activity and has a potentially important role in mechanisms that lead to its cessation. Keywords: epilepsy, Na⁺/K⁺ pump, leech

PRIMENA NUMERIČKO BODOVNOG SISTEMA ZA PROCENU ORGANSKE DISFUNKCIJE UZROKOVANE SEPSOM U JEDINICI INTENZIVNOG LEČENJA

AUTORI

Sekulić Ana¹, Trpković Slađana², Pavlović Aleksandar², Marinković Olivera¹, Ilić Aleksandra³

¹ Služba anesteziologije, intenzivne terapije i terapije bola, KBC „Bežanijska kosa“, Beograd, Srbija

² Hirurška klinika, Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

³ Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Evaluacija SOFA skora tokom boravka bolesnika u JIL je dobar prognostički indikator u proceni ishoda lečenja. Ovo istraživanje ima za cilj da utvrdi značaj SOFA skora u proceni pojave komplikacija, dužine boravka na mehaničkoj ventilaciji (MV), dužine boravka u JIL i ishoda lečenja lečenju bolesnika sa sepsom i/ili septičnim šokom u JIL. U jedogodišnjoj prospektivnoj studiji ispitano je 60 kritično obolelih pacijenata. Nakon prijema u JIL je izračunavan APACHE II skor, a tokom daljeg tretmana u JIL, bolesnici su ocenjivani SOFA skorom 24, 48, 72 sata i sedam dana nakon prijema. kPraćeni su dužina boravka u JIL, broj dana provedenih na MV i preživljavanje. Pacijenti koji su završili smrtnim ishodom bili su starije životne dobi u odnosu na grupu preživelih, proveli su značajno veći broj dana na MV i češće su imali septični šok kao komplikaciju (63%). Ukupan broj dana provedenih u JIL nije bio statistički značajan između ove dve grupe, za razliku od vremena provedenog na MV, gde je zabeležena statistički značajna razlika. Najbolju kalibraciju imao je SOFA_{7d} (0.85), što znači da ima imao najmanji statistički značajan nesklad između očekivanih i opserviranih smrtnih ishoda. Skor sa najboljom diskriminacijom između bolesnika sa smrtnim ishodom i bolesnika koji su preživeli je SOFA_{7d}; AUROC (0.981). Naše istraživanje je pokazalo da svakodnevna evaluacija SOFA u JIL omogućuje predviđanje pojave komplikacija, trajanja MV i dužine boravka bolesnika u JIL. Vrednost SOFA izračunavan 7 dana pokazao je najbolju moć diskriminacije i kalibracije.

Ključne reči: kritično oboleli, jedinica intenzivnog lečenja, numeričko bodovni sistemi

UVOD

Bodovni sistemi predstavljaju kvantifikovanje tj. stepenovanje težine stanja kritično obolelog i/ili povrednog na osnovu anatomskih, fizioloških i biohemijskih varijabli i svrstavanje u određenu rizičnu grupu. Svrstavanje bolesnika u određene rizične grupe prdstavlja metod objektivnog poređenja između grupa. Softverskom obradom tako dobijenih podataka izvode se zaključci o trenutnom stanju, kretanju toka bolesti, mogućim komplikacijama, o ishodu lečenja i konačno se može planirati vrsta i stepen lečenja [1].

Numerički bodovni sistem za procenu organske disfunkcije izazvane sepsom (engl. Sepsis-related Organ Failure Assessment Score - SOFA) je dizajniran od grupe naučnika iz Evropskog udruženja intenzivne medicine sa ciljem da se opiše stepen organske disfunkcije u sepsi. Studija sprovedena 1995. kojom je obuhvaćeno 1449 bolesnika iz 40 jedinica intenzivnog lečenja (JIL) iz celog sveta je pokazala ogroman značaj SOFA skora za procenu težine stanja i ishoda lečenja bolesnika sa sepsom [2]. Ovaj skor se od tada se koristi za procenu organske disfunkcije svih kritično obolelih, bez obzira na uzrok.

Skoringuju se bodovima od 1-4 sledeći sistemi: centralni nervni sistem (CNS), kardiovaskularni, respiratorni, renalni, koagulacioni i jetra. Ukupan skor može imati od 6 do 24 boda.

Danas je značaj SOFA skora u proceni organske disfunkcije krunisan i revizijom definicija sepse i septičnog šoka na Trećem internacionalnom konsenzusus o definiciji sepse i septičnog šoka objavljenoj marta 2016. u časopisu JAMA [3]. Prema novim preporukama, sepsu treba definisati kao životno-ugrožavajuću disfunkciju organa prouzrokovanu neadekvatnim odgovorom domaćina na infekciju. U praksi, klinički, disfunkcija organa se manifestuje povećanjem SOFA skora za 2 ili više poena koja je povezana sa intrahospitalnim mortalitetom većim od 10%.

Septični šok treba definisati kao podvrstu sepse u kojoj je produbljena cirkulatorna, ćelijska i metabolička disfunkcija i koja je povezana sa većim rizikom od mortaliteta nego samo sepsa. Bolesnici sa septičnim šokom se klinički prepoznaju po vazokonstrikciji krvnih sudova koja ima za cilj održavanje srednjeg arterijskog pritiska > 65 mmHg i nivoa serumskih laktata > 2 mmol/L (> 18 mg/dL) u odsustvu hipovolemije. Kod ovih bolesniak, stopa mortaliteta je veća od 40%. U opštim bolnicama ili

KORESPONDENT

ANA D SEKULIĆ

Služba anesteziologije, intenzivne terapije i terapije bola, KBC „Bežanijska kosa“, Beograd, Srbija

✉ annadiov@gmail.com

hitnim prijemnim odeljenjima, odrasli bolesnici sa sumnjom na infekciju moraju biti prepoznati što je moguće pre. Njihova prognoza je lošija ukoliko imaju najmanje 2 od 3 klinička kriterijuma: broj respiracija > 22/min, poremećaj stanja svesti, ili sistolni krvni pritisak < 100 mmHg. Ova tri kriterijuma predstavljaju novi klinički bodovni sistem koji je označen kao brza SOFA (engl quickSOFA - qSOFA).

Evaluacija SOFA skora tokom čitavog boravka bolesnika u JIL je dobar prognostički indikator (posebno srednja i najviša SOFA vrednost). Nezavisno od početne vrednosti, povećanje SOFA skora tokom prvih 48 sati u JIL predviđa stopu mortaliteta od najmanje 50% [4].

CILJ RADA

Ovo istraživanje ima za cilj da se utvrdi značaj SOFA skora u lečenju bolesnika sa sepsom i/ili septičnim šokom. Svakodnevno skorovanje bolesnika u JIL bi trebalo da omogućiti:

- procenu aktuelnog opšteg stanja bolesnika,
- predviđanje pojave komplikacija,
- predviđanje dužine boravka na mehaničkoj ventilaciji (MV),
- predviđanje dužine boravka u JIL i
- predviđanje ishoda lečenja.

Skorovanje će nam omogućiti da dobijene rezultate uporedimo sa podacima u dostupnoj literaturi i da onda primenimo preporuke evropskih i svetskih naučnika kako bi unapredili lečenje naših bolesnika. Cilj nam je takođe, da započnemo sa rutinskom primenom SOFA skora u našoj zdravstvenoj ustanovi.

MATERIJAL I METODE

U jedogodišnjoj prospektivnoj studiji koja je sprovedena u Kliničko bolničkom centru Bežanijska Kosa u Beogradu, ispitano je 60 bolesnika koji su zadovoljavali sledeće kriterijume: kritično oboleli, stariji od 18 godina, hospitalizovani u JIL. Nakon prijema u JIL je izraunavan APACHE II skor (engl. Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), a tokom daljeg tretmana u JIL, bolesnici su ocenjivani SOFA skorom 24, 48, 72 sata i sedam dana nakon prijema. Praeni su dužina boravka u JIL, broj dana provedenih na MV i preživljavanje. Trajanje MV je definisano je kao vreme od intubacije (u JIL ili na nekom drugom mestu) do ekstubacije bolesnika. Ekstubacija bolesnika je računata od trenutka uklanjanja trahealnog tubusa ili, ukoliko je bolesnik traheotomisan, od trenutka prevođenja bolesnika na spontano disanje bez ventilatorne podrške. Vreme boravka u JIL (po danima) se računa od trenutka prijema do trenutka otpusta iz JIL.

Skorovi su izraunavani on line pomoću kalkulatora na sajtu SFAR (franc. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation), gde je uz numeričku vrednost skora dobijan i procenat predviđenog mortaliteta za datu vrednost.

Svi dobijeni podaci su statistički obrađeni na personalnom računaru korišćenjem SPSS Statistike 21. Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode: mere centralne tendencije (aritmetička sredina), mere varijabilnosti (standardna devijacija) i relativni brojevi. Za procenu korelacija između stalnih varijabli izraunavan je Pearsonov koeficijent korelacije.

Pozitivna korelacija znači da će porast vrednosti jedne varijable dovesti do porasta vrednosti druge varijable. Negativna korelacija označava da porast vrednosti jedne varijable dovodi do pada (smanjenja) vrednosti druge varijable.

Testiranje značajnosti biće izvršeno na nivou $p < 0,05$, što je potrebno i dovoljno u medicinskom naučno-istraživačkom radu za donošenje relevantnih zaključaka.

Ispravnost numeričko bodovnog sistema testirana je kalibracijom i diskriminacijom. Kalibracija procenjuje stepen korespondencije između procenjene verovatnoće mortaliteta i aktuelnog stanja i ona se određuje korišćenjem Lemeshow-Hosmer C statističkog testa. Mogućnost sistema da predvidi mortalitet u JIL izračunavana je površinom ispod ROC krivulje (AUROC)

REZULTATI

Demografske i osnovne karakteristike bolesnika prikazane su u Tabeli 1. Istraživanjem je obuhvaćeno 60 bolesnika od kojih je preživelo 33 (55%). Smrtni ishod je zabeležen kod 27 (45%) bolesnika i oni su bili statistički značajno starije životne dobi (65.8 ± 14.6 godina) u odnosu na grupu preživelih (53.5 ± 14.8 godina); $p < 0,01$.

Prosečan broj dana provedenih na MV je statistički značajno veći ($p < 0,01$) kod bolesnika koji su imali smrtni ishod u odnosu na bolesnike koji su preživeli. Prosečan broj dana provedenih u JIL se ne razlikuje statistički značajno prema krajnjem ishodu.

Aritmetička sredina APACHE II bolesnika koji su preživeli iznosi 21.0 ± 5.4 , a bolesnika sa smrtnim ishodom iznosi 23.7 ± 6.5 i ta razlika nije bila statistički značajna.

Aritmetička sredina SOFA24 skora bolesnika koji su preživeli iznosi 11.5 ± 2.6 , a bolesnika sa smrtnim ishodom iznosi 12.1 ± 3.3 . Aritmetička sredina SOFA24 skora bolesnika koji su preživeli ne razlikuje se statistički značajno u odnosu na bolesnike sa smrtnim ishodom. Aritmetička sredina SOFA24 skora bolesnika sa sepsom iznosi 11.7 ± 3.5 , sa septičnim šokom iznosi 12.4 ± 2.6 i kod bolesnika bez komplikacija iznosi 11.4 ± 2.6 .

Septični šok je za razliku od sepse statistički bio značajno češći kod bolesnika koji su imali smrtni ishod u odnosu na bolesnike koji su preživeli - 63% prema 3%; $p < 0,01$. Učestalost ARDS-a kod preživelih iznosi 30% a kod pacijenata sa smrtnim ishodom iznosi 4%. ARDS je statistički značajno učestaliji kod pacijenata koji su preživeli u odnosu na pacijente sa smrtnim ishodom ($p < 0.01$)

Proporcija bolesnika kod kojih se nisu razvile komplikacije je statistički značajno veća kod preživelih u odnosu na bolesnike sa smrtnim ishodom; $p < 0,05$ (Tabela 1).

Prosečna starosna dob bolesnika sa sepsom je 60.0 ± 14.9 godina a bolesnika sa septičnim šokom je 66.1 ± 14.3 godina (Tabela 2). Medijana APACHE II skora bolesnika sa sepsom iznosi 20.5, sa septičnim šokom iznosi 26.0 i kod bolesnika bez komplikacija 18.0, što znači da postoji statistički značajna razlika medijana APACHE II skora ($p < 0.01$).

Aritmetička sredina SOFA24 skora bolesnika sa sepsom iznosi 11.7 ± 3.5 , sa septičnim šokom iznosi 12.4 ± 2.6 i kod bolesnika bez komplikacija je 11.4 ± 2.6 tj. ne postoji statistički značajna razlika vrednosti SOFA24 skora (Tabela 2).

Sepsa kao komplikacija je učestalija je kod bolesnika koji su na prijemu imali dijagnozu Peritonitis

Tabela 1. Demografske i osnovne karakteristike bolesnika

Varijable	Ukupno	Preživeli	Smrtni ishod	p
Ukupan broj n (%)	60 (100.0)	33 (55%)	27 (45%)	
Pol				
Muškarci n (%)	34 (56.7)	20 (60.6)	14 (51.9)	0.50
Žene n (%)	26 (43.3)	13 (39.4)	13 (48.1)	
Starost (godine) (mean±SD)	59.0±15.8	53.5±14.8	65.8±14.6	<0.01*
APACHE II (mean±SD)	22.2±6.0	21.0±5.4	23.7±6.5	0.085
SOFA ₂₄ (mean±SD)	11.8±2.9	11.5±2.6	12.1±3.3	0.388
Boravak na mehaničkoj ventilaciji (dani) (mean±SD)	3.9±2.8	2.6±1.7	5.6±3.0	<0.01*
Boravak u JIL (dani) (mean±SD)	7.5±3.9	7.5±3.8	7.4±4.2	0.992
Komplikacije				
ARDS n (%)	11 (18.3)	10 (30.3)	1 (3.7)	<0.01*
Sepsa n (%)	18 (30.0)	11 (33.3)	7 (25.9)	0.53
Septični šok n (%)	18 (30.0)	1 (3.0)	17 (63.0)	<0.01*
Bez komplikacija n (%)	13 (21.7)	11 (33.3)	2 (7.4)	<0.05*

Tabela 2. Pojava sepse i septičnog šoka prema godinama starosti i vrednostima pojedinih skorova

Varijable	Komplikacije				p
	ARDS	Sepsa	Septični šok	Bez komplikacija	
Broj (%)	11 (18.0)	18 (30.0)	18 (30.0)	13 (22.0)	
Starost (mean±SD)	54.3±15.6	60.0±14.9	66.1±14.3	51.9±16.4	0.06
APACHE II (mean±SD), (Med)	23.4±4.1(25.0)	20.4±7.2(20.5)	25.7±5.7(26.0)	18.9±2.9(18.0)	<0.01*
SOFA ₂₄ (mean±SD)	11.3±2.7	11.7±3.5	12.4±2.6	11.4±2.6	0.718

Tabela 3. Pojava sepse i septičnog šoka u odnosu na prijemnu hirurgsku dijagnozu

Prijemna hirurgska dijagnoza	Komplikacije					
	Sepsa		Septični šok		Bez komplikacija	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
Krvarenje iz GIT	0	0	3	30.0	2	20.0
Ileus	3	37.5	4	50.0	1	12.5
Peritonitis acuta	9	52.9	2	11.8	4	23.5
Hernia inguinalis incarcerata	0	0	1	33.3	2	66.7
Pancreatitis acuta	1	10.0	6	60.0	1	10.0
St. post op u toku ove hospitaliz.- hir. komplikacija	5	41.7	2	16.7	3	25.0

acuta u poređenju sa ostalim prijemnim dijagnozama 52,9% (Tabela 3).

Septični šok kao komplikacija je učestaliji kod bolesnika koji su na prijemu imali dijagnozu Pancreatitis acuta u poređenju sa ostalim prijemnim dijagnozama, 60,0%. (Tabela 3).

Između dužine boravka na MV i SOFA skora, po danima, kod bolesnika koji su preživeli postoji statistički značajna povezanost: sa SOFA₂₄ osrednja pozitivna povezanost ($p < 0.05$), sa SOFA₄₈ osrednja pozitivna povezanost ($p < 0.01$), sa SOFA₇₂ osrednja pozitivna povezanost ($p < 0.01$) (Tabela 4).

Između dužine boravka u JIL i SOFA skora, po danima, kod bolesnika koji su preživeli postoji statistički značajna povezanost: sa SOFA₄₈ slaba pozitivna povezanost ($p < 0.01$), sa SOFA₇₂ osrednja pozitivna povezanost ($p < 0.05$) (Tabela 5).

Skor sa najboljom diskriminacijom između bolesnika sa smrtnim ishodom i bolesnika koji su preživeli je SOFA_{7d}; AUROC (0.981) (Grafikon 1).

Kod bolesnika koji su preživeli, između APACHE II i SOFA₂₄ kao i između APACHE II i SOFA₄₈ skora postoji statistički značajna osrednja pozitivna povezanost (oba, $p < 0.01$).

Kod bolesnika koji nisu preživeli između APACHE i SOFA₂₄ skora postoji statistički značajna osrednja pozitivna povezanost ($p < 0.05$) a između APACHE II i SOFA_{7d} postoji statistički značajna osrednja negativna povezanost ($p < 0.05$).

Najbolju kalibraciju je imao SOFA 7d (0.85) sa $p = 0.991$, a najlošiju kalibraciju SOFA₂₄ (13.35) sa $p = 0.038$ sugerišući da je SOFA_{7d} skor imao najmanji statistički značajan nesklad između očekivanih i opserviranih smrtnih ishoda (Tabela 7).

DISKUSIJA

Kritično oboleli bolesnici moraju biti lečeni u JIL. Period lečenja je u proseku duži od pet dana, i oko 20% ovih bolesnika umire [5] Teška sepsa i septični šok su vodeći uzrok prijema u JIL i vodeći uzrok mortaliteta u nekardiološkim intenzivnim negama. Početkom 2012. doneta je deklaracija o sprovođenju svetske kampanje za podizanje opšte svesti o ovom problemu i izrade nacionalnog razvojnog plana u svakoj zemlji, sa ciljem da se do 2020. godine mortalitet smanji za 20%. Kampanja je počela 13. septembra 2012., i taj dan se obeležava kao „Svetski dan sepse” [6].

Tabela 4. Odnos broja dana na MV i SOFA po danima

Skoring sistem	Boravak na mehaničkoj ventilaciji					
	Preživeli			Smrtni ishod		
	r	p	n	r	p	n
SOFA ₂₄	0.379	<0.05*	33	-0.092	0.647	27
SOFA ₄₈	0.502	<0.01*	33	-0.174	0.385	27
SOFA ₇₂	0.474	<0.01*	31	0.015	0.944	24
SOFA _{7d}	0.267	0.268	19	-0.017	0.948	17

Tabela 5. Odnos boravka u JIL i i SOFA po danima

Skoring sistem	Boravak u JIL					
	Preživeli			Smrtni ishod		
	r	p	n	r	p	n
SOFA ₂₄	0.206	0.249	33	-0.453	<0.05*	27
SOFA ₄₈	0.543	<0.01*	33	-0.484	<0.05*	27
SOFA ₇₂	0.387	<0.05*	31	-0.356	0.088	24
SOFA _{7d}	0.307	0.202	19	-0.184	0.481	17

Tabela 6. Korelacija APACHE II skora i SOFA skora po danima prema ishodu

SOFA skor	APACHE II skora					
	Preživeli			Smrtni ishod		
	r	p	n	r	p	n
SOFA ₂₄	0.680	<0.01*	33	0.419	<0.05*	27
SOFA ₄₈	0.658	<0.01*	33	0.312	0.113	27
SOFA ₇₂	0.145	0.437	31	0.278	0.188	24
SOFA _{7d}	-0.299	0.213	19	-0.570	<0.05*	17

Tabela 7. Lemeshow-Hosmerov test kalibracije SOFA

Lemosh HOSMER	χ^2	p
SOFA ₂₄	13.35	0.038
SOFA ₄₈	9.12	0.332
SOFA ₇₂	8.83	0.265
SOFA _{7d}	0.85	0.991

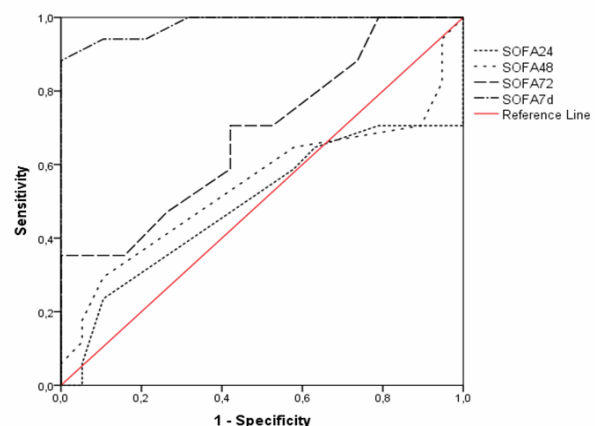
Prema podacima iz literature [7] preko 50% bolesnika u većini JIL je starije od 65 godina. Starosna dob, iako je jedna od osnovnih varijabli skoro svih skoring sistema koji se primenjuju kod kritično obolelih, ne sme da predstavlja parametar po kome će se odlučivati da li će bolesnik biti primljen ili otpušten iz JIL. Prateće bolesti, trenutno fiziološko stanje bolesnika i razlog zbog koga bolesnik mora biti na kontinuiranom monitoringu su osnovne varijable koje treba proceniti kod kritično obolelih bolesnika u JIL. U našem istraživanju bolesnici sa razvijenim septičnim šokom kod kojih je došlo do smrtnog ishoda bili su statistički značajno starije životne dobi u odnosu na bolesnike koji su preživeli (66.1±14.3).

Kod naših ispitanika, 17 (28.3%) bolesnika je imalo dijagnozu peritonitisa. To je ujedno bila i najčešća hirurška dijagnoza na prijemu u bolnicu. Sekundarni peritonitis nastaje kao posledica patoloških procesa u visceralnim organima. Najčešći uzročnici su: perforacija slepog creva, perforacija gastričnih ili duodenalnih ulkusa, perforacija kolona (usled divertikuloze, volvulusa ili karcinoma) i strangulacija tankog creva. Nekrotizujući pankreatitis takođe može biti uzrok pojave sekundarnog peritonitisa. [8]. U našem radu, 10 (16,7%) bolesnika je imalo dijagnozu pankreatitisa a od toga broja 6 (22.2%) bolesnika je egzitiralo.

Breslow i saradnici su 2012. godine objavili rezultate dobijene pregledom baze podataka za 2008. iz JIL širom Amerike [9]. Istraživanje je između ostalog obuhvatilo najčešće dijagnoze evidentirane na prijemu u bolnicu.

Utvrđeno je da su bolesnici koji su u bolnicu primljeni sa kliničkom slikom teške sepse imali najveću stopu mortaliteta (18 do 50%). Mortalitet teške sepse i septičnog šoka je različit u zavisnosti od kontinenta, zemlje i regiona. Zato je grupa autora 2012 godine, koristeći bazu podataka Surviving Sepsis Campaign (SSC) sprovela veliku studiju o ishodu lečenja pacijenata sa sepsom i septičnim šokom u preko 200 gradova Amerike i Evrope. Mortalitet u Evropi nije signifikantno veći nego u SAD (32-3% vs 31-3%) [10].

Grafikon 1. Area under curve (AUROC) - krivulja diskriminacije skoring sistema



Faktori rizika za smrtni ishod bolesnika sa sepsom su: prateće bolesti, godine starosti i multiorganska insuficijencija. [11]. U našem radu, komplikacije u smislu sepse su nastale kod 18 (30%) bolesnika a kod istog broja bolesnika došlo je i do razvoja septičnog šoka. Od tog broja smrtni ishod je zabeležen kod 7 (25,9%) bolesnika sa razvijenom sepsom i kod 17 (63,0%) bolesnika sa slikom septičnog šoka što je statistički značajna razlika (<0.01).

Osim osnovnog uzroka i dužine trajanja bolesti na lošiju prognozu i oporavak bolesnika sa peritonitisom utiču i godine starosti, malnutricija, malignitet, preoperativna disfunkcija pojedinih organa i visoke vrednosti pojedinih scoring sistema, posebno APACHE II skora. [12]. Uopšteno govoreći, mortalitet je manji od 5% ukoliko je vrednost APACHE II skora <15 , a ukoliko je vrednost skora >15 smrtnost iznosi i do 40%. Kod naših ispitanika, septični šok je statistički učestaliji kod bolesnika koji su egzistirali. Proporcija ispitanika kod kojih nije došlo do razvoja komplikacija bila je statistički značajno veća kod preživelih bolesnika.

U našem istraživanju u grupi preživelih, prosečan broj dana provedenih na MV iznosio je 2.6 ± 1.7 a u grupi bolesnika koji su egzistirali 5.6 ± 3.0 dana, što je statistički značajna razlika (<0.01). Između dužine boravka na MV i SOFA skora, po danima, kod bolesnika koji su preživeli postoji statistički osrednja pozitivna povezanost: sa SOFA24, SOFA48 i SOFA72, i to tako što je pozitivna povezanost najizraženija za SOFA određivanog trećeg i sedmog dana.

Većina bolesnika sa sepsom razvija ARDS kao manifestaciju teške sepse ili septičnog šoka. [6]. Ovi bolesnici zahtevaju ranu intubaciju i MV u cilju pružanja pravovremene, optimalne respiratorne podrške i sprečavanja septičnog šoka. Prema preporukama iz literature [13], bolesnike sa ARDS-om treba ventilirati strategijom protektivne ventilacije, a to znači malim disajnim volumenom od 6 ml/kg sa plato pritiskom do 30 cmH₂O. Ovaj način ventilacije štiti alveole od mehaničkog oštećenja. Primena pozitivnog end-respiratornog pritiska (PEEP) se preporučuje da bi se prevenirao kolaps alveola na kraju ekspirijuma.

Prema podacima iz literature [14], prijemna dijagnoza i vrednost APACHE II skora su u značajnoj korelaciji sa trajanjem mehaničke potpore (<96 sati ili ≥ 96 sati), starošću bolesnika, polom i komorbiditetom. Slična studija, Feng-a i saradnika [15], pokazala je da samo 11,7% bolesnika mlađih od 65 godina koji su bili na MV jedan ili dva dana, umire tokom hospitalizacije. Mortalitet značajno raste i iznosi 72,1% kod starijih bolesnika, sa preko 85 godina života, koji su bili na MV duže od 7 dana.

U studiji Kress-a i saradnika, kod 128 bolesnika, prosečno vreme provedeno na MV je bilo 7,3 dana [16]. Novija australijska studija sprovedena na 1514 bolesnika pokazala je da se prosečno vreme trajanja MV produžava sa 4,8 dana na 5,6 dana ukoliko su bolesnici sedirani [17].

Dužina boravka u JIL je u bliskoj je korelaciji sa visokim troškovima i opterećenjem bolesnika i njegove porodice, a sa druge strane utiče na društvo u celini. Čitav niz socijalnih, psiholoških i institucionalnih faktora utiče na dužinu boravka u JIL [18].

Međutim, još uvek nije napravljena organizaciona šema koja bi mogla biti koristiti za smanjenje dužine boravka bolesnika u JIL. Fišer i saradnici su pokušali da objasne varijacije u boravku između različitih geografskih

područja. Oni su utvrdili da je u nekim regionima SAD-a boravak bolesnika u JIL duži nego u nekim drugim područjima. Naime, što je veći broj lekara i medicinskih profesionalaca i što je veća finansijska podrška, to je duži boravak bolesnika u JIL [20].

Jasno je da veliki uticaj imaju specifični medicinski razlozi zbog kojih bolesnici dolaze u JIL, kao i vrednosti specifičnih laboratorijskih analiza. Retrospektivna kohortna studija Higinosa i saradnika je pokazala da bolesnici sa većom vrednošću APACHE II skora duže borave u JIL, bez obzira da li se nalaze u grupi preživelih ili u grupi bolesnika sa smrtnim ishodom [21].

Novije studije pokazuju da rana mobilizacija ima značajan statistički uticaj na skraćivanje boravka bolesnika u JIL. To indirektno utiče na smanjenje troškova lečenja i pojavu medicinskih komplikacija. Zato rana mobilizacija bolesnika postaje standard u tretmanu kritično obolelih u JIL, naravno ukoliko to njihovo opšte stanje dozvoljava [22].

U našem istraživanju ukupan broj dana provedenih u JIL je iznosio 7.5 ± 3.9 i nije bilo statistički značajne razlike između preživelih i onih sa smrtnim ishodom, za razliku od vremena provedenog na MV, gde je zabeležena statistički značajna razlika između ove dve grupe bolesnika. Između dužine boravka u JIL i SOFA skora merenog po danima, postoji statistički značajna negativna povezanost u grupi bolesnika koji nisu preživeli ($p < 0.05$). To znači da pacijenti sa višim vrednostima SOFA skora u lošijem su opštem stanju i brže završavaju smrtnim ishodom, tj broj dana provedenih u JIL je manji.

U velikom broju studija je upoređen značaj APACHE i SOFA skora za procenu mortaliteta kritično obolelih bolesnika u JIL i bolnici uopšte [23]. Različiti autori su objavili različite rezultate, tj. jedni daju prednost APACHE skoru na prijemu a drugi SOFA skoru. U studiji iz 2007. objavljeno je da APACHE II skor ima bolju diskriminaciju od SOFA skora izračunatog prvog dana [24]. Peres Bota i saradnici su došli do sličnih rezultata. Oni navode da APACHE II skor ima bolju diskriminaciju nego SOFA na prijemu (0.62 prema 0.61 i 0.88 prema 0.872) [25]. Međutim, studija Jansensa i saradnika pokazuje da SOFA na prijemu ima viši AUC (0.82) nego ostali numeričko bodovni sistemi [26].

Konačno, pet studija [24,25,26] koje su poredile SOFA skor sa ostalim skorovima za procenu organske insuficijencije nisu dokazale statističku značajnost ni jednog od navedenih scoring sistema. Naše istraživanje je pokazalo da postoji statistički značajna razlika u odnosu na ishod vrednosti APACHE II skora prema SOFA24 izračunavanog prvog dana. Ali, tokom boravka u JIL, značaj SOFA skora se povećava. Kod bolesnika koji nisu preživeli, između APACHE II i SOFA24 skora postoji statistički značajna osrednja pozitivna povezanost ($p < 0.05$) a između APACHE II i SOFA7d postoji statistički značajna osrednja negativna povezanost ($p < 0.05$).

Disfunkcija jednog organskog sistema praćena i respiratornom disfunkcijom indikator je najnižeg mortaliteta. Sve ostale kombinacije organske disfunkcije uzrok su mortaliteta od 65% do 74% [27]. Naknadne analize su pokazale bolji prognostički značaj maksimalnih vrednosti SOFA skora kao i vreme provedeno u JIL [28].

Moreno i saradnici [29] su pokazali da je početni SOFA skor koristan za kvantifikovanje stepena disfunkcije ili insuficijencije organa na prijemu, a njegovo svakodnevno praćenje može da pokaže stepen disfunkcije ili insuficijencije tokom boravka u JIL. Maksimalna vrednost

SOFA skora predstavlja kumulativnu disfunkciju organa. Postoji jaka korelacija svih parametara SOFA skora sa ishodom lečenja t.j. mortalitetom.

U našem ispitivanju najbolju kalibraciju je imao SOFA7d u odnosu na APACHE II sugerišući tako da je SOFA7d skor imao najmanji statistički značajan nesklad između očekivanih i opserviranih smrtnih ishoda. Izračunavajući korelaciju između APACHE II i SOFA skora po danima dokazali smo da postoji statistički značajna srednja pozitivna povezanost u prva dva dana boravka bolesnika u JIL. Takođe smo dokazali, računajući AUROC, da je SOFA7d skor sa najboljom diskriminacijom između bolesnika sa smrtnim ishodom i bolesnika koji su preživeli - AUROC (0.981).

ZAKLJUČAK

Naše istraživanje je pokazalo da svakodnevna evaluacija SOFA numeričkog bodovnog sistema u JIL omogućuje predviđanje pojave komplikacija, trajanja MV i dužine boravka bolesnika u JIL. Kod bolesnika koji su na MV i SOFA skora, izračunavanog drugog dana, postoji statistička značajnost u odnosu na ishod lečenja. Između

dužine boravka u JIL, pacijenata koji su završili smrtnim ishodom i SOFA skora izračunavanog drugog dana, postoji statistički značajna negativna povezanost tj. pacijenti sa višim vrednostima SOFA skora u lošijem su opštem stanju i brže završavaju smrtnim ishodom pa je i dužina boravka manja. To dokazuje veliki značaj SOFA skora izračunavanog drugog dana od prijema kritično obolelog u JIL.

SOFA numeričko bodovni sistem izračunavan 7 dana u odnosu na predhodne, pokazao je najbolju moć diskriminacije i kalibracije.

Pre implementacije savremene tehnologije u medicinske sisteme, svakodnevno bodovanje bolesnika je, pored ogromnog medicinskog znanja, zahtevalo vreme, prisustvo osoblja koje je dobro obučeno za rad na računaru i uredno vođenje medicinske dokumentacije. Kako je izračunavanje vrednosti različitih skorova danas postalo veoma jednostavno a primena SOFA skora je 2016. definisana kao faktor koji je neophodan za postavljanje dijagnoze sepse i septičnog šoka, možemo zaključiti da je neophodno uvođenje bodovnih sistema u svakodnevnu kliničku praksu.

LITERATURA

1. Rapsang AG, Shyam DC. Scoring systems in the intensive care unit: A compendium. *Indian J Crit Care Med.* 2014;18(4):220-8. doi: 10.4103/0972-5229.130573
2. Vincent JL, Moreno R, Takala J et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996; 22(7):707-10
3. Singer M, Deutschman SC, Seymour WC et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
4. Ferreira LF, Bota PD, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA.* 2001;286(14):1754-1758. doi:10.1001/jama.286.14.1754
5. Minne L, Hanna AA, Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Critical Care.* 2008;12:R161. doi:10.1186/cc7160
6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637
7. Bouch C, Thompson J. Severity scoring systems in the critically ill. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain.* 2008;8(5):181-5. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkn033
8. Katiyar SK, Gahlot SK. Prediction of Outcome of Patients with perforation peritonitis on the basis of Apache-II Scoring System. *JEMDS.* Updated: Sept 26, 2012
9. Breslow JM, Badawi O. Severity scoring in the critically ill (part 1 - interpretation and accuracy of outcome prediction scoring systems). *Chest.* 2012; 141(1): 245-52
10. Levy MM, Artigas A, Phillips GS et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(12):919-24. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70239-6
11. Levinson TA, Casserly PB, Levy MM. Reducing Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32(2):195-205
12. Daley JB, Katz J, Anand BS et al. Peritonitis and Abdominal Sepsis. *Medscape.* Updated: Feb 23, 2015
13. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012; 307(23):2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.566
14. Williams TA, Martin S, Leslie G et al. Duration of Mechanical Ventilation in an Adult Intensive Care Unit After Introduction of Sedation and Pain Scales. *Am J Crit Care.* 2008; 17(4): 349-356
15. Feng Y, Amoateng-Adjepong Y, Kaufman D, Gheorghe C, Manthous CA. Age, duration of mechanical ventilation, and outcomes of patients who are critically ill. *Chest.* 2009;136(3):759-64. doi: 10.1378/chest.09-0515
16. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2000; 342(20):1471-1477

17. Elliott R, McKinley S, Aitken LM, Hendrikz J. The effect of an algorithm-based sedation guideline on the duration of mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2006; 32(10):1506-1514
18. Gruenberg AD, Shelton W, Rose LS et al. Factors Influencing Length of Stay in the Intensive Care Unit. *Am J Crit Care.* 2006;15(5):502-509
19. Higgins TL, McGee WT, Steingrub JS, Rapoport J, Lemeshow S, Teres D. Early indicators of prolonged intensive care unit stay: impact of illness severity, physician staffing, and pre-intensive care unit length of stay. *Crit Care Med.* 2003;31:45-51
20. Fisher ES, Wennberg DE, Stukel TA, Gottlieb DJ, Lucas FL, Pinder EL. The implications of regional variations in Medicare spending, I: the content, quality, and accessibility of care. *Ann Intern Med.* 2003;138:273-287
21. Hughes M, MacKirdy FN, Norrie J, Grant IS. Outcomes of long-stay intensive care patients. *Intensive Care Med.* 2001; 27:779-782
22. Hunter A1, Johnson L, Coustasse A. Reduction of intensive care unit length of stay: the case of early mobilization. *Health Care Manag (Frederick).* 2014;33(2):128-35. doi: 10.1097/HCM.0000000000000006
23. Minne L, Hanna AA and Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Critical Care.* 2008;12:R161.doi:10.1186/cc7160
24. Ho K, Lee K, Williams T et al. Comparison of acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score with organ failure scores to predict hospital mortality. *Anaesthesia.* 2007; 62:466-73
25. Bota PD, Melot C, Ferreira LF et al. The multipleorgan dysfunction score (MODS) versus the sequential organ failure assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med.* 2002; 28:1619-24
26. Janssens U, Graf J, Radke P et al. Evaluation of the sofa score: A single-center experience of a medical intensive care unit 303 consecutive patients with predominantly cardiovascular disorders. *Sequential Organ Failure Assessment.* *Intensive Care Med.* 2000; 26:1037-45
27. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998;26:1793-800
28. Arts DG, de Keizer NF, Vroom MB, de Jonge E. Reliability and accuracy of Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scoring. *Crit Care Med* 2005; 33:1988-93
29. Moreno R, Vincent JL, Matos A. et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care: results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med.*1999; 25:686-696

ENGLISH

APPLICATION OF SEPSIS-RELATED ORGAN FAILURE ASSESSMENT SCORE IN THE INTENSIVE CARE UNITS

Sekulić Ana¹, Trpković Slađana², Pavlović Aleksandar², Marinković Olivera¹, Ilić Aleksandra³

¹ Department of Anesthesiology, CHC "Bezaniska Kosa", Belgrade, Serbia

² Department of Surgery, Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

³ Department of Preventive Medicine, Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

Evaluation of the SOFA score during their stay in ICU patients is a good prognostic indicator in assessing treatment outcomes. The aim this study is to determine the importance of SOFA score in the evaluation of complications, duration of mechanical ventilation (MV), length of stay in ICU and outcome of patients with sepsis and / or septic shock in the ICU. This one year prospective study included 60 critically ill patients. After admittance to the ICU were calculated APACHE II score, and during further treatment in the ICU, patients were evaluated SOFA score of 24, 48, 72 hours and seven days after admittance. Were observed the length of stay in ICU, duration of MV and survival. Patients in non survival group were elderly than in the group of survivors, they spent significantly more days on MV and more frequently had septic shock as a complication (63%). The length of stay in ICU was not statistically significant between the two groups, as opposed to duration of MV, where he recorded a statistically significant difference. The best calibration had SOFA_{7d} (0.85), which means it has had the smallest statistically significant discrepancy between the expected and the observed deaths. Score with the best discrimination between non survival and survival groups was SOFA_{7d}; AUROC (0.981). Our study showed that a daily evaluation of the SOFA in the ICU to predict the onset of complications, duration of MV and length of stay patients in the ICU. SOFA value calculated for 7 days showed the best discrimination and calibration on power.

Keywords: critically ill, intensive care units, scoring systems

ISPITIVANJE AKTIVNOSTI MIJELOPEROKSIDAZE, KAO POKAZATELJA INFLAMACIJE, KOD GOJAZNIH I ISPITANIKA SA METABOLIČKIM SINDROMOM

AUTORI

Matić Tamara¹, Puhalo Sladoje Dragana², Kisić Bojana¹, Trajković Goran³, Dragojević Ilija¹, Mirić Dijana¹

¹ Institut za Biohemiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

² Medicinski fakultet Foča, Univerzitet Istočno Sarajevo, Foča, Republika Srpska.

³ Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija.

KORESPONDENT

TAMARA MATIĆ

Medicinski fakultet Priština,
Univerzitet u Prištini

✉ tamaramatic87@yahoo.com

SAŽETAK

Gojaznost humanog organizma je složen metabolički poremećaj koji predstavlja jedan od najčešćih savremenih zdravstvenih problema. Brojna istraživanja ukazuju na udruženost hronične inflamacije niskog stepena i gojaznosti. Mijeloperoksidaza (MPO) i njeni reaktivni oksidanti učestvuju u oštećenju tkiva tokom inflamatornih procesa u humanom organizmu. Cilj istraživanja bilo je ispitivanje aktivnosti enzima mijeloperoksidaze u serumu gojaznih i ispitanika sa metaboličkim sindromom i testiranje povezanosti aktivnosti MPO i drugih pokazatelja zapaljenja u krvi ispitanika. Ispitanici su na osnovu antropometrijskih parametara i biohemijskih pokazatelja podeljeni u tri grupe: normalno uhranjeni (n=30), ispitanici sa abdominalnom gojaznošću (n=30) i ispitanici sa metaboličkim sindromom (n=30). U serumu ispitanika određivana je hlorinišuća aktivnost MPO spektrofotometrijski. Tokom ispitivanja utvrđene su značajne razlike u aktivnosti MPO kod sve tri grupe ispitanika i to najveća aktivnost izmerena je kod ispitanika sa metaboličkim sindromom ($p < 0.001$). Utvrđena je pozitivna korelacija između aktivnosti MPO i aterogenog indeksa, kao i između MPO i koncentracije LDL-holesterola, dok je negativna povezanost utvrđena između MPO i koncentracije HDL-holesterola. Ispitivanje je pokazalo da aktivnost MPO progresivno raste sa gojaznošću i metaboličkim sindromom. Dobijeni rezultati ukazuju da MPO može biti od značaja u patofiziološkim mehanizmima koji dovode do razvoja komplikacija kod gojaznosti i metaboličkog sindroma.

Ključne reči: mijeloperoksidaza, metabolički sindrom, inflamacija, gojaznost, dislipidemija.

UVOD

Gojaznost je složen metabolički poremećaj koji predstavlja jedan od najčešćih savremenih zdravstvenih problema. Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije gojaznost karakteriše indeks telesne mase (engl. Body Mass Index, BMI) preko 30 kg/m² [1]. Gojaznost je povezana sa razvojem najčešćih savremenih humanih bolesti, kao što su koronarna srčana bolest, hipertenzija, diabetes mellitus tip 2 i dr. Brojna istraživanja ukazuju na udruženost perzistentne hronične inflamacije niskog stepena i gojaznosti [2]. Masno tkivo funkcioniše i kao endokrini organ, zbog sposobnosti adipocita da proizvode brojne biološki aktivne supstance - adipocitokine. Povećanje broja adipocita u organizmu gojaznih osoba dovodi do veće produkcije adipokina i pogoduje razvoju metaboličkog sindroma [3]. Metabolički sindrom karakteriše prisustvo više povezanih metaboličkih poremećaja u humanom organizmu, poremećaj regulacije metabolizma lipida (dislipidemija), hiperglikemija, neosetljivost na insulin, povećan krvni pritisak i abdominalna (centralna) gojaznost. Pomenuti metabolički poremećaji, kao i kod gojaznosti,

predstavljaju značajne faktore rizika za pojavu brojnih komplikacija. Mijeloperoksidaza (MPO; E.C. 1.11.1.7.) jedan je od najzastupljenijih proteina u humanim neutrofilnim leukocitima i manje zastupljen u monocitima i tkivnim makrofagima [4]. Mijeloperoksidaza koja se nalazi u azurofilnim granulama neutrofila u toku aktivacije prelazi u fagocitne vakuole i ekstracelularni prostor. Funkcija MPO je da katalizuje dvoelektronsku oksidaciju hlornih jona u prisustvu vodonik-peroksida. MPO i H₂O₂ formiraju enzim - supstrat kompleks, koji je sposoban da oksiduje halogene (hloride, jodide), pri čemu nastaju reaktivni, toksični produkti. Pri ovome, najznačajniji produkt je hipohlorna kiselina (HOCl), zbog veoma prisutnog hlornog jona (Cl⁻) u biološkim sistemima [5]. U in vivo uslovima, izvori vodonik-peroksida, koji je supstrat za MPO, su brojni, npr. leukocitarna NADPH oksidaza, ksantin oksidaza, azot oksid sintaza i dr. [6]. MPO generiše brojne reaktivne oksidante koji su sposobni da iniciraju proces peroksidacije lipida i promovišu post-translacione modifikacije proteina, uključujući halogenaciju, nitrovanje i druge oksidativne promene, što utiče na ćelijske funkcije i doprinosi oštećenju tkiva [7]. Mnoge studije su pokazale da MPO i njeni reaktivni oksi-

danti učestvuju u oštećenju tkiva tokom brojnih inflamatornih stanja, naročito kardiovaskularnih bolesti [4,8].

CILJ RADA

Cilj istraživanja bilo je ispitivanje aktivnosti enzima mijeloperoksidaze (kao ranog markera inflamacije) u serumu gojaznih i ispitanika sa metaboličkim sindromom, ispitivanje povezanosti između aktivnosti MPO i drugih pokazatelja zapaljenja u krvi ispitanika.

MATERIJAL I METODE

Istraživanjem je obuhvaćena studentska populacija I i II godine Medicinskog fakulteta u Foči. U istraživanje su uključeni ispitanici stariji od osamnaest godina, koji su nakon upoznavanja sa ciljevima istraživanja dobrovoljno pristali na ispitivanja. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta. Uzorak je dobio po tipu kvota uzorka od tri stratum studentske populacije I i II godine Medicinskog fakulteta: normalno uhranjeni ispitanici, ispitanici sa abdominalnom gojaznošću i ispitanici sa metaboličkim sindromom. Iz svakog navedenog stratum odabrano je po 30 ispitanika.

Kriterijumi za odabir ispitanika bili su: da su stariji od 18 godina; da nemaju dijagnostikovano oboljenje kardiovaskularnog sistema, jetre, bubrega, CNS-a, endokrinološki i/ili metabolički poremećaj; da nisu pod medikamentoznom terapijom koja bi mogla uticati na nivo lipida i glikoregulaciju i da koncentracija izmerenog visoko senzitivnog C-reaktivnog proteina (hsCRP) nije veća od 10 mg/l. Svim ispitanicima izmereni su antropometrijski pokazatelji: telesna težina (kg), telesna visina (cm), obim struka (cm), obima kukova (cm), kao i sistolni i dijastolni krvni pritisci (mmHg). Na osnovu dobijenih rezultata izračunat je indeks telesne mase (engl. Body Mass Index, BMI), kao i odnos obima struka (cm) i kukova (cm) (OS/OK). Indeks telesne mase izračunavan je kao količnik između telesne mase izražene u kg i kvadrata telesne visine izražene u m². Svakom učesniku u ispitivanju uzeta je venska krv, perifernom venepunkcijom na tašte (najmanje posle 12-14 sati noćnog gladovanja), za laboratorijska ispitivanja u okviru kojih su određivani: broj eritrocita, leukocita, trombocita, sedimentacija eritrocita (SE), koncentracije fibrinogena (g/L) i visoko senzitivnog C-reaktivnog proteina (hsCRP) (mg/L), procenat zastupljenosti glikozilisanog hemoglobina (HbA1c) (%), koncentracija ukupnog holesterola (mmol/L), triacilglicerola (mmol/L), HDL-holesterola (mmol/L), LDL-holesterola (mmol/L), VLDL-holesterola (mmol/L), glukoze (mmol/L), uree (mmol/L), kreatinina (μmol/L) i mokraćne kiseline (μmol/L) i ispitivana aktivnost enzima mijeloperoksidaze (MPO) (kU/L). Metode korišćene za laboratorijska ispitivanja: sedimentacija eritrocita (SE) određivana je metodom po Westergreen-u, broj eritrocita, leukocita i trombocita, koncentracija hemoglobina i hematokrit određivani su pomoću automatskog brojača krvnih ćelija marke Sysmex K 21, koncentracija ukupnog holesterola, triacilglicerola, holesterola u lipoproteinima (HDL, VLDL), glukoze, uree, kreatinina, mokraćne kiseline, procenat glikozilisanog hemoglobina (HbA1c) i koncentracija hsCRP utvrđene su automatskim spektrofotometrijskim metodom, na biohemijskom analizatoru marke Architect 4000c, firme Abbott, komercionalnim test reagensima. Količina LDL-holesterola određivana je pomoću Friede-

wald-ove formule (9). Hlorinišuća aktivnost mijeloperoksidaze određivana je spektrofotometrijski u sistemu koji sadrži vodonik peroksid, taurin i TNB (2-nitro-5-tiobenzo-eva kiselina) pri pH 7.4 i na T 25°C (10). Kao rezultat aktivnosti MPO nastaje hipohlorna kiselina, koja reaguje sa taurinom, pri čemu nastaje taurin hloramin koji oksiduje TNB u DTNB (5,5-ditio-bis-2-nitrobenzo-eva kiselina), što se detektuje merenjem apsorbance na 412 nm. Jedna jedinica MPO definisana je kao količina enzima koja katalizuje produkciju HOCl u onoj meri koja je dovoljna da dovede do stvaranja 1 nm taurin hloramina pri pH 7.4 na 25°C, u toku 30 min u prisustvu 100 nmol hlorida i 100 μmol H₂O₂. Hlorinišuća aktivnost MPO izražava se kao kU/L. Na osnovu izmerenih antropometrijskih parametara i biohemijskih pokazatelja, a u skladu sa kriterijumima International Diabetes Federation (IDF) (11) ispitanici su podeljeni u 3 grupe. Prvu grupu činili su normalno uhranjeni ispitanici i imali su BMI između 18.5 - 24.9 kg/m², obim struka < 94 cm kod osoba muškog pola, odnosno < 80 cm kod ženskih osoba. Kod ispitanika ove grupe izmerena koncentracija triacilglicerola bila je do 1.70 mmol/L, HDL holesterola iznad 1.03 mmol/L kod muškaraca, odnosno iznad 1.29 mmol/L kod žena, koncentracija glukoze ispod 5.6 mmol/L, sistolna tenzija niža od 130 mmHg i dijastolna niža od 85 mmHg. Drugu grupu sačinjavali su ispitanici sa abdominalnom gojaznošću kod kojih je izmeren obim struka iznad 94 cm kod osoba muškog pola, odnosno iznad 80 cm kod ženskih osoba. U krvi ispitanika ove grupe izmerena koncentracija triacilglicerola bila je do 1.70 mmol/L, HDL holesterola iznad 1.03 mmol/L kod muškaraca, odnosno iznad 1.29 mmol/L kod žena, koncentracija glukoze ispod 5.6 mmol/L, sistolni pritisak niži od 130 mmHg i dijastolni niži od 85 mmHg. Treću grupu činili su ispitanici sa metaboličkim sindromom kod kojih je izmeren obim struka veći od 94 cm kod osoba muškog pola, odnosno veći od 80 cm kod ženskih osoba. Tačnije, ispitanici ove grupe, imali su abdominalnu gojaznost i dva ili više parametra koji obuhvataju nivo triacilglicerola iznad 1.70 mmol/L, nivo HDL holesterola niži od 1.03 mmol/L kod muškaraca, odnosno ispod 1.29 mmol/L kod žena, koncentraciju glukoze iznad 5.6 mmol/L, sistolnu tenziju višu od 130 mmHg i/ili dijastolni pritisak viši od 85 mmHg.

Statističke metode obrade dobijenih podataka

Rezultati su prikazani kao učestalost (n), aritmetička sredina i pripadajuća standardna devijacija (SD) ili medijana i pripadajući 95% interval poverenja. Razlike između grupa su testirane hi-kvadrat testom, Fisher-ovim testom tačne verovatnoće, jednosmernom analizom varijanse ANOVA sa post-hoc Tukey-evim testom, kao i Mann-Whitney testom. Povezanost numeričkih podataka analizirana je primenom Pearsonovog i Spearmanovog koeficijenta korelacije. Statistički značajnim nalazom se smatrao nalaz od p < 0.05.

REZULTATI

Uzorak u istraživanju činilo je 90 ispitanika, tridesetoro normalno uhranjenih, tridesetoro sa abdominalnim tipom gojaznosti i 30 ispitanika sa metaboličkim sindromom, uzrasta od 18 do 21 godine. U grupama normalno uhranjenih i gojaznih veći je procenat ispitanika ženskog pola, dok je u uzorku sa metaboličkim sindromom podjednaka učestalost ispitanika ženskog i muškog pola (Tabela 1). Ispitivanjem nije utvrđena značajna razlika između normalno uhranjenih, gojaznih i

Tabela 1. Sociodemografske karakteristike ispitanika

	Normalno uhranjeni (NU)	Gojazni (G)	Metabolički sindrom (MS)	p*		
				NU-G	NU-MS	G-MS
n	30	30	30			
Pol, n (%)				0.021	<0.001	0.295
Muški	10 (33)	2 (7)	15 (50)			
Ženski	20 (67)	28 (93)	15 (50)			
Pušenje cigareta, n (%)	2 (7)	6 (20)	2 (7)	0.254	0.254	1.000
Fizička aktivnost, n (%)	18 (60)	10 (33)	13 (43)	0.069	0.596	0.301
Telesna visina (cm)	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.8 ± 0.1	0.753	0.762	0.334
Telesna težina (kg)	64.8 ± 9.9	74.7 ± 17.1	83.1 ± 16	0.029	<0.001	0.072
BMI (kg/m ²)	21.4 ± 2.0	25.2 ± 5.9	26.7 ± 3.6	0.002	<0.001	0.363
Obim struka (cm)	72.2 ± 5.7	88.8 ± 9.7	93.4 ± 7.9	<0.001	<0.001	0.065
Obim kukova (cm)	93.6 ± 18.2	106.4 ± 12	106.9 ± 7.1	0.001	0.001	0.988
OS/OK	0.7 ± 0.05	0.8 ± 0.04	0.9 ± 0.05	<0.001	<0.001	0.003
TA-SIST (mmHg)	111.2 ± 10.0	109.7 ± 10.6	121 ± 11.8	0.854	0.002	<0.001
TA-DIAS (mmHg)	74.3 ± 9.1	72.5 ± 8	80.8 ± 9.1	0.696	0.014	<0.001

Vrednosti su izražene kao aritmetička sredina ± standardna devijacija (a.s. ± s.d.)

* - p vrednost se odnosi na statističku značajnost razlike između: normalno uhranjenih i gojaznih ispitanika (NU-G), normalno uhranjenih i ispitanika sa metaboličkim sindromom (NU-MS), gojaznih i ispitanika sa metaboličkim sindromom (G-MS)

Tabela 2. Biohemijske i hematološke karakteristike ispitanika

	Normalno uhranjeni	Gojazni	Metabolički sindrom	p*		
				NU-G	NU-MS	G-MS
Glukoza (mmol/L)	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	0.915	0.915	1.000
HbA1c (%)	5.4 ± 0.3	5.6 ± 0.2	5.6 ± 0.3	0.001	0.003	0.918
Ukupni kolesterol (mmol/L)	4.3 ± 0.6	4.6 ± 0.8	5.2 ± 1.1	0.371	0.001	0.041
Triacilglicerol (mmol/L)	0.8 ± 0.2	1 ± 0.3	2 ± 1.2	0.552	<0.001	<0.001
HDL-h (mmol/L)	1.5 ± 0.2	1.4 ± 0.3	1.1 ± 0.2	0.811	<0.001	<0.001
LDL-h (mmol/L)	2.7 ± 0.5	3 ± 0.7	3.7 ± 1	0.341	<0.001	0.003
VLDL kolesterol (mmol/L)	0.2 ± 0.05	0.2 ± 0.1	0.4 ± 0.2	0.519	<0.001	<0.001
Aterogeni indeks	1.9 ± 0.3	2.3 ± 0.7	3.8 ± 1.1	0.228	<0.001	<0.001
Eritrociti (x 10 ¹² /L)	4.9 ± 0.4	4.8 ± 0.3	5 ± 0.5	0.565	0.629	0.133
Hemoglobin (g/L)	137.2 ± 15.3	134.7 ± 8.8	143.5 ± 13.5	0.731	0.144	0.025
Leukociti (x 10 ⁹ /L)	5.7 ± 1.4	6.0 ± 1.6	6.7 ± 2.3	0.879	0.128	0.307
Hematokrit (%)	0.4 ± 0.04	0.4 ± 0.02	0.4 ± 0.04	0.986	0.102	0.072
Trombociti (x 10 ⁹ /L)	235.4 ± 50.8	243.7 ± 48.3	251.0 ± 52.3	0.799	0.458	0.843
Urea (mmol/L)	4.5 ± 1.2	3.9 ± 1.1	4.0 ± 0.8	0.063	0.176	0.877
Kreatinin (μmol/L)	79.7 ± 12.1	74.4 ± 7.7	78.6 ± 11.2	0.126	0.918	0.262
Mokraćna kiselina (μmol/L)	238.4 ± 72.7	239.4 ± 83.3	347.6 ± 79.4	0.999	<0.001	<0.001

Vrednosti su izražene kao aritmetička sredina ± standardna devijacija (a.s. ± s.d.)

* - p vrednost se odnosi na statističku značajnost razlike između: normalno uhranjenih i gojaznih ispitanika (NU-G), normalno uhranjenih i ispitanika sa metaboličkim sindromom (NU-MS), gojaznih i ispitanika sa metaboličkim sindromom (G-MS)

ispitanika sa metaboličkim sindromom prema telesnoj visini, učestalosti konzumiranja cigareta i zastupljenosti fizičke aktivnosti (Tabela 1). Utvrđeno je da su telesna težina (kg), indeks telesne mase (BMI), obim struka (cm) i obim kukova (cm) značajno manji u grupi normalno uhranjenih u odnosu na gojazne i ispitanike sa metaboličkim sindromom (p<0.001), dok između gojaznih i ispitanika sa metaboličkim sindromom nema značajne razlike za pomenute parametre (Tabela 1). Analiziranjem odnosa obima struka i kukova (OS/OK) utvrđena je značajna razlika između svih grupa i to najveća vrednost OS/OK izmerena je kod ispitanika sa metaboličkim sindromom, a najmanja u grupi normalno uhranjenih (p<0.001) (Tabela 1). Izmerene vrednosti sistolne i dijasolne tenzije značajno su više kod ispitanika sa metaboličkim sindromom u odnosu na normalno uhranjene i gojazne ispitanike (p<0.001), dok između normalno uhranjenih i gojaznih ne postoji značajna razlika (Tabela 1).

Izmerene su značajno više koncentracije ukupnog holesterola (mmol/L), LDL-holesterola (mmol/L), VLDL-holesterola (mmol/L) i triacilglicerola (mmol/L), kao i vrednosti aterogenog indeksa u serumu ispitanika sa metaboličkim sindromom u odnosu na normalno uhranjene i gojazne ispitanike (p<0.001) (Tabela 2). Ispitivanjem izmerenih koncentracija HDL-holesterola u serumu utvrđena je značajno manja koncentracija kod ispitanika sa metaboličkim sindromom u odnosu na normalno uhranjene i gojazne (p<0.001), dok između normalno uhranjenih i gojaznih ispitanika nije utvrđena značajna razlika (Tabela 2). Procenat zastupljenosti glikozilisanog hemoglobina (HbA1c) značajno je manji u krvi normalno uhranjenih ispitanika u odnosu na gojazne i ispitanike sa metaboličkim sindromom (p<0.001), dok između gojaznih i ispitanika sa metaboličkim sindromom ne postoji značajna razlika u zastupljenosti HbA1c (Tabela 2). Analizom izmerenih koncentracija glukoze (mmol/L), uree

(mmol/L), kreatinina ($\mu\text{mol/L}$) u serumu ispitanika, kao i broja eritrocita ($\times 10^{12}/\text{L}$), leukocita ($\times 10^9/\text{L}$), trombocita ($\times 10^9/\text{L}$) i procenta hematokrita nije utvrđena značajna razlika između ispitivanih grupa (Tabela 2).

Utvrđeno je da su vrednosti sedimentacije eritrocita (mm/h) značajno niže ($p < 0.001$) kod normalno uhranjenih ispitanika u odnosu na gojazne i ispitanike sa metaboličkim sindromom, dok između gojaznih i ispitanika sa metaboličkim sindromom nije prisutna značajna razlika (Tabela 3). Izmerene koncentracije fibrinogena (g/L) u plazmi ne pokazuju značajnu razliku između ispitivanih grupa (Tabela 3). U serumu ispitanika sa metaboličkim sindromom izmerene su značajno više ($p < 0.001$) koncentracije mokraćne kiseline ($\mu\text{mol/L}$) u odnosu na koncentracije u serumu normalno uhranjenih i gojaznih ispitanika, dok između normalno uhranjenih i gojaznih nije utvrđena značajna razlika u koncentraciji acidum uricum-a (Tabela 3). Analiziranjem izmerenih aktivnosti enzima mijeloperksidaze (kU/L) i koncentracije visoko senzitivnog C-reaktivnog proteina (hsCRP) u krvi ispitanika utvrđeno je postojanje značajne razlike između sve tri grupe ispitanika i to značajno veća aktivnost MPO i koncentracija hs-CRP izmerena je kod ispitanika sa metaboličkim sindromom, u odnosu na normalno uhranjene ispitanike ($p < 0.001$) (Tabela 3).

U grupi normalno uhranjenih ispitanika nadjena je negativna osrednja povezanost između aktivnosti enzima mijeloperksidaze i sistolne tenzije ($r = -0.36$), kao i pozitivna osrednja korelacija aktivnosti mijeloperksidaze sa koncentracijom ukupnog holesterola ($r = 0.38$) i koncentracijom holesterola u lipoproteinima velike gustine (HDL-h) (Tabela 4). U grupi ispitanika sa metaboličkim sindromom utvrđena je osrednja negativna korelacija između aktivnosti mijeloperksidaze i koncen-

tracije HDL-h ($r = -0.39$) (Tabela 4).

DISKUSIJA

Gojaznost je složen metabolički poremećaj koji predstavlja jedan od najčešćih savremenih zdravstvenih problema. Takođe, značajan je faktor rizika za razvoj metaboličkog sindroma (skup srodnih faktora koji uključuje netoleranciju glukoze, hipertenziju, dislipidemiju, centralni tip gojaznosti, masnu jetru i insulinsku rezistenciju). Metabolički sindrom povećava rizik od razvoja hroničnih bolesti, kao što su diabetes mellitus tip 2, ateroskleroza, kardiovaskularne bolesti i sl. Gojaznost je povezana sa hroničnim stanjem inflamacije niskog intenziteta, uzrokovanom progresivnom infiltracijom makrofaga u masno tkivo gojaznih osoba. Citokini produkovani od strane makrofaga i adipokini produkovani od strane masnih ćelija posledično uzrokuju inflamaciju [12]. Akumulacija makrofaga u masnom tkivu povećava se sa uvećanjem količine masnog tkiva, što uzrokuje povećanu produkciju proinflamatornih citokina i molekula akutne-faze i doprinosi pojavi patoloških promena kod gojaznih. Povećana koncentracija visoko senzitivnog C-reaktivnog proteina (hs-CRP), fibrinogena, amiloida A, monocit-hemoatraktantnog proteina-1 (MCP-1), inhibitora plazminogena (PAI-1), citokina (TNF- α , IL-6 i dr.) i drugih bioloških markera inflamacije u krvi gojaznih osoba potvrđuje prisustvo hronične inflamacije [13].

Kod gojaznih postoji veća proizvodnja proinflamatornih citokina, kao što su TNF- α i MCP-1, dok je lučenje antiinflamatornih citokina, kao što je adiponektin, smanjeno. Upravo ovaj poremećaj produkcije adipocitokina, koji je delom uzrokovan i inflamacijom masnog tkiva, može imati važnu ulogu u razvoju metaboličkog

Tabela 3. Pokazatelji inflamacije u krvi ispitanika

	Normalno uhranjeni	Gojazni	Metabolički sindrom	p*		
				NU-G	NU-MS	G-MS
Mijeloperksidaza (kU/L)	9.3 \pm 1.8	18.0 \pm 2.7	26.3 \pm 2.8	<0.001	<0.001	<0.001
Fibrinogen (g/L)	3.2 \pm 0.5	3.9 \pm 1.1	3.6 \pm 0.7	0.004	0.118	0.411
Mokraćna kiselina ($\mu\text{mol/L}$)	238.4 \pm 72.7	239.4 \pm 83.3	347.6 \pm 79.4	0.999	<0.001	<0.001
SE (mm/h) (medijana)	5 (1 - 15)	10 (2 - 48)	9 (1 - 42)	0.001	0.047	0.218
hsCRP (mg/L) (medijana)	0.2 (0.1 - 0.7)	0.8 (0.1 - 4.3)	1.1 (0.2 - 3.4)	<0.001	<0.001	0.040

Vrednosti su izražene kao aritmetička sredina \pm standardna devijacija (a.s. \pm s.d.)

* - p vrednost se odnosi na statističku značajnost razlike između: normalno uhranjenih i gojaznih ispitanika (NU-G), normalno uhranjenih i ispitanika sa metaboličkim sindromom (NU-MS), gojaznih i ispitanika sa metaboličkim sindromom (G-MS)

Tabela 4. Koeficijenti korelacije MPO sa biohemijskim i hematološkim varijablama kod normalno uhranjenih, gojaznih i ispitanika sa metaboličkim sindromom

Varijabla	Normalno uhranjeni	Gojazni	Metabolički sindrom
BMI	-0.13	0.19	0.31
Obim struka	-0.31	0.02	0.29
TA-SIST	-0.36	-0.19	0.25
TA-DIAS	-0.30	-0.07	0.13
Holesterol	0.38	0.20	-0.17
HDL-h	0.47	-0.18	-0.39
LDL-h	0.27	0.27	-0.12
Aterogeni indeks	-0.25	0.23	0.12
Fibrinogen	0.04	-0.03	0.16
Mokraćna kiselina	-0.12	-0.23	0.02
Sedimentacija eritrocita	0.24	-0.13	-0.13
Broj leukocita	-0.28	0.17	0.19
HbA1c	-0.27	-0.09	0.20
hsCRP	-0.03	-0.07	-0.15

sindroma i ateroskleroze.

Akumulacija makrofaga u masnom tkivu može doprijeti sistemskom povećanju koncentracije nekih inflamatornih citokina. Delovanje ovih inflamatornih molekula može predstavljati molekularnu vezu između masnog tkiva i metaboličkih i kardiovaskularnih komplikacija gojaznosti. Tačnije, povećan nivo TNF- α , IL-6 i rezistina, koji su produkovani od strane aktiviranih makrofaga, mogu doprineti promeni osetljivosti na insulin u različitim depoima masnog tkiva [14].

Tokom naše studije utvrđena je povišena aktivnost mijeloperoksidaze u serumu gojaznih i ispitanika sa metaboličkim sindromom u odnosu na normalno uhranjene ($p < 0.001$) (tabela 3). Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima Zur-a i saradnika [15], koji su prikazali značajno veću aktivnost mijeloperoksidaze kod gojaznih osoba u poređenju sa ispitanicima sa optimalnom telesnom težinom ($p < 0.001$). U skladu su i sa rezultatima studije Andrade-a i saradnika [16], čije se istraživanje odnosilo na ispitanice ženskog pola, gde je značajan porast aktivnosti mijeloperoksidaze izmeren kod gojaznih u odnosu na normalno uhranjene žene ($p < 0.05$). Studija Olza-a i saradnika [17], tokom koje su ispitivana gojazna i normalno uhranjena deca, pokazala je da mijeloperoksidaza može biti rani marker povezan sa rizikom od razvoja kardiovaskularnih bolesti kod gojazne dece u periodu pre puberteta. Povećana aktivnost MPO kod gojaznih ispitanika ukazuje da aktivacija neutrofila vetovatno dovodi do zapaljenskog stanja (inflamacije niskog stepena) koje je povezano sa gojaznošću. Mijeloperoksidaza ima ulogu u razvoju ateroskleroze, jer učestvuje u modifikaciji lipidnih i proteinskih komponenti LDL-a [8].

Mokraćna kiselina se danas smatra ne samo biomarkerom već i medijatorom endotelne disfunkcije, kao i medijatorom vaskularne rezistencije na insulin [18]. U našoj studiji, korelacija između aktivnosti MPO i koncentracije mokraćne kiseline bila je negativna kod normalno uhranjenih i gojaznih bez metaboličkog sindroma, dok je bila pozitivna kod gojaznih ispitanika sa metaboličkim sindromom (Tabela 4). Iako stepen ove korelacije nije dostigao statističku značajnost, smatramo da ukazuje na verovatnu ulogu MPO u patofiziološkom mehanizmu endotelne disfunkcije, tim pre što je i koncentracija mokraćne kiseline u serumu bila statistički značajno veća kod ispitanika sa metaboličkim sindromom, nego kod normalno uhranjenih i gojaznih bez metaboličkog sindroma.

Tokom naše studije kod ispitanika sa metaboličkim sindromom izmerena je značajno viša sistolna i dijastolna tenzija ($p < 0.001$) u odnosu na gojazne i normalno uhranjene ispitanike (Tabela 1). Moguće je da inflamatorno stanje koje se javlja u gojaznosti može doprineti povećanju krvnog pritiska. Povišen krvni pritisak može povećati kardiovaskularni rizik izazivanjem hroničnog en-

dotelnog oštećenja, što dovodi do strukturnih i funkcionalnih vaskularnih promena, posebno u mikrovaskularnoj (kapilarnoj) mreži.

Mnoge studije pokazuju da je kod gojaznih osoba prisutna dislipidemija ispoljena većom koncentracijom triacilglicerola i LDL-holesterola, kao i smanjenom količinom HDL-holesterola [19,20]. Povišene koncentracije triacilglicerola, ukupnog i LDL-holesterola u našem istraživanju izmerene su kod gojaznih i ispitanika sa metaboličkim sindromom u poređenju sa normalno uhranjenim ispitanicima ($p < 0.001$) (Tabela 2). Takođe ispitanici sa prekomernom telesnom težinom i metaboličkim sindromom imali su veće vrednosti aterogenog indeksa i niže koncentracije HDL-holesterola ($p < 0.001$) u odnosu na ispitanike sa optimalnom telesnom težinom (Tabela 2). Snižena koncentracija HDL-holesterola u krvi predstavlja faktor rizika za razvoj patoloških promena u kardiovaskularnom sistemu, zbog njegove važne uloge u metabolizmu holesterola, antiinflamatorne i ateroprotektivne uloge [21]. U našoj studiji takođe nađena je statistički značajna inverzna korelacija između koncentracije HDL-holesterola i aktivnosti MPO u serumu (Tabela 4). Razlog tome možda leži u činjenici da pacijenti sa metaboličkim sindromom često imaju masno degenerisanu jetru. U jednom ranijem radu pronađena je visoka aktivnost MPO u tkivu masne jetre [22] i negativna korelacija između HDL-holesterola i ovih promena, tako da je verovatno da oksidansi koje stavra MPO vrše modifikaciju HDL-a ili gensku supresiju njegove sinteze u jetri, što može da ima za posledicu sniženu koncentraciju HDL-a u serumu.

ZAKLJUČAK

Na osnovu naših rezultata, može se zaključiti da aktivnost MPO u serumu progresivno raste sa gojaznošću i metaboličkim sindromom, što govori u prilog tome da ovaj prooksidantni enzim, poreklom iz fagocitnih ćelija, može imati ulogu u patofiziološkim mehanizmima nastanka komplikacija gojaznosti i metaboličkog sindroma

LITERATURA

1. Lee O, Lee DC, Lee S, Kim YS. Associations between Physical Activity and Obesity Defined by Waist-To-Height Ratio and Body Mass Index in the Korean Population. *PLoS One* 2016; 11(7):e0158245.
2. Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842(3):446-62.
3. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JI, Sodhi K. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *Int J Med Sci.* 2016; 13(1):25-38.

4. Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25(6):1102-11.
5. Pattison DI, Davies MJ, Hawkins CL. Reactions and reactivity of myeloperoxidase-derived oxidants: differential biological effects of hypochlorous and hypothiocyanous acids. *Free Radic Res* 2012; 46(8):975-95.
6. Cai H, Griendling KK, Harrison DG. The vascular NAD(P)H oxidases as therapeutic targets in cardiovascular diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24(9):471-8.
7. Zhang R, Brennan ML, Shen Z, MacPherson JC, Schmitt D, Molenda CE, Hazen SL. Myeloperoxidase functions as a major enzymatic catalyst for initiation of lipid peroxidation at sites of inflammation. *J Biol Chem.* 2002; 277(48):46116-22.
8. Nauseef WM. Contributions of myeloperoxidase to proinflammatory events: more than an antimicrobial system. *Int J Hematol.* 2001; 74(2):125-33.
9. Tremblay AJ, Morrisette H, Gagné JM, Bergeron J, Gagné C, Couture P. Validation of the Friedewald formula for the determination of low-density lipoprotein cholesterol compared with beta-quantification in a large population. *Clin Biochem* 2004; 37(9):785-90.
10. Dypbukt JM, Bishop C, Brooks WM, Thong B, Eriksson H, Kettle AJ. A sensitive and selective assay for chloramine production by myeloperoxidase. *Free Radic Biol Med* 2005; 39(11):1468-77.
11. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006; 23(5):469-80.
12. Harford KA, Reynolds CM, McGillicuddy FC, Roche HM. Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue. *Proc Nutr Soc.* 2011; 70(4):408-17.
13. Galic S1, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 316(2):129-39.
14. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(11):2792-800.
15. Zur B, Look M, Holdenrieder S, Stoffel-Wagner B. Elevated plasma myeloperoxidase concentration in adults with obesity. *Clin Chim Acta.* 2011; 412(19-20):1891-2.
16. Andrade VL, Petruceli E, Belo VA, Andrade-Fernandes CM, Caetano Russi CV, Bosco AA, Tanus-Santos JE, Sandrim VC. Evaluation of plasmatic MMP-8, MMP-9, TIMP-1 and MPO levels in obese and lean women. *Clin Biochem.* 2012; 45(6):412-5.
17. Olza J, Aguilera CM, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, Martínez-Jiménez MD, Valle M, Cañete R, Tojo R, Moreno LA, Gil A. Myeloperoxidase is an early biomarker of inflammation and cardiovascular risk in prepubertal obese children. *Diabetes Care.* 2012; 35(11):2373-6.
18. Choi YJ, Yoon Y, Lee K-Y, Hien TT, Kang KW, Kim K-C, Lee J, Lee M-Y, Lee SM, Kang D-H, Lee B-H. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. *FASEB J* 2014; 28: 3197 - 3204.
19. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients.* 2013; 5(4):1218-40.
20. Howard BV, Ruotolo G, Robbins DC. Obesity and dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 855-867.
21. Dullaart RP, Annema W, Tio RA, Tietge UJ. The HDL anti-inflammatory function is impaired in myocardial infarction and may predict new cardiac events independent of HDL cholesterol. *Clin Chim Acta.* 2014; 433:34-8
22. Rensen SS, Slaats Y, Nijhuis J, Jans A, Bieghs V, Driessen A, Malle E, Greve JW, Buuman WA. Increased hepatic myeloperoxidase activity in obese subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Pathol* 2009; 175: 1473 - 1482.

ENGLISH

EXAMINATION OF MYELOPEROXIDASE ACTIVITY, AS AN INDICATOR OF INFLAMMATION IN OBESE PARTICIPANTS WITH METABOLIC SYNDROME

Matić Tamara¹, Puhalo Sladoje Dragana², Kisić Bojana¹, Trajković Goran³, Dragojević Ilija¹, Mirić Dijana¹

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

² Faculty of Medicine Foča, University of East Sarajevo, Foca, Republic of Serbian

³ Institute of Medical Statistics and Informatics, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction. Obesity is a complex metabolic disorder and one of the most common modern health problems. Numerous studies indicate association between chronic low-grade inflammatory state and obesity. Myeloperoxidase (MPO) and its reactive oxidants participate in tissue damage in the course of inflammatory processes. The aim of this study was to examine MPO activity in the serum of

obese participants with metabolic syndrome and its relationship with other indicators of inflammation. Material and Methods: Participants were divided into three groups according to the anthropometric parameters and biochemical indicators: normally fed ones (n=30), participants with abdominal obesity (n = 30) and participants with metabolic syndrome (n = 30). In the serum of patients was being determined chlorination activity of MPO by spectrophotometry. Results: Significant differences were found in MPO activity in all three groups of participants such as: the maximum activity was measured in patients with metabolic syndrome ($p < 0.001$). There was a positive correlation between MPO activity and atherogenic index, as well as between the MPO and the concentration of LDL-cholesterol, while the negative correlation was found between MPO and the concentration of HDL-cholesterol. Conclusion: The examination has shown that the activity of MPO progressively increases with obesity and metabolic syndrome. The obtained results suggest that MPO can be of great importance for the pathophysiological mechanisms leading to the development of complications of obesity and metabolic syndrome.

Key words: myeloperoxidase, metabolic syndrome, inflammation, obesity, dyslipidemia.

UTICAJ POLOŽAJA GLAVE NA VERTIKALNE DIMENZIJE I RAST SKELETA LICA

AUTORI

Vukićević Vladanka, Vujačić Amila, Simić Sanja
Klinika za stomatologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Jedan od faktora koji utiču na rast skeleta lica, može biti i položaj glave u odnosu na vratnu kičmu. Cilj ove studije je da se ispita uticaj položaja glave na visinu lica i inklinaciju vilica. Takođe na osnovu procentualnog odnosa prednje i zadnje visine lica, određen je tip rasta lica. Tip rasta lica je doveden u vezu sa položajem glave, koji je procenjen na osnovu vrednosti kraniocervikalnog ugla. Analizirani su profilni telerendgen snimci ukupno 90 ortodontskih pacijenata, koji su bili podeljeni u tri grupe na osnovu vrednosti ANB ugla kao pokazatelja sagitalnog skeletnog odnosa vilica. Dobijeni rezultati ukazuju da je položaj ekstenzije glave u odnosu na vratnu kičmu najčešće udružen sa malokluzijama II klase. Takav položaj glave povezan je sa povećanom prednjom i smanjenom zadnjom visinom lica i stvara uslove za rast lica rotacijom unazad. Povećane vrednosti kraniocervikalnog ugla praćene su povećanim vrednostima uglova inklinacije vilica, što takođe utiče na povećanje predne visine lica.

Ključne reči: položaj glave, visina lica, inklinacija vilica, rast lica.

UVOD

Pod pravilnim držanjem tela podrazumeva se navika neusiljenog uspravnog stava ili stava čoveka pri hodanju. Pravilno držanje tela podrazumeva i odgovarajući položaj glave, pri čemu je čelo paralelno sa frontalnom ravni, a pravac pogleda paralelan sa horizontalnom ravni.

Položaj glave u odnosu na vratnu kičmu, dovedu se u vezu sa morfologijom lica i vilica, sa položajem i međusobnim odnosom maksile i mandibule, njihovom dužinom i inklinacijom, facijalnim prognatizmom i retrognatizmom i brojnim drugim pokazateljima koji su od interesa za ortodonte. Pretpostavlja se da jedan od faktora koji utiču na rast skeleta lica, može biti i položaj glave. Name, kada je glava ekstenzirana u odnosu na vratnu kičmu, to dovodi do istezanja kože lica i mišićnih pripoja na skeletu lica. Ovo istezanje izaziva porast sile koja deluje na skeletne strukture i može da ograniči rast maksile i mandibule unapred i usmeri ga više unazad.

U ortodontskoj literaturi postoje studije koje su ispitivale uticaj položaja glave na kraniofacijalnu morfologiju i rast skeleta lica [1-20]. Položaj glave se procenjuje na osnovu kraniocervikalnog ugla koji formiraju osnovna ravan prednje kranijalne baze (NS), i tangenta odontoidnog procesusa (OPT) koja prolazi kroz krajnju zadnju donju tačku na telu drugog vratnog pršljena [2] Smer rasta lica zavisi od rasta pojedinih struktura lica i od njihovih uzajamnih odnosa.

Zavisno od dominacije rasta u pojedinim delovima viscerokranijuma, kosti lica u odnosu na bazu lobanje mogu se rotirati anteriorno ili posteriorno iz čega proizilaze horizontalni ili vertikalni rast lica. Ako se proces rasta odvija istim intenzitetom u predelu prednje i zadnje visine lica doći će do rasta lica bez rotacije. Ukoliko

KORESPONDENT

VLADANKA VUKIĆEVIĆ
Medicinski fakultet Priština,
Univerzitet u Prištini
✉ vladanka_v@yahoo.com

dominira rast u predelu zadnje visine lica, rast se odvija rotacijom unapred, a ako je rast izraženiji u predelu prednje visine lica, rast se odvija rotacijom unazad.

Iako se zna da gornja i donja vilica rastu unapred i naniže, to u stvarnosti nije tako jednostavan proces, jer osim remodelacije površina ovih kostiju, na rast utiče i njihova rotacija. 60-ih godina prošlog veka Bjork [3] je prvi izveo istraživanja kojima je dokazao postojanje rotacije vilica tokom rasta. U vilice ispitanika postavljao je po nekoliko subperiostalnih metalnih implantata i na profilnim radiogramima pratio promene u toku rasta u period od 4. do 24. godine. Primetio je da se osim rasta unapred i naniže, dešava i rotacija gornje i donje vilice u odnosu na bazu lobanje. To je prava rotacija. Osim prave postoji i očigledna rotacija koja se izražava promenom ugla između donje ivice mandibule i baze lobanje.

Jarabak [4] tip rasta lica određuje na osnovu odnosa prednje i zadnje visine lica, koji se kod osoba kod kojih lice raste bez rotacije kreće u rasponu od 62 do 65%.

Dubojska AM, Smiech-Slomkowska G. [5] ispituju kako položaj glave utiče na rast skeleta lica. Nalaze da je ekstenzija glave u odnosu na vratnu kičmu povezana sa dugačkim licem koje se u toku rasta rotira unazad. Kratko lice koje raste rotacijom unapred nalazi se kod osoba kod kojih je glava postavljena više vertikalno, odnosno kod kojih je smanjena kraniocervikalna angulacija.

Rezultati prospektivne studije koju su objavili Solow B. i Siersbaek N. 1992. [6] pokazali su da vrednost kraniocervikalnog ugla izmerena 2-4 godine pre pubertetskog rasta, može ukazati na buduću rast lica. Kraniocervikalni ugao veći od 113° zabeležen u to vreme, izazvaće pretežno vertikalni rast lica, dok će kraniocervikalni ugao manji od 79° izazvati horizontalni, napred usmeren rast lica.

Povećane vrednosti kraniocervikalnog ugla povezane su sa povećanom prednjom visinom lica [7,8], smanjenom zadnjom visinom lica [7] i smanjenim procentualnim odnosom zadnje u odnosu na prednju visinu lica [9].

Razultati još nekoliko studija ukazuju na jasnu povezanost položaja gawe u vrata i rasta kraniofacijalnog kompleksa [10,11]. Osobe kod kojih su nađene smanjene vrednosti kraniocervikalnog ugla pokazuju pretežno horizontalan rast lica, povećan rast maksile u širinu i povećanje maksilarnog i mandibularnog prognatizma[6]. Kada su vrednosti kraniocervikalnog ugla povećane, dominira vertikalni rast lica, smanjen rast maksile u širinu i smanjen maksilarni i mandibularni prognatizam[6].

Gomes L. de C. et al. [12] analiziraju rezultate prethodnih studija koje su se bavile povezanošću položaja glave i kraniofacijalne morfologije. Ukazuju da ovu povezanost treba pažljivo tumačiti, s obzirom da su dobijeni koeficijenti korelacije u rasponu od niske do umerene.

CILJ RADA

Cilj ove studije je da ispita povezanost položaja glave i visine lica, kao i povezanost položaja glave i inklinacije vilica u odnosu na osnovni ravan baze lobanje. Takođe, na osnovu procentualnog odnosa prednje i zadnje visine lica biće određen tip rasta lica i doveden u vezu sa vrednošću kraniocervikalnog ugla, odnosno sa položajem glave.

MATERIJAL I METODE

Ispitivanjem je obuhvaćeno ukupno 90 ispitanika starosti 8-14 godina, koji su bili pregledani na Klinici za stomatologiju Medicinskog fakulteta u Kosovskoj Mitrovici. Za svakog ispitanika je napravljen profilni telerendgen snimak pri standardnim uslovima snimanja i urađena telerendgen analiza. Na osnovu vrednosti ANB ugla (ugao razlike maksilarnog i mandibularnog prognatizma) uzorak je podeljen u 3 grupe od po 30 ispitanika sa skeletnim odnosom vilica u I, II odnosno III klasi. Svi snimci analizirani su na isti način od strane jednog ispitivača klasičnim načinom analize koji podrazumeva iscrtaavanje kontura mekih tkiva i koštanih struktura na acetatnom papiru i merenje određenih linearnih i angularnih mera.

Analizirane su sledeće mere:

- NS/OPT - kraniocervikalni ugao. Obrazuju ga NS ravan i tangenta odontoidnog procesusa koja prolazi kroz tačku cv2ip;

- N- Me - prednja visina lica

- S - Go - zadnja visina lica;

- SN/SpP - ugao inklinacije osnovne ravni gornje vilice prema bazi lobanje;

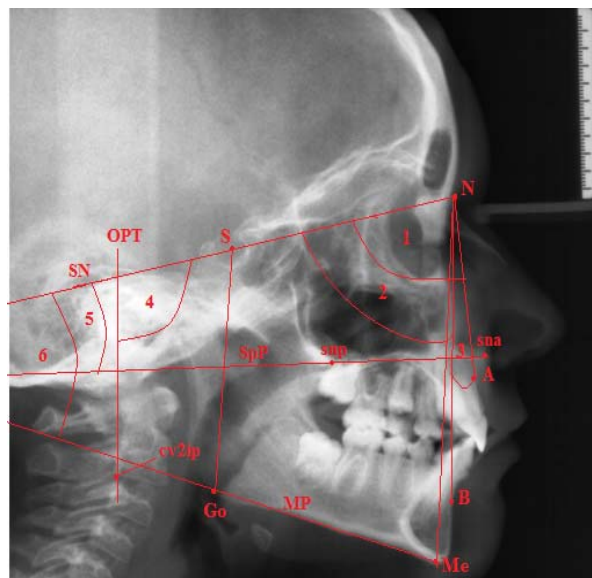
-SN/MP - ugao inklinacije osnovne ravni donje vilice prema bazi lobanje;

Vrednosti uglova izražene su u stepenima, a vrednosti visina lica u milimetrima.

Na osnovu procentualnog odnosa prednje i zadnje visine lica određen je tip rasta lica. Ako je zadnja visina lica 62% - 65% prednje visine, onda lice raste ravnomerno unapred i nadole. Ako je zadnja visina lica više od 65% prednje, lice raste rotacijom unapred, a ako je zadnja visina lica manje od 62% prednje, lice raste rotacijom unazad.

Po završenoj analizi dobijeni podaci su statistički obrađeni. Od metoda deskriptivne statistike u radu su korišćene metode sređivanja podataka (grupisanje i tabeliranje), aritmetička sredina, standardna devijacija, standardna greška ocenjenog proseka.

Od metoda diferencijalne statistike u radu su korišćen ANOVA (analiza varijanse) i Studentov t test za velike nezavisne uzorke.



Slika 1. Tačke, linije i uglovi korišćeni za procenu kraniocervikalne angulacije, visine lica i inklinacije vilica: N - Nasion; S - Sella; A - subspinale; B - supramentale; Me - menton; Go - gonion; sna - spina nasalis anterior; snp - spina nasalis posterior; cv2ip - krajnja zadnja donja tačka na telu drugog vratnog pršljena; OPT - tangenta odontoidnog procesusa koja prolazi kroz tačku cv2ip; NS - osnovna ravan prednje kranijalne baze; MP - osnovna ravan mandibule; SpP - osnovna ravan maksile; N - Me - prednja visina lica; S - Go - zadnja visina lica; 1 - ugao maksilarnog prognatizma SNA; 2 - ugao mandibularnog prognatizma SNB; 3 - razlika uglova SNA i SNB, ugao ANB; 4 - kraniocervikalni ugao NS/OPT; 5 - ugao inklinacije gornje vilice SN/SpP; 6 - ugao inklinacije donje vilice SN/MP.

REZULTATI

Rezultati analize vrednosti kraniocervikalnog ugla NS/OPT, u odnosu na skeletnu klasu, prikazani su u tabeli broj 1. Testiranjem značajnosti razlika, na osnovu ANOVA testa, utvrđeno je da je razlika vrednosti kraniocervikalnog ugla između analiziranih grupa statistički značajna ($F=3,97$; $p<0,05$), pa se njihovim međusobnim poređenjem došlo do rezultata da postoji statistički značajna razlika između ispitanika sa I i II ($t=2,48$; $p<0,05$), i između ispitanika sa II i III klasom ($t=2,29$; $p<0,05$). Nije utvrđena statistički značajna razlika između prosečnih vrednosti kraniocervikalnog ugla kod ispitanika sa I i III skeletnom klasom. (tabela 1.)

Rezultati analize linearnog parametra prednja visina lica, prikazani su u tabeli 2. Najveća prosečna vrednost prednje visina lica nađena je kod malokluzije II klase, a najmanja kod III klase i ta razlika je i statistički značajna

Tabela 1. Vrednosti kraniocervikalnog ugla (NS/OPT) u odnosu na skeletnu klasu

	Skeletna klasa			Ukupno
	I	II	III	
Broj pacijenata	30	30	30	90
Min	77,00	79,20	72,20	72,20
Max	115,20	126,30	120,00	126,30
Srednja vrednost	94,06	100,80	94,59	96,49
SD	1,81	11,10	1,80	10,64
ANOVA	F=3,97; p<0,05			
t - test (I i II)		t=-2,48		p<0,05
t - test (I i III)		t=-0,21		p>0,05
t - test (II i III)		t=2,29		p<0,05

Tabela 2. Vrednosti prednje visine lica kod ispitanika u odnosu na skeletnu klasu

	Skeletna klasa			Ukupno
	I	II	III	
Broj ispitanika	30	30	30	90
Min	86,00	89,80	88,70	86,00
Max	116,50	119,40	146,10	146,10
Srednja vrednost	104,16	105,84	102,39	104,13
SD	1,23	1,35	1,94	0,88
ANOVA	F=3,69; p<0,05			
t - test (I i II)	t=0,72			p>0,05
t - test (I i III)	t=-0,54			p>0,05
t - test (II i III)	t=-2,28			p<0,05

Tabela 3. Vrednosti zadnje visine lica kod ispitanika u odnosu na skeletnu klasu

	Skeletna klasa			Ukupno
	I	II	III	
Broj ispitanika	30	30	30	90
Min	57,50	50,50	56,40	50,50
Max	75,10	82,50	91,50	91,50
Srednja vrednost	66,00	65,05	67,58	66,21
SD	0,90	1,10	1,30	0,64
ANOVA	F=1,32; p>0,05			
t - test (I i II)	t=0,67			p>0,05
t - test (I i III)	t=-0,99			p>0,05
t - test (II i III)	t=-1,48			p>0,05

Tabela 4. Korelacija kraniocervikalni ugao - prednja i zadnja visina lica

	Korelacija (r) Verovatnoća (p)	NS/OPT Klasa			Ukupno
		I	II	III	
N - Me	r	0,100	0,110	0,191	0,107
	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
S - Go	r	0,139	-0,006	0,056	0,082
	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

n.s. - not significant (nije statistički značajno)

(t=-2,28;p< 0,05).U odnosu na vrednost ovog parametra kod ispitanika sa I klasom, u II klasi je veća prosečna vrednost, a u III klasi manja, ali ta razlika nije statistički značajna.

Analizom vrednosti linearnog parametra zadnja visina lica (tabela 3.) utvrđeno je da je najmanja prosečna vrednosti ovog parametra kod malokluzija II klase, a najveća kod III klase, ali nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa.

U tabeli 4. prikazani su rezultati korelacione analize između kraniocervikalnog ugla i parametara visine lica.

Kod sve tri klase malokluzija utvrđena je pozitivna korelacija između kraniocervikalnog ugla i prednje visine

lica, ali ni u jednom slučaju ta korelacija nije statistički značajna (r=0,100; p>0,05; r=-0,110; p>0,05; r= 0,191; p>0,05) (tabela 4.)

Između kraniocervikalnog ugla i zadnje visine lica utvrđena je pozitivna korelacija u I i III, a negativna korelacija u II klasi, ali stepen zavisnosti ,takode, ni u jednom slučaju nije značajan (r=-0,139; p>0,05; r=0,006; p>0,05; r=-0,156; p>0,05) (tabela 4.). Koeficijenti determinacije za parametre visine lica, kod sve tri klase imaju veoma niske vrednosti, što potvrđuje veoma mali uticaj kraniocervikalnog ugla na vrednosti prednje i zadnje visine lica.

Tabela 5. Vrednosti ugla inklinacije gornje vilice kod ispitanika u odnosu na skeletnu klasu

	Skeletna klasa			Ukupno
	I	II	III	
Broj ispitanika	30	30	30	90
Min	3,30	2,20	2,00	2,00
Max	14,30	14,90	11,50	14,90
Srednja vrednost	8,55	8,54	7,11	8,07
SD	0,58	3,10	0,51	3,08
ANOVA	F=2,22; p>0,05			
t - test (I i II)	t=0,01			p>0,05
t - test (I i III)	t=1,85			p>0,05
t - test (II i III)	t=1,84			p>0,05

Tabela 6. Vrednosti ugla inklinacije donje vilice kod ispitanika u odnosu na skeletnu klasu

	Skeletna klasa			Ukupno
	I	II	III	
Broj ispitanika	30	30	30	90
Min	28,50	29,60	24,00	24,00
Max	43,10	44,80	42,50	44,80
Srednja vrednost	35,22	34,56	33,09	34,29
SD	0,64	3,87	0,82	4,03
ANOVA	F=2,25; p>0,05			
t - test (I i II)	t=0,69			p>0,05
t - test (I i III)	t=2,05			p<0,05
t - test (II i III)	t=0,82			p>0,05

Tabela 7. Korelacija kranio-cervikalni ugao - uglovi inklinacije vilica

	Korelacija (r) Verovatnoća (p)	NS/OPT Klasa			
		I	II	III	Ukupno
		SN/SpP	r	-0,005	0,276
	p	n.s.	0,05	n.s.	0,05
SN/MP	r	0,102	0,139	0,143	0,148
	p	n.s.	n.s.	n.s.	0,05

Rezultati analize uglova inklinacije gornje i donje vilice, prikazani su u tabelama 5 i 6.

Najveća prosečna vrednost ugla inklinacije gornje vilice pronađena je kod ispitanika sa I klasom, ali se ta vrednost ne razlikuje značajno od prosečnih vrednosti za II i III klasu.

Kada je u pitanju ugao inklinacije donje vilice, testiranjem značajnosti razlika na osnovu nemodifikovanog t-testa došlo se do rezultata da postoji statistički značajna razlika vrednosti ovog ugla između I i III klase (t=2,05, p<0,05).

Iz tabele 7. uočava se postojanje linearne zavisnosti između kranio-cervikalnog ugla i ugla inklinacije gornje vilice. Kod ispitanika sa I klasom utvrđena je negativna korelacija između ova dva ugla, koja nije statistički značajna. Kod ispitanika sa II i III skeletnom klasom nađena je pozitivna korelacija između ova dva ugla. Kod druge klase ta korelacija je i statistički značajna (r=0,276). Koeficijent determinacije za I i III klasu je u domenu veoma niskih vrednosti (R² = 0,0038 za I i R² = 0,0321 za III klasu), tako da se praktično i ne može govoriti o uticaju kranio-cervikalnog ugla na vrednost ugla inklinacije gornje vilice. Vrednost koeficijenta determinacije za II klasu (R² = 0,1382) nam govori da je kod osoba sa ovom malokluzijom vrednost ugla inklinacije gornje vilice sa nešto više od 10% određena kranio-cervikalnim uglom, a da se daleko veći uticaj može

pripisati nekim drugim faktorima. Ako se posmatra ceo ispitivani uzorak uočava se da postoji značajna pozitivna korelacija između kranio-cervikalnog ugla i uglova inklinacije vilica.

Između ugla inklinacije donje vilice (SN/MP) i kranio-cervikalnog ugla (tabela 7.) kod sve tri klase nađena je pozitivna korelacija koja nije statistički značajna. Ovo znači da sa povećanjem kranio-cervikalnog ugla dolazi do povećanja ugla inklinacije donje vilice, ali je stepen te zavisnosti veoma mali o čemu nam govori i vrednost koeficijenta determinacije koji je veoma nizak za sve tri klase (R² = 0,1129, R² = 0,0352, R² = 0,0264). Ako se posmatra ceo ispitivani uzorak uočava se da postoji značajna pozitivna korelacija između uglova NS/OPT i SN/MP (tabela 7.)

U analizi je urađeno i normiranje vrednosti kranio-cervikalnog ugla. Utvrđeno je da li se ovaj parametar raspoređuje po normalnom zakonu verovatnoće, izračunata verovatna greška srednje vrednosti, na osnovu čega je ovaj parametar klasiran u tri klase: normala, iznad normale i ispod normale. Normalne vrednosti kranio-cervikalnog ugla kod ispitanika sa I klasom kreću se u rasponu od 90,52° do 97,60°. Na osnovu izračunate normale za I skeletnu klasu, utvrđen je broj odnosno procenat ispitanika sa II i III skeletnom klasom kod kojih je ovaj parametar u normali, iznad ili ispod normale.

U tabeli 8. prikazana je procentualna zastupljenost tipova rasta lica, u odnosu na vrednosti kraniocervikalnog ugla ispod normale, u normali i iznad normale.

Kada je vrednost kraniocervikalnog ugla ispod normale kod najvećeg broja ispitanika (56,5%), lice raste rotacijom unapred. Kod 34,7% ispitanika lice raste ravnomerno unapred i nadole, a kod 8,6% rotacijom unazad.

Kada je je vrednost kraniocervikalnog ugla u normali, kod 48,5% ispitanika lice raste ravnomerno, kod 28,5 rotacijom unapred, a kod 22,8 rotacijom unazad.

Vredostima kraniocervikalnog ugla iznad normale, u 50% slučajeva odgovara tip rasta rotacijom unazad, dok se kod 31,2% ispitanika nalazi ravnomeran rast, a kod 18,7% rast rotacijom unapred.

DISKUSIJA

Na profilnim telerendgen snimcima osoba sa malokluzijama I, II i III klase analizirana je povezanost položaja glave i visne lica i inklinacije vilica. S obzirom da je poznavanje procesa rasta i procena budućih promena u toku rasta individue od velikog značaja ne samo u toku ortodontske terapije, već i za retenciju postignutih rezultata, a da rezultati prethodnih studija govore u prilog postojanja povezanosti položaja glave i tipa rasta lica, analiziran je i rast lica na osnovu odnosa prednje zadnje visine lica, i doveden u vezu sa položajem glave u odnosu na vratnu kičmu.

Kod osoba sa I klasom malokluzija prosečna vrednost kraniocervikalnog ugla je $94,06^\circ$, što je u skladu sa rezultatima prethodne studije [13] u kojoj je nađeno da je prosečna vrednost kraniocervikalnog ugla kod dece starosti 7 - 13 godina, bez kraniofacijalnih anomalija, oboljenja mišića i zglobova i opstrukcije gornjih disajnih puteva $94,6^\circ$. Utvrđena je statistički značajna razlika vrednosti ovog ugla između ispitanika sa I i II i II i III klasom.

Kod ispitanika sa II klasom utvrđena je najveća vrednost kraniocervikalnog ugla ($100,8^\circ$), dok su vrednosti za I i III klasu slične. Vrednost kraniocervikalnog ugla kod osoba sa II klasom malokluzija govori u prilog povećane ekstenzije glave u odnosu na osobe kod kojih je dijagnostikovana I i III malokluzija. Ovo odgovara nalazima D'Attilio M. i sar. [14], koji su utvrdili, da deca prosečne starosti 9,5 godina, sa malokluzijom II klase, pokazuju značajno veći kraniocervikalni ugao u poređenju sa decom iste starosti kod koje je utvrđena I i III klasa. Takođe i Capruso i sar. [15] nalaze povezanost II skeletne klase i povećanog kraniocervikalnog ugla. Arntsen i Sonnesen [16] takođe nalaze povećanu ekstenziju glave u odnosu na vratnu kičmu kod osoba sa malokluzijama II klase. Do sličnih rezultata su došli i Gonzalez i Manns [17]. Nasuprot ovome Hedayat i sar. [18] ne nalaze značajnu razliku u položaju glave između osoba sa I i II klasom.

Dobijeni rezultati su u suprotnosti sa nalazima koje su dobili Hugare J. i Harkiness E. [19] koji su našli da je distalna okluzija udružena sa fleksijom glave, a ne slažu se ni sa rezultatima Solow i Sonnesen [13] koji su našli da ispitanici sa obostrano distalnim odnosom molara imaju kraniocervikalni ugao $3 - 4^\circ$ manji nego subjekti bez ove malokluzije.

Najveća prosečna vrednost prednje visine lica nađena je kod ispitanika sa II klasom, a najmanja kod ispitanika sa III klasom. Zadnja visina lica je najmanja

kod ispitanika sa II klasom, a najveća kod ispitanika sa III klasom. Kada se ovaj nalaz dovede u vezu sa vrednošću kraniocervikalnog ugla u odnosu na skeletnu klasu, zapažamo da osobe sa velikim kraniocervikalnim uglom, odnosno II skeletnom klasom, imaju veliku prednju i malu zadnju visinu lica. Kod I i III klase se ni vrednosti kraniocervikalnog ugla, ni vrednosti prednje i zadnje visine lica ne razlikuju značajno, ali se zapaža da je manji kraniocervikalni ugao kod ove dve klase praćen većom zadnjom i manjom prednjom visinom lica u odnosu na II klasu.

Ovo je u skladu sa rezultatima studije koju su objavili Solow B, Tallgren A. [7] koji nalaze da je ekstenzija glave u odnosu na vratnu kičmu, odnosno povećan kraniocervikalni ugao, udružen sa velikom prednjom i malom zadnjom visinom lica, dok je smanjen kraniocervikalni ugao udružen sa smanjenom prednjom i povećanom zadnjom visinom lica. Dubojska AM, Smiech-Slomkowska G. [5], takođe nalaze da je ekstenzija glave u odnosu na vratnu kičmu povezana sa dugačkim licem koje se u toku rasta rotira unazad, do je fleksija glave povezana sa kratkim licem koje raste rotacijom unapred.

Prema Hasundu [20] prosečna vrednost ugla inklinacije gornje vilice iznosi 8° . Manja vrednost znači smanjenje gornje visine lica, a veća povećanje gornje visine lica. Prosečne vrednosti ovog ugla u sve tri ispitivane grupe približno su jednake normalnim vrednostima, odnosno odstupanja su manja od 1° u smislu povećanja, odnosno smanjenja ovog ugla u odnosu na normalnu vrednost. Kod ispitanika sa III klasom utvrđena je najmanja, a kod ispitanika sa I klasom najveća vrednost ugla inklinacije gornje vilice, ali se te vrednosti ne razlikuju značajno.

Kod ispitanika sa II klasom, a i analizom ukupnog uzorka uočena je značajna pozitivna korelacija između kraniocervikalnog ugla i ugla inklinacije gornje vilice u odnosu na bazu lobanje, što znači da povećanje ugla NS/OPT može dovesti do povećanja ugla SN/SpP i povećanja prednje gornje visine lica.

Ugao inklinacije donje vilice se značajno razlikuje kod ispitanika sa I i III klasom i na nivou ukupnog uzorka u značajnoj je pozitivnoj korelaciji sa kraniocervikalnim uglom. Ovo je u skladu sa nalazima Solow B, Tallgren A. [7] koji su našli da sa povećanjem kraniocervikalnog ugla dolazi do povećanja, a sa smanjenjem do smanjenja ugla inklinacije donje vilice.

Solow B, Siersbaek-Nielsen S. [10] takođe nalaze smanjen kraniocervikalni ugao u slučajevima sa rastom mandibule rotacijom unapred i smanjenim uglom inklinacije, dok je povećan kraniocervikalni ugao nađen u slučajevima sa rotacijom unazad i povećanim uglom inklinacije mandibule

Kada je vrednost kraniocervikalnog ugla ispod normale, kod najvećeg broja ispitanika lice raste rotacijom unapred, a kada su vrednosti kraniocervikalnog ugla iznad normale, lice raste uglavnom rotacijom unazad. Do sličnih rezultata su došli i Dubojska AM, Smiech-Slomkowska G. [5], kao i Solow B. Siersbaek N. [6] koji su našli da velike vrednosti kraniocervikalnog ugla izmerene 2-4 godine pre pubertetskog skoka rasta izazivaju vertikalni, a male vrednosti horizontalni rast lica. Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima još jedne studije istih autora [10] koji nalaze smanjen kraniocervikalni ugao u slučajevima kada lice raste rotacijom unapred, a povećan u slučajevima kada lice raste rotacijom unazad.

ZAKLJUČAK

Malokluzije II klase udružene su sa povećanom ekstenzijom glave u odnosu na vratnu kičmu. Takav položaj glave povezan je sa povećanom prednjom i smanjenom zadnjom visinom lica i stvara uslove za rast lica rotaci-

jom unazad. Kod I i III klase se ni položaj glave, meren vrednošću kraniocervikalnog ugla, ni vrednosti prednje i zadnje visine lica ne razlikuju značajno, ali se zapaža da je manji kraniocervikalni ugao kod ove dve klase praćen većom zadnjom i manjom prednjom visinom lica u odnosu na II klasu.

LITERATURA

1. Houston WJB. Mandibular growth rotations - their mechanisms and importance. *Eur. J. Orthod.* 1988. 10:369-73.
2. Solow B, Tallgren A. Natural head position in standing subjects. *Acta Odontologica Scandinavica* 1971; 20:591-607.
3. Bjork A. Prediction of mandibular growth rotation. *Am. J. Orthod.* 196;55: 585-599.
4. Jarabak JR. Open bite, *Fortschr. Kieferorthop.* 1983; 44. 122+33.
5. Dubojska AM, Smiech-Slomkowska G. Natural head position and growth of the facial part of the skull. *Cranio.* 2013 Apr; 31(2):109-17
6. Solow B, Siersbaek- Nielsen S. Cervical and craniofacial posture as predictors of craniofacial growth. *American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 1992;101:449-458.
7. Solow B, Tallgren A. Head posture and craniofacial morphology. *American Journal Physical Antropology* 1976; 44(3):417-35.
8. Leitao P, Nanda S. Ram. Relationship of natural head position to craniofacial morphology. *American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2000. 117: 406 - 17.
9. Özbek MM, Köklü A. Natural cervical inclination and craniofacial structure. *American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 1993; 104:584-591.
10. Solow B, Siersbaek-Nielsen S. Growth changes in head posture related to craniofacial development. *American Journal of Orthodontics* 1986; 89:132-140.
11. Huggare J, Cooke MS. Head posture and cervicovertebral anatomy as mandibular growth predictors. *European Journal of Orthodontics* 1994;16:175-180.
12. Gomes L de C, Horta KO, Gonçalves JR, Santos-Pinto AD. Systematic review: craniocervical posture and craniofacial morphology. *Eur J Orthod.* 2014 Feb;36(1):55-66.
13. Solow B, Sonnesen L. Head posture and malocclusions. *European Journal of Orthodontics* 1998; 20:685-693.
14. D'Attilio M, Caputi S, Epifania E, Festa F, Tecco S. Evaluation of cervical posture of children in skeletal class I, II and III. *Cranio* 2005; 23(3):219-228.
15. Capruso U, Garino G, Rotolo L, Verna C. Parametri posturali cefalometricie malocclusioni dentali. *Mondo Ortod.* 1989; 3:345-349.
16. Arntsen T, Sonnesen L. Cervical vertebral column morphology related to craniofacial morphology and head posture in preorthodontic children with Class II malocclusion and horizontal maxillary overjet. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011 Jul;140(1):1-7.
17. Gonzalez HE, Manns A. Forward head posture: its structural and functional influence on the stomatognathic system, a conceptual study. *Cranio.* 1996 Jan;14(1):71-80.
18. Hedayati Z, Paknahad M, Zorriasatine F. Comparison of natural head position in different anteroposterior malocclusions. *J Dent (Tehran).* 2013 May; 10(3): 210-220.
19. Huggare J, Harkness E. Associations between head posture and dental occlusion. *Journal of Dental Research* 1993; 72:255.
20. Hasund A, Boe OE, Jenatsche F, Nordeval K, Thunold K, Wisth PJ. *Clinical Cephalometry for the Bergen Technique.* Bergen, Norway: University of Bergen; 1974.

ENGLISH

THE INFLUENCE OF HEAD POSTURE ON THE VERTICAL DIMENSION AND THE GROWTH OF FACIAL SKELETON

Vukićević Vladanka, Vujačić Amila, Simić Sanja

Faculty of Medicine, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Clinic for Dentistry

SUMMARY

One of the factors that influences the growth of facial skeleton may be the head position in relation to the cervical spine. The aim of this study is to investigate the influence of head position on facial height and inclination of the jaws. Also, the type of the face

growth is determined on the basis of percentage of anterior and posterior facial height relationship. The face growth is related to the position of the head, which is estimated on the basis of values of craniocervical angle. Cephalometric radiographs are analyzed on the total of 90 orthodontic patients, who were divided into three groups based on the values of ANB angle as an indicator of sagittal skeletal jaw relationship. The results show that the position of the head extension in relation to the cervical spine is most often associated with class II malocclusion. Such a position of the head is associated with increased front and reduced rear height of the face and it creates conditions for the facial growth with backwards rotation. The increased values of the craniocervical angle are accompanied by increased values of angles of inclination of the jaw, which also affects the increase of front face height.

Keywords: head posture, facial height, inclination of the jaws, facial growth.

NIVO INTERLEUKINA IL-6 U GINGIVALNOJ TEČNOSTI KOD ORTODONTSKOG POMERANJA ZUBA: DECA I ODRASLI

AUTORI

Vujačić Amila¹, Konić Aleksandra², Vukićević Vladanka¹, Simić Sanja¹, Todorović Vera³, Milošević-Jovčić Nadežda²

¹ Univerzitet u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Medicinski Fakultet

² Univerzitet u Beogradu, Institut za Medicinska istraživanja

³ Univerzitet odbrane u Beogradu, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije

KORESPONDENT

AMILA VUJAČIĆ

Medicinski fakultet Priština,
Univerzitet u Prištini

✉ amilavujacic@gmail.com

SAŽETAK

U toku ortodontskog pomeranja zuba dolazi do remodeliranja periodontalnog ligamenta i alveolarne kosti kao odgovor na mehanički stimulus. Mehanički stimulus, koji potiče od ortodontskih sila, izaziva aseptičnu zapaljensku reakciju unutar parodontalnih tkiva, koja, sa svoje strane, pokreće biološke procese povezane sa remodeliranjem kosti. Kao jedan od regulatora procesa remodeliranja kosti, tokom ortodontskog tretmana, pominje se interleukin-6 (IL-6). IL-6 stimuliše stvaranje osteoklasta, tj. indukuje resorpciju kosti delujući na osteoklastogenezu. Cilj ove studije je bio da se ispita uticaj starosti pacijenta na produkciju interleukina-6 (IL-6) u toku rane faze ortodontskog pomeranja zuba. Ispitanici su bili 10 dece (prosečne starosti 13 godina) i 10 odraslih (prosečne starosti 20 godina) kod kojih je postavljen ortodontski separator između drugog premolara i prvog molara na jednoj strani a suprotna strana nam je služila kao kontrola. Uzorci su uzimani i sa tretiranih i kontrolnih zuba i to pre, 24., 72., i 168. sata od postavljanja separatora. Nivo citokina je određivan uz pomoć enzim vezanih kitova. Sadržaj IL-6 u gingivalnoj tečnosti dece i odraslih se upadljivo razlikovao, i kada je reč o kontrolnim, i kada je reč o ortodontski tretiranim zubima. IL-6 u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba dece je bio značajno niži od sadržaja ovog citokina u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba odraslih. Međutim, tokom ortodontskog tretmana, sadržaj IL-6 u gingivalnoj tečnosti se upadljivije povećavao kod dece nego kod odraslih, u komparativnim vremenskim intervalima, pri čemu je trend promena u sadržaju ovog citokina bio isti i kod dece i kod odraslih. Stepenn povećanja sadržaja je veći kod dece u odnosu na odrasle što pokazuje da je imuni sistem dece mnogo brže reaguje na lokalne promene i da je metabolička aktivnost periodontalnog ligamenta veća u odnosu na odrasle pacijente.

ključne reči: Interleukin IL-6, gingivalna tečnost, ortodontsko pomeranje zuba

UVOD

U toku ortodontskog pomeranja zuba dolazi do remodeliranja periodontalnog ligamenta i alveolarne kosti kao odgovor na mehanički stimulus. Mehanički stimulus, koji potiče od ortodontskih sila, izaziva aseptičnu zapaljensku reakciju unutar parodontalnih tkiva, koja, sa svoje strane, pokreće biološke procese povezane sa remodeliranjem kosti (1). Iako je pod normalnim uslovima pomeranje zuba sterilan proces, rana faza ortodontskog pomeranja zuba se posmatra kao vrsta tkivne povrede i praćena je akutnim inflamatornim odgovorom. Primarna uloga u pokretanju kaskade biohemijskih procesa kojima se stimulišu ili inhibiraju ćelijske aktivnosti tokom zapaljenskih promena, započetih delovanjem ortodontskih sila, pripisuje se citokinima (3). Tokom ortodontskog pomeranja zuba, citokine proizvode inflamatorne ćelije koje su, nakon mehaničkog stimulusa, izašle izvan proširenih kapilara parodontalnog ligamenta (2,3). Kao jedan od regulatora procesa remodeliranja kosti, tokom ortodontskog tretmana, pominje se interleukin-6 (IL-6) (2,3,4,5,14).

IL-6 stimuliše stvaranje osteoklasta, tj. indukuje resorpciju kosti delujući na osteoklastogenezu (6).

CILJ RADA

Cilj ove studije je bio da se ispita uticaj starosti pacijenta na produkciju interleukina-6 (IL-6) u toku rane faze ortodontskog pomeranja zuba.

MATERIJAL I METODE

PACIJENTI

Za istraživanja je dobijena saglasnost Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta Priština u Kosovskoj Mitrovici. Svi pacijenti i roditelji dece pacijenata su detaljno informisani o razlozima prikupljanja uzoraka i pismeno se saglasili da se uzorci mogu koristiti u naučnoistraživačke svrhe.

U ispitivanju je bilo uključeno 20 pacijenata: 10 odraslih osoba, oba pola, prosečne starosti 20 godina i 10-oro dece, oba pola, prosečne starosti 13 godina, kod

kojih je bilo indikovano nameštanje elastičnog separatora (Dentaurum, Nemačka). U momentu uzimanja uzoraka pacijenti su bili dobrog opšteg i oralnog zdravlja . Stanje gingivalnog tkiva oko zuba izloženih ortodontskoj sili je procenjen na osnovu standardnih vizuelnih kliničkih parametara: plak indeksa (PI) , gingivalnog indeksa (GI) , indeksa krvarenja gingive (IKG) i nivoa pripojnog epitela (NPE). Pacijenti nisu primali antibiotsku ili antiinflamatornu terapiju u periodu od dva meseca koji su neposredno prethodili ispitivanju , niti tokom eksperimenta . Pacijentima su date instrukcije o oralnoj higijeni .

EKSPERIMENTALNI DIZAJN

Ortodontski separator je postavljen između drugog premolara i prvog stalnog molara u mandibuli (eksperimentalni zubi) . Antagonistički zubi su služili kao kontrole .

Uzorci za analizu (gingivalna tečnost i gingivalno tkivo) sa eksperimentalnih zuba su uzimani u prvom minutu (0. sat) , 24. Satu , 72 satu (3 dana) i 168. satu (7 dana) nakon postavljanja separatora . Uzorci sa kontrolnih zuba su uzimani u istim vremenskim intervalima .

Sakupljanje gingivalne tečnosti je vršeno pomoću komercijalnih traka od filter papira (Periopaper , Pro Flow , Amityville , NY, USA) , koje se umeću 1 mm u gingivalni sulkus i ostavljaju 1 minut . Uzorci su potom odmah preneti u plastične epruvete (Eppendorf) i zamrznuti na -70°C do upotrebe .

ODREĐIVANJE KONCENTRACIJE CITOKINA

Za merenje sadržaja IL-6 u gingivalnoj tečnosti primenjen je ELISA postupak . Za ovaj postupak korišćeni su komercijalni sistemi (kitovi) specifični za ovaj interleukin (R&D systems, Inc, USA) . S obzirom da su interleukini gingivalne tečnosti poreklom iz seruma (gingivalna tečnost je eksudat seruma) , primenjen je sistem namenjen određivanju prirodnih citokina serumskog porekla. Primenjena je varijanta sistema visoke osetljivosti, kojim se mogu registrovati niske

koncentracije citokina , u opsegu: 0,156-10 pg/ml za IL-6 pg/ml .

STATISTIČKA OBRADA REZULTATA

Podaci su izražavani kao srednja vrednost \pm standardna devijacija. Mann-Whitney U-testovi su primenjeni za poređenje srednjih vrednosti. Značajnost je određivana na nivou $p < 0,05$. Statističke analize su urađene primenom SPSS PASW 18 kompjuterskog programa .

REZULTATI

1. IL-6 u gingivalnoj tečnosti dece

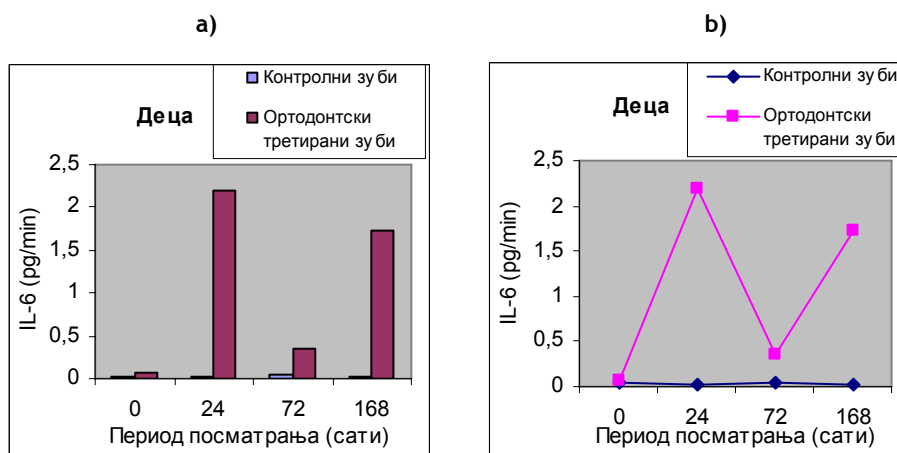
IL-6 je detektovan u gingivalnoj tečnosti i kontrolnih i ortodontski tretiranih zuba dece (slika 1 a) . Sadržaj ovog citokina u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba je bio veoma nizak , bez upadljivijih interindividualnih razlika u svakom pojedinačnom intervalu (tabela uz sliku 1) i nije se upadljivije razlikovao među ispitivanim vremenskim intervalima . Sadržaj IL-6 u gingivalnoj tečnosti ortodontski tretiranih zuba dece je bio veći od njegovog sadržaja u odgovarajućim vremenskim intervalima kontrolnih zuba . Praćen u kontinuitetu od nultog sata nakon ortodontskog tretmana , sadržaj IL-6 u gingivalnoj tečnosti ortodontski tretiranih zuba se neujednačeno menjao tokom vremena , pokazujući nagli i najveći porast u 24. satu (slika 1 b) .

Promene nivoa IL-6 u različitim vremenskim intervalima kod svakog pojedinog pacijenta su bile različite u odnosu na promene kod drugih pacijenata , i kada je reč o kontrolnim (slika 2) i kada je reč o ortodontski tretiranim zubima (slika 3)

Boks-plot analizom upoređene raspodele vrednosti pokazuje da postoji heterogenost u odstupanju od centralne središnje vrednosti , za različite vremenske intervale , i za kontrolne i za ortodontski tretirane zube (slika 4 a, b) .

2. IL-6 u gingivalnoj tečnosti odraslih

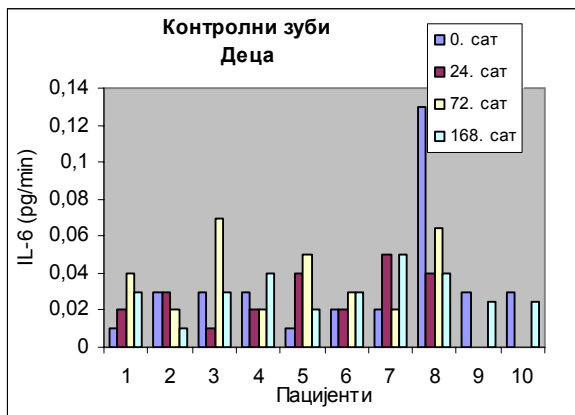
IL-6 je detektovan u gingivalnoj tečnosti i kontrolnih i ortodontski tretiranih zuba odraslih (slika 5 a) . Sadržaj IL-6 u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba se nije



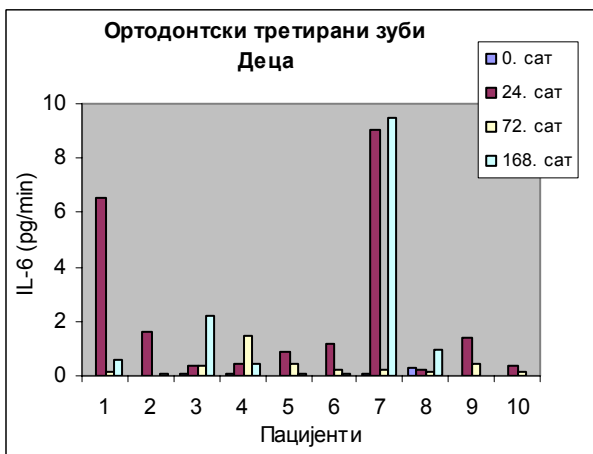
Period posmatranja	0 ^h	24 ^h	72 ^h	168 ^h
Kontrolni zubi (pg/min)	0,03±0,03	0,03±0,01	0,04±0,02	0,03±0,01
Ortodontski tretirani zubi (pg/min)	0,06±0,08	2,2±3,0	0,3±0,4,5	1,7±3,2

Slika 1. Sadržaj IL-6 (pg/min) u gingivalnoj tečnosti kontrolnih i ortodontski tretiranih zuba dece, sa tabelarnim prikazom vrednosti.

upadljivije razlikovao među ispitivanim vremenskim intervalima, dok se sadržaj ovog citokina u gingivalnoj tečnosti ortodontski tretiranih zuba naglo povećavao 24. sata u odnosu na 0. Sat, da bi se potom značajno snizio u 72. Sat, a potom ponovo povećao u 168. satu (slika 5 b).



Slika 2. Sadržaj IL-6 u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba svakog pacijenta pojedinačno, u ispitivanim vremenskim intervalima



Slika 3. Sadržaj IL-6 u gingivalnoj tečnosti ortodontski tretiranih zuba svakog pacijenta pojedinačno, u ispitivanim vremenskim intervalima

Srednje vrednosti sadržaja IL-6 u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba se nisu statistički značajno razlikovale između pojedinih vremenskih intervala, dok su razlike u grupi ortodontski tretiranih zuba ispoljile značajnost između 24. sata i svih ostalih vremenskih intervala. Bez obzira na prosečne vrednosti kao pokazatelja trenda promena, svaki pojedini pacijent ispoljio je razlike u dinamici promena u sadržaju ovog citokina tokom vremena, u poređenju sa drugim pacijentima, i kada su u pitanju kontrolni (slika 6) ikada su u pitanju ortodontski tretirani zubi (slika 7).

Boks-plot analiza raspodele vrednosti pokazuje da se, izuzimajući ekstremne vrednosti sadržaja IL-6 u pojedinačnim uzorcima gingivale tečnosti, u nekom vremenskom intervalu, u svakoj grupi 50% vrednosti simetrično grupisalo u uskom rasponu oko medijane, za svaki vremenski interval, izuzev za 72. sat (slika 8 a, b).

3. Poređenje sadržaja IL-6 u gingivalnoj tečnosti dece i odraslih

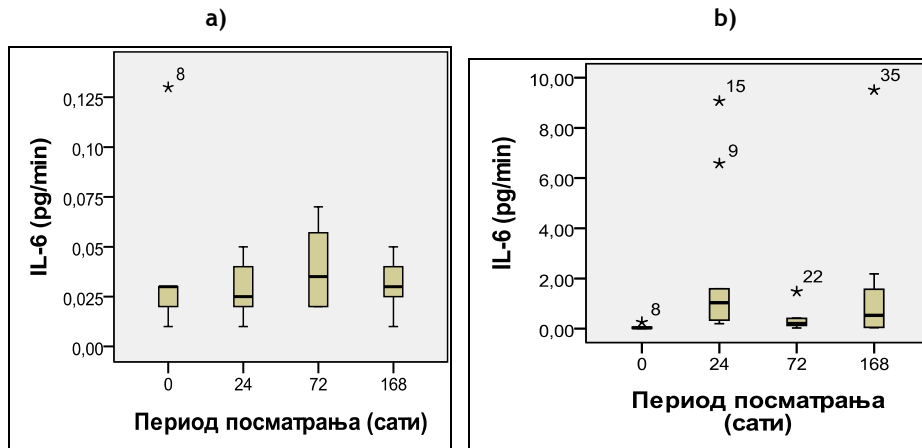
Sadržaj IL-6 u gingivalnoj tečnosti dece i odraslih se upadljivo razlikovao, i kada je reč o kontrolnim (slika 9 a), i kada je reč o ortodontski tretiranim zubima (slika 9 v). IL-6 u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba dece je bio značajno niži od sadržaja ovog citokina u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba odraslih (slika 9 b). Međutim, tokom ortodontskog tretmana, sadržaj IL-6 u gingivalnoj tečnosti se upadljivije povećavao kod dece nego kod odraslih, u komparativnim vremenskim intervalima, pri čemu je trend promena u sadržaju ovog citokina bio isti i kod dece i kod odraslih (slika 9 g).

Posmatrane u kontekstu grupisanja vrednosti oko centralne središnje vrednosti, razlike u sadržaju IL-6 između odraslih i dece unutar pojedinih vremenskih intervala su bile u određenoj meri manje i za kontrolne (slika 10) i za ortodontski tretirane zube (slika 11), nego što izgleda na osnovu srednjih vrednosti kao takvih, jer su se, van uticaja ekstremnih vrednosti, ostale vrednosti grupisale unutar bliskih opsega.

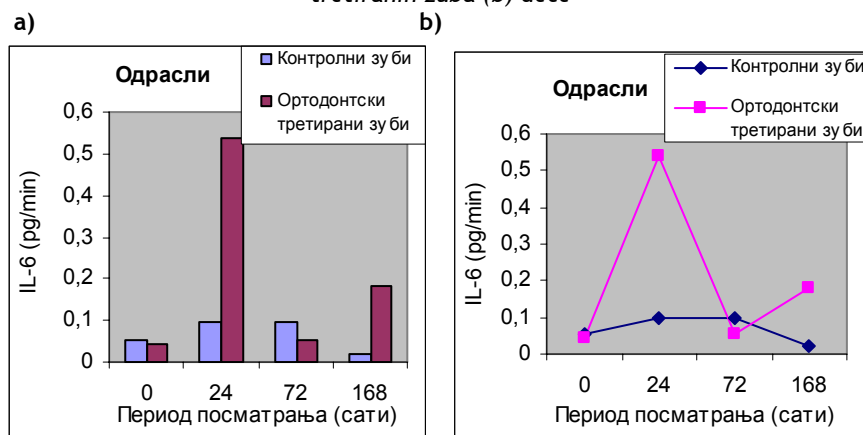
DISKUSIJA

IL-6 je detektovan u gingivalnoj tečnosti i kontrolnih i ortodontski tretiranih zuba dece i odraslih.

Sadržaj IL-6 je generalno bio kvantitativno dominantniji u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba odraslih u poređenju sa decom. Kada se govori o IL-6 u gingivalnoj tečnosti zuba koji nisu ortodontski tretirani treba naglasiti da je ovaj citokin pojedinačno ispoljio izvesne fluktuacije sadržaja tokom sedmodnevnog praćenja, i kod dece i kod odraslih. Iako razlike u vrednostima citokinskog sadržaja između pojedinačnih vremenskih intervala nisu bile statističke značajne, one, ipak, ukazuju da, i u odsustvu inflamatornih mehanizama, postoji izvesna kvantitativna dinamika ovog citokina, tokom vremena sadržaj IL-6 kontrolnih zuba dece se neznatno povećavao 72. sata, a odraslih vrlo upadljivo 24. sata, održavajući se na istom, visokom nivou i 72. sata, da bi potom upadljivo opao 168. sata, tj. 7. dana kod odraslih, a neupadljivo kod dece. Ovaj citokin je generalno bio kvantitativno dominantniji u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba odraslih u poređenju sa decom. Fluktuacije tokom vremena u sadržaju citokina u gingivalnoj tečnosti zuba koji nisu ortodontski tretirani zapazili su i drugi autori (2), ali ih nisu posebno objašnjavali, najverovatnije zato što se nivoi citokina ovih zuba nisu značajno menjali tokom perioda posmatranja, bez obzira da li se radilo o antagonističkim ili kontralateralnim zubima, kao kontrolama (2). Iako van konteksta ortodontskog pomeranja zuba, nedavno dobijeni rezultati ispitivanja odnosa IL-6 u nezapaljenoj gingivi zdravih osoba su pokazala da rezidentalni gingivalni fibroblasti konstitutivno ekspimiraju nekoliko osteotropnih citokina IL-6 tipa, uključujući i sam IL-6, a da tu ekspresiju stimulišu IL-1 α i TNF- α , ali različitim molekulskim mehanizmima (7). To ukazuje da je genska ekspresija specifičnih faktora u gingivalnom tkivu predodređena ili duboko uvrežena u fiziologiju samog tkiva (8). Postoji i mišljenje da bi samonikle ili komensalne bakterije mogle uticati na oblikovanje bazalnog citokinskog profila u gingivalnom tkivu, od kog (profila), zatim, mogu započeti kvantitativne promene citokina unutar ovog tkiva (8). Ovi podaci bi, u izvesnoj meri, mogli objasniti prisustvo IL-6 u gingivalnoj tečnosti ortodontski netretiranih zuba. Generalno posmatrano, međutim,



Slika 4. Boks-plot dijagram raspodele vrednosti sadržaja IL-6 u gingivalnoj tečnosti kontrolnih (a) i ortodontski tretiranih zuba (b) dece



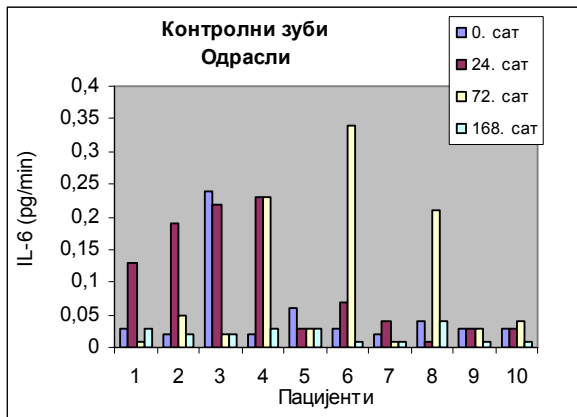
Period posmatranja	0 ^h	24 ^h	72 ^h	168 ^h
Kontrolni zubi (pg/min)	0,05±0,06	0,09±0,6	0,09±0,1	0,02±0,01
Ortodontski tretirani zubi (pg/min)	0,04±0,05	0,54±0,5	0,05±0,05	0,18±0,28

Slika 5. Sadržaj IL-6 (pg/min) u gingivalnoj tečnosti kontrolnih i ortodontski tretiranih zuba odraslih, sa tabelarnim prikazom vrednosti

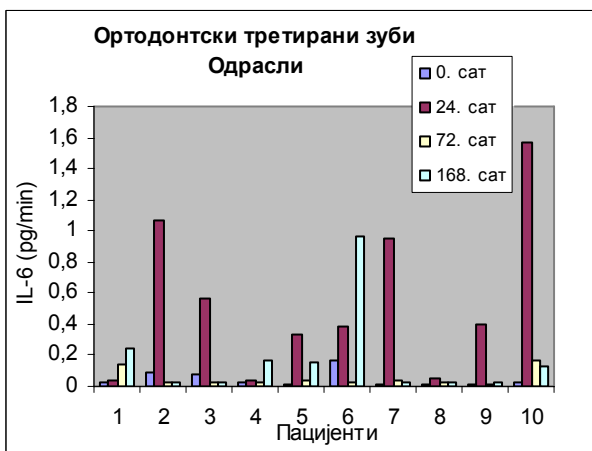
priroda citokinskih mreža u dentalnim tkivima nije odgođena, a iz istraživanja citokinskih profila, koja su vršena mahom u kontekstu tkivne destrukcije, često su se dobijali kontradiktorni rezultati (9), što i nije čudno ako se zna da bar 10 međusobno umreženih puteva prenosa signala deluje u procesu ortodontskog pomeranja zuba (10). Naš nalaz da su vrednosti za sadržaj IL-6 u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba bile manje kod dece nego kod odraslih ukazuje da postoje razlike u aktivnosti ćelija koje stvaraju citokine, vezane za starosno doba. O postojanju takvih razlika gotovo da nema podataka u raspoloživoj literaturi, jer, za razliku od naših, ispitivanja koja su vršili drugi nisu ciljano obuhvatala različite starosne grupe. Iz istraživanja koja su sproveli Ren i sar. (11), analizirajući razlike u sadržaju nekih citokina tokom ortodontskog pomeranja zuba kod dece i odraslih, može se nejasno nazreti da u nivou IL-6, na primer, prisutnog u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba postoji razlika između dece i odraslih i da je taj nivo, izražen kao ukupna količina u datoj količini gingivalne tečnosti, veći kod dece nego kod odraslih, dok je, izražen kao koncentracija (pg/μl), veći kod odraslih nego

kod dece. Međutim, u ovim ispitivanjima ortodontske opruge su bile postavljene i na kontrolnim i na eksperimentalnim zubima, s tim što su na eksperimentalnim zubima bile aktivirane. Poznato je da se nivo citokina može i ne mora menjati sa starenjem, pri čemu je za IL-6 dokazano da se njegove vrednosti povećavaju sa starenjem usled pojave periodontalnih bolesti i povećanog stresa kod odraslih ispitanika (12,13).

Povećanje sadržaja IL-6 koje smo registrovali na samom početku ortodontskog tretmana, dokazuje da je postavljanje separatora dovelo do ranog inflamatornog odgovora lokalnog tkiva, što se uklapa u opšte prihvaćeno gledište o akutnom zapaljenju kao pokretaču procesa koji će dovesti do remodeliranja parodontalnog tkiva, nakon mehaničkog stresa (14). IL-6 je osteotropni citokini (15). Oslobođen na mestu inflamacije, on direktno ili indirektno (preko supstanci na čiju su sintezu i sekreciju uticali) reaguje sa ćelijama kosti, pokrećući proces resorpcije kosti (1).



Slika 6. Sadržaj IL-6 u gingivalnoj tečnosti kontrolnih zuba svakog pacijenta pojedinačno, u ispitivanim vremenskim intervalima.



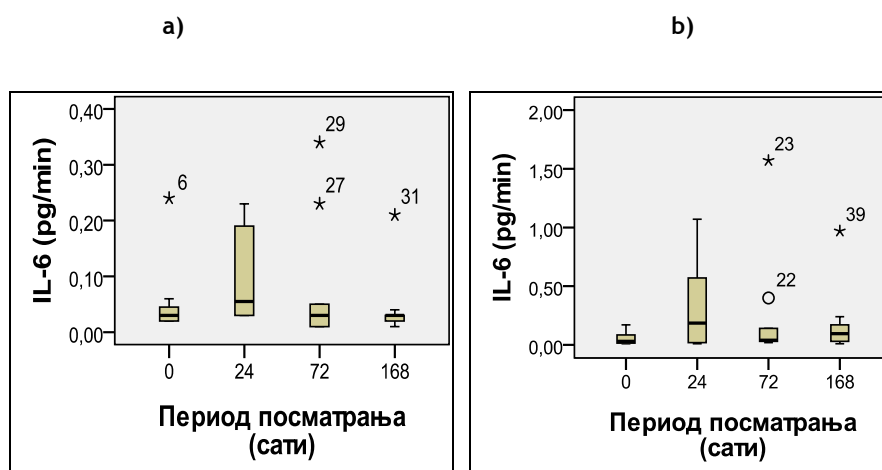
Slika 7. Sadržaj IL-6 u gingivalnoj tečnosti ortodontski tretiranih zuba svakog pacijenta pojedinačno, u ispitivanim vremenskim intervalima.

Povećanje sadržaja IL-6 je pokazalo najveći pik 24.sata i kod dece i kod odraslih , ali je to povećanje u odnosu na inicijalne vrednosti bilo mnogo veće kod dece nego kod odraslih , što se poklapa sa podacima iz literature (16,17) . U 72. satu je došlo do blagog opadanja nivoa citokina u gingivalnoj tečnosti u obe ispitivane grupe,što su zapazili i drugi autori.Međutim naši rezultati pokazuju da je nakon blagog pada u 72. satu ponovo došlo do povećanja koncentracije IL-6 u 168. satu. Povećanje sadržaja ovog citokina 168. sata je bilo skokovitije kod dece nego kod odraslih, u odnosu na sniženi nivo u 72. satu. Ovaj aspekt analize citokinskog profila tokom ortodontskog pomeranja zuba dobija na značaju ako se uzme u obzir tvrdnja Ren-a i saradnika (11) da je kod dece inflamacijski sistem uvek aktivniji nego kod odraslih i da može brže da reaguje na lokalne promene .

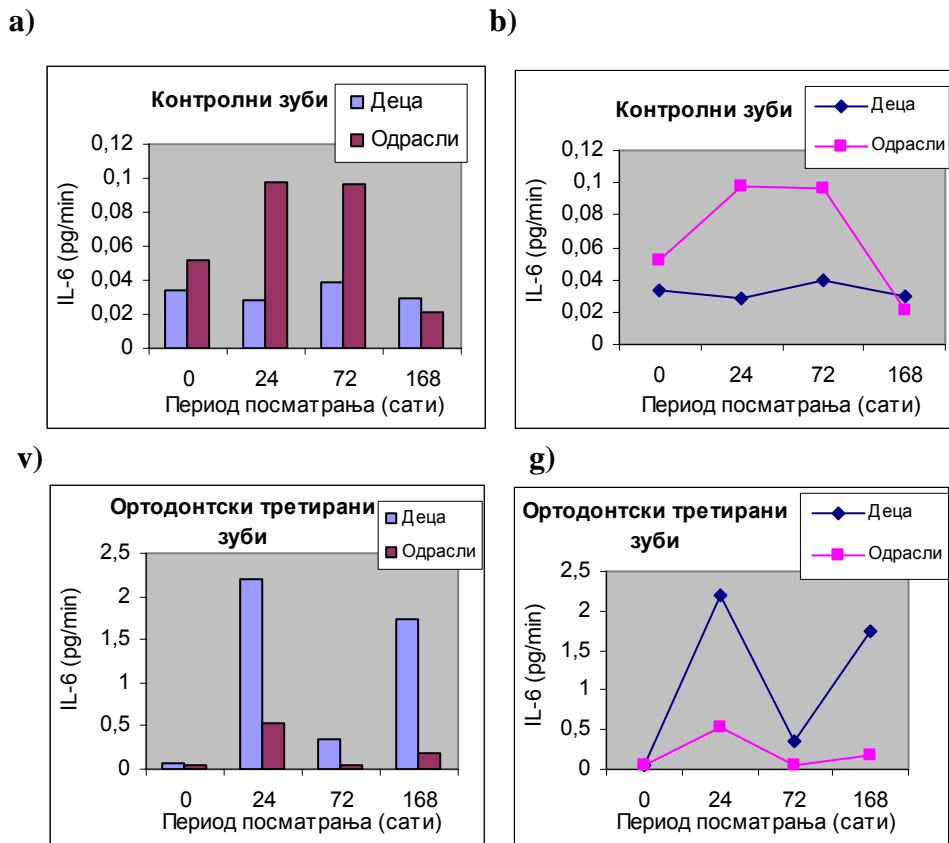
Interleukin IL-6 se generalno smatra proinflamatornim citokinom , pa je povećanje njegovog sadržaja 24. sata nakon početka ortodontskog tremanja u funkciji posredovanja u procesu akutnog zapaljenja . Međutim , zapaženo je da ovaj citokin ispoljava i izvesno anti-inflamatorno delovanje , koje se ogleda u pokretanju oslobađanja solubilnog TNF receptora i IL-1 antagonista (18), koji deluju kao inhibitori maturacije i aktivacije osteoklasta (19,20, 5) . Ovaj aspekt delovanja nam može pomoći u tumačenju dobijenih rezultata da se nivo ovog citokina povećava 168.sata.

ZAKLJUČAK

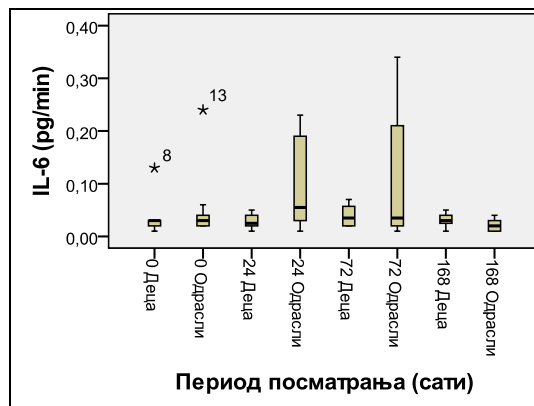
Povećanje vrednosti sadržaja interleukina IL-6 u gingivalnoj tečnosti zabeleženo je i kod dece i kod odraslih u toku rane faze ortodontskog pomeranja zuba . Međutim , stepen povećanja sadržaja je daleko veći kod dece u odnosu na odrasle što pokazuje da je imuni sistem dece mnogo brže reaguje na lokalne promene i da je metabolička aktivnost periodontalnog ligamenta veća u odnosu na odrasle pacijente .



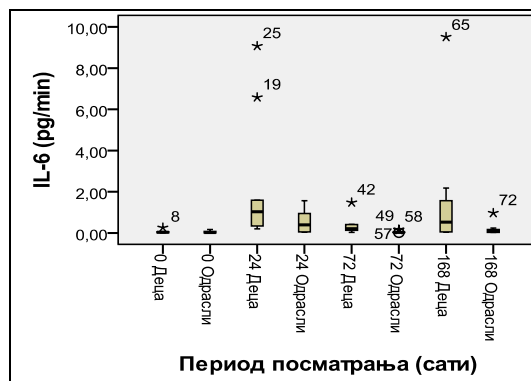
Slika 8. Boks-plot dijagram raspodele vrednosti sadržaja IL-6 u gingivalnoj tečnosti kontrolnih (a) i ortodontski tretiranih zuba (b) odraslih.



Slika 9. Poređenje sadržaja IL-6 u gingivalnoj tečnosti kontrolnih i ortodontski tretiranih zuba dece i odraslih.



Slika 10. Poređenje raspodele vrednosti sadržaja IL-6 u istim vremenskim intervalima kontrolnih zuba dece i odraslih (boks-plot analiza).



Slika 11. Poređenje raspodele vrednosti sadržaja IL-6 u istim vremenskim intervalima ortodontski tretiranih zuba dece i odraslih (boks-plot analiza).

1. Yamaguchi M, Kojima T, Kanekava M, Aihara N, Nogimura A, Kasai K. Neuropeptides stimulate production of interleukin-1 α , IL-6, and tumor necrosis factor- α in human dental pulp cells. *Inflamm Res* 2004; 53: 199-204.
2. Uematsu S, Mogi M, Deguchi T. Interleukin (IL)-1 α , tumor necrosis factor- α , epidermal growth factor, and α 2-microglobulin levels are elevated in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 1996; 75: 562-567.
3. Ren Y, Hazemaijer H, de Haan B, Qu N, de Vos P. Cytokine profiles in crevicular fluid during orthodontic tooth movement of short and long durations. *J Periodontol* 2007a; 78: 453-458.
4. Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhiet M. Orthodontic tooth movement and de novo synthesis of proinflammatory cytokines. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001; 119: 307-312.
5. Iwasaki K, Komaki m, Mimori K, Leon E, Izumi Y, Ishikawa I. IL-6 induces osteoblastic differentiation of periodontal ligament cells. *J Dent Res* 2008 b; 87: 937-942.
6. Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, Akatsu T, Abe E, Nakamura Y, Yamaguchi A, Yoshiki S, Matsuda T, Hirano T, Kishimoto T, Suda T. IL-6 is produced by osteocalsts and induces bone resorption. *J Immunol* 1990; 145: 3297-3303.
7. Palmquist P, Lundberg P, Lundberg I, Hånström L, Lerner UH. IL-1 α and TNF- α regulate IL-6-type cytokines in gingival fibroblasts. *J Dent Res* 2008; 87: 558-563.
8. Dixon DR, Reife RA, cebra JJ, Darveau RP. Commensal bacteria influence innate status within gingival tissues: a pilot study. *J Periodontol* 2004; 75: 1486-1492.
9. Seymour GJ, Gemmell E. Cytokines in periodontal disease: Where to from here? *Acta Odontol Scand* 2001; 59: 167-173.
10. Massella RS, Meister M. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006; 129: 458-468.
11. Ren Y, Maltha JC, van't Hof MA, Von den Hoff JW, Kuijpers-Jagtman AM, Zhang D. Cytokine levels in crevicular gingival fluid are less responsive to ortodontic force in adults than in juveniles. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 757-762.
12. Henkin RI, Schmidt L, Velicu I. New data on human cytokine changes with age. *FASEB J* 2009; 23: 571.9
13. Giannopoulou C, Kamma JJ, mombelli A. Effect of inflammation , smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 145-153.
14. .Başaran G, Özer T, Kaya FA, Hamamci O. Interleukins 2, 6, and 8 levels in human gingival sulcus during orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006; 130: 7.e1-7.e6.
15. Franchimont N, Wertz S, Malaise M. Interleukin-6: An osteotropic factor influencing bone formation? *Bone* 2005; 37(5):601–6.
16. Gribzovski M , Urtane I , Pilmane M. Specific signaling molecule expression in periodontal ligaments in different age groups: pilot study. *Stomatologija* 2011; 13(4):117-22
17. Zang D , Ren Y. Comparison of GFC biochemical components changes during ortodontic tooth movement between children and adults. *Zhohghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2001 May; 36(3):219-21
18. . Bruunsgaard H, Pedersen M, Pedersen BK. Aging and proinflammatory cytokines. *Curr Opin Hematol* 2001; 8: 131-136.
19. . Kong YY, Yoshida H, Sarosi, I, Hong-Lin T, Timms E, Capparelli C, Morony S, Oliveira-dos-Santos AJ, Van G, Itie A, Khoo W, Wakeham A, Dunstan CR, Lacey D L, Mak TW, Boyle WJ, Penninger Josef M. OPRG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999; 397: 315/323.
20. . Lacey DL, Timms E, Tan H.-L, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian Y.-X, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93:357-368.

ENGLISH

LEVELS OF INTERLEUKIN IL-6 IN GINGIVAL FLUID DURING ORTHODONTIC TOOTH MOVEMENT: CHILDREN VS. ADULT.

Vujačić Amila¹, Konić Aleksandra², Vukićević Vladanka¹, Simić Sanja¹, Todorović Vera³, Milošević-Jovčić Nadežda²

¹ The University of Pristina in Kosovska Mitrovica, Faculty of Medicine

² University of Belgrade, Institute for Medical Research

³ University of Defence, The Faculty of Medicine of the Military Medical Academy, Serbia

SUMMARY

During orthodontic tooth movement comes to remodeling of periodontal ligament and alveolar bone in response to mechanical loading. Mechanical loading, which comes from the orthodontic force causes aseptic inflammatory reaction within the periodontal tissue, which, in turn, initiates the biological processes associated with bone remodeling. As one of the controllers of the process of bone remodeling, during orthodontic treatment, it is mentioned to be interleukin-6 (IL-6). IL-6 stimulates the production of osteoclasts, ie. induces bone resorption to the osteoclastogenesis. The aim of this study was to investigate the influence of patient

age on the production of interleukin-6 (IL-6) during the early stages of orthodontic tooth movement. Participants were 10 children (prosečnee age 13 years) and 10 adults (mean age 20 years) in which the orthodontic separator placed between the second premolar and first molar on one side and the opposite side served as controls. Samples were taken from treated and control teeth and before 24, 72, and 168 hours of placing the separator. Level of cytokines was determined by means of enzyme-linked immunoassay. The content of IL-6 in gingival fluid of children and adults are remarkably different, when it comes to control, and when it comes to orthodontic treated teeth. IL-6 in gingival fluid control teeth of children was significantly lower than the content of cytokines in gingival fluid control adults. However, during orthodontic treatment, the content of IL-6 in gingival fluid is remarkably increased in children than in adults, in the comparative periods, where the trend changes in the content of this cytokine was the same in children and adults. The degree of increase is higher in children than adults which shows that the immune system of children reacts more quickly to local changes and the metabolic activity of periodontal ligament higher than in adult patients.

Keywords: interleukin IL-6, Gingival fluid, orthodontic tooth movement

NAJČEŠĆI NAČIN POKUŠANOG SAMOUBISTVA U SHIZOFRENIH BOLESNIKA LEČENIH U PSIHIJATRIJSKOJ KLINICI "LAZA LAZAREVIĆ" U BEOGRADU

AUTORI

Grbić Igor¹, Karličić Stašević Ivana
Univerzitet u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Medicinski Fakultet

KORESPONDENT

IGOR GRBIĆ
Medicinski fakultet Priština,
Univerzitet u Prištini
✉ amilavujacic@gmail.com

SAŽETAK

Shizofrenija je teška, endokrina, duševna bolest od koje boluje 1% svetske populacije (1). Predstavlja jedan od najznačajnijih faktora rizika suicidalnog ponašanja i suicida, odnosno suicid je jedan od glavnih uzroka pre vremena smrti shizofrenih. Osnovni cilj istraživanja je bio da se kod pacijenata sa shizofrenijom, hospitalizovanih nakon pokušnog suicida, izvrši analiza načina pokušnog suicida uz stepenovanje ozbiljnosti za letalni ishod - realizovani suicid. Retrospektivnom studijom, obuhvaćeno je 100 pacijenata oba pola i starosnog doba od 18 do 65 godina sa dijagnozom shizofrenija (F 20.0 - F 20.9) hospitalizovanih u Klinici za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“ Beograd u periodu od 2009. do 2012. godine nakon neuspešnog pokušaja suicida. Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode, metode za testiranje statističkih hipoteza, metode za ispitivanje zavisnosti i metode za analizu odnosa ishoda i potencijalnih prediktora. Kod svih 120 ispitanika uključenih u istraživanje utvrđeno je 10 načina pokušnog, a neuspelog suicida. Najčešći način neuspešnog pokušaja suicida bilo je uzimanje veće količine lekova, utvrđeno kod 39 ili 32,5% ispitanika. Više letalan način pokušaja suicida odabralo je 23 (19,2%) ispitanika, dok je manje letalan način pokušaja odabralo 97 (80,8%). Statistički značajni faktori rizika ponovljenog pokušaja suicida su: niži stepen obrazovanja ($B=-0,301$; $p=0,038$), čiji je odnos šansi $OR=0,70$, radni status [nezaposleni ($B=-0,594$; $p=0,031$) u odnosu na penzionere kao referentnu kategoriju], čiji je odnos šansi $OR=0,49$; postojanje mogućeg herediteta ($B=0,856$; $p=0,003$), čiji je odnos šansi $OR=2,42$; i aktuelno stanje pesimizma ($B=0,099$; $p<0,001$), čiji je odnos šansi $OR=2,97$. Pretraživanjem dostupne inostrane, a posebno domaće literature o istraživanjima na polju suicidologije evidentno je da je načinu izvršenja, odnosno pokušaju izvršenja suicida neopravdano poklonjeno malo pažnje. Ovakvonaše mišljenje zastupaju i neki drugi autori (19). Naime, brojna su pitanja na koja treba dati odgovore vezane za ove značajne varijable. Njihovo razumevanje i eventualno predviđanje može biti od izuzetnog značaja u prevenciji suicida kod mentalno obolelih osoba, a i šire. Značajno su češći manje letalni načini pokušnog suicida u odnosu na više letalne načine. Pesimizam i agresivno ponašanje su u pozitivnoj korelaciji sa izborom više letalnog načina pokušnog suicida i sa brojem ranijih pokušaja suicida. Pesimizam uz veću dužinu trajanja bolesti, veći broj hospitalizacija, postojanje mogućeg herediteta, niži stepen obrazovanja i radnu izolaciju predstavljaju statistički značajne prediktore ponovljenog pokušaja suicida.

Ključne reči: shizofrenija, suicid, pokušaj suicida

UVOD

Shizofrenija je teška, endokrina, duševna bolest od koje boluje 1% svetske populacije [1]. Uglavnom je karakteriše hronični rekurentni tok. Nakon početnog prodormalnog stadijuma smenjuju se akutne epizode i epizode remisije različite dužine trajanja. U odmaklim stadijumima bolesti dominiraju negativni i kognitivni simptomi [2].

Brojna istraživanja vezana za shizofreniju pokazala su da kod obolelih od ove psihoze postoji visoka stopa rizika od suicidalnih ideacija, pokušanih i realizovanih suicida, odnosno da je suicid jedan od glavnih uzroka njihove smrti. Suicid pokuša između 18 i 55% pacijenata obolelih od shizofrenije [3], a njih 4,9-10% na kraju i re-

alizuje taj čin [4,5]. Suicidi su oko 13 puta češći kod šizofrenih osoba u odnosu na opštu populaciju [6] i čine oko 2-12% od svih registrovanih suicida. Ovako visoku učestalost neki autori navode i kao jedan od glavnih razloga za prosečno 10-15 godina kraći život bolesnika sa shizofrenijom u odnosu na preostalu populaciju [7]. Najveći rizik za suicid je kod mladih osoba i starijih od 70 godina [4,8], a najveća učestalost tokom prvih deset godina ove bolesti [3] i u prvoj godini nakon prve hospitalizacije [9].

Raniji pokušaj suicida, depresija, beznadežnost, zloupotreba alkohola i narkotika impulsivnost i pozitivna porodična istorija suicida predstavljaju najznačajnije faktore rizika za suicid obolelih od shizofrenije. Metod izvršenja suicida u značajnoj meri je determinisan polom samoubice, regionom u kome živi, kulturološkim i religi-

jskim navikama i dostupnošću sredstava za suicid. [10,11].

CILJ RADA

Osnovni cilj istraživanja je bio da se kod pacijenata sa shizofrenijom, hospitalizovanih nakon pokušaja suicida, izvrši analiza načina pokušaja suicida uz stepenovanje ozbiljnosti za letalni ishod - realizovani suicid.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno u Klinici za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“ Beograd u periodu od 2009. do 2012. godine. Retrospektivnom studijom, odnosno studijom preseka obuhvaćeno je 100 pacijenata oba pola i starosnog doba od 18 do 65 godina sa dijagnozom shizofrenija (F 20.0 - F 20.9) hospitalizovanih nakon neuspešnog suicida, odnosno nakon izvršenog pokušaja suicida. Dijagnoza shizofrenije je postavljena prema kriterijumima MKB -10 klasifikacije (280). Iz istraživanja su isključivani pacijenti sa drugim neuropsihijatrijskim oboljenjima i oboleli korisnici alkohola i psihoaktivnih supstanci. Podaci o pacijentima su prikupljeni iz dostupne medicinske dokumentacije klinike i za ovu svrhu posebno pripremljenog upitnika. Saglasnost za istraživanje i korišćenje medicinske dokumentacije uz čuvanje anonimnosti pacijenata dobijena je od direktora klinike i etičkog odbora klinike. Datoteka podataka prikupljenih kliničkim istraživanjem formirana je u statističkom programu SPSS15 uz pomoć kojeg su podaci analizirani. Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode, metode za testiranje statističkih hipoteza, metode za ispitivanje zavisnosti i metode za analizu odnosa ishoda i potencijalnih prediktora. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija) i relativni brojevi (pokazatelji strukture). Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćeni su: t-test, hi-kvadrat test, Mann-hitney test i Kruskal-Wallis test. Od metoda za analizu zavisnosti upotrebljen je Spirmanov koeficijent korelacije ranga. Od metoda za analizu odnosa binarnih ishoda i potencijalnih prediktora korišćena je logistička regresija. Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05.

REZULTATI

Kod svih 120 ispitanika uključenih u istraživanje utvrđeno je 10 načina pokušaja, a neuspešnog suicida. Najčešći način neuspešnog pokušaja suicida bilo je uzimanje veće količine lekova, utvrđeno kod 39 ili 32,5% ispitanika (Tabela 1). U približno jednakom procentu zabeležili smo pokušaje suicida korišćenjem noža ili drugih oštih predmeta i trovanja (15,8% odnosno 14,2%), kao i vešanje (10,8%) i skok sa visine (9,2%). Najmanji broj ispitanika je neuspešno pokušao suicid upotrebom vatrenog oružja i to svega 1 (0,8%) njih.

Načine pokušaja suicida smo podelili u dve grupe: više letalni načini (vešanje, upucavanje iz vatrenog oružja i skok sa visine) i manje letalni (trovanje, uzimanje veće količine lekova, nanošenje povreda nožem (oštrim predmetima), skok sa mosta u reku, bacanje pod vozilo u kretanju, sečenje vena i drugi načini).

Tabela 1 - Distribucija ispitanika prema načinu pokušaja suicida

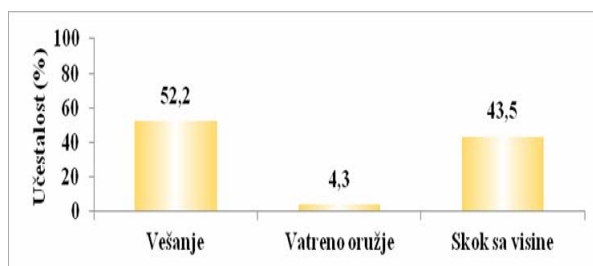
NAČIN POKUŠAJA SUICIDA	N	%
Trovanje	17	14,2
Lekovi	39	32,5
Vešanje	13	10,8
Vatreno oružje	1	0,8
Nož(oštri predmeti)	19	15,8
Skok sa visine	11	9,2
Skok sa mosta	8	6,7
Bacanje pod vozilo	3	2,5
Sečenje vena	6	5,0
Drugi način	3	2,5
UKUPNO	120	100,0

Više letalan način pokušaja suicida odabralo je 23 (19,2%) ispitanika, dok je manje letalan način pokušaja odabralo 97 (80,8%) (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribucija ispitanika prema stepenu letalitetu pokušaja suicida

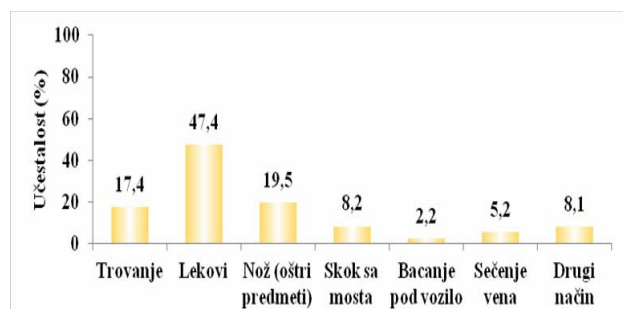
LETALITET POKUŠAJA SUICIDA	N	%
Više letalan	23	19,2
Manje letalan	97	80,8
UKUPNO	120	100,0

Od 23 ispitanika koji su birali više letalan način pokušaja suicida njih 10 (43,5%) se opredelilo za skok sa visine, 12 (52,2%) za vešanje, a suicid vatrenim oružjem neuspešno je pokušao samo 1 (4,3%) ispitanik (Grafikon 1).



Grafikon 1 - Distribucija ispitanika prema vrsti više letalnog načina pokušaja suicida

Ispitanici koji su izabrali manje letalan način pokušaja suicida najčešće su se opredelili za trovanje lekovima i to 47 (47,4%) njih. Najmanji broj ispitanika iz ove grupe je izabralo bacanje pod vozilo u kretanju, kao način neuspešnog pokušaja suicida, i to samo njih 8 (2,5%) (Grafikon 2).



Grafikon 2 - Distribucija ispitanika prema vrsti manje letalnog načina pokušaja suicida

Prosečna starost ispitanika koji su se opredelili za više letalan način neuspelog pokušaja suicida iznosila je $45,2 \pm 10,3$ godine, a ispitanika koji su birali manje letalan način neuspelog pokušaja suicida $43,1 \pm 10,9$ godina. Postoji statistički značajna razlika u prosečnoj starosti u odnosu na način pokušaja suicida ($t=1,962$; $p=0,047$). Ispitanici koji su pokušali više letalan način suicida su značajno stariji.

Ispitanika muškog pola bilo je 55 (45,8%) a ženskog 65 (54,1%) Među ispitanicima muškog pola više letalan način pokušaja suicida izabralo je njih 13 (23,6%) a manje letalan 42 (76,4%). Kod ispitanica ženskog pola više letalan način pokušaja suicida izabralo je 9 (13,8%) ispitanica, a manje letalan 56 (86,2%). Postoji statistički značajna razlika u učestalosti pola u odnosu na način pokušaja suicida ($\chi^2=7,228$; $r=0,006$).

Obe grupe ispitanika, i ona sa više letalnim, kao i ona sa manje letalnim načinom pokušaja suicida, najčešće su imali srednje obrazovanje (66,5% prema 72,2%, respektivno). Ne postoji statistički značajna razlika u stepenu obrazovanja u odnosu na način pokušaja suicida ($U=11771,0$; $r=0,723$).

Medijana broja pokušaja suicida kod nezaposlenih iznosi 0,0 (opseg, 0,0-11,0), kod zaposlenih iznosi 0,0 (opseg, 0,0-4,0), dok je kod penzionera 1,0 (opseg, 0,0-7,0), što predstavlja statistički značajnu razliku ($\chi^2=10,498$; $DF=2$; $p=0,005$). Statistički značajna razlika u broju pokušaja suicida postoji između penzionera i nezaposlenih ($r=0,002$) i penzionera i zaposlenih ($r=0,005$), dok ne postoji statistički značajna razlika između nezaposlenih i zaposlenih ($p=0,799$). Među ispitanicima koji su suicid pokušali više letalnim načinom mogući hereditet je utvrđen kod njih 27,3%, a među onima sa manje letalnim načinom pokušaja suicida 20,4%. Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti mogućeg herediteta u odnosu na način pokušaja suicida ($\chi^2=1,511$; $r=0,198$). Medijana dužine trajanja bolesti ispitanika sa dijagnozom shizofrenije iznosila je 15,0 godina (opseg, 1,0-40,0). Medijana dužine trajanja bolesti ispitanika sa više letalnim pokušajem suicida iznosila je 11,0 godina (opseg, 0,2-39,0), dok je kod ispitanika sa manje letalnim pokušajem suicida iznosila 9,0 godina (opseg, 0,3-40,0). Ne postoji statistički značajna razlika u medijanama dužine trajanja bolesti u odnosu na način pokušaja suicida ($U=10387,5$; $r=0,084$). Medijana broja ranijih pokušaja suicida kod ispitanika sa više letalnim pokušajem suicida iznosila je 1,0 (opseg, 0,0-5,0), dok je kod ispitanika sa manje letalnim pokušajem suicida iznosila 1,0 (opseg, 0,0-13,0). Ne postoji statistički značajna razlika u medijanama broja ranijih pokušaja suicida u odnosu na način pokušaja suicida ($U=11750,5$; $p=0,778$). Ispitanici sa više ili manje letalnim načinom pokušaja suicida, najčešće su imali višestruke hospitalizacije (55,8% prema 52,4%, respektivno). Ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom broju hospitalizacija u odnosu na način pokušaja suicida ($\chi^2=11940,0$; $r=0,912$). Aktuelno stanje pesimizma imalo je 69,3% ispitanika sa više letalnim načinom pokušaja suicida i 72,4% sa manje letalnim načinom pokušaja suicida. Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti aktuelnog stanja pesimizma u odnosu na način pokušaja suicida ($\chi^2=0,248$; $r=0,601$). Od svih ispitanika uključenih u istraživanje sklonost ka agresivnom ponašanju imao je 71 (59,2%). Sklonost ka agresivnom ponašanju imalo je 61,1% ispitanika sa više letalnim načinom pokušaja suicida i

58,3% sa manje letalnim načinom pokušaja suicida. Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti sklonosti ka agresivnom ponašanju u odnosu na način pokušaja suicida ($\chi^2=0,083$; $r=0,699$).

U univarijantnim logističkim modelima varijable koje su povezane sa povećanim rizikom za ponovni pokušaj suicida su: ženski pol ($V=0,404$; $r=0,033$), veća dužina bolesti ($B=0,027$; $p=0,006$), veći broj hospitalizacija zbog psihijatrijskog oboljenja ($B=0,173$; $p=0,021$), postojanje mogućeg herediteta ($B=0,646$; $p=0,010$) i akutno stanje pesimizma ($B=0,5472$; $p=0,007$). U modelu multivarijantne logističke regresije uključeni su oni prediktori ponovljenog pokušaja suicida koji su u modelima univarijantne logističke regresije bili statistički značajni, na nivou značajnosti od 0,05. Ceo model (sa svih 7 prediktora) bio je statistički značajan ($\chi^2=43,341$; $DF=7$; $p<0,001$). Statistički značajni faktori rizika ponovljenog pokušaja suicida su: niži stepen obrazovanja ($B=-0,301$; $p=0,038$), čiji je odnos šansi $OR=0,70$, radni status [nezaposleni ($B=-0,594$; $p=0,031$) u odnosu na penzionere kao referentnu kategoriju], čiji je odnos šansi $OR=0,49$; postojanje mogućeg herediteta ($B=0,856$; $p=0,003$), čiji je odnos šansi $OR=2,42$; i aktuelno stanje pesimizma ($B=0,099$; $p<0,001$), čiji je odnos šansi $OR=2,97$.

DISKUSIJA

Kod naših 120 ispitanika registrovali smo 10 načina neuspelog pokušaja suicida. Procentualno, 32,5% njih ili 39 obolelih su suicid pokušali prekomernim uzimanjem lekova. Trovanje i korišćenje oštih predmeta u cilju suicida korišćeni su u približno jednakom stepenu od 15,8% odnosno 14,2%. Upucavanje u neuspehom pokušaju suicida preživeo je 1 ispitanik ili 0,8%.

Sličnu distribuciju načina pokušaja suicida u kojima su ispitanici najčešće koristili 10 navedenih načina pokušaja suicida i među kojima je na prvom mestu uglavnom bilo korišćenje prekomerne količine lekova u korelaciji je sa brojnim istraživanjima u svetu (11,12). Byard i njegovi saradnici (13) tvrde da su odeređene razlike koje se javljaju u kvalitetu, a često i u partikularnom učešću pojedinih metoda uslovljene regionalnim faktorima. Na njih ukazuju i Santosh i saradnici (15) iznoseći rezultate da oko 60% mentalnih bolesnika koji pokušaju suicid u Indiji koriste korozivna sredstva i insekticide što je u skladu sa tradicijom korišćenja otrova u suicidalne svrhe.

Ispitanika koji su izabrali više letalne načine pokušaja suicida bilo je 23 ili 19,2%, a onih sa manje letalnim načinom pokušaja suicida 97 ili 80,8%. U grupi pacijenata sa više letalnim pokušajem suicida zabeleženo je 12 neuspehli vešanja, 10 skokova sa visine i jedno upucavanje vatrenim oružjem. Između manje letalnih pokušaja suicida u najvećem broju je korišćeno trovanje lekovima, kod 47,4% ispitanika. Bacanje pod vozilo u kretanju, kao najmanje korišćen manje letalan način neuspehlog suicida, zabeležili smo u svega 2,5% slučajeva. Nizak procenat ispitanika sa više letalnim načinom pokušaja suicida govori u prilog činjenici da korišćenje ove kategorije načina izvršenja suicida znatno češće završava smrtnim ishodom. Takođe pokušaji suicida izvršeni više letalnim načinom predstavljaju značajan faktor rizika za izvršenja suicida (16). Vešanje i skok sa visine kao letalne metode suicida i predoziranje lekovima i sečenje

vena kao lakše, najčešćim metodama suicida kod shizofrenih navode Funahashi i saradnici (17) u svojoj studiji.

Iz dobijenih rezultata nameće se zaključak da su realizacije suicida, odnosno pokušaji realizacije za koja se opredeljuju muškarci potencijalno smrtonosniji od onih koji biraju žene. Muškarci češće koriste vešanje, vatreno oružje, skok sa visine ili utopljenje kao način izvršavanja suicida, dok žene češće pribegavaju ispijanju većih količina tableta, kombinaciji tableta i alkohola, konzumaciji otrova ili presecanju vena.

Retki autori koji se bave ovim problemom dolazile do sličnih rezultata. Tako su Elnour i Harrison (18) analizom metoda suicida u tri studije u Australiji i SAD došli do zaključka da su izbor metode suicida kao i sam stepen njenog letaliteta značajno uslovljeni uzrastom i polom samoubice. Pri tome muškarci i starije osobe biraju letalnije načine suicida (18).

Statistički značajna povezanost sa povećanim rizikom za ponovni pokušaj suicida utvrđena je za: ženski pol, veću dužinu trajanja bolesti, veći broj hospitalizacija zbog osnovnog psihijatrijskog oboljenja, postojanje mogućeg herediteta i akutno stanje pesimizma.

U modelu multivarijantne logističke regresije statistički značajni faktori rizika ponovljenog pokušaja suicida su bili: niži stepen obrazovanja, radni status, postojanje mogućeg herediteta i aktuelno stanje pesimizma.

Pretraživanjem dostupne inostrane, a posebno domaće literature o istraživanjima na polju suicidologije evidentno je da je načinu izvršenja, odnosno pokušaju izvršenja suicida neopravdano poklonjeno malo pažnje. Ovakvonaše mišljenje zastupaju i neki drugi autori (19). Naime, brojna su pitanja na koja treba dati odgovore vezane za ove značajne varijable. Njihovo razumevanje i eventualno predviđanje može biti od izuzetnog značaja u prevenciji suicida kod mentalno obolelih osoba, a i šire.

ZAKLJUČAK

1. Značajno su češći manje letalni načini pokušnog suicida u odnosu na više letalne načine.

2. Među pacijentima koji su birali više letalan način pokušaja suicida češći su muškarci, mlađe starosne dobi sa pozitivnom porodičnom istorijom o psihijatrijskim oboljenjima i suicidalnom ponašanju i pozitivnom ličnom istorijom o ranijim pokušajima suicida.

3. Pesimizam i agresivno ponašanje su u pozitivnoj korelaciji sa izborom više letalnog načina pokušnog suicida i sa brojem ranijih pokušaja suicida.

4. Pesimizam uz veću dužinu trajanja bolesti, veći broj hospitalizacija, postojanje mogućeg herediteta, niži stepen obrazovanja i radnu izolaciju predstavljaju statistički značajne prediktore ponovljenog pokušaja suicida.

LITERATURA

1. McGrathJ, SahaS, ChantD, WelhamJ. Schizophrenia: aconcise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev.* 2008; 30:67-76.
2. Sadock BJ, Sadock VA, z. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
3. Pompili M, Amador XF, Girardi P, et al. Suicide risk in schizphrenia: learning from the past to change the future. *Ann. Gen. Psychiatry.* 2007; Vol. 6, № 10: 122-125.
4. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizopfhrenia: a reexamination. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2005; Vol. 62:247-253.
5. Pompili M, Lester D, Grispieni A, Innamorati M, Calandro F, Iliceto P, et al. Completed suicide in schizopfhrenia: evidence from a case-control study. *Psychiatry Res.* 2009; 167:251-257.
6. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizopfhrenia: is the differential mortality gap worsening over time?. *Arch Gen. Psychiatry.* 2007; 64:1123-1131.
7. Bushe CJ, Taylor M, Haukka J. Mortality in schizopfhrenia: a measurable clinical endpoint, *Psychopharmacol.* 2010; Vol. 24, Suppl. 4:17-25.
8. Osborn D, Levy G, Nazareth I, King M. Suicide and severe mental illnesses. Cohort study within the UK general practice research database. *Schizophr Res.* 2008; 99(1-3):134-8.
9. Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2011; 68:1058-1064.
10. Ajdacic-Gross V, Weiss MG, Ring M, et al. Methods of suicide: international suicide patterns derived from the WHO mortality database. *Bulletin of the World Health Organization.* 2008;86(9):726-732.
11. Brent DA, Bridge J. Firearms availability and suicide. *Am Behav Sci.* 2003;46:1192-210.
12. Ishii T, Hashimoto E, UkaiW, Kakutani Y, Ryuji Sasaki R, Toshikazu S.Characteristics of Attempted Suicide by Patients with Schizophrenia Compared with Those with Mood Disorders: A Case-Controlled Study in Northern Japan. *PLoS ONE.* 2014; 9(5): e96272
13. Narishige R, Kawashima Y, Otaka Y, Saito T and Okubo Y. Gender differences in suicide attempters: a retrospective study of precipitating factors for suicide attempts at a critical emergency unit in Japan. *BMC Psychiatry.* 2014; 14:144.
14. Byard RW, Hanson KA, Gilbert JD. Suicide methods in the elderly in South Australia 1981-2000. *Journal of Clinical Forensic Medicine.* 2004;(11):71-74.
15. Santosh R, Goyal S, Goyal P, Sagar R, Sharan P. Sociodemographic profile, clinical factors, and mode of attempt in suicide attempters in consultation liaison psychiatry in a tertiary care center. *Industrial Psychiatry Journal.* 2011; 20(1):11-16.

16. Runeson B, Tidemalm D, Dahlin M, Lichtenstein P, Långström N. Method of attempted suicide as predictor of subsequent successful suicide: national long term cohort study. *BMJ*. 2010 Jul 13;341:c3222.
17. Funahashi T, Yasuo Ibuki Y, Yuji Domon Y, Nishimura T, Akehashi D, Sugiura H. A clinical study on suicide among schizophrenics *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2000; 54:173-179.
18. Elnour A, Harrison J. Lethality of suicide methods. *Inj Prev*. 2008;14(1):39-45.
19. Humeau M, Senon JL. Attempted suicide by firearms: a retrospective study of 161 cases. *Encephale*. 2008 Oct;34(5):459-66.

ENGLISH

THE MOST COMMON METHOD OF ATTEMPTED SUICIDE IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS TREATED IN A PSYCHIATRIC CLINIC "LAZA LAZAREVIĆ" IN BELGRADE

Grbić Igor, Karličić Stašević Ivana

Faculty of medicine, University of Pristina, Serbia

SUMMARY

Schizophrenia is severe endocrine, psychiatric disorder, which affects 1% of the world population (1). Schizophrenia is one of the major risk factors for suicide behavior and suicide, while suicide is the main reason of premature death of persons with schizophrenia. The aim of the study was to analyze suicide attempts methods in patients with schizophrenia admitted to hospital following suicide attempt, in order to grade the lethality of the attempts. The retrospective study included 120 patients of both sexes aged 18-65 years having been diagnosed with schizophrenia (F 20.0 - F 20.9) and admitted to Psychiatric clinic „Dr Laza Lazarević“ in Belgrade in the period 2009-2012 following failed suicide attempt. We used descriptive statistical methods to analyze primary data, including testing statistical hypothesis. We have defined 10 methods of failed suicide attempts in 120 patients we examined. The most common method of failed suicide attempt was by drug overdose, we have registered in 39 patients (32,5%). More lethal means were used by 23 (19,2%) patients, while less lethal means were used by 97 (80,8%) patients. Statistically significant risk factors for repeated suicide attempt were: lower level of educational attainment ($B=-0,301$; $p=0,038$), examining addiction and the relationship between outcomes and potential predictors mental status [unemployed ($B=-0,594$; $p=0,031$) compare to pensioners as reference category], whose ratio of chances is family history of suicide ($B=0,856$; $p=0,003$) whose ratio of chances is and actual pessimism ($B=0,099$; $p<0,001$), whose ratio of chances is. Following international and local literature review on suicides we observed that methods of committed suicide and suicide attempts have not been given appropriate attention. Our observation is also supported by other authors (19). The response to many questions is required related to these significant variables. Understanding and predicting those variables can be of significant importance for suicide prevention in persons with mental disorders and beyond. More frequent are less lethal means of suicide when compared to more lethal ones. Pessimism, aggressive behavior correlate with more lethal means of suicide and with number of previous suicide attempts. Pessimism combined with prolonged mental disorder, number of hospital admissions, family history of suicide, lower level of educational attainment and unemployed are statistically significant predictors for repeated suicide attempt.

Key words: schizophrenia, suicide, suicide attempt

PROCENA ZDRAVLJA PARODONCIJUMA STANOVNIKA KOSOVA I METOHIJE

AUTORI

Arsić Zoran, Mladenović Raša, Staletović Danijela, Vlahović Zoran, Đorđević Filip, Jovanović Radovan, Simić Sanja
Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Katedra za stomatologiju, Kosovska Mitrovica

KORESPONDENT

ZORAN ARSIĆ
Medicinski fakultet Univerziteta u
Prištini, Kosovska Mitrovica
✉ zoran.arsic@med.pr.ac.rs

SAŽETAK

Prema brojnim istraživanjima sprovedenih kod nas i u svetu, oboljenja potpornih tkiva zuba se danas svrstavaju u najčešća oboljenja ljudskog roda. Patološki proces započinje inflamacijom gingive a zatim se širi i dovodi do promena koje zahvataju dublja parodontalna tkiva. Osnovni cilj rada je da se utvrdi stanje oralne higijene i njen uticaj na prevalenciju i težinu gingivo-parodontalnih oboljenja stanovništva Kosova i Metohije. Istraživanjem je bilo obuhvaćeno 120 ispitanika starosti od 20-60 godina, sa neznatno većim brojem muškaraca. Od ukupnog broja pregledanih ispitanika 9,7% muškaraca i 44,8% žena je imalo zdravu gingivu. Rezultati ispitivanja pokazuju statistički značajno bolje stanje gingive kod osoba ženskog pola. Zdrav parodoncijum imalo je 11,66% ispitanika, dok su početni oblici inflamacije gingive registrovani u 40% ispitanika. Parodontalni džepovi dubine 4-5mm utvrđeni su u 15% ispitanika, dok su najteži oblici parodontopatije nađeni samo kod 3,33% ispitanika muškog pola. Celokupno stanje parodoncijuma prema vrednostima CPITN indeksa statistički je značajno bolje kod osoba ženskog pola u odnosu na muškarce. Analizom aproksimalno-prostornog plak indeksa pokazalo se da je samo kod nepušača uočena odlična oralna higijena i to u 13% ispitanika. Lošu oralnu higijenu je imalo 21, 67% pušača i 15% nepušača. Na osnovu dobijenih rezultata možemo zaključiti da je stanje zdravlja gingive kao i celokupnog potpornog aparata zuba kod stanovništva severnog dela Kosovske Mitrovice na višem je nivou kod osoba ženskog pola u odnosu na osobe muškog pola. U okviru iste populacije oralno zdravlje na višem je nivou kod nepušača u odnosu na pušače. Ovako dobijeni rezultati upućuju na potrebu daljeg rada preventivnih službi u pravcu podizanja svesti o važnosti oralnog zdravlja i sprovođenju mera oralne higijene kod populacije severnog dela Kosovske Mitrovice.

Ključne reči: oboljenja parodoncijuma, oralno zdravlje

UVOD

Prema brojnim istraživanjima sprovedenih kod nas i u svetu, oboljenja potpornih tkiva zuba se danas svrstavaju u najčešća oboljenja ljudskog roda. [1]. Podaci epidemioloških studija sprovedenih na teritoriji Evrope govore o velikoj prevalenciji parodontopatije od 27 do 74% u odnosu na ispitivanu populaciju odraslih osoba, što alarmantno ukazuje na parodontopatiju kao socijalno-ekonomski i terapijski problem [2].

Parodontopatija je proces inflamacije hronično-destruktivne prirode, koji zahvata sve delove potpornog aparata zuba: gingivu, periodoncijum, cement i alveolarnu kost. Patološki proces započinje inflamacijom gingive a zatim se širi i dovodi do promena koje zahvataju dublja parodontalna tkiva [3,4]. Parodontalno oboljenje se može smatrati patološkom reakcijom parodontalnih tkiva na spoljnu iritaciju koja može biti modifikovana reaktivnom sposobnošću organizma. Etiološki faktori koji su bitni za nastanak i razvoj parodontalnih oboljenja mogu se podeliti na opšte i lokalne. Jednim od najznačajnijih etioloških faktora koji se okrivljuju za nastanak parodontalnih oboljenja smatra se dentalni plak ili oralni biofilm sa anaerobnim bakterijama kao najpatogenijim konstituentima [5,6,7]. Na tok i brzinu patoloških

promena imaju udela sistemska oboljenja i faktori rizika u prvom redu pušenje. Prisustvo nikotina i drugih toksičnih i kancerogenih materija u duvanskom dimu favorizuju nastanak težih formi oboljenja parodoncijuma. Takođe prisustvo sistemskih oboljenja menja ili slabi otpornost oralnih tkiva i parodoncijuma na lokalne iritacije [8].

Efikasno uklanjanje dentalnog plaka je od presudnog značaja kako za zdravlje zuba, tako i za zdravlje parodontalnih tkiva [9,10].

CILJ RADA

Osnovni cilj rada je da se na osnovu kliničkih parametara utvrdi stanje oralne higijene i njen uticaj na prevalenciju i težinu gingivo-parodontalnih oboljenja stanovništva Kosova i Metohije.

MATERIJAL I METODE

Našim istraživanjem je bilo obuhvaćeno 120 ispitanika starosti od 20-60 godina, oba pola, koji su se javili na Klinikum za parodontologiju i oralnu medicinu Stoma-

tološkog odseka Medicinskog fakulteta Priština - sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici.

U cilju odgovora na postavljene ciljeve za potrebe upisivanja, prikupljanja i obrade ispitivanih obeležja korišćen je specijalni upitnik u koji su upisivani podaci o ispitanicima.

Stanje oralne higijene, stepen inflamacije i stanje parodontijuma utvrđivani su primenom sledećih indeksa:

- Plak indeks po Silness-Löe-u pripada indeksima oralne higijene kojim se utvrđuje prisustvo i lokalizacija dentalnog plaka. Prisustvo dentalnog plaka proverava se na gingivalnim delovima vestibularne, oralne, mezijalne i distalne površine krunica svih prisutnih zuba. Pri izvođenju ovog indeksa koristi se stomatološka sonda bez bojenja površine zuba. Potrebno je samo da ispitanik energično ispere usta vodom, kako bi se odstranile materija alba i ostaci hrane. Prosečan plak indeks predstavlja zbir pojedinačnih plak indeksa svakog zuba, koji se potom podeli sa brojem pregledanih zuba i sa četiri pošto se ispituju četiri površine zuba [11].

- Za kliničku ocenu stanja gingive primenjan je Loe-Silnessov indeks. Ovim indeksom se ocenjuje stanje gingive sa vestibularne, oralne, mezijalne i distalne strane svakog prisutnog zuba. Ukupan gingivalni indeks se dobija kada se saberu sve vrednosti stanja gingive sa vestibularne, oralne, mezijalne i distalne strane za sve zube, a potom dobijeni zbir podeli sa četiri. Ta vrednost se zatim podeli i sa brojem pregledanih zub [11].

- Stanje parodontijuma utvrđuje se primenom CPITN indeks (Community Periodontal Index of Treatment Needs). Pri određivanju ovog indeksa koristi se posebna parodontalna sonda specijalno graduisana na 1, 2, 3, 5, 7, 9 i 10 mm. Ova sonda ima na vrhu kuglicu prečnika 0, 5mm kojom se sprecava prodiranje vrha sonde između celija pripojnog epitela [11].

Dobijeni podaci su statistički obrađeni primenom Studentovog t-testa, a zatim predstavljeni tabelarno. Kriterijum za statističku značajnost je bio $p < 0,05$.

REZULTATI

Ukupno je ispitano 120 pacijenata, od čega je 51,7% bilo ispitanika muškog pola, dok je 48,3% bilo žena (Tabela 1).

Tabela 1. Polna struktura ispitanika

Pol	Broj	%
Muskarci	62	51,7%
Žene	58	48,3%
UKUPNO	120	100

Iz tabele 2 se uočava da je najveća frekvencija pacijenata u starosnoj dobi od 20-30 godina (46,66%), kao i pacijenata starosne dobi od 30-40 godina (29,16%). Najmanju frekvenciju imaju pacijenti stariji od 40 godina (23,33%).

Tabela 2. Starosna struktura ispitanika

Starost	Broj	%
20-30 godina	56	46,66%
30-40 godina	35	29,16%
Preko 40 godina	29	24,16%

Analizom plak indeksa uočava se veća akumulacija dentalnog plaka zabeležena kod muškaraca ($PI=1,08 \pm 0,70$), u odnosu na osobe ženskog pola

($PI=0,46 \pm 0,52$) (Tabela 3). Između polova postoji statistički značajna razlika u vrednosti akumulacije dentalnog plaka ($p < 0,05$).

Tabela 3. Utvrđivanje oralne higijene primenom plak indeks po Silness-Löe

Pol	min	Max	Std	Srednja vrednost
Muskarci	0	2,85	0,70	1,08
Žene	0	1,75	0,46	0,52

Od ukupnog broja pregledanih ispitanika 9,7% muškaraca i 44,8% žena je imalo zdravu gingivu. Blaga inflamacija gingive utvrđena je kod 38,7% muškaraca i 44,31% žena, umerena kod 35,5% osoba muškog i 13,7% osoba ženskog pola, dok su najteže forme inflamacije ustanovljene samo kod muškaraca i to u 6,45% pregledanih. Rezultati ispitivanja pokazuju statistički značajno bolje stanje gingive kod osoba ženskog pola prema vrednostima Loe Silness gingivalnog indeksa ($p < 0,05$) (Tabela 4).

Zdrav parodontijum imalo je 11,66% ispitanika, dok su početni oblici inflamacije gingive registrovani u 40% ispitanika. Parodontalni džepovi dubine 4-5mm utvrđeni su u 15% ispitanika, dok su najteži oblici parodontopatije nađeni samo kod 3,33% ispitanika muškog pola. Kod ispitanica nisu zabeleženi parodontalni džepovi dubine preko 6 milimetara, dok je procenat zdravog parodontijuma bio veći (8,33%) u poređenju prema ispitanicima (3,33%) (Tabela 5). Celokupno stanje parodontijuma prema vrednostima CPITN indeksa statistički je značajno bolje kod osoba ženskog pola ($CPITN=1,12 \pm 0,78$) u odnosu na osobe muškog po $CPITN=1,12 \pm 0,78$), ($p < 0,05$).

Kada je reč o stanju parodontijuma kod različitih starosnih grupa, kod ispitanika starosti 20-30 godina I 30-40 godina dominira pojava krvarenja gingive posle sondiranja. Kod ispitanika starosti preko 40 godina dominantna je pojava džepova dubine 4-5mm, kao I pojava džepova dubine preko 6mm koja se neuočava kod ostalih ispitivanih starosnih grupa.

Vrednost CPITN kao mere stanja zdravlja parodontijuma statistički je značajno veća kod ispitanika starosti preko 40 godina u odnosu na druge starosne grupe ($p < 0,05$).

Analizom aproksimalno-prostornog plak indeksa pokazalo se da je samo kod nepušača uočena odlična oralna higijena i to u 13% ispitanika. Lošu oralnu higijenu je imalo 21, 67% pušača i 15% nepušača (Tabela 7).

DISKUSIJA

Dentalni plak je u korelaciji sa svim oblicima obolenja parodontijuma. Stoga je važno objektivno notirati prisustvo i lokalizaciju dentalnog plaka na zubima svakog pacijenta. Znatno bolje stanje oralne higijene smo utvrdili analizom vrednosti plak indeksa kod osoba ženskog pola u odnosu na muškarce.

Osobe ženskog pola su imale u većem procentu zdraviji parodontijum posmatrano prema vrednostima CPITN indeksa. Ovakvi rezultati u korelaciji su sa nalazima drugih autora koji takodje navode bolje stanje potpornog aparata kod osoba ženskog pola u odnosu na muškarce [12,13,14]. Takodje komparativnom analizom rezultata plak i CPITN indeksa u najvećoj broju slučajeva uočava se pozitivna korelacija između težine inflamacije gingive, lezija ostalih strukturnih elemenata

Tabela broj 4. Utvrđivanje stepena inflamacije gingive primenom Loe Silness gingivalnog indeksa

Pol	Stanje gingive			
	0 - normalna gingiva	1 - blaga inflkamacija gingive	2 - umerena inflamacija	3 - jaka inflamacija
Muskarci	12 (9,7%)	24 (38,7%)	22 (35,5%)	4 (6,45%)
Žene	26 (44,8%)	24 (41,31%)	8 (13,7%)	0 (%)

Tabela 5. CPITN indeks u odnosu na pol

Pol	Stanje parodontcijuma				
	0 - Zdrav parodontcija	1 - Krvarenje gingive posle sondiranja	2 - Prisutne čvrste naslage	3 - Džepovi dubine 4-5mm	4 - Džepovi dubine i više mm
Muskarci	4 (3,33%)	18 (15,0%)	22 (18,33%)	14 (11,7%)	4 (3,33%)
Žene	10 (8,33%)	30 (25%)	14 (11,66%)	4 (3,33%)	0
Ukupno	14 (11,66%)	48 (40%)	36 (30%)	18 (15%)	4 (3,33%)

Tabela broj 6. CPITN indeks u odnosu na starosnu strukturu

Starost	Stanje parodontcijuma				
	0 - Zdrav parodontcija	1 - Krvarenje gingive posle sondiranja	2 - Prisutne čvrste naslage	3 - Džepovi dubine 4-5mm	4 - Džepovi dubine 6 i više mm
20-30 godina	5 (8,33%)*	12 (20%)	9 (15%)	2 (3,33%)	0
30-40 godina	2 (3,33%)	8 (13,33%)	6 (10%)	1 (1,66%)	0
>40 godina	0*	3 (5%)	3 (5%)	6 (10%)	2 (3,33%)

Tabela broj 7. Aproksimalno-prostorni plak indek u odnosu na pušenje

Pušenje	Aproksimalno-prostorni plak indeks				
	25% i manje	35-25%	70-35%	100-70%	Srednja vrednost API
Da	0*	5 (8,33%)*	4 (6,67%)	13 (21,67%)	72%
Ne	8 (13%)*	9 (15%)	12 (20%)	9 (15%)	65%

parodontcijuma i količine dentalnog plaka, što je saglasno većini rezultata iz literature [15], mada treba istaći i postojanje suprotnih stavova istraživača koji smatraju da su hormonalni disbalans i trudnoća u korelaciji sa oboljenjima parodontcijuma te su kod osoba ženskog pola više prisutna oboljenja parodontcijuma nego kod muškaraca [16].

Kod ispitanika preko 40 godina nije zabeležen zdrav parodontcijum, a takođe i značajno veći nivo težih oboljenja potpornog aparata sa dubinom džepova 4-5mm i preko 6mm. Iako smo primetili pozitivnu korelaciju oboljenja parodontcijuma sa godinama starosti, to se može objasniti i kumulativnim efekatom sistemskih bolesti i produženog izlaganja parodontcijuma patogenim činiocima u bakterijskih naslaga [17,18,19].

Stanje oralne higijene je bilo znatno bolje kod nepušača. Nesumnjivo je dokazano da u duvanu i duvan-skom dimu ima veliki broj toksicnih i kancerogenih supstanci. Ove supstance, među kojima je farmakološki najaktivniji nikotin, štetno utiču i na tkiva parodontcijuma. Zbog toga se parodontopatije češće javljaju i u težem obliku kod pušača nego kod nepušača [20].

Teže oštećenje parodontcijuma u pušača posledica je prisutne veće količine dentalnog plaka, odnosno lošije oralne higijene [21,22,23].

Prilikom analize dobijenih podataka trebalo bi uzeti u obzir specifičnost područja na kome ispitivana populacija živi. Kao i kod većine bolesti, emocionalni i psihički stres predstavljaju faktore rizika za nastanak oboljenja

parodontcijuma [24]. Ograničena sloboda kretanja, slabija promocija oralnog zdravlja i zdravstvena prosvetćenost stanovništva Kosova i Metohije, razlog su manje informisanosti o preventivnim stomatološkim merama [25].

ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih rezultata možemo zaključiti da je stepen akumulacije dentalnog plaka značajno niži kod osoba ženskog pola u odnosu na osobe muškog. Takođe stanje zdravlja gingive kao i celokupnog potpornog aparata zuba kod stanovništva severnog dela Kosovske Mitrovice na višem je nivou kod osoba ženskog pola u odnosu na osobe muskog pola. U okviru iste populacije oralno zdravlje na višem je nivou kod nepušača u odnosu na pušače.

Ovako dobijeni rezultati upućuju na potrebu daljeg rada preventivnih službi u pravcu podizanja svesti o važnosti oralnog zdravlja i sprovođenju mera oralne higijene kod populacije severnog dela Kosovske Mitrovice.

LITERATURA

1. D'Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC (2013). Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *J Clin Periodontol*. 40 (suppl. 14): S85-S105.
2. Aimetti M, Perotto S, Castiglione A, Mariani GM, Ferrarotti F, Romano F (2015). Prevalence of periodontitis in an adult population from an urban area in North Italy: findings from a cross-sectional population-based epidemiological survey. *J Clin Periodontol*. doi: 10. 1111/jcpe. 12420.
3. Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2004; 34: 9-21.
4. Grundemann LJ, Timmerman MF, Ijzerman Y, van der Weijden GA, van der Weijden GA. Stain, plaque and gingivitis reduction by combining chlorhexidine and peroxyborate. *J Clin Periodontol* 2000; 27(1): 9-15.
5. Wolff L, Dahlen G, Aepli D. Bacteria as risk markers for periodontitis. *J Periodontol* 1994; 65: 498-510.
6. Slots J. Subgingival microflora and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1979;6:351-382.
7. Moore WEC. Microbiology of periodontal disease. *J Periodontol Res* 1987; 22: 335-341.
8. Šehalić M. , Knežević M. , Tomić S. , Gligorijević N. , Stolić A. Stanje parodonticijuma obolelih od bolesti crvene krvne loze. *Praxis Medica*. 2011; 39 (1-2): 43-46
9. Claydon, N.C., 2008. Current concepts in toothbrushing and in-terdental cleaning. *Periodontol*. 2000 48, 10-22.
10. Marsh, P.D., 2012. Contemporary perspective on plaque control. *Br. Dent. J.* 212, 601-606.
11. WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2013). *Oral Health Surveys-Basic Methods*, 5th ed. Geneva: WHO. http://www.who.int/oral_health/publications/9789241548649/en/
12. Davidović B, Janković S, Ivanović D, Grujić I. Procena oralnog zdravlja studenata stomatologije. *Stomatološki glasnik Srbije*. 2012; 59(3):141-147.
13. Singh SV, Tripathi A, Akbar Z, Chandra S, Tripathi A. Prevalence of dental myths, oral hygiene methods and tobacco habits in an ageing North Indian rural population. *Gerodontology*. 2012;29:e53-6. [PubMed]
14. Pradhan S, Bhat MK. Assessment of periodontal status of rural nepalese population using the community periodontal index. *J Nepal Dent Assoc*. 2009;10:97-104.
15. Šehalić M, Knežević M, Tomić S, Gligorijević N, Stolić A. Stanje parodonticijuma obolelih od bolesti crvene krvne loze. *Praxis medica*. 2011; 39(1-2):43-46.
16. Reddy J. The WHO Oral Health goals for the year 2000 in South Africa. *Int Dent J*. 1992;42:150-6. [PubMed]
17. Sekhon TS, Grewal S, Gambhir RS. Periodontal health status and treatment needs of the rural population of India: A cross-sectional study. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine*. 2015;6(1):111-115. doi:10. 4103/0976-9668. 149102.
18. Curtis MA, Slaney JM, Aduse-Opoku J. Critical pathways in microbial virulence. *J Clin Periodontol*. 2005;32(Suppl 6):28-38. [PubMed]
19. Fives-Taylor PM, Meyer DH, Mintz KP, Brissette C. Virulence factors of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Periodontol* 2000. 1999;20:136-67.
20. Cerović O, Bundalo V. Parodontopatija kod pušača. *Stomatološki glasnik Srbije*. 2005; 52(2):103-110.
21. Bokor-Bratić M. Uticaj pušenja na stanje parodonticijuma. *Medicinski pregled*. 2002; 55(5-6):229-232.
22. Pradhan S, Bhat MK. Assessment of periodontal status of rural nepalese population using the community periodontal index. *J Nepal Dent Assoc*. 2009;10:97-104.
23. Markkanen H. Periodontal treatment need in a Finnish industrial population. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1978;6:240-4.
24. Hugoson, A., Ljungquist, B. and Breivik, T. (2002), The relationship of some negative events and psychological factors to periodontal disease in an adult Swedish population 50 to 80 years of age. *Journal of Clinical Periodontology*, 29: 247-253
25. Mladenović R, Cvetković A, Martinović B, Milojković Z, Arsić Z, Đorđević F. Upućenost, navike i ponašanje u vezi sa oralnim zdravljem dece u osnovnim školama na Kosovu i Metohiji. *Praxis medica* 2015;44(2):1-5.

ENGLISH

PERIODONTAL HEALTH EVALUATION OF THE RESIDENTS ON KOSOVO AND METOHIA

Arsić Zoran, Mladenović Raša, Staletović Danijela, Vlahović Zoran, Đorđević Filip, Jovanović Radovan, Simić Sanja
Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

According to numerous studies conducted here and abroad, ailments of the bone support surrounding teeth are common among humans. Pathological symptoms occur with gingiva inflammation which later on spreads and leads towards the changes of deeper

periodontal tissues. This paper deals with the current conditions of oral hygiene and its influence on prevalence as well as health risks of Kosovo and Metohija residents from periodontal and gingivitis. Research has been conducted on 120 subjects of the age from 20 to 60 years with slightly more male participants. After the examination of all subjects, 9.7 % males and 44.8% females had healthy gingiva. Results show notably better gingiva condition with females. 11.66% subjects had healthy periodontals while 40% had early symptoms of gingiva inflammation. Periodontal pockets with 4 to 5 mm depth were found on 15% of examinees, while the most serious symptoms of periodontal disease were found only on 3.33% of male examinees. Compared statistical results show that, according to CPITN index, periodontal disease is significantly less common among female participants than among males. According to approximately-spatial Plaque index, high oral hygiene is found only among non-smokers or precisely among 13% of all examinees. Low oral hygiene was recorded with 21.67% smokers and 14% non-smokers. According to results we can conclude that gingiva health condition as well as health condition of the whole support surrounding teeth apparatus among the northern part Kosovska Mitrovica residents, is on the higher level among females than among males. Also, considering the same examinees, results show that oral health is higher among non-smokers than among smokers. These results show the need for further activity of preventive services in raising consciousness on oral health importance as well as for the conducting appropriate measures concerning oral hygiene with northern part of Kosovska Mitrovica residents.

Keywords: Periodontal ailments, oral health

ANALIZA ZDRAVSTVENOG STANJA RADNIKA RHMK TREPČA - ZVEČAN

AUTORI

Galjak Milivoje¹, Kulić Ljiljana², Bukumirić Dragica³, Bogosavljević Ivan²

¹ Dom zdravlja Zvečan

² Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica

³ Dom zdravlja Pančevo

SAŽETAK

Uslovi rada u RHMK Trepča direktno su uslovljeni izlaganju velikom broju različitih štetnih noksii, kako fizičke prirode, tako i hemijskim štetnostima kao i profesionalnoj izloženosti teškim metalima. Cilj rada je analiza zdravstvenog stanja radnika Rudarsko-metaruškog-hemijskog kombinata Trepča - Zvečan (RHMK Trepča). Istraživanje je sprovedeno u Domu zdravlja Zvečan u Zvečanu korišćenjem rezultata sa periodičnog pregleda zaposlenih radnika RHMK Trepča. Istraživanje je obuhvatilo 738 radnika u 2014. godini i 628 radnika u 2015. godini. Služba za medicinu rada Doma zdravlja Zvečan je organizovala i odradila navedene preglede u skladu sa pravilnikom o vršenju prethodnih i periodičnih lekarskih pregleda zaposlenih na radnom mestu sa povećanim rizikom po zdravlje, a kao dodatni izvor podataka korišćen je uput za periodični pregled zaposlenog (obrazac br.2), koji sadrži podatke o polu, starosti, zanimanju, radnom mestu, kvalifikaciji, stepenu stručne spreme, pogonu, ukupnom radnom stažu, ekspozicionom radnom stažu, zahtevima na radnom mestu, uslovima rada kao i izloženosti radnika štetnim noksama, odnosno elemente opisa radnog mesta iz Akta o proceni rizika konkretnog radnog mesta. Bolesti srca i krvnih sudova su posle oštećenja sluha na drugom mestu po učestalosti kako u 2014. godini (28,86%) tako i u 2015. godini (18,47%). Zatim slede bolesti mokraćnih puteva, organa za disanje. Sposobnih za rad na radnom mestu sa povećanim rizikom po zdravlje je 92,67% radnika u 2014. godini i 83,44% radnika u 2015. godini. Neophodno je mere prevencije usmeriti ka smanjenju profesionalnih štetnosti i nepovoljnih uslova rada i insistirati na strogoj primeni mera zaštite na radu. Periodični lekarski pregledi u punom obimu i kvalitetu, propisani pravilnikom su od velike važnosti za sprečavanje profesionalnog morbiditeta, traumatizma i invalidnosti.

Ključne reči: štetnosti na radnom mestu, morbiditet, radna sposobnost.

UVOD

Uslovi rada u RHMK Trepča direktno su uslovljeni izlaganju velikom broju različitih štetnih noksii, kako fizičke prirode, tako i hemijskim štetnostima kao i profesionalnoj izloženosti teškim metalima pre svega olovu.

Morbiditet radnika je jedan od najvažnijih pokazatelja zdravstvenog stanja populacije. Sa aspekta Medicine rada, radi izučavanja eventualnih uticaja uslova rada i radnog procesa na učestalost i strukturu morbiditeta, potrebno je poznavati uslove na radnom mestu, profesionalne štetnosti, njihov intenzitet, dužinu izloženosti i ukupan radni staž zaposlenog [1].

Medicina rada posebnu pažnju posvećuje profesionalnim bolestima i bolestima u vezi s radom. Profesionalne bolesti, opisane u Zakonu o osnovnim pravima iz penzijskog i invalidskog osiguranja, obuhvataju „bolesti koje su prouzrokovane dužim neposrednim uticajem procesa i uslova rada na poslovima, odnosno radnim zadacima koje osiguranik obavlja“ pri čemu postoji uzročno-posledična veza između obavljanja poslova i nastanka bolesti [2]. Bolesti u vezi s radom, prema definiciji Komiteta eksper-

ata Svetske zdravstvene organizacije iz 1985. godine, predstavljaju „veoma širok spektar bolesti koje su na neki način, ne uvek uzročno, povezane sa zanimanjem ili uslovima rada, a čija je etiologija uvek multikauzalna“ [3].

Osnovna odlika bolesti u vezi s radom je to što u njihovoj etiopatogenezi, pored štetnih faktora (radno opterećenje i profesionalne štetnosti), veliku ulogu igraju individualne osobine pojedinca (starost, pol, rasa, genetski faktori, tip ličnosti), njihove navike (pušenje, konzumiranje alkohola, ishrana, fizička aktivnost i sl.), odnosno da se mogu javiti, za razliku od profesionalnih oboljenja i u opštoj populaciji, zbog čega je njihov broj veoma veliki [4]. Svetska zdravstvena organizacija posebno ističe tri grupe bolesti u vezi s radom: kardiovaskularne u koje svrstava i moždani udar, hronične nespecifične bolesti disajnih organa i bolesti lokomotornog sistema [5].

Proučavanje i praćenje morbiditeta ima višestruki značaj, kako za pojedinca tako i za društvo u celini. Rano otkrivanje zdravstvenih poremećaja omogućava pravovremeno lečenje i sprečavanje nastanka pojave in-

KORESPONDENT

MILIVOJE GALJAK

Dom zdravlja Zvečan, Srbija

✉ milivoje.galjak@gmail.com

validiteta radnika, što je od velikog značaja kako za radnika, tako i za širu društvenu zajednicu uopšte, kako sa zdravstvenog, tako i s ekonomskog i socijalnog aspekta. Statistički pokazatelji morbiditeta radno aktivnog stanovništva služe za ocenu njihovog zdravstvenog stanja, ali i za ocenu nivoa kvaliteta zdravstvene službe koja pruža zdravstvenu zaštitu toj kategoriji stanovništva. Saznanja o strukturi morbiditeta radnoaktivne populacije primenjuju se u planiranju organizacije zdravstvene službe, njenih kadrova i opreme, u planiranju i sprovođenju mera prevencije u smislu otklanjanja postojećih štetnosti ili njihovom smanjivanju na dozvoljeni nivo i primenu mera sredstava kako ličnih tako i opštih zaštitnih sredstava. Primenom ovih mera radi se na očuvanju zdravlja radnika, smanjuje se apseentizam, a povećava produktivnost rada.

U Rudarsko-metaruško-hemijskom kombinatu Trepča (RMHK) Aktom o proceni rizika utvrđena su radna mesta sa povećanim rizikom po zdravlje zaposlenih i to u 92% zastupljenosti, bilo u smislu postojanja fizičkih štetnosti (neadekvatni mikroklimatski uslovi, rad u jami, neadekvatno osvetljenje, nivo buke iznad dozvoljenih granica), bilo u pogledu zastupljenosti hemijskih štetnosti, jamskih gasova, olovne prašine i olovnih isparenja, što sve ima za posledicu pojave patološke simptomatologije na organskim sistemima.

CILJ RADA

Cilj rada je sagledavanje zdravstvenog stanja i stanja radne sposobnosti radnika RMHK TREPČA sa posebnim osvrtom na eventualna profesionalna oboljenja i bolesti u vezi sa radom, u zavisnosti od uslova radapolnoj i starosnoj strukturi zaposlenih, te komparacije rezultata periodičnih pregleda obavljenih 2014. i 2015. godine.

Na osnovu analiza posebno želimo da ukažemo na:

- prevalenciju hroničnih oboljenja;
- radnu sposobnost radnika RMHK TREPČA;
- i da na osnovu rezultata analize ukažemo na mere prevencije kako hroničnih bolesti tako i na smanjenje opšte izloženosti profesionalnim štetnostima, kao i na mere zaštite.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno u Domu zdravlja Zvečan u Zvečanu u 2014-2015-toj godini. Kao izvor podataka korišćeni su uputi i rezultati periodičnog pregleda zaposlenih radnika RMHK Trepča, odnosno njenih radnih jedinica, rudnik Belo Brdo, Crnac i zaposleni u pogonu flotacije u Leposaviću.

U 2014. godini pregledano je 738 radnika, a u 2015. 628 radnika. Izvršena je analiza po polnoj, starosnoj i kvalifikacionoj strukturi, te analiza zdravstvenog stanja prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, povreda i uzroka smrti deseta revizija (MKB 10). Pregledi su obavljeni u Domu zdravlja Zvečan u organizaciji službe za Medicinu rada, a u skladu sa pravilnikom o vršenju prethodnih i periodičnih pregleda zaposlenih na radnim mestima sa povećanim rizikom po zdravlje. [6]

Procena uslova radne sredine dobijena je na uputu (obrazac br.2), odnosno izvedena iz Akta o proceni rizika radnih mesta RMHK Trepča.

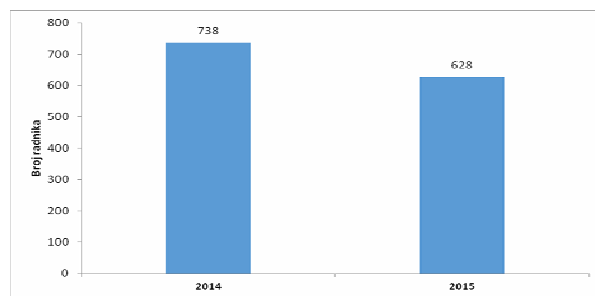
STATISTIČKA ANALIZA

Metod rada je retrospektivni, epidemiološki i deskriptivni. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćeni su relativni brojevi (pokazatelji strukture). Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćeni su: hi-kvadrat test i Fisherov test tačne verovatnoće. Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05.

REZULTATI

U 2014. godini pregledano je 738 radnika, a u 2015. 628 radnika (Grafikon 1).

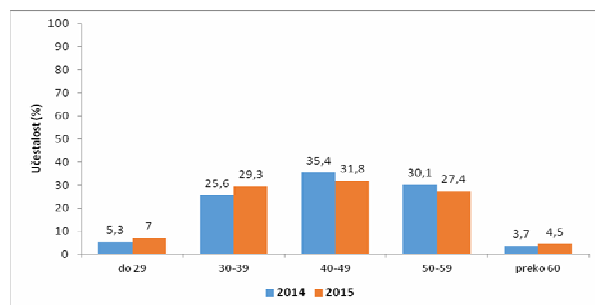
Grafikon 1. Broj radnika koji su obavili periodični pregled



Razlika u broju pregledanih u ove dve godine postoji zbog toga što su u 2014. godini obavljeni preventivni pregledi zaposlenih i na administrativnim poslovima, uglavnom žena (njih 57). Prema polnoj strukturi 2014 bilo je 681 (92,3%) muškog i 57 (73,7%) ženskog pola, dok je 2015 godine 625 (99,5%) bilo muškog a 3 (0,5%) ženskog pola. Analiza po polu pokazuje da u uzorku dominira muška radna populacija, što je razumljivo obzirom na uslove i zahteve radnih mesta.

Analiza po starosnoj strukturi pokazuje da najveći broj ispitanika pripada starosnoj grupi između 40 i 60 godina, a mali broj zaposlenih je ispod 30 godina, što ne odaje pozitivnu karakteristiku starosne strukture zaposlenih RMHK Trepča (Grafikon 2). Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti kategorija starosti između ispitivanih godina (p=0,200).

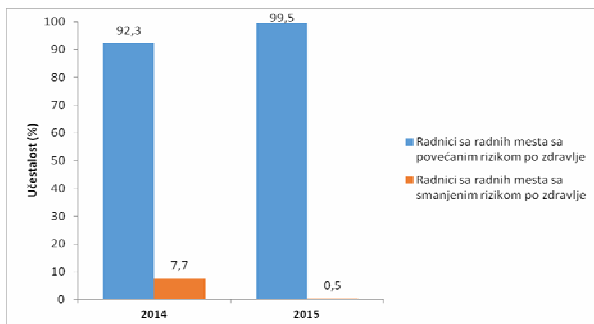
Grafikon 2. Starosna struktura zaposlenih



Analiza po kvalifikacionoj strukturi zaposlenih pokazuje najveći procenat radnika koji rade na radnom mestu rudara, pomoćnika rudara, zatim radnika u flotaciji, poslovima obezbeđenja (što je na Grafikonu 3 prikazano kao radnici sa radnih mesta sa povećanim rizikom po zdravlje), a 2014. godine i 57 administrativnih radnika (radna mesta sa smanjenim rizikom po zdravlje), kada je

na peridični pregled upućen i ženski deo populacije zaposlenih (Grafikon 3).

Grafikon 3. Kvalifikaciona struktura zaposlenih



Učestalost radnika sa radnih mesta sa povećanim rizikom po zdravlje u 2014 iznosi 7,7% a 2015 0,5%, što je statistički značajna razlika ($p < 0,001$).

Analizom dobijenih rezultata prema MKB 10, u obe analizirane grupe radnika (2014 i 2015. godine) dominiraju bolesti kardiovaskularnog sistema, riziko faktora za iste (iz grupe E, F, R), oftalmološke bolesti i bolesti lokomotornog sistema (Tabela 1).

Tabela 1. Analiza prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB 10)

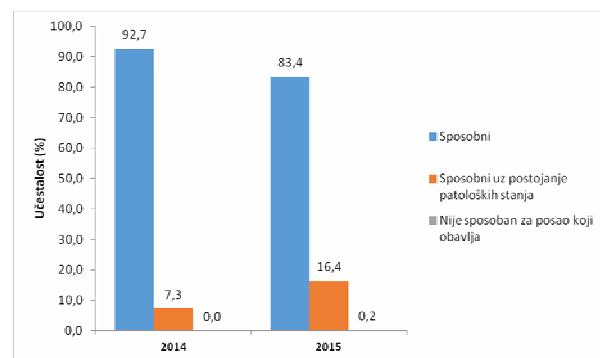
Šifra	2014 (n=738)	2015 (n=628)	p-vrednost
A			
B	6 (0,8%)	4 (0,6%)	0,761
C			
D	15 (2,0%)	8 (1,3%)	0,277
E00-E11	36 (4,9%)	40 (6,4%)	0,231
E66-E80	219 (29,7%)	132 (21,0%)	<0,001
F17	39 (5,3%)	32 (5,1%)	0,875
F10, F48, F32	9 (1,2%)	4 (0,6%)	0,269
G			
H00-H66	174 (23,6%)	80 (12,7%)	<0,001
H90	32 (4,3%)	42 (6,7%)	0,056
I	213 (28,9%)	116 (18,5%)	<0,001
J	24 (3,3%)	24 (3,8%)	0,569
K	45 (6,1%)	40 (6,4%)	0,836
L			
M	81 (11,0%)	112 (17,8%)	<0,001
N00-N30	78 (10,6%)		-
N40-N51	21 (2,8%)	24 (3,8%)	0,314
N60-N99	24 (3,2%)		-
S, T	24 (3,2%)	40 (6,4%)	0,007
R	6 (0,8%)	24 (3,8%)	<0,001
Q	6 (0,8%)		-

Kod ispitivanih radnika, u ispitivanom periodu, ne postoji statistički značajna razlika u učestalostima bolesti: grupe B ($p=0,761$), grupe D ($p=0,277$), grupe E00-E11 ($p=0,231$), grupe F17 ($p=0,875$), grupa F10, F48, F32 ($p=0,269$), grupe H90 ($p=0,056$), grupe J ($p=0,569$), grupe K ($p=0,836$) i grupa N40-N51 ($p=0,314$).

U 2015 godini došlo je do značajnog smanjenja učestalosti bolesti iz grupe E66-E80 ($p < 0,001$), grupe H00-H66 ($p < 0,001$) i grupe I ($p < 0,001$). Sa druge strane, došlo je do značajnog povećanja učestalosti bolesti u 2015 godini iz grupe M ($p < 0,001$), grupa S, T ($p=0,007$) i grupe R ($p < 0,001$).

Analizom rezultata, u oceni radne sposobnosti, najveći broj radnika pregledanih 2014 i 2015. godine ocenjen je kao: sposobni: 2014. god. 684 (92,7%), a 2015. god. 524 (83,4%). Sposobnih za rad na radnom mestu sa povećanim rizikom po zdravlje, ali uz postojanje patoloških stanja koja ne predstavljaju kontraindikaciju za rad, bilo je u 2014. godini 54 (7,3%) radnika, dok u 2015. godini 103 (16,4%) radnika. Kod 6 (0,81%) radnika, u 2014. godini i u 2015. godini kod 20 (3,2%) radnika, konačnu ocenu o radnoj sposobnosti doneli smo tek nakon završenog lečenja i rehabilitacije i oni su prikazani u grupi „sposoban, ali uz postojanje patoloških stanja koja ne predstavljaju kontraindikaciju za rad na radnom mestu sa povećanim rizikom.“ Samo je kod 1 (0,2%) radnika u 2015. godini doneta ocena radne sposobnosti „nije sposoban za rad na radnom mestu sa povećanim rizikom po zdravlje“ dok konačnu ocenu njegove radne sposobnosti donećemo nakon završenog lečenja i rehabilitacije i uputa poslodavca za radno mesto koje je aktom o proceni rizika sa smanjenim rizikom po zdravlje (Grafikon 4).

Grafikon 4. Rezultati ocene radne sposobnosti



U odnosu na radnu sposobnost, u 2015 prema 2014 godini, došlo je do smanjenja učestalosti radno sposobnih radnika (92,7% na 83,4%) i povećanja radno sposobnih uz postojanje patoloških stanja (7,3% na 16,4%), što je statistički značajna promena ($p < 0,001$).

DISKUSIJA

U 2014. godini redovnom periodičnom pregledu zaposlenih radnika RMHK „Trepča“ odazvalo se 738 radnika, a 2015. godine 628 radnika.

Rezultati su pokazali da u ovoj delatnosti dominira muška radna populacija (2014. godine 99,28%, a 2015. godine 99,52%).

Najveći procenat zaposlenih je starosne dobi od 40-60 godina (2014. god. 65,44%, a 2015. god. 58,85%). Jako malo zaposlenih je starosne dobi do 30. godina starosti (2014. god. 5,28%, a u 2015. god. 7,0%) što nije povoljan podatak u smislu prosperiteta firme.

Prema kvalifikacionoj strukturi dominiraju radnici sa radnih mesta sa povećanim rizikom po zdravlje (2014. god. 92,28%, a u 2015. god. 99,52%). Nešto veći procenat administrativnih radnika 2014. god. (7,72%) u odnosu na 2015. god. (0,48%) je zato što je te godine na pregled

upućen veći broj žena koje rade na radnim mestima sa smanjenim rizikom po zdravlje.

Iz analize zdravstvenog stanja prema MKB dominiraju kardiovaskularne bolesti, bolesti i stanja koje predstavljaju riziko faktore za nastanak kardiovaskularnih bolesti, zatim refrakcione anomalije i bolesti uva i mastoidnog nastavka. Sa 10,97% u 2014. godini i 17,83% u 2015. godini zastupljene su i bolesti lokomotornog sistema.

Iz rezultata za 2015. godinu, vodeće su refrakcione anomalije (12,7%), a kao razlog tome može biti veća zastupljenost radnika populacije preko 40 godina starosti, zatim dolaze riziko faktori odgovornih za nastanak kardiovaskularnih bolesti (21,01%), zatim same kardiovaskularne bolesti (18,47%), te bolesti lokomotornog sistema (17,83%).

Uzrok takvog morbiditeta je prvenstveno starosna struktura zaposlenih i loše životne navike. Nije evidentirana neka značajnija povezanost vodećih bolesti sa uslovima i zahtevima radnog mesta osim eventualnog uticaja mikroklima, što se može preduprediti korišćenjem adekvatnih kako ličnih, tako i opštih sredstava zaštite na radu. U sličnim studijama sprovedenim u Americi i Kolumbiji dobijeni su slični rezultati, jer su uslovi za rad u podzemnoj eksploataciji rude manje više slični, kao i sociodemografske karakteristike radnika i uslova na radu [7,8,9,10,11,12,13].

Pitanje uticaja stresa pri radu na kardiovaskularne bolesti je isto važno, ali na psihološkom pregledu nije evidentirano verbaliziranje stresnih situacija, što se može objasniti iskustvom radnika njihova adaptiranost i dobra obučenost za zahtevima posla njihovih radnih mesta.

Ostaju kao bitan razlog takvog morbiditeta ove populacije životne navike: pušenje (u radu evidentirano kao F17 samo pušenje preko 30 cigareta dnevno), svakodnevna konzumacija alkoholnih pića, ishrana uglavnom konzerviranim namirnicama, prekomerna telesna težina, poznato predstavljaju faktore rizika nastanka kardiovaskularnih bolesti.

Iako se pri svakom pregledu pokušava delovati savetodavno u smislu prevencije, upravo komparacija rezultata iz 2014. i 2015. godine pokazuje da ljudi teško menjaju svoje navike, pa makar bile i na štetu vlastitog zdravlja.

Refrakcione anomalije možemo povezati sa starosnom strukturom zaposlenih. U izveštaju periodičnog pregleda namenjenom radniku naglašavamo potrebu korišćenja korekcionih pomagala.

Bolesti lokomotornog sistema su takođe česte kod ove populacije, što je posledica degenerativnih promena i procesa na zglobovima, kičmi, sa procesom starenja, ali se ne može zanemariti i značajan uticaj rada u lošim mikroklimatskim uslovima.

Moramo pomenuti i relativno visok procenat radnika sa šećernom bolišću (u 2014. 4,87%, a u 2015. 6,36%) u čijem nastanku značajan udeo imaju stres, ishrana i loše životne navike.

ZAKLJUČAK

Na osnovu analize zdravstvenog stanja radnika radnih jedinica RMHK „Trepča“ konstatovan je visok procenat kardiovaskularnih bolesti i riziko faktora za ova oboljenja (hiperlipidemija, adipoznost, dijabetes).

Iako se na svakom periodičnom pregledu deluje i savetodavno na promenu štetnih navika komparativni rezultati (2014. i 2015.) ukazuju da su potrebe za češćim promotivno-preventivnim akcijama potrebne u smislu edukacije zaposlenih o štetnim navikama i njihovom lošem uticaju na zdravlje čoveka.

Obolevanje može biti posledica rada, izloženih efekata uslova rada i radne aktivnosti, a kao precipitirajući faktori mogu biti i „loše životne navike: neadekvatna ishrana, pušenje, konzumiranje alkohola, gojaznost itd. Radi očuvanja zdravstvenih sposobnosti radnika, potrebno je preduzeti mere prevencije koje su, pre svega, usmerene na profesionalne štetnosti i nepovoljne uslove rada i strogu primenu zakonom propisanih mera zaštite na radu. Pored toga, neophodno je sprovesti mere usmerene ka zaposlenom radniku koje se odvijaju kroz: kontinuirani rad na profesionalnoj orijentaciji i odabiru, redovne lekarske preglede, redovan obilazak radnih mesta, upoznavanje sa tehnološkim procesom i elementima rada, saradnju sa HTZ službom radi unapređenja uslova rada opšte i lične zaštite, a sve u skladu sa Aktom o proceni rizika i predlogom mera službe za Medicinu rada iz pomenutog akta. Specijalisti medicine rada pripada i zdravstveno-vaspitni rad u sprečavanju profesionalnog i opšteg morbiditeta, traumatizma i invalidnosti, ali i timski rad na rešavanju socijalno-medicinskih problema radnika.

LITERATURA

1. Đorđević V. Biostatistika u medicini rada. In: Vidaković A, editor. Medicina rada I. Beograd: Institut za medicinu rada i radiološku zaštitu KCS, Udruženje za medicinu rada Jugoslavije; 1996. p.508-13.
2. Vidaković A. Uvod u profesionalnu patologiju. In: Vidaković A, editor. Medicina rada II. Beograd: Institut za medicinu rada i radiološku zaštitu KCS, Udruženje za medicinu rada Jugoslavije; 1997. p.550-62.
3. World Health Organization. Identification and control of work-related diseases. Report of WHO Expert Committee (TRS 714). Geneva: World Health Organization; 1985.
4. Rakan J. Work-related chronic muscle pain, Work Life 2000. Quality in Worklife, Workshop Summary, No 40; February 2000.
5. World Health Organization. Epidemiology of work-related diseases and accidents. Report of the Joint ILO/WHO Committee on Occupational Health (TRS 777). Geneva: World Health Organization; 1989.
6. Zakon o bezbednosti i zdravlju na radu („Sl. Glasnik RS“, br. 101/2005 i 91/2015).

7. Pollard J, Heberger J, Dempsey PG. Maintenance and repair injuries in U.S. mining. *Maintenance Engineering*. 2014; 20(1):20-31
8. Ospina-Díaz JM, Manrique-Abril FG, Guío-Garzón JA. Salud y trabajo: minería artesanal del carbón en Paipa, Colombia. *Avances en Enfermería*. 2010;28:107-15.
9. Vega AF. Estudio de medición de gases en las minas de carbón del Salitre de Paipa. Tunja: SENA, Regional Boyacá; 2001.
10. León-Mejía G, Espitia-Pérez L, Hoyos-Giraldo LS, Da Silva J, Hartmann A, Henriques JA, et al. Assessment of DNA damage in coal open-cast mining workers using the cytokinesis-blocked micronucleus test and the comet assay. *Sci Total Environ*. 2011;409:686-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.10.049>
11. León-Mejía G, Quintana M, Debastiani R, Dias J, EspitiaPérez L, Hartmann A, et al. Genetic damage in coal miners evaluated by buccal micronucleus cytome assay. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2014;107:133-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2014.05.023>
12. Abril-Bolaños J, González-Cáceres M. Condiciones de salud y trabajo en la mina de carbón El Samán, Municipio de Sardinata (Norte de Santander) (tesis). Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana; 2009.
13. Jiménez NM, Abril FG, Díaz JM, Cubaque MA, Villamil EH. Utilidad de las técnicas de espirometría y oximetría en la predicción de alteración pulmonar en trabajadores de la minería del carbón en Paipa-Boyacá. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2009;57:100-10.

ENGLISH

ANALYSIS OF HEALTH CONDITION OF WORKERS RHMK TREPČA - ZVEČAN

Galjak Milivoje¹, Kulić Ljiljana², Bukumirić Dragica³, Bogosavljević Ivan²

¹ Health center Zvečan

² Medical faculty University of Pristina

³ Health center Pancevo

SUMMARY

Working conditions in RHMK Trepča directly conditioned by exposure to a wide variety of harmful causes of the diseases, both physical, and chemical hazards and occupational exposure to heavy metals. The aim is to analyze the health status of workers metaluškog-Mining-Chemical Combine Trepča - Zvečan (RHMK Trepča). The research was conducted at the Health Zvečan in Zvečan using the results of the periodic inspection of employees RHMK Trepča. The study included 738 employees in 2014 and 628 employees in 2015. Department of Occupational Health of the Health Zvečan organized and done these examinations in accordance with the rules on conducting preliminary and periodic medical examinations of employees at the workplace with increased risk to health, and as an additional source of data used is referred to a periodic review of employee (form no. 2) containing information on sex, age, occupation, place of work, qualification, education level, the drive, the total working age, the expository seniority, the requirements in the workplace, working conditions and workers' exposure to harmful agents or elements of job description city of the Act on risk assessment specific workplace. Diseases of the heart and blood vessels after the hearing damage to the second place in both 2014 (28.86%) and in 2015 (18.47%). Followed by diseases of the urinary tract, respiratory organs. Able to work at the workplace with increased risk to the health worker was 92.67% in 2014 and 83.44% of workers in 2015. Preventive measures should be directed towards reducing occupational hazards and adverse working conditions and to insist on the strict implementation of safety measures. Periodic medical examinations to the full extent and quality prescribed in the rules are of great importance for the prevention of occupational morbidity, trauma and disability.

Key words: hazards in the workplace, morbidity, work capacity.

ANALIZA UTICAJA NIVOA OBRAZOVANJA I NAVIKA U VEZI SA ORALNIM ZDRAVLJEM MAJKI NA NAVIKE U VEZI SA ORALNIM ZDRAVLJEM I STEPENOM ORALNE HIGIJENE DECE

AUTORI

Stevanović Marko¹, Cvetković Andrijana¹, Ivanović Mirjana², Martinović Brankica¹, Mlosavljević Zoraida¹, Stošović-Kalezić Ivana¹, Milić Svetlana³

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

² Klinika za dečju i preventivnu stomatologiju, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

³ Dom Zdravlja Zubin Potok

SAŽETAK

Deca u toku ranog detinjstva stiču navike u vezi sa oralnim zdravljem koje se u kasnijem dobu života teško menjaju. Ove navike deca usvajaju od svojih roditelja ili staratelja, a najčešće majke. Cilj ovog rada je bio da se ispita uticaj nivoa obrazovanja i navika u vezi sa oralnim zdravljem majki na navike vezane za oralno zdravlje dece i stepen njihove oralne higijene. Istraživanjem je obuhvaćeno ukupno 146 parova dece (starosti 5 godina) i njihovih majki. Svi ispitanici su bili sa teritorije Kosovske Mitrovice. Nivo obrazovanja majki i njihove navike vezane za oralno zdravlje, kao i navike dece vezane za oralno zdravlje utvrđene su pomoću anketnog upitnika. Stepene oralne higijene kod dece je utvrđen kliničkim pregledom uz upotrebu Plak indeksa po Silness-Löe-u. Od ukupnog broja ispitanih majki 52,7% imalo je srednju stručnu spremu, a 47,3% visoku stručnu spremu. Rezultati ispitivanja su pokazali da nivo obrazovanja majki nije imao presudan značaj na kvalitet oralne higijene kod dece. Od ukupnog broja ispitane dece, 53,4% dece je imalo PI ≤ 1 , a 46,6% dece PI > 1 . Rezultati govore da deca onih majki koje peru zube dva ili tri puta dnevno takođe peru zube dva ili više puta dnevno (62%), kao i da poseta majki stomatologu u proteklih 12 meseci ima uticaja na redovnije odlaske dece kod stomatologa. Da je asistencija majki prilikom pranja zube veoma značajna govore i podaci da 69% dece koja peru zube uz pomoć majki ima Plak indeks ≤ 1 . Pastu sa fluoridima koristi 76% dece. Iako deca onih majki koje imaju kvalitetnije navike vezane za oralno zdravlje takođe imaju bolje navike i bolju oralnu higijenu, situacija je daleko od idealne, pažnju treba usmeriti ka edukaciji roditelja, a time indirektno i dece.

Ključne reči: Navike u vezi oralnog zdravlja, nivo obrazovanja, majka, deca, plak indeks

UVOD

Prevenција nastanka oralnih oboljenja pokazuje veliku zavisnost od informisanosti, znanja i upućenosti u mere prevencije. Zato se za glavni cilj zdravstvenog vaspitanja i postavlja razvijanje odgovornosti ka oralnom zdravlju kod pojedinaca, ljudima u najbližem okruženju, ali i u zajednici.[1] Ovo podrazumeva formiranje redovnih i adekvatnih oralno-higijenskih navika, uspostavljanje pravilne ishrane i korišćenje fluorida. Oralno zdravlje dece u najvećoj meri zavisi od navika, stavova i ponašanja u porodici, sa posebnim akcentom na majku. [2] Roditelji, kao uzori dece mogu imati ključni značaj u formiranju ličnosti deteta sa pozitivnim stavovima prema oralnoj higijeni, a za to je neophodna njihova zdravstvena prosvetljenost. [3] Studije su pokazale da kvalitet oralnog zdravlja kod dece zavise i od redovnosti poseta stomatologu, ali i od motivisanosti roditelja, a u prvom redu majke da stečena znanja i svoje navike prenesu na

decu.[4] Ovo ne znači da se razvijanje svesti i navika o oralnoj higijeni treba ograničiti samo na porodicu, već se treba aktivno nastaviti u vrtićima i mestima gde deca provode dan.[5]

Ukoliko se dobre navike u vezi oralne higijene ne prenesu na decu, i ukoliko se ona ne obuču pravilnom sprovođenju preventivnih mera i ako učestalo konzumiraju slatkiše sebe svrstavaju u grupu dece sa visokim rizikom za pojavu karijesa. To su obično deca sa velikom količinom dentalnog plaka. [6-8] Skorija istraživanja pokazuju da četkanje zuba deluje efikasno u sprečavanju nastanka karijesa u slučajevima kada se zubi peru najmanje dva puta dnevno i koristi pasta sa fluorom, a započinjanje održavanja oralne higijene je najkasnije u uzrastu do 12 meseci starosti, uz pomoć i nadzor roditelja.[9-12] Drugim rečima, oralno zdravlje dece prvenstveno zavisi od motivisanosti i spremnosti roditelja da pre svega koriguju svoje ponašanje u cilju očuvanja sopstvenog a zatim i očuvanja zdravlja svog deteta. Ovo

KORESPONDENT

MARKO STEVANOVIĆ

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica

✉ marko.d.stevanovic@gmail.com

podrazumeva uvodjenje pozitivnih navika i stavova u zdrav model ponašanja putem kontinuirane edukacije prvenstveno roditelja, a putem njih i njihove dece [13].

CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja je bio da se ispita u kojoj meri stepen obrazovanja majke i kvalitet održavanja oralne higijene ima uticaj na oralnu higijenu deteta.

MATERIJAL I METODE

Ovim istraživanjem je obuhvaćeno 146 dece i njihovih majki iz Kosovske Mitrovice. Deca su bila uzrasta 5 godina, i sva su bila pacijenti Klinike za Dečju i preventivnu stomatologiju Medicinskog fakulteta u Prištini. Majke su obaveštene o značaju istraživanja i dale su pisanu saglasnost za učešće u studiji. Kao pokazatelj nivoa održavanja oralne higijene deteta korišćen je Plak indeks po Silness Løe-u, koji je određen za svako dete koje je učestvovalo u istraživanju. Plak indeks (PI) po Silness Løe-u je indeks koji je nam daje informacije o prisutnim akumulacijama dentalnog plaka. Pri njegovom određivanju se uzima u obzir prisustvo, količina i lokalizacija plaka u gingivalnoj i subgingivalnoj regiji zuba.[15] Pre određivanja Plak indeksa deci su date tablete na bazi eritrozina koje su ona grickala. Svrha ovoga je lakša identifikacija dentalnog plaka koji nakon dejstva eritrozina postaje ružičast. Nakon toga je pristupljeno skorovanju (od 0-3) u zavisnosti od prisustva akumuliranog dentalnog plaka. Pregledane su vestibulo-mezijalne, vestibulo-distalne, oro-mezijalne i oro-distalne površine zuba. Dobijene vrednosti su sabrane i podeljene sa 4 kao i sa brojem pregledanih zuba. Metodologija istraživanja je uključivala izradu i popunjavanje upitnika, kao i analizu dobijenih odgovora. Upitnik je sadržao ukupno 12 pitanja zatvorenog tipa, na osnovu kojih su dobijeni podaci o stručnoj spremi majke, o navikama u oralnoj higijeni (frekvencija, redovnost), o upućenosti majke o održavanju oralne higijene, kao i podaci u vezi sa posetama stomatologu. U svrhu istraživanja dobijeni odgovori su detaljno obrađeni, a na osnovu dobijenih rezultata izvedeni su zaključci i preporuke. Za statističku obradu podataka korišćen je softverski paket IBM SPSS Statistics 21. Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti od 0,05.

REZULTATI

Istraživanjem je obuhvaćeno 146 parova dece (51,4% devojčica i 48,6% dečaka) i njihovih majki. Od ukupnog broja ispitane dece, 53,4% dece je imalo $PI \leq 1$, a 46,6% dece $PI > 1$. Od ukupnog broja ispitanih majki 52,7% imalo je srednju stručnu spremu, a 47,3% visoku stručnu spremu (tabela 1. i 2.) Rezultati ispitivanja navika u vezi sa oralnim zdravljem dece (tabela 1.) pokazuju da je 58,2% dece započelo sa pranjem zuba u uzrastu starijem od 12 meseci, kao i da isti procenat dece svakodnevno pere zube, dok 52,1% dece pere zube samo jednom dnevno. Nešto većem procenatu dece (51,4%) roditelji pomažu prilikom pranja zuba, a značajno visok procenat dece (76,0%) koristi za pranje zuba pastu sa fluorom,

dok je stomatologa tokom poslednjih 12 meseci posetilo 58,2% dece. Rezultati ispitivanja navika u vezi sa oralnim zdravljem majki (tabela 2.) pokazuju da najveći procenat (61,0%) majki redovno pere zube i da 54,1% pere zube najmanje dva puta dnevno, dok je stomatologa posetilo tokom poslednjih 12 meseci nešto manji procenat (48,6%).

U Tabeli 3. je prikazana korelacija između navika majki i njihove dece u vezi sa oralnim zdravljem, koja je ocenjena regresionom analizom. Urađena multivarijantna logistička regresija, u koju su uključena sva statistički značajna obeležja, pokazala je da su navike dece u oralnoj higijeni, odnosno redovnost pranja zuba, frekvencija pranja zuba i poseta stomatologu u poslednjih 12 meseci značajno povezani sa istim navikama u održavanju oralne higijene njihovih majki, sa unakrsnim relativnim rizikom (Odds Ratio - OR) od 0,38; 3,58 i 3,76, respektivno. Postoji veća verovatnoća da se navike majki u pogledu frekvencije pranja zuba i posete stomatologu prenese na navike njihove dece, nego u slučaju redovnosti pranja zuba.

U Tabeli 4. su prikazane vrednosti Plak indeksa dece u odnosu na pol i navike u vezi sa oralnim zdravljem. Od 51,4% dečaka koji su obuhvaćeni istraživanjem, kod 26,7% je konstatovan Plak indeks ≤ 1 , a kod 21,9% je Plak indeks > 1 , dok od 51,4% devojčica, takođe 26,7% ima Plak indeks ≤ 1 , a 24,7% ima Plak indeks > 1 . Kada je u pitanju uzrast započinjanja pranja zuba dece, od 41,8% dece koja započinju da peru zube pre 12. Meseca starosti, 29,5% ima Plak indeks ≤ 1 , a tek 12,3% ima Plak indeks > 1 , dok od 58,2% dece koja započinju pranje zuba nakon 12. Meseci starosti, 24% ima Plak indeks ≤ 1 , a čak 34,2% ima Plak indeks > 1 . Veliki broj dece koja peru zube povremeno ima Plak indeks > 1 , čak 34,3% od ukupnih 41,8%, a samo 7,5% ima Plak indeks ≤ 1 , dok od 58,2% dece koja peru zube svakodnevno, 45,9% ima Plak indeks ≤ 1 , a Plak indeks > 1 ima 12,3% dece. Od 48,6% dece koja peru zube uz pomoć roditelja, njih čak 49% ima Plak indeks ≤ 1 , a samo 15,1% ima Plak indeks > 1 . Sa druge strane, od 51,4% dece kojima roditelji ne pomažu prilikom pranja zuba, 20,0% ima Plak indeks ≤ 1 , a 31,4% ima Plak indeks > 1 . Među 52,1% dece koja peru zube samo jednom dnevno zabeleženo je 16,4% slučajeva kod kojih je Plak indeks ≤ 1 , dok je kod preostalih 35,7% dece Plak indeks > 1 , a od 47,9% dece koja peru zube dva do tri puta dnevno, 37,0% ima Plak indeks ≤ 1 , a svega 10,9% ima Plak indeks > 1 . Najveći broj dece koristi pastu za zube sa fluorom, 76,0%, a od tog broja 44,5% dece ima Plak indeks ≤ 1 , a preostalih 31,5% ima Plak indeks > 1 , dok od 24,0% dece koja ne koriste pastu za zube sa fluorom, 8,9% ima Plak indeks ≤ 1 , a 15,1% ima Plak indeks > 1 . U poslednjih 12 meseci stomatologa je posetilo 41,8% dece, a od njih 12,3% ima Plak indeks ≤ 1 , a kod 29,5% dece je Plak indeks > 1 , dok od 58,2% dece koja nisu posetila stomatologa u poslednjih 12 meseci, 41,4% ima Plak indeks ≤ 1 , a 17,1% ima Plak indeks > 1 .

Tabela 5. prikazuje vrednosti Plak indeksa dece u odnosu na stepen obrazovanja majke i njenih navika u vezi sa oralnim zdravljem. Nijedna majka, učesnik u istraživanju, nije završila samo osnovnu školu. Plak indeks ≤ 1 ima 50,6% dece čija je majka završila srednju školu, a ostalih 49,4% ima Plak indeks > 1 . Kod dece čije majke su završile fakultet konstatovan je Plak indeks ≤ 1 u 56,5% slučajeva, a Plak indeks > 1 kod 43,5% dece. Što se tiče redovnosti pranja zuba majke, Plak indeks ≤ 1 ima 56,1% dece, a Plak indeks > 1 ima 43,9% ukoliko majka pere zube

Tabela 1. Pol, plak indeks i navike u vezi oralnog zdravlja ispitivane dece (N=146)

Faktor	N (%)
Pol deteta	
Dečak	71 (48,6%)
Devojčica	75 (51,4%)
Plak indeks	
PI ≤1	78 (53,4%)
PI >1	68 (46,6%)
Uzrast započinjanja pranja zuba dece	
Pre 12. meseci starosti	61 (41,8%)
Posle 12. meseci starosti	85 (58,2%)
Redovnost pranja zuba dece	
Povremeno	61 (41,8%)
Svakodnevno	85 (58,2%)
Pranje zuba uz pomoć roditelja	
Da	71 (48,6%)
Ne	75 (51,4%)
Frekvencija pranja zuba deteta	
Jednom dnevno	76 (52,1%)
Dva do tri puta dnevno	70 (47,9%)
Korišćenje paste za zube sa fluorom	
Da	111 (76,0%)
Ne	35 (24,0%)
Poseta deteta stomatologu u poslednjih 12 meseci	
Da	61 (41,8%)
Ne	85 (58,2%)

Tabela 2. Nivo obrazovanja i navike u vezi oralnog zdravlja majki ispitivane dece (N=146)

Faktor	N (%)
Nivo obrazovanja majke	
Osnovna škola	0 (0,0%)
Srednja škola	77 (52,7%)
Fakultet	69 (47,3%)
Redovnost pranja zuba majke	
Svakodnevno	89 (61,0%)
Povremeno	57 (39,0%)
Frekvencija pranja zuba majke	
Jednom dnevno	67 (45,9%)
Dva do tri puta dnevno	79 (54,1%)
Poseta majke stomatologu u poslednjih 12 meseci	
Da	71 (48,6%)
Ne	75 (51,4%)

Tabela 3. Odnos navika u vezi oralnog zdravlja dece i njihovih majki (N=146)

Faktor	Majke		Deca				OR (95% CI) ^a	p-vrednost ^b
	N	%	N	%	N	%		
Redovnost pranja zuba			Povremeno		Svakodnevno			
Povremeno	57	39,0	16	10,9	41	28,1	0.38	p=0.0001*
Svakodnevno	89	61,0	45	29,7	44	31,3	(0.1873 - 0.7775)	
Frekvencija pranja zuba			Jednom dnevno		Dva do tri puta			
Jednom dnevno	67	45,9	46	31,5	21	14,4	3.58	p=0.0001*
Dva do tri puta dnevno	79	54,1	30	20,6	49	33,5	(1.7987 - 7.1166)	
Poseta stomatologu u poslednjih 12 meseci			Da		Ne			
Da	71	48,6	41	28,0	30	20,6	3.76	p=0.0001*
Ne	75	51,4	20	13,7	55	37,7	(1.8748 to 7.5341)	

^aVrednosti odds ratio(OR) sa 95% intervala poverenja (CI)

^bhi-kvadrat test (x²)

* statistički značajna razlika (p<0,05)

povremeno. S druge strane, 51,6% dece čije majke pere zube svakodnevno ima Plak indeks≤1, dok 48,3% te dece ima Plak indeks >1. Plak indeks>1 ima čak 72,1% dece čije majke peru zube samo jednom dnevno, a svega 23,1% ima Plak indeks≤1, dok 76,9% dece čije majke peru zube dva do tri puta dnevno imaju Plak indeks ≤1, a preostalih 27,9% dece ima Plak indeks>1. Iz tabele 5. Se

može videti i da Plak indeks ≤1 ima 61,5% dece i da Plak indeks>1 ima 33,8% dece čije su majke posetile stomatologa u poslednjih 12 meseci. Dok Plak indeks>1 ima 66,2% dece čije majke nisu posetile stomatologa, a presotalih 38,5% dece ima Plak indeks ≤1.

Analizom uticaja stepena obrazovanja majki i njihovih navika u vezi sa oralnim zdravljem na vrednosti

Tabela 4. Plak indeks dece u odnosu na njihov pol i navike u vezi oralnog zdravlja

Faktor	Ukupno (N=146)		Plak indeks 1≤ (N= 78, 53,4%)		Plak indeks >1 (N=68, 46,6%)		p- vrednost
	N	%	N	%	N	%	
Pol deteta							
Dečak	71	48,6	39	26,7	32	21,9	p=0.723
Devojčica	75	51,4	39	26,7	36	24,7	
Uzrast započinjanja pranja zuba dece							
Pre 12. meseci starosti	61	41,8	43	29,5	18	12,3	p=0.0001*
Posle 12. meseci starosti	85	58,2	35	24,0	50	34,2	
Redovnost pranja zuba dece							
Povremeno	61	41,8	11	7,5	50	34,3	p=0.0001*
Svakodnevno	85	58,2	67	45,9	18	12,3	
Pranje zuba uz pomoć roditelja							
Da	71	48,6	49	33,5	22	15,1	p=0.0001*
Ne	75	51,4	29	20,0	46	31,4	
Frekvencija pranja zuba deteta							
Jednom dnevno	76	52,1	24	16,4	52	35,7	p=0.126
Dva do tri puta dnevno	70	47,9	54	37,0	16	10,9	
Korišćenje paste za zube sa fluorom							
Da	111	76,0	65	44,5	46	31,5	p=0.027*
Ne	35	24,0	13	8,9	22	15,1	
Poseta deteta stomatologu u poslednjih 12 meseci							
Da	61	41,8	18	12,3	43	29,5	p=0.0001*
Ne	85	58,2	60	41,1	25	17,1	

* statistički značajna razlika (p<0,05)

Tabela 5. Odnos nivoa obrazovanja i navika u vezi oralnog zdravlja majki i plak indeksa dece

Faktor	Plak indeks 1≤ (N= 78) N (%)	Plak indeks >1 (N=68) N (%)	p- vrednost
Nivo obrazovanja majke			
Osnovna škola	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p=0.478
Srednja škola	39 (50,6%)	38 (49,4%)	
Fakultet	39 (56,5%)	30 (43,5%)	
Redovnost pranja zuba majke			
Povremeno	32 (56,1%)	25 (43,9%)	p=0.599
Svakodnevno	46 (51,6%)	43 (48,3%)	
Frekvencija pranja zuba majke			
Jednom dnevno	18 (23,1%)	49 (72,1%)	p=0.0001*
Dva do tri puta dnevno	60 (76,9%)	19 (27,9%)	
Poseta majke stomatologu u poslednjih 12 meseci			
Da	48 (61,5%)	23 (33,8%)	p=0.01*
Ne	30 (38,5%)	45 (66,2%)	

* statistički značajna razlika (p<0,05)

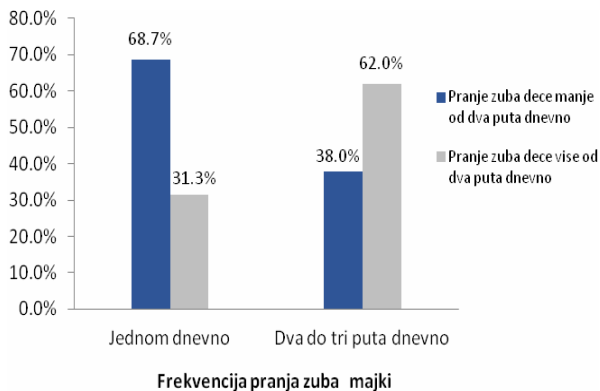
Plak indeksa dece (Tabela 5.) utvrđena je statistički visoko značajna razlika (p<0.01) u vrednosti Plak indeksa dece u odnosu na frekvenciju pranja zuba majki (p=0.0001), a na nivou p<0.05 u odnosu na posetu stomatologu majke u poslednjih 12 meseci (p=0.01). Nije utvrđena statistički značajna razlika između vrednosti Plak indeksa dece i nivoa obrazovanja majke (p=0.478) i redovnosti pranja zuba majki (p=0.599).

Od ukupnog broja ispitanika, 54,1% majki se izjasnilo da pere zube dva do tri puta dnevno. Upoređivanjem frekvencije pranja zuba majki i njihove dece, dolazi se do rezultata da od 79 majki koje peru zube dva do tri puta dnevno, čak 49 dece pere iste broj puta. Analizirajući ove podatke dolazi se do zaključka da u velikoj meri, u 62% slučajeva, veća frekvencija pranja zuba majke utiče na veću frekvenciju pranja zuba deteta. Sa druge strane, od 45,9% majki koje peru zube jednom dnevno,

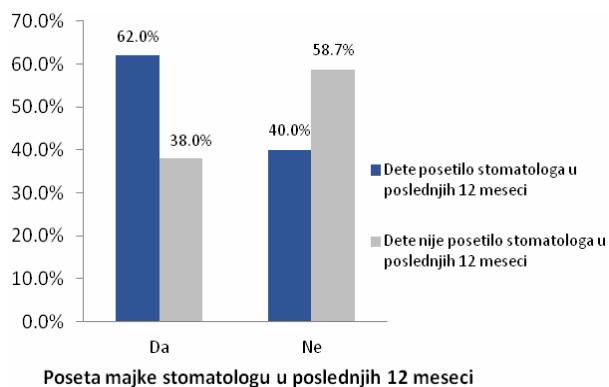
68,7% njihove dece pere zube takođe jednom dnevno, ali nije zanemarljiv ni podatak da u ovom slučaju preostalih 31,3% dece pere zube dva do tri puta dnevno (Grafikon 1).

Što se tiče posete majke stomatologu u poslednjih 12 meseci, više je majki koje ne posećuju stomatologa redovno, 51,4%. Međutim, deca onih majki koje su posetile stomatologa u poslednjih godinu dana, koje čine 48,6% ukupnog broja ispitanika, su u 62,0% slučajeva takođe bila kod stomatologa, dok preostalih 38% dece nije posetilo stomatologa u tom period. Sa druge strane, rezultati pokazuju da 58,7% dece čije majke nisu posetile stomatologa u poslednjih 12 meseci, takođe nisu imala stomatološku intervenciju u tom vremenskom periodu. Međutim, čak 40% dece čije majke nisu posetile stomatologa u poslednjih 12 meseci, je bilo kod stomatologa u tom vremenskom intervalu (Grafikon 2).

Grafikon 1. Odnos frekvencije pranja zuba između dece i njihovih majki



Grafikon 2. Analiza poseta stomatologu dece i njihovih majki u toku poslednjih 12 meseci

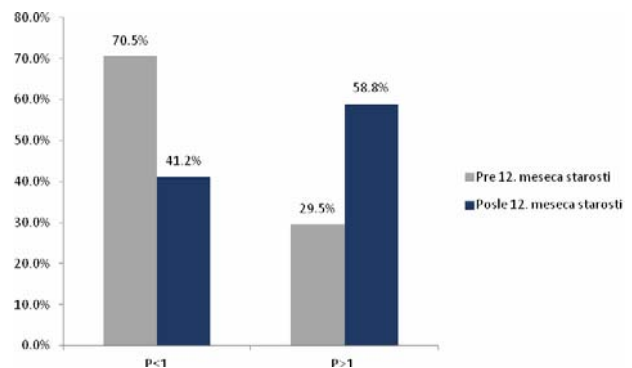


Ako se posmatra vrednost Plak indeksa dece u odnosu na uzrast deteta u kojem je započeto pranje zuba, primećuje se značajan uticaj. Među decom koja započinju sa pranjem zuba pre navršene prve godine života zabeležen je Plak indeks ≤ 1 kod 70,5% dece, a Plak indeks > 1 se javlja kod 29,5% dece. Deca koja započinju sa pranjem zuba nakon 12 meseci starosti, imaju Plak indeks ≤ 1 svega u 41,2% slučajeva, a Plak indeks > 1 ima 58,8% (Grafikon 3).

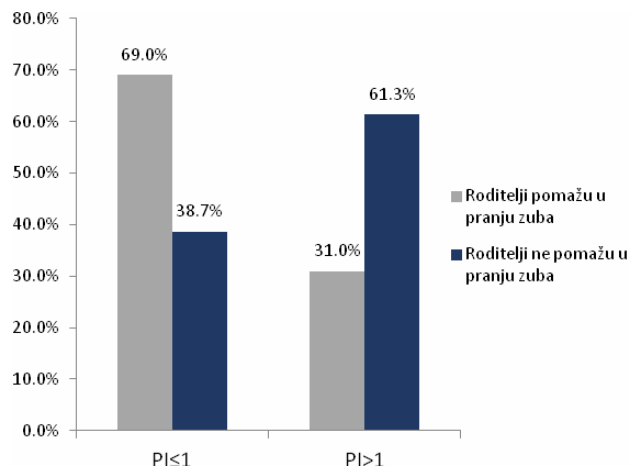
Značajan je uticaj na vrednost Plak indeksa deteta imaju i situacije u kojima dete pere zube uz pomoć roditelja ili bez njihove pomoći, odnosno samostalno. Ukoliko roditelji pružaju pomoć svojoj deci, ona spadaju u grupu koju karakteriše bolja oralna higijena. Od ukupnog broja ispitanika, 48,6% roditelja pomaže svojoj deci pri pranju zuba. Među njima je identifikovano 69,0% dece koja imaju Plak indeks ≤ 1 . Nasuprot tome, među decom kojima roditelji ne pomažu prilikom pranja zuba, registrovano je 61,3% dece koja imaju Plak indeks > 1 , a 38,7% dece koje imaju Plak indeks ≤ 1 (Grafikon 4).

Na sledećem grafikonu će biti prikazani podaci o tome u kojoj meri utiče frekvencija pranja zuba majki na vrednost Plak indeksa dece. Vrednost plak indeksa $PI \leq 1$ ima 75,9% dece čije majke peru zube dva do tri puta dnevno, a 26,9% čine deca čije majke peru zube jednom dnevno, dok 73,1% dece čije majke peru zube samo jednom dnevno imaju Plak indeksa $PI > 1$. Preostalih 24,1% dece koja imaju Plak indeks > 1 , imaju majke koje peru zube dva do tri puta dnevno (Grafikon 5).

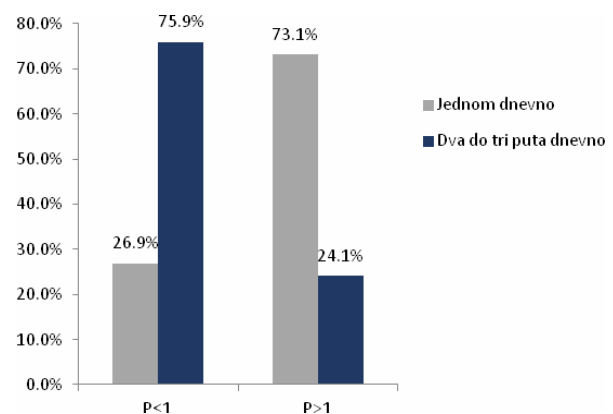
Grafikon 3. Odnos vrednosti Plak indeksa dece i vremena početka pranja zuba



Grafikon 4. Vrednosti Plak indeksa dece u zavisnosti od pomoći majke prilikom pranja zuba



Grafikon 5. Odnos vrednosti Plak indeksa dece i frekvencije pranja zuba majki



DISKUSIJA

Obzirom da su ovim ispitivanjem obuhvaćena deca mlađeg uzrasta, svakako se očekivalo da kvaliteta oralne higijene i oralno zdravlje kod dece zavise od angažovanosti i posvećenosti majki, kao i od njihovog oralnog zdravlja i socijalnog statusa [14]. Dobijeni rezultati vezani za pojedine parametre su suprotni očekivanjima, a to se pre svega odnosi na povezanost stručne spreme majke i kvaliteta oralne higijene kod dece. Naime, veći je broj dece koji imaju niži plak indeks i bolju oralnu

higijenu, a čije su majke sa srednjom stručnom spremom. Na osnovu ovoga uočena je značajna razlika i u frekvenciji i redovnosti pranja zuba kod ove dece, te podaci pokazuju da čak 66,2% dece iz ove grupe pere zube redovno.

Niži plak indeks je ustanovljen kod one grupe dece koja su sa održavanjem oralne higijene započela pre 12. Meseca starosti (70,5%). Dobijeni rezultati pokazuju da 48,6 % majki asistira svojoj deci u pranju zuba, od čega je najveći broj majki koje imaju završenu srednju školu (53,5%). Od ukupnog broja dece kojoj majke pomažu u pranju zuba, dominantu grupu čine deca sa nižim vrednostima plak indeksa (69%), što svakako ide u prilog tvrdnji da je bolja oralna higijena ukoliko roditelji pomažu u pranju zuba zbog nedovoljno razvijenih manuelnih sposobnosti dece u tom periodu. Ovi rezultati se podudaraju sa rezultatima studije sprovedene u Litvaniji. Ti rezultati pokazuju da je oralno zdravlje dece blisko povezano sa pozitivnim navikama roditelja u održavanju svoje oralne higijene, kao i sa asistiranjem pri održavanju oralne higijene kod dece [15]. Od značaja je i činjenica da redovnost sprovođenja oralne higijene kod majki ima uticaja na redovnost sprovođenja oralne higijene kod dece [16].

Na osnovu rezultata se može zaključiti da stručna sprema majke nije pokazala značajan uticaj na kvalitet oralne higijene kod dece. Ovo ukazuje na problem nedovoljne obaveštenosti o značaju i metodama održavanja oralne higijene kod dece u prvim godina života. Pored stomatologa, u program prevencije i promocije oralnog zdravlja bi trebalo pored stomatologa uključiti pedijatre i pedijatrijske sestre [17,18], ako govorimo o postnatalnom periodu. Razlog tome je jasan, a to je da u prvim godinama života deca češće posećuju pedijatre nego

stomatologe. Smatra se da se prvi put deca javljaju stomatologu oko 2,5 godine starosti, iako su prvi pregledi za decu predviđeni u ranijem uzrastu [19]. U cilju prevazilaženja tog problema, trebalo bi obezbediti i prenatalne programe prevencije.

ZAKLJUČAK

Utvrđeno stanje zdravlja zuba i parodontijuma kod ispitivane dece ukazuje na neophodnost intenziviranja preventivno zdravstveno-vaspitnih i profilaktičkih mera sa ciljem poboljšanja i unapređenja oralnog zdravlja. Zdravlje zuba i parodontijuma je izuzetno važno kod dece, a sprovođenjem sistematskih školskih preventivnih programa, programa zdravstvenog vaspitanja, promenom načina ishrane i kvaliteta života, kontinuiranom primenom fluorida i poboljšanjem higijene usta i zuba su mere kojima se ovaj cilj postiže.

LITERATURA

1. Vulović MD, Beloica D, Gajić M, Stevanović R, Ivanović MD, Carević MR, et al. Preventive dentistry. Belgrade: Draslar partner; 2005.
2. Janjanin M. Planned health education in the prevention of caries. *Stom Glas S* 2000; 47(Suppl 1): 25-7. (Serbian).
3. Igić M, Apostolović M, Kostadinović L, Šurdilović D, Tričković-Janjić O. Parental level of information about the effects of proper nutrition, oral hygiene and fluoride prophylaxis on dental health of seven-year olds. *Acta Stom Naissi* 2005; 21(50): 447-56. <http://www.doiserbia.nb.rs/img/doi/0042-8450/2014/0042-84501400034D.pdf>
4. Chung MH, Kaste LM, Koerber A. Dental and medical students' knowledge and opinions of infant oral health. *J Dent Educ* 2006; 70(5): 511-7. <http://www.jdentaled.org/content/70/5/511.full.pdf+html>
5. Igić M, Apostolović M, Kostadinović L, Tričković-Janjić O, Šurdilović D. The importance of health education in prevention of oral health in children. *Med Pregl* 2008; LXI (112): 65-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18798477>
6. Kalsbeek H, Verrips G.H. Consumption of sweet snacks and caries experience of primary school children. *Community Dent. Health* 1994; 28: 477-483. <https://www.karger.com/Article/Pdf/262023>
7. Watson MR, Horowitz AM, Garcia I, Canto MT. Caries conditions among 2-5-year-old immigrant Latino children related to parents' oral health knowledge, opinions and practices. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1999;27:8-15 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0528.1999.tb01986.x/abstract;jsessionid=176700359718F305DC91649657087880.f01t02>
8. Adair PM, Pine CM, Burnside G, Nicoll AD, Gillett A, Anwar S, et al. Familial and cultural perceptions and beliefs of oral hygiene and dietary practices among ethnically and socio-economically diverse groups. *Community Dent Health.* 2004;21:102-111. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072479>
9. Jose B, King NM. Early childhood caries lesions in preschool children in Kerala, India. *Pediatr Dent.* 2003;25:594-600. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14733478>
10. Chan SC, Tsai JS, King NM. Feeding and oral hygiene habits of preschool children in Hong Kong and their caregivers' dental knowledge and attitudes. *Int J Paediatr Dent.* 2002;12:322-331. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-263X.2002.00389.x/abstract>

11. Habibian M, Beighton D, Stevenson R, Lawson M, Roberts G. Relationships between dietary behaviours, oral hygiene and mutans streptococci in dental plaque of a group of infants in southern England. *Arch Oral Biol.* 2002;47:491-498.
[http://www.aobjournal.com/article/S0003-9969\(02\)00017-1/abstract](http://www.aobjournal.com/article/S0003-9969(02)00017-1/abstract)
12. Peres MA, de Oliveira Latorre Mdo R, Sheiham A, Peres KG, Barros FC, Hernandez PG, Maas AM, Romano AR, Victora CG. Social and biological early life influences on severity of dental caries in children aged 6 years. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2005; 33:53-63. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0528.2004.00197.x/full>
13. Ismail AI. Determinants of health in children and the problem of early childhood caries. *Pediatr Dent* 2003; 25: 328-33.
<http://www.aapd.org/assets/1/25/ismail4-03.pdf>
14. Varenne B, Fournet F, Cadot E, Msellati P, Ouedraogo H.Z., Meyer P.E., Cornu J.F., Salm G. And Petersen P.E. (2011) Family Environment and Dental Health Disparities among Urban Children in Burkina Faso, *Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique.* 59, 385-392
https://www.researchgate.net/publication/51722803_Family_environment_and_dental_health_disparities_among_urban_children_in_Burkina_Faso
15. Vanegas, G., Milasauskė, Z., Grabauskas, V. and Mickevičienė, A. (2009) Associations between Parental Skills and Their Attitudes toward Importance to Develop Good Oral Hygiene Skills in Their Children. *Medicina (Kaunas)*, 45,718-723.
https://www.researchgate.net/publication/38015566_Associations_between_parental_skills_and_their_attitudes_toward_importance_to_develop_good_oral_hygiene_skills_in_their_children
16. Goldfeld, S.R., Wright, M. and Oberklaid, F. (2003) Parents, Infants and Health Care: Utilization of Health Services in the First 12 Months of Life. *Journal of Paediatric Child Health*, 39, 249-253
<http://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-10-182>
17. Gussy, M.G., Waters, E.G., Walsh, O. and Kilpatrick, N.M. (2006) Early Childhood Caries: Current Evidence for Aetiology and Prevention. *Journal of Paediatric Child Health*, 42, 37-43.
https://www.researchgate.net/publication/7290526_Early_Childhood_Caries_current_evidence_for_aetiology_and_prevention
18. Goldfeld, S.R., Wright, M. and Oberklaid, F. (2003) Parents, Infants and Health Care: Utilization of Health Services in the First 12 Months of Life. *Journal of Paediatric Child Health*, 39, 249-253.
<http://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-10-182>
19. Hoelt, K.S., Barker, J.C. and Masterson, E.E. (2011) Maternal Beliefs and Motivations for First Dental Visits by Low-Income Mexican-American Children in California. *Pediatric Dentistry*, 33, 392-398.
<http://www.ingentaconnect.com/contentone/aapd/pd/2011/00000033/00000005/art00003?crawler=true>

ENGLISH

ANALYSIS OF THE IMPACT OF THE LEVEL OF EDUCATION AND ORAL HEALTH HABITS OF MOTHERS ON ORAL HEALTH AND THE LEVEL OF ORAL HYGIENE OF CHILDREN

Stevanović Marko¹, Cvetković Andrijana¹, Ivanović Mirjana², Martinović Brankica¹, Mlosavljević Zoraida¹, Stošović-Kalezić Ivana¹, Milić Svetlana³

¹ Department of Dentistry, Faculty of Medicine, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

² Department of Pediatric and Preventive Dentistry, Faculty of Dentistry, University of Belgrade, Serbia

³ Community Health Center Zubin Potok

SUMMARY

Children in early childhood acquire habits regarding oral health which in later life are very difficult to change. These habits children learn from their parents or guardian, usually a mother. The aim of this study was to investigate the effect of the level of education and habits regarding oral health habits of mothers in the oral health of children and their level of oral hygiene. The study included a total of 146 pairs of children (aged 5 years) and their mothers. All respondents were from the territory of Kosovska Mitrovica. The education level of mothers and their habits related to oral health, as well as the habits of children related to oral health were determined using a questionnaire. Oral hygiene in children is determined by clinical examination using a plaque index after Silness-LOE. From the total number of mothers 52.7% had secondary education, and 47.3% had university graduates. Test results showed that the level of education of mothers had a crucial importance to the quality of oral hygiene in children. From the total number of surveyed children, 53.4% of children had a PI ≤ 1 , and 46.6% of children PI > 1 . The results indicate that children of mothers who brush their teeth two or three times a day also brush their teeth twice or more a day (62%), as well as visits to the dentist mothers in the past 12 months has an impact on more regular visits of children at the dentist. Mother's assistance during teeth washing is very important by the data that 69% of children who brush their teeth with mother's assistance has a plaque index ≤ 1 . Toothpaste with fluoride is used by 76% of children. Although children of mothers who have better habits related to oral health also have better habits and better oral hygiene, the situation is far from ideal, attention should be directed towards educating parents, and thereby indirectly the children.

Keywords: habits regarding oral health, level of education, mother, children, plaque index

RETROSPEKTIVNA ANALIZA UČESTALOSTI NEKROZE PULPE NAKON NEKOMPLIKOVANIH FRAKTURA KRUNICA ZUBA U DECE

AUTORI

Stošović-Kalezić Ivana¹, Cvetković Andrijana¹, Ivanović Mirjana², Martinović Brankica¹, Stevanović Marko¹, Milić Svetlana³

¹ Klinika za stomatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini-Kosovska Mitrovica, Srbija

² Stomatološki fakultet Beograd, Srbija

³ Dom zdravlja, Zubin Potok

KORESPONDENT

IVANA STOŠOVIĆ-KALEZIĆ

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica

✉ stosovic.kalezic@gmail.com

SAŽETAK

Frakture krunica najčešći su tip trauma stalnih zuba i mogući put za bakterijsku invaziju pulpe što dovodi do nastanka inflamacije i posledično, komplikacija različite vrste i težine među kojima je nekroza pulpe najčešća. Cilj studije: analiza učestalosti nekroze pulpe koja prati nekomplikovane frakture krunica (sa i bez pridruženih luksacija) stalnih zuba u dece. Izvršena je retrospektivna analiza kartona traume pacijenata. Uzorak su činili slučajevi sa nekomplikovanim frakturama krunica stalnih zuba lečenih na klinici za dečju i preventivnu stomatologiju. Beležena je vrsta povrede, vreme proteklo od traume do prvog tretmana, stanje vitaliteta na prvom i kontrolnim pregledima i stadijum razvoja korena. Statistička analiza izvedena je standardnim metodama deskriptivne statistike, primenom Chi-kvadrat testa i linearne regresije. Studijom je obuhvaćeno 104 zuba sa nekomplikovanim frakturama krunica od kojih je 34 imalo pridružene luksacije. Prisustvo luksacije kod traumatski frakturiranih zuba značajno povećava izgleda za nastanak nekroze ($\chi^2 = 38.2837$, $p < 0,001$). Završen rast korena pozitivno je povezan sa učestalošću nekroze pulpe frakturiranih zuba sa luksacijama ($\chi^2 = 16,067$; $p < 0,001$; $c = 0,572$). Zakasnelo lečenje doprinosi učestalijoj pojavi nekroze ($\chi^2 = 14,303$; $p < 0,001$; $c = 0,415$) u grupi samo frakturiranih zuba. Odsustvo vitaliteta prilikom prvog pregleda nosi veći rizik za razvoj nekroze ($\chi^2 = 12,29$, $p < 0,001$; $f = 0,6838$). Prisustvo luksacije i završen rast korena važni su faktori rizika za nastanak nekroze pulpe zuba sa nekomplikovanim frakturama.

Ključne reči: trauma zuba, fraktura krunice, nekroza pulpe, luksacija zuba.

UVOD

Posle zubnog karijesa, traumatske povrede zuba su drugi po važnosti problem u stomatologiji [1] i drugi najčešći razlog gubitka zuba kod dece i adolescenata [2]. Povrede prednjih zuba mogu uzrokovati fonetske, funkcionalne, estetske probleme i poremećaj okluzije. S obzirom da se najveći broj dešava u najranijem uzrastu povrede mogu imati uticaja na psihološki razvoj deteta [3] i dugoročan uticaj na kvalitet života povredjene osobe. Traumatske povrede zuba uglavnom pogađaju frontalne zube gornje vilice [3]. Najčešće je povređen jedan zub, ali su u određenim slučajevima moguće i povrede više zuba istovremeno [4]. Dečaci su podložniji povredama zuba obe denticije [5].

Posledice trauma variraju u zavisnosti od tipa traume, dentalnog doba u vreme nastanka povrede i načina lečenja.

Frakture krunica najčešći su tip povreda stalnih zuba [6]. U literaturi, frakture gleđi i gleđi i dentina bez ekspaniranja pulpe označavaju se kao nekomplikovane. Frakture gleđi, nekomplikovane frakture gleđi i dentina i luksacije najčešće su povrede stalnih zuba [7].

Traumatske povrede čvrstih zubnih tkiva kao što su frakture gleđi retko su praćene komplikacijama [8]. Za razliku od njih frakture gleđi i dentina su opsežnije povrede sa većim rizikom za nastanak komplikacija. Zbog tubularne strukture dentina predstavljaju mogući put za bakterijsku invaziju pulpe što dovodi do nastanka inflamacije i posledično, komplikacija različite vrste i težine među kojima je nekroza pulpe najčešća [9]. Ona je ujedno i osnov svih daljih komplikacija uključujući i zaustavljanje apeksogeneze zuba sa nezavršenim rastom korena.

Ravn [10] u svom istraživanju navodi retku pojavu nekroze kod ove vrste traume, dok Robertson [11] iznosi da postoji značajan rizik za razvoj nekroze kod traumatski frakturiranih zuba.

Traumatske frakture često mogu biti praćene istovremenim povredama periodontalnog tkiva. Na ovaj način dolazi do oštećenja neurovaskularnog snopa što smanjuje reparatorne mogućnosti pulpe i povećava izgleda za nastanak komplikacija, uključujući i nekrozu [12].

CILJ RADA

Cilj studije je analiza slučajeva nekomplikovanih fraktura nastalih kao rezultat dentoalveolarne traume i istraživanje učestalosti nekroze pulpe koja prati ovu vrstu povreda sa i bez pridruženih luksacija u odnosu na stepen razvoja korena, vrstu odgovora na testove senzibiliteta u vreme povrede i vreme proteklo od povrede do prvog tretmana kod pacijenata lečenih na klinici za preventivnu i dečju stomatologiju.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno u okviru Junior projekta Epidemiologija i etiologija povreda zuba i okolnih tkiva orofacijalne regije dece i mladih osoba severnog dela Kosova i Metohije, za koji je protokol istraživanja odobren od strane Etičkog komiteta za medicinska istraživanja Univerziteta u Prištini. Istraživanje je vršeno na odseku za stomatologiju Medicinskog fakulteta, klinici za Dečju i preventivnu stomatologiju od septembra 2013. do septembra 2015. god.

Istraživački uzorak su činila deca uzrasta 8 do 15 god. Klinički podaci dobijeni su analizom kartona traume pacijenta u koje su u vreme povrede registrovani sledeći parametri: ime, pol, uzrast, broj povređenih zuba, vrsta povrede, stanje potpornog tkiva, stadijum razvoja korena, vreme proteklo od povrede do prvog tretmana, rezultati radiografskog i kliničkog ispitivanja. Analizirani su slučajevi nekomplikovanih traumatskih fraktura krunica stalnih zuba, sa i bez pridruženih luksacija čiji je prvi tretman sproveden na klinici za dečju i preventivnu stomatologiju stomatološkog odeljenja Medicinskog fakulteta Priština. U studiji je korišćena Andersenova klasifikacija traumatskih povreda zuba [13]. Samo slučajevi sa kompletnim traumatskim kartonima, uključeni su u studiju. Frakturirani zubi kod kojih je evaluacioni period bio kraći od godinu dana nisu razmatrani. Istraživanjem nisu obuhvaćeni slučajevi multiplih fraktura, zubi sa ponovljenim traumama i težim destrukcijama krunice izazvanim karijesom ili restauracijama.

KLINIČKO I RADIOGRAFSKO ISPITIVANJE

Kliničko ispitivanje sastojalo se od ispitivanja osetljivosti na perkusiju, ispitivanja pokretljivosti, testiranja osetljivosti povređenog zuba na elektro nadražaj prilikom prvog i tokom svih kontrolnih pregleda i analize radiograma. Elektro testiranje izvedeno je aplikacijom vitaliona na incizalnu ivicu povređenog zuba [14]. Analizom retroalveolarnog radiograma, načinjenog u vreme prvog pregleda, osim verifikacije povrede, utvrđen je i stepen razvoja korena po metodi Wang-a i sar. [2].

Konačna dijagnoza stanja pulpe kategorisana je kao vitalna pulpa, nekroza i obliteracija kanala pulpe. (tabela 1).

Dijagnoza nekroze pulpe zasnivala se na prisustvu najmanje dva od tri klinička simptoma (diskoloracija krunice, odsusvo reakcije na elektro nadražaje, osetljivost na perkusiju) uključujući apikalnu radioluscenciju i/ili inflamatornu resorpciju. Pojava spontanog bola i otoka tumačena je kao posledica nekroze.

Tabela 1. Dijagnostički kriterijumi za ocenu stanja pulpe [11]

Dijagnoza	Klinički kriterijumi	Radiografski kriterijumi
Vitalna pulpa	Krunica normalne boje Normalni rezultati elektro testova	Bez patoloških promena
Nekroza pulpe	Diskoloracija krunice Negativni rezultati elektro testova	Apikalna radioluscencija Inflamatorna resorpcija
Obliteracija kanala pulpe	Osetljivost na perkusiju Žuta prebojenost krunice	Suženje kanala pulpe

TERAPIJA

U zavisnosti od tipa povrede primenjivana je različita terapija. Kod fraktura gleđi zaobljene su oštre ivice, frakture gleđi i dentina bez pridruženih luksativnih povreda zbrinute su kompozitnim nadogradnjama u prvj poseti. Frakturne površine zuba sa pridruženim luksacijama zaštićene su kalcijum hidroksidom i glas jonomer cementom a sami zubi stabilizovani su splintom. Nakon uklanjanja splinta zubi su definitivno restaurirani.

KONTROLNI PREGLEDI

Observacioni period za svaki povređeni zub bio je prva godina nakon povređivanja. Kontrolni pregledi rađeni su nakon 7 dana, 1 meseca, 3 meseca, 6 meseci i 12 meseci. Retrospektivno su analizirani kontrolni radiogrami, rezultati testiranja na električne nadražaje (vitalitet) i informacije o endodonskom tretmanu sprovedenom zbog nekroze.

STATISTIKA

Statistička analiza izvedena je standardnim metodom deskriptivne statistike, primenom Chi-kvadrat testa i linearne regresije. Podaci su obrađeni i analizirani upotrebom programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), verzije 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

REZULTATI

Analizom traumatskih kartona pacijenata koji su imali frakture stalnih zuba utvrđeno je da 84 ispunjava uslove predviđene studijom. Od ukupnog broja ispitanika 54 su bili dečaci, a 30 devojčice.

Uzrast ispitanika kretao se u rasponu 8-15 godina (prosečno 10,41 god. SD=1,977).

Sa jednim povređenim zubom bilo je 65 (77,40 %) pacijenata, kod njih 18 (21,43 %) povređeno je dva, a kod 1 (1,17 %) frakturirana su 3 zuba. Ukupno je frakturirano 104 zuba.

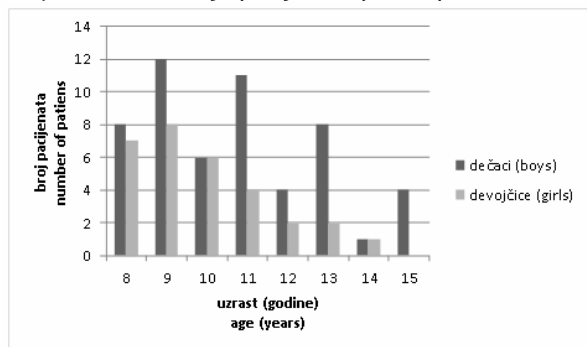
Najčešće povređivan zub bio je gornji levi centralni sekutić.

Tabela 2: Distribucija frakturiranih zuba prema ispitivanim faktorima

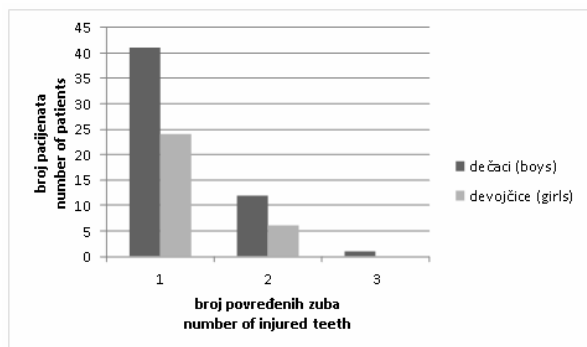
	Rast korena		Vitalitet		Vreme		Ukupno
	Završen	Nezavršen	pozitivan	Negativan	Optimalno	Neoptimalno	
FV	30	31	70	0	41	20	61
FN	6	3	0	0	0	9	9
FLV	2	7	6	3	9	0	9
FLN	23	2	1	24	24	1	25
Ukupno	61	43	77	27	74	30	104

FV-frakturirani zubi koji su ostali vitalni do kraja perioda praćenja, FN-Frakturirani zubi kod kojih je došlo do razvoja nekroze u toku perioda praćenja, FLV-frakturirani zubi sa luksacijama koji su ostali vitalni do kraja perioda praćenja, FLN- frakturirani zubi sa luksacijama kod kojih je došlo do razvoja nekroze u toku perioda praćenja.

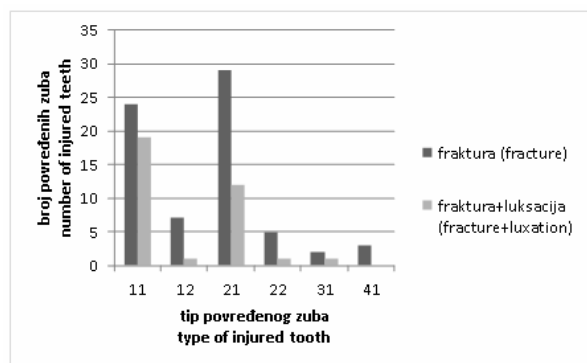
Grafik 1: Distribucija pacijenata prema polu i uzrastu



Grafik 2: Distribucija pacijenata prema broju povređenih zuba



Grafik 3: Učestalost povređivanja pojedinih zuba



Veći broj pacijenata n=74 (76,96%) javilo se u prva 24h od nastanka povrede što je omogućilo primenu terapije u optimalnom vremenskom periodu. 43 zuba (44,72%) bilo je sa nezavršenim rastom korena. Prilikom

prvog pregleda 27 zuba (28,08%) nije davalo odgovor na elektro testiranje. Na kraju evaluacionog perioda utvrđena je nekroza pulpe 34 zuba. U cilju detaljnije analize svi zubi su podeljeni u dve grupe. Prvu grupu činili su zubi bez pridruženih luksacija (n=70). U drugu grupu svrstani su frakturirani zubi sa pridruženim luksacijama (n=34).

PRVA GRUPA

U grupi frakturiranih zuba bez pridruženih luksacija, nakon godinu dana, nekroza pulpe razvila se kod 9 zuba (12,9 %) dok je 61 zub (87,15%) ostao vitalan pri čemu je utvrđena statistički značajno manja učestalost pojave nekroze u odnosu na broj zuba bez komplikacija ($\chi^2=38,62$; $p<0,001$). Analizom uticaja završenog rasta korena na učestalost nekroze kod ove grupe nije pronađena statistička značajnost ($\chi^2=0,946$; $p=0,331$). Prilikom prvog pregleda svi zubi imali su pozitivan odgovor na elektro test vitaliteta. Zubi lečeni nakon optimalnog vremena imali su značajno veće šanse za nastanak nekroze pulpe ($\chi^2=14,303$; $p<0,001$; $c=0,415$).

DRUGA GRUPA

Kod 34 zuba osim fraktura bile su prisutne i luksacije. Po isteku jednogodišnjeg perioda praćenja nekroza je bila prisutna kod 25(73,5%) zuba. U poređnom analizom učestalosti nekroze kod ove grupe u odnosu na grupu zuba kod koje je fraktura bila jedina povreda zaključili smo da prisustvo luksacije kod traumatski frakturiranih zuba značajno povećava izgleda za nastanak nekroze ($\chi^2 = 38.2837$, $p<0,001$). Utvrđena je statistički značajna povezanost nekroze i završenog rasta korena ($\chi^2=16,067$; $p<0,001$; $c=0,572$). Zubi sa negativnim odgovorom na elektro testiranje vitaliteta prilikom prvog pregleda u većem su riziku za razvoj nekroze ($\chi^2=12,29$, $p<0,001$; $f=0,6838$). Većina povređenih zuba (n=33) zbrinuta je u optimalnom vremenskom periodu. Vremenski period u kome su zubi nakon ove vrste povrede lečeni nije uticao na učestalost komplikacija ($\chi^2= 8,63$; $p< 0,01$).

Tabela 3: Linearna regresiona analiza faktora koji utiču na učestalost nekroze pulpe nakon nekomplikovanih kruničnih fraktura

	Coef.	T	P
Fraktura	.179	2.489	.215
Luksacija	.532	2.234	.028
Završen rast korena	.253	3.759	.000
Vreme	-.311	-4.011	.524
Negativni vitalitet	.121	.503	.616

Linearnom regresionom analizom ispitivanih faktora zaključili smo da prisustvo simultane luksacije i završen rast korena u trenutku nastanka traumatske frakture značajano utiču na pojavu nekroze.

DISKUSIJA

Prema rezultatima naše studije dečaci su 1,8 puta podložniji povredama u odnosu na devojčice što je u skladu sa rezultatima 1,4:1 do 3:1 koje navodi skorašnja literatura [6, 15, 16]. Dečaci su energičniji i više uključeni u sportske aktivnosti što je verujemo razlog za značajnu razliku u učestalosti povređivanja među polovima. Veliki procenat povređenih maksilarnih centralnih inciziva takođe odgovara nalazima drugih istraživača. Ovi zubi mogu biti u protruzionom položaju i često neadekvatno pokriveni gornjom usnom što bi omogućilo amortizaciju udara [17, 18]. Osim toga, za razliku od mandibule koja je pokretna, maksila je rigidna što dodatno doprinosi predispoziciji za nastanak povreda [17, 18].

Izolovane frakture krunica su manje teške povrede u odnosu na frakture krunica sa pridruženim luksacijama uzimajući u obzir kliničku prezentaciju, moguće komplikacije i posledice. Međutim, bakterijska penetracija u traumom eksponirane dentinske tubule, naročito kod dubokih fraktura ne zbrinutih u prva 24h od povrede, uzrokuje negativne posledice. Adekvatna i pravovremena zaštita frakturne površine doprinosi pozitivnom ishodu. Odlaganje terapije ima negativne posledice [19] što potvrđuju i rezultati našeg istraživanja.

U odnosu na rezultate drugih studija koje se bave ovim pitanjem [24, 25, 26] procenat nekroze pulpe kod frakturiranih zuba u našim nalazima je relativno visok (12,9%) što je slično zapažanjima Wanga [2]. Razlike u vremenskom intervalu proteklom od povrede do prvog tretmana u različitim istraživanjima mogu objasniti razlike u zaključcima. Ovakav rezultat može imati objašnjenje i u činjenici da uprkos naporima da se postavni ispravna dijagnoza prilikom prvog pregleda blage luksativne povrede kao što su potresi i sublüksacije mogu ostati ne detektovane, naročito kod pacijenata kod kojih je vreme proteklo od povređivanja do javljanja na pregled dugo. Dalje, manja učestalost nekroze u navodima drugih istraživača može biti posledica kraćeg vremena praćena ili previda u dijagnostici nekroze zbog ne dolaska na kontrolne preglede pacijenata koji nakon lečenja nisu imali subjektivne tegobe. Povrede zuba s razlogom se smatraju hitnim stanjima i potrebno je što pre započeti terapiju. Ovo je naročito važno kod povreda praćenih dislokacijom. Iako pulpa mladih stalnih zuba ima značajno veće reparatorne mogućnosti bilo za dentinogenezu ili revascularizaciju vreme je važan faktor. Duži vremenski period vodi nastanku ireverzibilnih inflamatornim promena pulpe i uzrokuje nekrozu. Procenat pacijenata koji su imali kraće vreme od povrede do prvog javljanja veći je u odnosu na navode drugih istraživača [22, 23]. Ipak, bolja informisanost pacijenata i bolja dostupnost stomatološkoj zaštiti mogla bi doprineti pravovremenom lečenju, a samim tim i smanjenju broja komplikacija.

Tip povrede (sa ili bez luksacije) značajno utiče na učestalost nekroze [2, 12]. Naša zapažanja su istovetna. Objasnjenje za značajno veću učestalost nekroze kod

zuba koji uz frakture imaju i povrede potpornog aparata može se naći u prirodi povreda. Udruženo delovanje bakterijske penetracije u pulpu i osujećenog mehanizma odbrane, nastalog kao posledice oštećenja neurovaskularnog snopa povećava šanse za nastanak komplikacija.

Istražujući uticaj završenog rasta korena na učestalost nekroze došli smo do saznanja da se nekroza češće javlja kod zuba kod kojih je koren u potpunosti formiran a koji su uz frakture istovremeno imali i luksacije, slično zapažanjima drugih istraživača [2, 27, 28].

Upotreba elektro testiranja vitaliteta pulpe prilikom prvog pregleda traumom povređenog zuba predmet je kontroverzi. Osim toga procena vitaliteta zuba elektro testiranjem nakon povrede kod dece je ograničenog značaja. Test zahteva kooperaciju pacijenta što je ponekad teško postići jer je pacijent uznemiren pa je veliki broj lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata. Rezultati testa zavise od subjektivnog doživljaja pacijenta, ali i od interpretacije odgovora od strane stomatologa. Testiranje vitaliteta pulpe elektro nadražajem meri senzornu nervnu provodljivost pulpe. Pozitivan odgovor na test indicira funkcionalnost nervnih vlakana, ali je važno istaći da to nije ekvivalent očuvanosti cirkulacije [29]. Istezanje i kompresija nervnih vlakana koja prati luksacije može privremeno uticati na njihovu provodljivost. Međutim, povreda nervnih vlakana nosi i mogućnost povrede krvnih sudova jer se nalaze u neposrednoj blizini. Tako, nedostatak odgovora na elektro test može značiti i trajnu štetu po zdravlje pulpe. Prema rezultatima našeg istraživanja ne postojanje odgovora na elektro testiranje vitaliteta nije značajano povezano sa učestalošću pojave nekroze pulpe i u tome postoji razlika sa nalazima drugih istraživača [9, 30]. Ipak, mišljenja smo da je uzorak na osnovu koga smo doneli zaključak mali da bi ovakve rezultate prihvatili kao konačne.

ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata našeg istraživanja možemo zaključiti da intenzitet traume ne komplikovanih fraktura krunica (bez ili sa pridruženim luksacijama) značajno utiče na učestalost pojave nekroze pulpe u prvoj godini nakon traume. Razvijenost korena još jedan je od ključnih faktora u nastanku nekroze pulpe frakturiranog zuba sa pridruženim luksacijama. Potrebno je na većem uzorku istražiti uticaj negativnog odgovora na testove vitaliteta prilikom prvog pregleda traumiranog zuba kako bi se sagledala stvarna veza između ove varijable i nekroze pulpe.

LITERATURA

1. Abanto J, Tsakos G, Paiva SM, Carvalho TS, Raggio DP, Bönecker M. Impact of dental caries and trauma on quality of life among 5- to 6-year-old children: Perceptions of parents and children. *Community Dent Oral Epidemiol* 2014.
2. Wang Ch, Qin M, Guan Y. Analysis of pulp prognosis in 603 permanent teeth with uncomplicated crown fracture with or without luxation. *Dent. Traumatol* 2014;30:333-7
3. Flores MT, Andersson L, Andreasen JO, Bakland LK, Malmgren B, Barnett F, et al. International Association of Dental Traumatology. Guidelines for the management of traumatic dental injuries I. Fractures and luxations of permanent teeth. *Dent Traumatol* 2007;23:66-71.
4. Diaz JA, Bustos L, Brandt AC, Fernández BE. Dental injuries among children and adolescents aged 1-15 years attending to public hospital Temuco, Chile. *Dent Traumatol* 2010;26:254-61.
5. Glendor U. Epidemiology of traumatic dental injuries-a 12 year review of the literature. *Dent Traumatol* 2008;24:603-11.
6. Faus-Damia M, Alegre-Domingo T, Faus-Matoses I, Faus-Matoses V, Faus-Llacer VJ. Traumatic dental injuries among schoolchildren Valencia, Spain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16:E292-5.
7. Aren G, Sepet E, Pinar Erdem A, Tolgay CG, Kuru S, Ertekin C, et al. Predominant causes and types of orofacial injury in children seen in the emergency department. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2013;19:246-50.
8. Gungor HC. Management of crown-related fractures in children: an update review. *Dent Traumatol*. 2013; doi: 10.1111/edt.12079.
9. Lauridsen E, Hermann NV, Gerds TA, Ahrensburg SS, Kreiborg S, Andreasen JO. Combination injuries 1. The risk of pulp necrosis in permanent teeth with concussion injuries and concomitant crown fractures. *Dent Traumatol* 2012;28:364-70.
10. Ravn JJ. Follow-up study of permanent incisors with enamel fractures as a result of an acute trauma. *Scand J Dent Res* 1981;89:213-7.
11. Robertson A, Andreasen FM, Andreasen JO, Noren JG. Long-term prognosis of crown-fractured permanent incisors. The effect of stage of root development and associated luxation injury. *Int J Paediatr Dent* 2000;103:191-9.
12. Viduskalne I, Care R. Analysis of the crown fractures and factors affecting pulp survival due to dental trauma. *Stomatologija. Baltic Dent Maxillofac J* 2010;12:109-15.
13. Andreasen JO, Andreasen FM, ed. Classification, etiology and epidemiology. In: Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth, 4th ed. Copenhagen: Blackwell Munksgaard; 2011. p. 218-19.
14. Andreasen FM, Andreasen JO. Diagnosis of luxation injuries: the importance of standardized clinical, radiographic and photographic techniques in clinical investigations. *Endod Dent Traumatol* 1985;1:160-9.
15. Kovacs M, Pacurar M, Petcu B, Bukhari C. Prevalence of traumatic dental injuries in children who attended two dental clinics in Targu Mures between 2003 and 2011. *Oral Health Dent Manag* 2012;11:116-24.
16. Aren G, Sepet E, Pinar Erdem A, Tolgay CG, Kuru S, Ertekin C, et al. Predominant causes and types of orofacial injury in children seen in the emergency department. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2013;19:246-50.
17. Baccetti T, Antonini A. Dentofacial characteristics associated with trauma to maxillary incisors in the mixed dentition. *J Clin Pediatr Dent* 1998;22:281-4.
18. Hunter ML, Hunter B, Kingdon A, Addy M, Dummer PM, Shaw WC. Traumatic injury to maxillary incisor teeth in a group of South Wales school children. *Endod Dent Traumatol* 1990;6:260-4.
19. Batstone MD, Waters C, Porter SAT, Monsour FNT. Treatment delays in paediatric dento-alveolar trauma at a tertiary referral hospital. *Aust Dent J* 2004;49:28-32
20. Olsburgh S, Jacoby T, Krejci I. Crown fractures in the permanent dentition: pulpal and restorative considerations. *Dent Traumatol* 2002;18:103-15.
21. Bergenholtz G. Pathogenic mechanisms in pulpal disease. *J Endod* 1990;16:98-101.
22. Folaranmi N, Akaji E, Onyejaka N. Pattern of presentation of oral health conditions by children at University of Nigeria Teaching Hospital, Enugu: A retrospective study. *Niger J Clin Pract* 2014;17:47-50.
23. Jorge KO, Moysés SJ, Ferreira e Ferreira E, Ramos-Jorge ML, de Araújo Zarzar PM. Prevalence and factors associated to dental trauma in infants 1-3 years of age. *Dent Traumatol* 2009;25:185-9.
24. Robertson A. A retrospective evaluation of patients with uncomplicated crown fractures and luxation injuries. *Endod Dent Traumatol* 1998;14:245-56.
25. Cavalleri G, Zerman N. Traumatic crown fractures in permanent incisors with immature roots: a follow-up study. *Endod Dent Traumatol* 1995;11:294-6.
26. Ravn JJ. Follow-up study of permanent incisors with enamel-dentin fractures after acute trauma. *Scand J Dent Res* 1981;89:355-65.
27. Lauridsen E, Hermann NV, Gerds TA, Ahrensburg SS, Kreiborg S, Andreasen JO. Combination injuries 2. The risk of pulp necrosis in permanent teeth with subluxation injuries and concomitant crown fractures. *Dent Traumatol* 2012;28:371-8.

28. Lauridsen E, Hermann NV, Gerds TA, Ahrensburg SS, Kreiborg S, Andreasen JO. Combination injuries 3. The risk of pulp necrosis in permanent teeth with extrusion or lateral luxation and concomitant crown fractures without pulp exposure. *Dent Traumatol* 2012;28:379-85.
29. Jafarzadeh H, Abbott PV. Review of pulp sensibility tests. Part 2: electric pulp tests and test cavities. *Int Endod J* 2010;43:945-58.
30. Zadik D, Chosack A, Eidelman E. The prognosis of traumatized permanent anterior teeth with fracture of the enamel and dentin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1979;47:173-5.

ENGLISH

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF PULP NECROSIS FREQUENCY AFTER UNCOMPLICATED CROWN-FRACTURES IN CHILDREN

Stošović-Kalezić Ivana¹, Cvetković Andrijana¹, Ivanović Mirjana², Martinović Brankica¹, Stevanović Marko¹, Milić Svetlana³

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

² School of dentistry, University of Belgrade, Belgrade

³ Health Centre, Zubin Potok

SUMMARY

Crown fractures are the most common injury of the permanent teeth, and a possible pathway for bacteria to enter pulp space and to become a cause of inflammation and necrosis, as a most frequent consequences. The aim of the present study was to analyze the frequency of pulp necrosis after uncomplicated crown fractures of permanent teeth in children. Retrospective analysis of patients trauma records was performed. The sample consisted of patient who had been referred to the department of dentistry for a crown fracture to permanent teeth. We recorded type of injury, time elapsed between dental injury and treatment, state of vitality during the first visit and subsequent check-ups, and the stage of root development. Standard descriptive statistic methods, Chi-square test and linear regression were used for statistical analysis. The study involved 104 crown fractured teeth. 34 of them suffered luxation injuries at the same time. Simultaneous periodontal injuries increases chances for necrosis development ($\chi^2 = 38.2837$, $p < 0.001$). Completed root development has a positive influence on pulp necrosis development in fractured teeth with simultaneous luxational injuries ($\chi^2 = 16.067$; $p < 0.001$; $c = 0.572$). If time elapsed between dental injury and treatment was longer necrosis was more frequent ($\chi^2 = 14.303$; $p < 0.001$; $c = 0.415$) in fractured teeth. No response to pulp vitality test increases the risk of necrosis ($\chi^2 = 12.29$, $p < 0.001$; $f = 0.6838$). Conclusion: simultaneous luxation injury and completed root development are the key risk factors in pulp necrosis occurrence in teeth with uncomplicated fractures.

Key words: dental trauma, crown fracture, pulp necrosis, luxation,

METODE ZA PROCENU TELESNE KOMPOZICIJE

AUTORI

Karaba Jakovljević Dea

Zavod za fiziologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

KORISPONDENT

DEA KARABA JAKOVLJEVIĆ

Zavod za fiziologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Srbija

✉ dea.karaba-jakovljevic@mf.uns.ac.rs

SAŽETAK

Procena telesne kompozicije zauzima važno mesto u proceni zdravstvenih rizika u brojnim medicinskim granama, kao i u oblasti fiziologije sporta kao važna komponenta fiziološkog profila sportiste. Postoje brojni pristupi proceni telesne kompozicije, koji na relativno jednostavan i brz način mogu dati podatke o udelu pojedinih komponenti telesnog sastava. Najjednostavnija, i za širu populaciju najdostupnija metoda je antropometrijska, dok se kao metodom rastuće pouzdanosti označava metoda bioelektrične impedance. Hidrodenzitometrija, iako pouzdana, nije metod izbora u većim studijama zbog nekomformnosti samog postupka i zahtevnijih uslova po pitanju opreme. DXA metoda zbog svoje velike pouzdanosti ima potencijal primene kao zlatnog standarda za procenu komponenata telesnog sastava, a uključuje relativno malu dozu zračenja. CT i NMR su najsofisticiranije metode kojima se egzaktno može proceniti masna masa različitih regiona tela, visceralna masna masa kao i mišićna masa tela. Međutim zbog male dostupnosti i visoke cene nemaju primenu u široj populaciji, ali su veoma važne u raličitim kliničkih studijama. Možda najbolji pristup procene telesne kompozicije je kombinacijom više jednostavnih i dostupnih metoda čime se može povećati pouzdanost dobijenih podataka i adekvatnije proceniti zdravstveni rizici vezani za specifični telesni sastav.

Ključne reči: telesna kompozicija, sportisti, antropometrija, indeks telesne mase.

UVOD

Telesna struktura čoveka kao jedinstvo konstitutivnih elemenata ljudskog tela ima veliki značaj u različitim medicinskim disciplinama, kada se prate faktori rizika za nastanak i razvoj bolesti, ali i za razumevanje procesa rasta i razvoja ljudskog organizma [1]. Posebno mesto zauzima analiza telesne kompozicije u sportskim naukama jer je ona jedan od elemenata koji čine fiziološki profil sportiste, i ima značajnu ulogu u postizanju vrhunskih rezultata. Istorijski gledano, interes za telesnu kompoziciju narastao je sa potrebom da se proceni masna masa tela. U tom kontekstu, najviše pažnje u ovoj oblasti usmereno je na kvantitativnu procenu masne i mišićne mase tela.

Martin i Drinkwater [2] su 1991 godine predložili tri pristupa proceni telesne kompozicije. Metodom prvog nivoa mere se direktno komponente telesne strukture, a baziran je na podacima dobijenim disekcijom kadavera gde se ukupna masna masa tela određuje ekstrakcijom svih lipida iz tela. Prvi podaci o telesnom sastavu dobijenom na ovaj način potiču iz rada nemačkih anatoma koji su objavili prve podatke o direktnoj analizi telesne kompozicije [3]. Do osamdesetih godina prošlog veka izvedeno je samo nekoliko studija sa relativno malim brojem kompletnih disekcija kadavera [4,5].

Sve druge metode procene telesne kompozicije su zapravo indirektno metode, i mogu biti indirektno metode drugog ili trećeg nivoa (dvostruko indirektno). Procene strukture na drugom ili trećem nivou bazirane su na pretpostavkama i izvedenim jednačinama. Drugi nivo po-

drazumeva merenje nekog drugog parametra direktno nakon čega se vrši procena veličine masne mase na osnovu uspostavljene kvantitativne povezanosti posmatranih parametara. U radu Behnke-a i sar. [6] na ronionicima, po prvi put se povezuje telesna gustina i telesna kompozicija, u cilju procene masne mase tela. Polazi se od pretpostavke da se ljudsko telo grubo može podeliti na masnu (FM) i bezmasnu masu (FFM), i da je gustina svakog od ovih odeljaka poznata i ista za sve individue. Bazirana na ovom principu, hidrodenzitometrija ili metoda podvodnog vaganja dugo je smatrana zlatnim standardom za procenu validnosti ostalih metoda. Međutim, danas druge tehnike procene telesne kompozicije, kao što su određivanje ukupnog telesnog kalijuma (TBK), ukupne telesne vode (TBW), DXA i magnetna rezonanca zauzimaju vodeće mesto u proceni telesnog sastava. Takođe postoje i multikomponentni hemijski metodi koji uključuju više od jedne metode procene i korisni su za aplikaciju u primenjenim istraživanjima [7].

METODE ZA PROCENU TELESNE KOMPOZICIJE

ANTROPOMETRIJSKA MERENJA

Antropometrijska merenja predstavljaju skup relativno jednostavnih procedura za procenu pojedinih komponenti telesne strukture, gde se merenjem dimenzija ljudskog tela (telesne visina, telesna masa, debljina kožnih nabora, telesni obimi i dijometri) i korišćenjem adekvatnih jednačina, na relativno jednostavan način dobijaju podaci o telesnoj gustini, veličini masne i bez-

masne mase tela. Utvrđeno je da čitav niz antropometrijskih parametara korelira sa metaboličkim i drugim faktorima rizika za razvoj pre svega masovih nezaznih bolesti [8]. U okviru fiziologije sporta i sportske medicine morfološka antropometrija omogućava objektivno praćenje opšteg telesnog razvoja, kontrolu stanja uhranjenosti i evaluaciju funkcionalnih sposobnosti sportista uključenih u aerobne i anaerobne sportove [9,10]. Ovim relativno jednostavnim metodama moguće je pratiti i adaptacione promene koje nastaju u organizmu, kod osoba uključenih u organizovanu, doziranu fizičku aktivnost tipa treninga [11,12]. Najjednostavnija procedura u okviru antropometrijskih merenja je određivanje telesne mase i telesne visine. Merenje telesne mase koje se vrši medicinskom decimalnom vagom sa pokretnim tegovima nije samo po sebi dovoljno za procenu telesne kompozicije i definiciju stepena uhranjenosti. Pitanje idealne telesne mase je kompleksno i u mnogome zavisi od niza konstitucionalnih obeležja, od kojih su neka konstantna, poput rasne i etničke pripadnosti, dok su druga promenljiva, kao uzrast i nivo fizičke aktivnost. Zato ukupnu masu tela treba posmatrati imajući u vidu i druge parametre. Iz podataka o telesnoj masi i telesnoj visini može se izvesti novi pokazatelj koji govori o stanju uhranjenosti i zdravstvenim rizicima, indeks telesne mase (BMI).

Svetska zdravstvena organizacija [13] preporučuje izračunavanje indeksa telesne mase (body mass index, BMI), kao dobar osnov za procenu gojaznosti. Međutim njegova vrednost nije egzaktno merilo masne mase, ali je od izuzetnog je značaja u proceni stepena uhranjenosti u opštoj populaciji. Indeks telesne mase korelira sa veličinom masne mase tela, i sa faktorima rizika komplikacija gojaznosti [14]. Formula za izračunavanje indeksa telesne mase (BMI) predstavlja količnik telesne mase (TM) u kvadrata telesne visine (TV) izražene u metrima:

$$BMI = TM \text{ (kg)} / (TV \text{ (m)})^2$$

Normalno uhranjene osobe imaju vrednosti između 18.5-24.9 kg/m². Međutim, limitacije primene BMI odnose se na osobe kod kojih se može naći povećan procenat masne mase u okviru normalne telesne mase i fizioloških vrednosti BMI, kod kojih ova gojaznost u normalnoj telesnoj masi može proći nezapaženo, ako nosi izvesne zdravstvene rizike. Isto tako osobe sa razvijenim muskuloskeletnim sistemom (sportisti) imaju često veće vrednosti BMI ali na račun mišićne a ne masne mase, pa posmatrajući samo BMI mogu biti pogrešno kategorisani kao prekomerno uhranjeni ili gojazni. Zbog toga je uvek poželjno uz izračunavanje indeksa telesne mase, izmeriti i masnu masu tela.

Debljina nabora potkožnog masnog tkiva se smatra korisnim parametrom u proceni ukupne veličine masne mase tela kao i regionalne distribucije masnog tkiva, odnosno u definisanju androidnog i ginooidnog tipa gojaznosti. Prema Hayes-u i saradnicima, [15] debljina potkožnog masnog tkiva korelira sa vrednostima dobijenim nuklearnom magnetnom rezonancom (NMR). Analiza ukupne masne mase tela zasniva se na činjenici da je najveći deo masne mase u sastavu potkožnog masnog tkiva, uz biološke varijacije uslovljene polom, starošću i stepenom uhranjenosti. Merenjem debljine kožnih nabora u određenim regionima tela, a na osnovu specifičnih jednačina, izračunava se telesni denzitet a potom i masna masa tela. Postoji velik broj formula i nomograma

za procenu masne mase ovom metodom, specifičnih za uzrast, rasnu pripadnost ili novi fizičke aktivnosti. Debljina nabora potkožnog masnog tkiva meri se kaliperima, konstruisanim po principu mikrometra, koji mere rastojanje između dve tačke (Harpenden, Lange, John-Bull, Holtain, Lafayette). Merenje se vrši iznad referentnih tačaka u različitim delovima tela [16].

ANALIZA METODOM BIOELEKTRIČNE IMPEDANCE (BIA)

Analiza telesne kompozicije metodom bioelektrične (BIA) impedance je brz, neinvazivan i relativno jeftin način procene telesne strukture, kako u terenskim tako i kliničkim uslovima. Procena telesne strukture metodom bioelektrične impedance smatra se bezbednom iz više razloga: primenjena struja je veoma slabog intenziteta, ispod praga percepcije, bezbedna je, komforna, brza i neinvazivna. Ovom metodom procenjuje se struktura sastava tela emitovanjem niske doze struje (800 μamp) kroz ljudski organizam. Noviji uređaji bazirani na ovom principu imaju velik značaj u kliničkim istraživanjima jer pružaju tačnost merenja uporedivu sa zlatnim standardima za procenu telesnog sastava. Glavne prednosti BIA metode su što ne zahteva skupu opremu, komforna je za ispitanika, i može se koristiti i kod vrlo gojaznih osoba.

Pored masne mase, na ovaj način se meri i ukupna telesna voda (total body water, TBW) kao i bezmasna masa tela (fat free mass, FFM). Princip se zasniva na određivanju otpora tkiva pri prolasku slabe naizmenične električne struje kroz telo, pri čemu veći otpor protoku pružaju tkiva sa manjim sadržajem vode. Da bi se dobila tačna vrednost bioelektrične impedance potrebno je odrediti otpore različitih delova tela poznavajući njihovu dužine i poprečni presek. Izmerena vrednost bioelektrične impedance najbolje korelira sa vrednošću ukupne telesne vode, te su na toj osnovi kreirane formule za izračunavanje ukupne telesne vode. Bezmasna masa tela (FFM) procenjuje se, potom, na osnovu prethodno izračunate vrednosti ukupne telesne vode, a koristeći konstantnu vrednost procentualnog sadržaja vode u bezmasnoj masi tela. Masna masa dobija se na kraju kao razlika ukupne telesne mase i bezmasne mase tela [12].

Ova metoda ne preporučuje se osobama sa pacer-maker-om, zbog mogućnosti izazivanja nepravilnosti u njegovom radu. Dnevna kolebanja sadržaja telesne vode uslovljenih unosom hrane, vode i fizičkom aktivnošću [18] mogu imati uticaja na preciznost i tačnost metode. Pouzdanost dobijenih vrednosti zavisi i od drugih faktora-položaja tela, trajanja merenja, hidriranosti, faze menstrualnog ciklusa kod žena i dr. Metoda ima svoju primenu u različitim populacijama zdravih i bolesnih ljudi, kada se može koristiti i za procenu malnutricije kod kritično obolelih [19,20].

METODA PODVODNOG MERENJA (HIDRODENZITOMETRIJA)

Denzitometrija je pristup proceni telesnog sastava zasnovan na teoretskom principu da se procenat telesnih masti i procenat bezmasne mase tela mogu izračunati iz poznatih specifičnih gustina ova dva kompartmana i izmerene gustine celog tela [3]. Ovo podrazumeva primenu tzv. dvokompartmanskog hemijskog denzitometrijskog modela po kojem je telesni sastav uprošćeno predstavljen masnom komponentom koja ima malu gustinu i bezmasnom komponentom tela koja ima veću gustinu. Behnke i saradnici su još 1942. razvili metodu podvodnog

vaganja koja je u sebi sadržala korekciju za gustinu rezidualnog vazduha u disajnim putevima [6]. On je razvio i kvantitativni dvokompartmanski model za primenu na ljudima gde je telo sastavljeno od masne mase sa jedne strane i bezmasne mase sa druge.

Da bi se odredila ukupna gustina tela pomoću podvodne metode, izvedena je sledeća formula [21,22,23]:

$$Db = \frac{Wa}{\frac{(Wa - Ww)}{Dw} - (RV + 100 ml)}$$

gde su Db - gustina tela, Wa - težina tela na suvom, Ww - težina pod vodom, Dw - gustina vode, RV - rezidualni volumen a 100ml predstavlja procenjeni volumen vazduha u gastrointestinalnom traktu [23]. Siri je došao do formule pomoću koje je moguće izračunati relativnu vrednost masnog tkiva (%BF) iz ukupne gustine tela (Db) [24]:

$$\%BF = \left(\frac{4,95}{Db} - 4,5 \right) \times 100$$

Brožek i saradnici su ponudili sličnu formulu koja uzima neznatno drugačije vrednosti gustine FM i FFM i iz koje se dobijaju vrednosti %BF zanemarljivo različite od Sirijeve[22]:

$$\%BF = \left(\frac{4,57}{Db} - 4,142 \right) \times 100$$

Hidrodenzimetrija se zasniva na Arhimedovom zakonu. Osnovni fizički princip je da na telo koje je uronjeno u neku tečnost deluje sila potiska zbog koje će telo izgubiti onu težinu koja je jednaka težini istisnute tečnosti. Gustina koštanog i mišićnog tkiva (1.200 do 3.000 g/cm³) je veća od gustine vode, dok gustina masnog tkiva ima prilično konstantnu vrednost (0.900 g/cm³) i manja je od gustine vode budući da je masno tkivo sastavljeno dominantno od triglicerida koji imaju konstantnu gustinu [25]. Postoje male količine drugih vrsta lipida, pre svega u nervnom sistemu i membrani svih ćelija čija je gustina veća od one kod triglicerida ali zbog male količine, ova vrsta lipida ima vrlo malo uticaja na prosečnu gustinu telesnih masti. Stoga je gustina telesnih masti relativno konstantna i iznosi 0.900 g/ml. Druga pretpostavka na kojoj je ova metoda zasnovana je da je gustina bezmasne mase tela 1.100 g/ml što je generalno prihvaćeno iz Behnkeovog rada [6]. Na vrednosti masne mase mogu uticati različiti faktori: kod vrhunskih sportista kod kojih je gustina FFM nešto veća od podrazumevane, mogu se dobiti različite vrednosti u odnosu na ostalu populaciju. Rasna pripadnost takođe ima uticaja na izračunavanje %BF kako je utvrđeno u radu Schutte-a i saradnika [26]. Nasuprot tome, starije osobe, pogotovo ženskog pola, imaju manju gustinu FFM pa će njihov izračunati procenat masnog tkiva biti precenjen [27]. Ovo se takođe odnosi na sportistkinje sa malim udelom masne mase i hroničnom amenorejom i posledičnim gubitkom koštane mase.

Podvodna metoda određivanja procenta telesnih masti se smatra referentnom metodom za procenu telesnog sastava jer ima veliku pouzdanost i validnost

[28]. Godinama je smatrana zlatnom metodom zbog moguće male greške u proceni Db (0,0015 g/ml ili oko 0,7 %BF). Velika mana ove metode, koja može dovesti do ne tako malih grešaka u procenjivanju %BF, je što je ona zasnovana na pretpostavljenim vrednostima gustine FFM koje pokazuju varijacije u odnosu na etničku pripadnost, pol, starost ili gojaznost. Denzimetrija je takođe neprikladna za primenu kod pacijenata kod kojih može da dođe do promena u mršavoj (lean) masi tela. Česte posledice bolesti, preterano zadržavanje tečnosti i gubitak minerala, mogu da smanje gustinu FFM i time dovedu do povišenih vrednosti %BF [29]. Takođe, neophodna je puna saradnja sa ispitanikom kao i višestruki pokušaji da bi se tačno odredila težina tela pod vodom.

PLETIZMOGRAFIJA ISTISKIVANJEM VAZDUHA (BOD POD)

Iako u principu odličan pristup proceni telesne kompozicije, hidrodenzimetrija je u praksi limitirana metoda jer zahteva posedovanje bazena sa vodom. Alternativno, zapreminu tela je moguće izmeriti koristeći metodu pletizmografije istiskivanjem vazduha (eng. air-displacement plethysmography). Poredeći ovu metodu sa hidrodenzimetrijskom, BOD POD omogućuje mnogo brže određivanje telesne kompozicije koje je pri tom i mnogo manje zahtevno od strane pacijenta, automatizovano je, neinvazivno i praktično može da se primeni na bilo koju populaciju (deca, gojazni, stariji, osobe sa posebnim potrebama). Princip je sličan podvodnoj metodi, zasnovan na merenju telesne mase preciznom vagom i zapremini tela tokom sedenja u komori. Iz proste jednačine gustina tela=masa/zapremina, dobije se podatak o ukupnoj gustini tela i, koristeći podrazumevane vrednosti gustine dva kompartmana, relativni odnos masne mase tela i bezmasne mase. Oprema se sastoji od prednje komore za testiranje koja je dovoljno prostrana da u nju može da sedne odrasla osoba i zadnje (referentne) komore od koje je odvojena posebnom membranom (dijafragmom). Na osnovu obrnuto srazmernog odnosa pritiska i zapremine (Bojl-Mariotov zakon) a uvek konstantne zapremine referentne komore, moguće je izračunati zapreminu vazduha u prednjoj komori. Zapremina tela se dobija oduzimanjem zapremine vazduha prazne komore i kada je u komori ispitanik.

Nekoliko studija je ispitivalo validnost ove metode koristeći do tada suverene metode procene telesne kompozicije i pokazalo oprečne rezultate [30]. Pouzdanost metode je velika [31] i pokazano je da ona detektuje promene u masnoj masi i u bezmasnoj masi [32]. Pletizmografska metoda je podložna istim greškama kao i hidrodenzimetrijska ako se koristi Sirijeve ili neka druga jednačina za preračunavanje procenta telesnih masti iz procenjene gustine tela. Kao alternativa podvodnoj metodi, pletizmografija istiskivanjem vazduha ne zahteva potapanje subjekta pa je samim tim komfornija.

Danas zlatni standard za neinvazivno određivanje telesne kompozicije odojčadi (do šest meseci starosti i telesne mase od 1 - 8 kg) predstavlja PEA POD, sistem takođe zasnovan na pletizmografiji istiskivanjem vazduha proizveden od strane iste firme kao i BOD POD. Velika pouzdanost i tačnost ove metode u određivanju %BF kod odojčadi je značajna u praćenju promena u njihovom telesnom sastavu tokom rasta i razvoja, a koristi se kako u istraživačke, tako i u kliničke svrhe [33].

Zbog nepostojanosti u vezi sa pretpostavljenom gustinom FFM i mogućih velikih grešaka u vezi toga, nije

pouzdana oslanjati se samo na denzitometriju. Budući da trenutno ne postoji adekvatna metoda koja bi mogla da je zameni, mnogi istraživači se slažu da bi DXA uz neka buduća poboljšanja mogla da ispuni tu ulogu u skorijoj budućnosti [34]. Iako postoji mogućnost da se dobiju više vrednosti %BF pomoću pletizmografske metode u odnosu na DXA-u i četvorokompartmanski model, metod na kojem se zasniva BOD POD se smatra validnom metodom kod odraslih zdravih individua [35].

DVOSTUKO-ENERGETSKA APSORPCIOMETRIJA X ZRAKA (DXA)

Poznato je da se DXA klinički primenjuje kao zlatni standard za postavljanje dijagnoze osteopenije i osteoporoze kao i za praćenje efekata terapije ovih oboljenja. DXA aparati takođe omogućavaju procenu telesnog sastava, u čitavom telu ili u pojedinim delovima tela, mereći tri glavne komponente: sadržaj minerala u kostima, bezmasnu masu tela i masnu masu tela [36].

Svaki sistem koristi izvor koji generiše jonizujuće X zrake kroz telo ispitanika, detektor i pristup kompjuterskom sistemu za analizu slika snimljenih područja [37,38]. Beleženje različitog skretanja i slabljenja primljenog signala se koristi za određivanje telesnog sastava. Metoda je bazirana na energiji zavisno od slabljenja apsorpcije u različitim tkivima [36].

Tokom ispitivanja osoba leži leđima na krevetu i snima se pravolinijski, pri čemu je izvor X zraka je smešten ispod kreveta za skeniranje. Snimanje obično traje od 5 do 20 minuta zavisno od tipa snimanja i odabranog softvera, a doza zračenja pacijenta je veoma mala [38]. Hologic aparati imaju pulsni sistem koji brzo naizmenično menja voltažu X zraka generatora, proizvodeći dva snopa visoke i niske energije. Oslabljeni X zraci koji prolaze kroz telo pacijenta bivaju redom izmereni detektorom koji je smešten na skenirajućem stalku iznad pacijenta [36]. Ova tehnika je prihvaćena kao neinvazivna metoda za procenu telesnog sastava u svim starosnim dobima [37]. Vrlo je laka za izvođenje i pogodna za starije i bolesne osobe, a zbog male doze zračenja primenjuje se i kod dece [39]. Snimanje i merenje kratko traje, metoda je pouzdana i bezbedna, a potrebna je minimalna kooperacija ispitanika. Ispitivanje može biti vršeno na pacijentima koji nisu u mogućnosti da podnesu druge tehnike merenja telesnog sastava kao što je podvodno merenje-hidrodensitometrija ili MR. Prednost metode je i što DXA ne zavisi od drugih dodatnih merenja (telesna visina, telesna masa i dr.) [39]. Preciznost svih DXA merenja je velika ali varira u odnosu na region koji se ispituje. Bolja je za mlade zdrave osobe ali je manje validna za gojazne osobe i osobe sa osteoporozom [37]. Nedostaci DXA metode obuhvataju i ograničenje telesne mase ispitanika zbog granice izdržljivosti kreveta za snimanje ili nosača za snimanje i polje snimanja čitavog tela ne može se prilagoditi za osobe sa velikom telesnom masom [40]. Merenja uz pomoć DXA aparata mogu biti teška za izvođenje na veoma maloj deci koja ne mogu mirno ležati na stolu i kod osoba koje imaju bolove u leđima pa im ne odgovara položaj ležanja na leđima pri snimanju [39].

ULTRAZVUČNA METODA

Upotreba ultrazvučne metode uglavnom se vezuje za njenu primenu u okviru različitih dijagnostičkih postu-

paka [41]. Međutim, poslednjih decenija sve je značajnija i primena za određivanje telesnog sastava, odnosno merenje debljine masnog i mišićnog tkiva kod ljudi.

Mnoga od istraživanja koja su sprovedena za analizu telesnog sastava su usredsređena na podelu masnog tkiva na subkutano masno tkivo i intraabdominalno odnosno visceralno masno tkivo. Kardiom metabolički rizici povezani više sa visceralnim masnim tkivom pa je odnos između visceralnog i subkutanog masnog tkiva važan pokazatelj ovih rizika [42]. Ultrasonografijom je moguće precizno izmeriti i debljinu mišićnog i koštanog tkiva podjednako efikasno kao i debljinu subkutanog i intraabdominalnog masnog tkiva [43]. Određivanje potkožnog i visceralnog masnog tkiva ultrazvukom se zasniva na emisiji ultrazvučnih talasa koji prodiru kroz kožu i strukture ispod nje. Na graničnim površinama između tkiva različitih karakteristika, kao što su masno i mišićno tkivo dolazi do odbijanja ultrazvučnih talasa. Supkutano masno tkivo se može meriti na trbuhu kao i na mestima gde se meri uz pomoć kalipera [43].

Procedura ultrasonografske dijagnostike je neinvazivna i jednostavna, sprovodi se brzo i bezbedno. Mala veličina aparata i mogućnost lakog prenošenja ultrasonografiji daju prednost u odnosu na druge veće i nepokretne metode kao što su DXA, CT, MRI. Nema jonizujućeg zračenja kod ultrasonografije koje postoji kod DXA i CT pa se smatra metodom minimalnog zdravstvenog rizika [44]. Ultrazvučna metoda je skuplja od antropometrijske ili jednostavnijih BIA uređaja, međutim nudi nekoliko prednosti u odnosu na ove metode [42]. Nije ograničena debljinom subkutanog masnog tkiva, konzistencijom vezivnog tkiva ili statusom hidracije. Kada se primenjuje pravilno skoro da ne postoji pritisak tkiva koji je sastavni deo metode merenja kaliperom [44]. Uprkos mnogim prednostima ultrasonografije nad drugim metodama, postoje i neki nedostaci. Iako je snimanje jednostavna procedura, interpretacija je mnogo složenija i subjektivna [45]. Neki artefakti su nerazdvojan deo ultrasonografske metode [44], a interpretacija ultrazvučnih nalaza iziskuje stručnost i iskustvo [42,45].

MAGNETNA REZONANCA

Ova metoda omogućava preciznu vizualizaciju preseka bilo kog dela tela. Volumen masnog tkiva izmeren ovim metodama predstavlja vrlo precizan indikator rizika metaboličkih komplikacija gojaznosti, kardiovaskularnih i drugih bolesti [46]. Magnetna rezonanca predstavlja najpreciznijiju, ali i najmanje dostupnu metodu za procenu telesnog sastava, regionalnih skeletnih mišića, subkutanog i visceralnog, belog i mrkog masnog tkiva [47]. Prethodne studije su zasnovane na činjenici da se mrko masno tkivo razlikuje od belog po frakciji zasićenih i nezasićenih masnih kiselina, kao i sadržaju vode [48]. Smatra se da se volumen ukupnog subkutanog masnog tkiva može se proceniti jednim poprečnim presekom na nivou L5-S1 ili 5 cm ispod [47,49]. Razlikujemo nekoliko vrsta magnetne resonance, koje se koriste u zavisnosti od ciljeva istraživanja i dostupnosti same metode. Danas se magnetna rezonanca jačine 1,5 do 3 Tesla koristi u većini kliničkih istraživanja, dok se skeneri jačine 7 Tesla sve više koriste u specijalizovanim centrima, gde se sprovode imidžing i spektroskopske eksperimentalne studije. Selektivna magnetna rezonanca u kombinaciji sa magnetnom rezonancom celog tela može da razdvaja i kvantifikuje volumene grupa adipocita pronađenih u skeletnom

mišićnom kompartmanu, kao i količinu triglicerida u i izvan skeletnih mišićnih vlakana [49]. Kvantitativna magnetna rezonanca je dragocen metod za kvantifikovanje malih promena u masnoj masi [50].

Za razliku od kompjuterizovane tomografije, koja koristi jonizujuće zračenje, što ograničava njenu primenu, magnetna rezonanca uz korišćenje adekvatnog softvera daje precizne slike o segmentarnoj strukturi (masti, mišići, kosti) ispitivanog dela tela. Magnetna re-

zonanca je metoda velike preciznosti, ali spada u red manje dostupnih i skupih metoda za procenu telesne kompozicije u široj populaciji, zbog manje dostupnosti i cene. Njena upotreba je stoga ograničena na specifične kliničke studije kojima se procenjuje telesna struktura određene populacije [47].

LITERATURA

1. Bjorntorp P. Portal adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Atherosclerosis* 1990; 10:493-496.
2. Martin, AD, Drinkwater DT. Variability in the measures of body fat. *Sports Medicine* 1991; 11: 277-88.
3. Keys A, Brozek J. Body fat in adult man. *Physiol Rev.* 1953 Jul;33(3):245-325.
4. Forbes RM, Cooper AR, Michell HH. The composition of the adult human body as determined by chemical analysis. *J Biol Chem* 1956: 203:359-66.
5. Clarys JP, Martin AD, Drinkwater DT. Gross issue weights in the human body by cadaver dissection. *Hum Biol* 1984; 56:459-73.
6. Behnke AR, Feen B, Welham WC. Specific gravity of healthy man. *J Am Med Assoc* 1942; 118: 495-8.
7. Heymsfield SB, Ebbeling CB, Zheng J, Pietrobelli A. Multicomponent molecular-level body composition reference methods: evolving concepts and future directions. *Obes Rev* 2015 Apr; 16(4):282-294.
8. Srdic B, Stokic E, Tomic-Naglic D, Karaba Jakovljevic D. Antropometrijske odlike metabolički zdravih žena sa prekomernom telesnom masom i gojaznošću. *Journal of the Anthropological Society of Serbia* 2011; 46: 41-47.
9. Karaba Jakovljevic D, Lukac D, Grujic N, Drapsin M, Klasnja A. Parametri anaerobnog fiziološkog profila vrhunskih sportista. *Srp Arh Celok Lek.* 2015 Jul-Aug;143(7-8):423-428.
10. Barak O, Popadić Gaćeša J, Drapšin M, Karaba Jakovljević D, Klačnja A. Promene antropometrijskih parametara natkolenice u toku programiranog treninga snage. *Praxis medica*, 2007; 35(1-2), 45-49.
11. Popadić Gaćeša J, Barak O, Drapšin M, Klačnja A, Srdić B, Karaba Jakovljević D. Komparativna analiza antropometrijskih i spirometrijskih parametara kod sportista. *Praxis medica* 2008; 35(3-4), 57-61.
12. Popadic Gacesa J, Barak O, Karaba Jakovljevic J, Klasnja A. Body mass index and body fat content in elite athletes. *EQOL* 2011;3(2):43-48
13. World Health Organization (WHO). Obesity-preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultation on obesity. Geneva: 1997; 7-17.
14. Heyward HV, Stolarczyk ML. Applied Body Composition Assessment. *Human Kinetics* 1996: 4-19.
15. Hayes PA, Sowood PJ, Belyavin A. Subcutaneous fat thickness measured by magnetic resonance imaging, ultrasound and calipers. *Med Sci Sport Exerc* 1988; 20(3):303-9.
16. Harrison GG, Buskirk ER, Lindsay Carter JE et al. Skinfold thickness and measurement technique (1988). In: TG Lohman, AF Roche (Eds). *Anthropometric standardization reference manual* (pp55-70). Champaign, IL:Human Kinetics.
17. Khaled MA, McCutcheon MJ, Reddy S, Pearman PL, Hunter GR. Electrical impedance in assessing human body composition: The BIA method. *Am J Clin Nutr.* 1988;47:789-92
18. Deurenberg, P Weststrate JA, Hautvast JG, Van der Kooy I. Is the bioelectrical impedance method valid? *American Journal of Clinical Nutrition*, 1991;59:179.
19. Lee Y, Kwon O, Shin C, Mi Lee S. Use of Bioelectrical Impedance Analysis for the Assessment of Nutritional Status in Critically Ill Patients. *Clin Nutr Res.* 2015 Jan; 4(1): 32-40.
20. Kutac P, Kopecky M. Comparison of body fat using various bioelectrical impedance analyzers in university students. *Acta Gymnica* 2015, 45(4):177-186.
21. Behnke AR, Wilmore JH. Evaluation and regulation of body build and composition. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall; 1974.
22. Brozek J, Grande F, Anderson T, Keys A. Densitometric analysis of body composition: revision of some quantitative assumptions. *Ann NY Acad Sci.* 1963;110:113-40.
23. Buskirk ER. Underwater weighing and body density: a review of procedures. In: Brozek J, Henschel A, eds. *Techniques for measuring body composition*. Washington, DC: National Academy of Sciences; 1961. p. 90-105.
24. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. In: Brozek J, Henschel A, eds. *Techniques for measuring body composition*. Washington, DC: National Academy of Sciences, National Research Council, 1961:223-44.
25. Pollock ML, Wilmore JH. Exercise in health and disease: Evaluation and prescription for prevention and rehabilitation. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1990.
26. Schutte JE, Townsend EJ, Hugg J, Shoup RF, Malina RM, Blomqvist CG. Density of lean body mass is greater in blacks than in whites. *J Appl Physiol.* 1984;56:1647-9.

27. Eston R, Hawes M, Martin A, Reilly T. Human body composition. In: Eston R, Reilly T, eds. Kinanthropometry and exercise physiology laboratory manual. London and New York: Routledge; 2009. p. 3-47.
28. Probst M, Goris M, Vandereycken W, Van Coppenolle H. Body composition of anorexia nervosa patients assessed by underwater weighing and skinfold-thickness measurements before and after weight gain. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:190-7.
29. Wells JCK, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Arch Dis Child.* 2006;91:612-7.
30. Demerath EW, Guo SS, Chumlea WC, Towne B, Roche AF, Siervogel RM. Comparison of percent body fat estimates using air displacement plethysmography and hydrodensitometry in adults and children. *Int J Obesity.* 2002;26:389-97.
31. Noreen EE, Lemon PW. Reliability of air displacement plethysmography in a large heterogeneous sample. *Med Sci Sport Exer.* 2006;38:1505-9.
32. Secchiutti A, Fagour C, Perlemoine C, Gin H, Durrieu J, Rigalleau V. Air displacement plethysmography can detect moderate changes in body composition. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61:25-9.
33. Ellis KJ, Yao M, Shypailo RJ, Urlando A, Wong WW, Heird WC. Body-composition assessment in infancy: air-displacement plethysmography compared with a reference 4-compartment model. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:90-95.
34. Kohrt WM. Preliminary evidence that DXA provides an accurate assessment of body composition. *J Appl Phys.* 1998;84:372-7.
35. Bosy-Westphal A, Mast M, Eichhorn C, Becker C, Kutzner D, Heller M, Müller MJ. Validation of air-displacement plethysmography for estimation of body fat mass in healthy elderly subjects. *Eur J Nutr.* 2003;42(4):207-16.
36. Mazess RB, Burden HS, Bisek JP, Hanson J. Dual-energy x-ray absorptiometry for total-body end regional bone-mineral and soft tissue composition. *Am J Clin Nutr* 1990;51(6):1106-12.
37. Laskey MA. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Nutrition.* 1996;12(1):45-51.
38. Tothill P, Avenell A, Love J, Reid DM. Comparisons between Hologic, Lunar and Norland dual-energy X-ray absorptiometers and other techniques used for whole-body soft tissue measurements. *Eur J Clin Nutr* 1994;48(11):781-94.
39. Larsson B, Svarsdudd K, Welin L, et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: A13 year follow-up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* 1984;288(6428):1401-4.
40. Williams JE, Wells JC, Wilson CM, et al. Evaluation of Lunar Prodigy dualenergy X-ray absorptiometry for assessing body composition in healthy persons and patients by comparison with the criterion 4-component model. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(5):1047-54.
41. Booth RD, Goddard BA, Paton A. Measurement of fat thickness in man: a comparison of ultrasound, Harpenden calipers and electrical conductivity. *Brit J Nutr.* 1966;20(04):719-25.
42. Taksali SE, Caprio S, Dziura J, Dufour S, Calí AM, Goodman TR, et al. High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent A determinant of an adverse metabolic phenotype. *Diabetes.* 2008;57(2):367-71.
43. Mayans D, Cartwright MS, Walker FO. Neuromuscular ultrasonography: quantifying muscle and nerve measurements. *Phys Med Rehabil Clin.* 2012;23(1):133-48.
44. Toomey C, McCreesh K, Leahy S, Jakeman P. Technical considerations for accurate measurement of subcutaneous adipose tissue thickness using B-mode ultrasound. *Ultrasound.* 2011;19(2):91-6.
45. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Todesco T, Bosello O, Bergamo-Andreis IA, et al. The contribution of sonography to the measurement of intra-abdominal fat. *J Clin Ultrasound.* 1990;18(7):563-7.
46. Schweitzer L, Geisler C, Pourhassan M, Braun W, Glüer CC, Bosy-Westphal A, Müller MJ. What is the best reference site for a single MRI slice to assess whole-body skeletal muscle and adipose tissue volumes in healthy adults? *Am J Clin Nutr.* 2015 Jul;102(1):58-65.
47. Demerath EW, Shen W, Lee M, Choh AC, Czerwinski SA, Siervogel RM, et al. Approximation of total visceral adipose tissue with a single magnetic resonance image. *Am J Clin Nutr* 2007;85(2):362-8.
48. Heymsfield SB, Hu HH, Shen W, Carmichael O. Emerging Technologies and their Applications in Lipid Compartment Measurement. *Trends Endocrinol Metab.* 2015 Dec;26(12):688-98.
49. Schaudinn A. et al. Predictive accuracy of single- and multi-slice MRI for the estimation of total visceral adipose tissue in overweight to severely obese patients. *NMR Biomed.* 2015; 28: 583-590.
50. Machann J. et al. Fraction of unsaturated fatty acids in visceral adipose tissue (VAT) is lower in subjects with high total VAT volume - a combined 1H MRS and volumetric MRI study in male subjects. *NMR Biomed.* 2013; 26: 232-236.

ENGLISH

ASSESSMENT METHODS OF BODY COMPOSITION

Karaba Jakovljević Dea

Department of physiology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Serbia

SUMMARY

Body composition assessment has an important role in many fields of medicine, in evaluation of health status of the individual, as well as in sports sciences as a part of physiological profile of athletes. There are several methods for body composition assessment, which provide indirect data on the body structure. For instance in anthropometry, simple techniques such as skinfold measurements provide simply, quick and nonexpensive assesment of body fat mass. Bioelectric impedance analysis (BIA) is described as a method with rising validity, especially for measurement in regional body composition. The value of BIA in routine clinical terms is still limited, while DXA has potential of becoming new golden standard for body composition assessment. More sophisticated methods such is MRI have advantage over other techniques for estimation of regional body composition, since it provides the only accurate and viable approach for the estimation of intra-abdominal adipose tissue. This method is limited to experimental studies on smaller group of individuals, since it is expensive and not available to routine assesment. Combination of more methods may be the best approach for obtaining accurate results and informations about health status of individual.

Key words: body composition, athletes, anthropometry, body mass index.

PROBLEMI KOJI PRATE TERAPIJU HRONIČNE HIPERURIKEMIJE U REPUBLICI SRBIJI

AUTORI

Milosavljević N. Miloš¹, Milosavljević N. Milica²

¹ Fakultet Medicinskih Nauka, Univerzitet u Kragujevcu

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini

SAŽETAK

Giht predstavlja direktnu posledicu hronične hiperurikemije, čija prevalenca prati sedentarni način života i neadekvatnu ishranu u kojoj dominira hrana bogata purinima i bezalkoholna i alkoholna pića sa zasladjivačima. S obzirom da je giht povezan sa drugim ozbiljnim komorbiditetima od presudnog je značaja da terapija ove bolesti bude adekvatna. Rezultati mnogobrojnih istraživanja ukazuju da je terapija gihta širom sveta insuficijentna kod većine pacijenata. Nesumnjivo je da takva ocena važi i za terapiju gihta u Republici Srbiji, a razlozi za takvu ocenu su brojni. Najvažniji razlog je vezan za izbor lekova, budući da su u Srbiji dostupni samo inhibitori ksantin-oksidge, koji smanjuju stvaranje mokraćne kiseline, dok lekovi koji povećavaju izlučivanje mokraćne kiseline- urikozurici, nisu registrovani. Pored urikozurika, u Srbiji nije registrovan ni kolhicin, lek koji ima veoma važnu ulogu u prevenciji ispoljavanja neželjenih dejstava antihiperurikemijskih lekova u prvih nekoliko nedelja terapije.

Cljučne reči: giht, alopurinol, febuksostat, lesinurad.

UVOD

Giht predstavlja najzastupljeniji oblik inflamatornog artritisa [1] i definiše se kao hronična bolest muskuloskeletnog sistema koja nastaje kao posledica taloženja kristala natrijum urata usled prekomernog povećanja koncentracije mokraćne kiseline u serumu [2]. Osnovni patofiziološki mehanizam nastajanja gihta vezuje se za postojanje hronične hiperurikemije u serumu [3]. U stanju hiperurikemije dolazi do taloženja kristala natrijum urata u zglobovima. Granulociti fagocitiraju kristale natrijum urata, a zatim oslobadaju lizozomne enzime i lipide, koji privlače druge granulocite, te na taj način nastaje inflamacija. Osim u zglobovima, kristali natrijum urata se mogu taložiti i u potkožnom tkivu i tamo izazvati inflamaciju, što se klinički vidi kao stvaranje čvorova tofa [4]. Hiperurikemija može biti primarna i sekundarna. Primarna hiperurikemija u preko 90% slučajeva nastaje kao posledica nedovoljne ekskrecije mokraćne kiseline, dok je hiperurikemija koja nastaje kao posledica prekomernog stvaranja mokraćne kiseline u organizmu izuzetno retka [5]. Hiperurikemija predstavlja neophodan ali ne i dovoljan faktor rizika za nastanak gihta [6] i njena prevalenca je u porastu, naročito medju starijom populacijom [7]. Permanentno povećanje prevalencije hiperurikemije prati evidentan porast prevalencije gojaznosti medju opštom populacijom, a naročito veliki faktor rizika predstavlja hrana bogata purinima te konzumiranje alkoholnih i gaziranih bezalkoholnih pića [8-10]. Pored gihta, postoje jasni dokazi da hiperurikemija predstavlja značajan faktor rizika za nastanak brojnih drugih oboljenja, u prvom redu kardiovaskularnih bolesti, renalnih oboljenja, dijabetes melitusa [1] i os-

teoporozе [11]. Hiperurikemija se dijagnostikuje kada je nivo serumskih urata veći od 7 mg/dl kod muškaraca, odnosno 6 mg/dl kod žena [12]. Ipak, kada govorimo o tretmanu pacijenata sa hroničnom hiperurikemijom, najnovije preporuke su takve da ciljna vrednost serumskih urata treba da bude ispod 6mg/dl (0,36 mmol/l), a za pacijente sa težim formama gihta kod kojih je došlo do formiranja tofa i ispod 5mg/dl (0,30 mmol/l) [13-15].

TERAPIJA GIHTA

Terapija hronične hiperurikemije i gihta predstavlja kombinaciju dijetetskog režima ishrane i farmakoterapije. Prvi korak u regulisanju hiperurikemije je promena životnih navika i pridržavanje dijetetskog režima. Jedan od najvažnijih koraka u terapiji hronične hiperurikemije je regulisanje telesne mase, naročito kod gojaznih pacijenata [16]. Važno je iz ishrane izbaciti namirnice bogate purinima, a to su u prvom redu crveno meso, iznutrice i morski plodovi [17-18]. Ishranu treba obogatiti obaveznim konzumiranjem voća i povrća. Strogo se zabranjuje konzumiranje sokova bogatih fruktozom, a konzumiranje alkoholnih pića treba svesti na minimum: četiri jedinice za muškarce odnosno tri jedinice za žene [17].

Ipak, adekvatan higijensko-dijetetski režim u najvećem broju slučajeva nije dovoljan za adekvatnu kontrolu koncentracije serumskih urata, pa je neophodno uvođenje farmakoterapije [19-20]. Farmakoterapija je indicovana kod pacijenata koji imaju jedan ili više tofusa, najmanje dva napada artritisa godišnje, hroničnu bubrežnu insuficijenciju i/ili urolitijazu [21]. Postoje dve grupe lekova koje različitim mehanizmima delovanja do-

KORESPONDENT

MILICA N MILOAVLJEVIĆ

Medicinski fakultet Priština,
Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ milica_milosavljevic@hotmail.com

vode do smanjenja koncentracije mokraćne kiseline u serumu. Prvu grupu čine lekovi koji deluju tako što inhibiraju sintezu mokraćne kiseline kroz kompetitivnu blokadu enzima ksantin-oksidade, koji vrši konverziju ksantina u mokraćnu kiselinu [4]. Najznačajniji predstavnici ove grupe lekova su alopurinol, koji je dugo godina bio zlatni standard u terapiji hronične hiperurikemije I gihta [22], I lek novijeg datuma- febeksostat [23]. Drugu grupu lekova čine tzv. urikozurici, lekovi koji deluju tako što povećavaju izlučivanje mokraćne kiseline u urinu blokadom transportnog sistema za organske jone, kojim se vrši reapsorpcija mokraćne kiseline [4]. Stariji predstavnici urikozuričnih lekova su probenecid I sulfinpirazon, a od lekova novijeg datuma izdvajaju se peglotikaza [24] I lesinurad [25].

FARMAKOTERAPIJA GIHTA U REPUBLICI SRBIJI

Osnovu terapije hronične hiperurikemije u Republici Srbiji predstavljaju inhibitori enzima ksantin-oksidade- alopurinol I febeksostat [21]. Alopurinol je registrovan pod zaštićenim nazivom ALOPURINOL I nalazi se na Listi lekova koji se propisuju I izdaju na obrascu lekarskog recepta (Lista A) [26], dok je febeksostat registrovan pod zaštićenim nazivom ADENURIC®, ali se ne nalazi na listi lekova koju pokriva Republički fond za zdravstveno osiguranje. Kada su u pitanju lekovi iz grupe urikozurika, treba napomenuti da u Republici Srbiji nije registrovan nijedan lek iz ove grupe, a Nacionalni vodič za dijagnostikovanje I terapiju gihta izdvaja losartan kao lek sa značajnim urikozuričnim efektom [21].

ALOPURINOL

Alopurinol je inhibitor ksantin-oksidade koji se koristi za smanjenje stvaranja urata I mokraćne kiseline u stanjima u kojima već postoje depoziti urata I mokraćne kiseline (giht, nefrolitijaza) ili postoji rizik od stvaranja ovih depozita (primena citostatske terapije). U Republici Srbiji je dostupan u obliku tableta od 100 mg, a uobičajeni režim doziranja podrazumeva primenu alopurinola u dnevnoj dozi od 300 mg [27]. Kod pacijenata sa težim formama gihta može se primeniti u većim dozama [28], a maksimalna dnevna doza alopurinola iznosi 900 mg [27]. Doziranje alopurinola treba da bude prilagodjeno intenzitetu bubrežne funkcije pacijenta. Dobro se apsorbuje iz digestivnog trakta, ne vezuje se za proteine plazme I metaboliše se do aktivnog metabolita oksipurinola [4]. Najznačajnija neželjena dejstva alopurinola su dermatitis koji može progredirati do Stiven-Džonsonovog sindroma [29], mučnina, povraćanje, a retko I oštećenje jetre I kostne srži [4]. Takođe, pošto primena alopurinola na početku može privremeno da poveća koncentraciju mokraćne kiseline u plazmi (zbog mobilizacije mokraćne kiseline iz tofa), mora se pacijentu davati dosta tečnosti (kako bi se povećalo mokrenje) I natrijum bikarbonata (kako bi se urin alkalizovao).

FEBEKSOSTAT

Febeksostat takođe svoj antihiperurikemijski efekat ostvaruje kroz blokadu enzima ksantin-oksidade I koristi se kod pacijenata sa hroničnom hiperurikemijom I gihtom, dok je njegova primena kontraindikovana kod pacijenata sa asimptomatskom hiperurikemijom [30].

Ima značajno povoljniji režim doziranja u odnosu na alopurinol, budući da se primenjuje jednom dnevno, u dozi od 40 ili 80 mg [31] u SAD-u, dok je u Evropi praksa da se primenjuje I u dozama od 120 mg dnevno [32]. Najčešća neželjena dejstva febeksostata su mučnina I dijareja [33-34], ali najozbiljnije neželjeno dejstvo febeksostata je svakako hepatotoksičnost, budući da su brojne postmarketinške analize bezbednosti febeksostata ukazale na činjenicu da je produžena primena febeksostata praćena povećanjem nivoa jetrenih transaminaza kod određenog broja pacijenata [35].

POREDJENJE ALOPURINOLA I FEBEKSOSTATA

Iako oba leka imaju identičan mehanizam delovanja, postoje značajne razlike kada je u pitanju njihova efikasnost. Kada se primenjuje kao monoterapija, alopurinol je poprilično neefikasan lek, budući da se ciljne vrednosti serumskih urata (≤ 6 mg/dl za pacijente bez tofa, odnosno ≤ 5 mg/dl za pacijente sa tofima) postiže kod svega 20-40% pacijenata, u zavisnosti od visine doze [36]. Pronalaskom febeksostata otpočela su brojna istraživanja koja su poredila efikasnost I bezbednost ova dva leka. Svi rezultati nedvosmisleno ukazuju na činjenicu da je febeksostat značajno efikasniji lek u poredjenju sa alopurinolom. Prema nekim istraživanjima, primena febeksostata dovodi do postizanja ciljne koncentracije serumskih urata kod 72% pacijenata, što je značajno više u odnosu na 42% efikasnost alopurinola [37]. Studija [38] je pokazala da postoji statistički značajna razlika u korist uobičajene doze febeksostata (40 mg) u odnosu na uobičajenu dozu alopurinola (300 mg) u procentu pacijenata kod kojih su postignute ciljne vrednosti serumskih urata, dok su autori u studiji [39] došli do zaključka da se još veća efikasnost može postići povećavanjem doze febeksostata na 80 mg dnevno. Febeksostat je od alopurinola značajno efikasniji I kod pacijenata koji pored gihta imaju I druge komorbiditete, kao što su dijabetes melitus [40] ili hronična bubrežna insuficijencija I posledična hemodijaliza [41]. Procenjuje se da je vreme koje je potrebno da bi se dostigle ciljne koncentracije serumskih urata takođe kraće nakon primene febeksostata u odnosu na alopurinol za period od mesec dana [38]. Iako postoje nedvosmisleni dokazi koji govore u prilog značajno efikasnijem antihiperurikemijskom efektu koji se postiže kada se alopurinol zameni febeksostatom, postoje I autori koji ukazuju na potrebu da bude pronadjen novi predstavnik inhibitora ksantin-oksidade [42], jer oba postojeća predstavnika imaju poprilično ozbiljna neželjena dejstva, u prvom redu hipersenzitivnost koja prati njihovu primenu kod nemalog broja pacijenata.

Važan aspekt komparacije između alopurinola I febeksostata je vezan za farmakoekonomske evaluacije. Nedvosmisleno je da je febeksostat skuplji lek u odnosu na alopurinol [43]. To naročito važi za pacijente koji žive na teritoriji Republike Srbije, budući da za razliku od alopurinola koji se nalazi na Listi A RFZO-a, febeksostat nije obuhvaćen fondom zdravstvenog osiguranja. Ipak, kompleksnije farmakoekonomske analize odnosa troškovi-efikasnost su pokazale da je febeksostat značajno isplativiji lek u odnosu na alopurinol. U okviru ovih analiza obuhvaćeni su I troškovi lečenja I hospitalizacije pacijenata sa hroničnom hiperurikemijom kod kojih se zbog nedovoljno efikasne terapije javljaju akutni napadi gihta, pri čemu je jasno pokazano da je febeksostat eko-

nomski isplativije rešenje u odnosu na alopurinol. Slični farmakoeкономski rezultati su dobijeni i u ekonomski najrazvijenijim zemljama, kao što je SAD [37], i u zemljama sa znatno nižom ekonomskom moći, kao što je Španija [44].

PROBLEMI KOJI PRATE TERAPIJU GIHTA U REPUBLICI SRBIJI

Dominantan problem vezan za terapiju hronične hiperurikemije i gihta u Republici Srbiji odnosi se na nedovoljno široku paletu registrovanih lekova. Praktično, u Srbiji su registrovana samo dva leka za terapiju hiperurikemije i to oba iz grupe inhibitora ksantin-oksidade. Pri tome se na listi lekova koju pokriva Republički fond za zdravstveno osiguranje nalazi samo alopurinol u dozi od 100 mg [26], dok značajno efikasniji febuksostat nije pokriven troškovima fonda. Ukoliko pretpostavimo da većina pacijenata sa hroničnom hiperurikemijom kao terapiju uzima alopurinol, i ako sa druge strane uzmemo u obzir rezultate istraživanja koji su pokazali da monoterapija alopurinolom dovodi do postizanja ciljnih koncentracija serumskih urata kod svega 20-40% pacijenata sa gihtom [36], možemo zaključiti da terapija gihta u Republici Srbiji nije adekvatna. Pored ovog problema, u obzir se moraju uzeti problemi koje su uočili drugi istraživači, a koji takodje prate terapiju gihta kada se primenjuje alopurinol. S obzirom da se giht dominantno javlja kod pacijenata muškog pola, kao i zbog činjenice da medju jednim delom pacijenata, ali i zdravstvenih radnika, postoji pogrešno mišljenje da je giht bolest koja se može efikasno korigovati higijensko-dijetetskim režimom, postoje podaci koji ukazuju da je aderenza pacijenata sa gihtom prema farmakoterapiji zabrinjavajuće niska (18-44%) [45-46]. Drugi problem koji ne treba zanemariti kada govorimo o insuficijentnoj antihiperurikemijskoj terapiji vezan je za nedovoljnu edukaciju zdravstvenih radnika. Naime, neka istraživanja su pokazala [47] da zdravstveni radnici podsvesno giht ne doživljavaju kao hroničnu bolest i da na neki način prećutno odobravaju postupke svojih pacijenata koji terapiju uzimaju samo po potrebi, kada dodje do ispoljavanja simptoma. Naročito poražavajuće deluju rezultati istraživanja [48], u kojem je svega 27% anketiranih zdravstvenih radnika znalo tačne vrednosti ciljne koncentracije serumskih urata kod pacijenata sa hroničnom hiperurikemijom. Važan problem je subdoziranje alopurinola. Naime, poznato je da je maksimalna dnevna doza alopurinola 900 mg [27], ali su mnogi autori došli do zaključka da je u velikom broju slučajeva evidentno subdoziranje pacijenata [49-50]. Postoji nekoliko razloga zbog kojih lekari propisuju suboptimalne doze alopurinola svojim pacijentima, ali je svakako najvažniji razlog rizik od provociranja akutnog napada gihta [49]. Poznato je da se na samom početku primene alopurinola kod pacijenata mogu paradoksalno javiti simptomi akutnog gihta, koji nastaju zbog mobilizacije mokraćne kiseline iz tofa [4]. U najvećem broju slučajeva ovaj problem se rešava tako što se na početku terapije primenjuju minimalne doze alopurinola od 100 mg dnevno, a doza se zatim postepeno povećava za dodatnih 100 mg dnevno na svake 2-5 nedelja, sve dok se ne postignu ciljne vrednosti serumskih urata, nakon čega doza postaje fiksna [51]. Pored postepenog uvođenja alopurinola, prevencija akutnog napada gihta se može ostvariti i primenom kolhicina [52]. Kolhicin je alkaloid koji deluje tako što se ve-

zuje za mikrotubule leukocita, dovodi do njihove depolimerizacije i tako ometa njihovo kretanje ka mestu zapaljenja, ten a taj način ostvaruje svoj antiinflamatorni efekat [4]. Problem sa uvođenjem inhibitora ksantin-oksidade u terapiju kod pacijenata u Republici Srbiji je upravo vezan za činjenicu da kolhicin nije registrovan kao lek u našoj zemlji [21], a dodatnu važnost ovom nedostatku daje i činjenica da se kolhicin koristi i kao uspešan lek u terapiji akutnih napada gihta [53].

Paleta lekova koji se koriste za lečenje gihta u Republici Srbiji se može označiti insuficijentnom najviše iz razloga što nije registrovan nijedan lek iz grupe urikozurika. Ako sagledamo činjenicu da u ogromnoj većini slučajeva hiperurikemija nastaje kao posledica nedovoljne renalne ekskrecije mokraćne kiseline [5], i ako sa druge strane uzmemo u obzir da urikozurici deluju kroz povećanje izlučivanja mokraćne kiseline iz organizma, jasno je da ovi lekovi imaju značajno mesto u terapiji gihta. S druge strane, urikozurici su označeni kao lekovi sa ozbiljnim neželjenim dejstvima. Benzobromaron je u nekim zemljama povučen sa tržišta zbog sklonosti da izaziva fulminantni hepatitis [54]. Probenecid je lek koji ima blaga neželjena dejstva, kao što su ospa po koži, gastrointestinalne tegobe i pospanost [4], ali problem prilikom primene ovog leka predstavljaju brojne interakcije sa drugim lekovima. Naime, istovremena primena salicilata antagonizuje dejstvo probenecida [55], dok probenecid ometa izlučivanje lekova kao što su penicilin, sulfonamidi, indometacin, derivati sulfonilureje [4]. Pored urikozurika, postoje i urolitici, lekovi koji katalizuju oksidaciju mokraćne kiseline u alantoin. Najznačajniji predstavnik je peglotikaza, rekombinantna urikaza modifikovana polietilen glikolom, koja se primenjuje u vidu intravenske infuzije [21]. Medjutim, primena peglotikaze je veoma često povezana sa pojavom infuzionih reakcija, a mogu se javiti i bol u grudima, ekhimoze i anafilaktička reakcija, zbog čega je neophodna premedikacija kortikosteroidima i antihistaminicima [56]. Ipak, nedavno je od strane Američke Savezne uprave za hranu i lekove (Food and Drug Administration) odobren novi lek iz grupe urikozurika - lesinurad, za koga se smatra da u vidu adjuvantne terapije značajno povećava antihiperurikemijsku efikasnost inhibitora ksantin-oksidade i da istovremeno ne ispoljava značajnija neželjena dejstva [57].

LESINURAD

Lesinurad predstavlja najnoviji odobreni vid adjuvantne terapije hiperurikemije koji svoje delovanje ostvaruje kroz blokadu dva transportera koji omogućavaju reapsorpciju mokraćne kiseline - URAT1 i OAT4 transportera [58-59]. Lesinurad je odobren za primenu isključivo kao adjuvantna antihiperurikemijska terapija inhibitorima ksantin-oksidade kod onih pacijenata kod kojih monoterapija alopurinolom ili febuksostatom nije dovela do dostizanja ciljnih koncentracija serumskih urata, pa se lesinurad nikako ne sme koristiti kao monoterapija. Lesinurad ima povoljan dozni režim, primenjuje se jednom dnevno u dozi od 200 mg. Kao što je slučaj sa svim ostalim urikozuricima, lesinurad treba primenjivati oprezno kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega, a treba izbegavati njegovu primenu kod pacijenata kod kojih je klirens kreatinina manji od 45 ml/min [60]. Dosadašnja iskustva pokazuju da dodavanjem lesinurada alopurinolu značajno raste procenat pacijenata kod kojih se postižu target vrednosti serum-

skih urata [61-62], pri čemu se ciljne koncentracije (<6 mg/dl) postižu i kod pacijenata sa blažim oblicima gihta bez formiranih tofa, ali i kod pacijenata gde je već došlo do formiranja tofa pa je potrebno da koncentracija urata u serumu bude manja od 5 mg/dl [61]. Slično, veoma dobre rezultate pokazala je i kombinacija febeksostata sa lesinuradom [58], budući da je kombinacija ovih lekova dovela do postizanja ciljnih koncentracija serumskih urata kod svih pacijenata uključenih u studiju. S obzirom da se radilo o pacijentima sa teškim formama gihta sa već formiranim tofima, to je činjenica koja veoma ohrabruje, mada treba istaći da je u ovoj eksperimentalnoj studiji lesinurad primenljiv u dozama od 400 i 600 mg, a da je registrovan za primenu u dozi od 200 mg. Generalno, može se reći da je kombinovana terapija lesinurada sa inhibitorima ksantin-oksidge praćena značajnim uspehom kada je u pitanju njena efikasnost, ali i da se takva terapija može označiti veoma bezbednom po pacijente i da je najčešće neželjeno dejstvo pojava akutnih napada gihta [61]. Ipak, lesinurad je relativno novi lek koji je tek odnedavno na tržištu [63]., tako da će postmarketinška faza ispitivanja dati preciznije odgovore koji se tiču njegovog bezbedonosnog aspekta.

ZAKLJUČAK

Populacija pacijenata koja boluje od gihta je velika i sva je prilika da će se taj trend nastaviti, s obzirom da savremeni stil života i ishrane doprinosi sve učestalijoj pojavi hiperurikemije, koja predstavlja najvažniji faktor rizika za nastanak gihta. Giht predstavlja jako ozbiljno oboljenje, budući da postoje nedvosmisleni dokazi koji ukazuju na postojanje uzročno-posledične veze između gihta i brojnih drugih komorbiditeta, u prvom redu kardiovaskularnih bolesti, dijabetes melitusa, osteoporoze i depresije. Terapija gihta u Republici Srbiji se može

oceniti insuficijentnom, iz nekoliko razloga. Najvažniji razlog predstavlja činjenica da su u Republici Srbiji registrovana samo dva leka za lečenje gihta (alopurinol i febeksostat) i da nije registrovan nijedan lek iz grupe urikozurika. S obzirom da istraživanja ukazuju da postoji značajan procenat pacijenata kod kojih je hiperurikemija rezistentna na monoterapiju inhibitorima ksantin-oksidge, jasno je da je za adekvatnu farmakoterapiju rezistentnih formi gihta neophodno povećati paletu lekova. Iako tržište Republike Srbije zbog svoje ekonomske moći možda trenutno nije privlačno inostranim farmaceutskim kompanijama, može se u skorijoj budućnosti očekivati da, zbog porasta prevalencije gihta koji je prisutan u celom svetu, neki od lekova iz grupe urikozurika bude registrovan i u našoj zemlji. Trenutno su naročito velika očekivanja od lesinurada, najnovijeg leka iz grupe urikozurika, čiji terapijsko-bezbedonosni profil na osnovu dosadašnjih rezultata odskače u odnosu na ostale, starije, predstavnike ove grupe lekova. U svakom slučaju, do tada bi nadležne komisije u okviru Ministarstva zdravlja trebalo da sprovedu farmakoekonomske evaluacije dostupne antihiperurikemijske terapije na tržištu Republike Srbije, budući da su rezultati širom sveta ukazali na značajno bolji i isplativiji farmakoekonomski profil febeksostata u odnosu na alopurinol.

LITERATURA

1. Borghi C, Perez-Ruiz F. Urate lowering therapies in the treatment of gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(5):983-92.
2. Bernal JA, Quilis N, Andrés M, Sivera F, Pascual E. Gout: optimizing treatment to achieve a disease cure. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016;7(2):135-44.
3. Ankli B, Krähenbühl S. [Gout management: an update]. *Ther Umsch.* 2016;73(3):115-24.
4. Janković S. Farmakologija i toksikologija. 2 th ed. Kragujevac: Medicinski fakultet u Kragujevcu, 2007.
5. Gröbner W. [Hyperuricemia and gout]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140(21):1615-26.
6. Kasper IR, Juriga MD, Giurini JM, Shmerling RH. Treatment of tophaceous gout: When medication is not enough. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Jun;45(6):669-74.
7. Merriman TR. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:98.
8. Desideri G, Castaldo G, Lombardi A, et al. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(9):1295-306.
9. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med.* 2005;165(7):742-8.
10. Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2008;59(1):109-16.
11. Tzeng HE, Lin CC, Wang IK, Huang PH, Tsai CH. Gout increases risk of fracture: A nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(34):e4669.
12. Chuang SY, Chen JH, Yeh WT, Wu CC, Pan WH. Hyperuricemia and increased risk of ischemic heart disease in a large Chinese cohort. *Int J Cardiol.* 2012;154(3):316-21.
13. Reuss-Borst MA. [Hyperuricemia. When and how to treat?]. *Internist (Berl).* 2016;57(2):194-201.

14. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016. pii:S0140-6736(16)00346-9.
15. Stamp L, Dalbeth N. Urate-lowering therapy for asymptomatic hyperuricaemia: A need for caution. *Semin Arthritis Rheum*. 2016. pii: S0049-0172(16)30147-0.
16. Nickolai B, Kiss C. [Nutritional therapy of gout]. *Ther Umsch*. 2016;73(3):153-8.
17. Zhang Y, Neogi T, Chen C, Chaisson C, Hunter DJ, Choi HK. Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. *Arthritis Rheum*. 2012;64(12):4004-11.
18. Bray GA. Fructose and risk of cardiometabolic disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(6):570-8.
19. Burns CM, Wortmann RL. Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know. *Ther Adv Chronic Dis*. 2012;3(6):271-86.
20. Pillinger MH, Keenan RT. Update on the management of hyperuricemia and gout. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2008;66(3):231-9.
21. Republička stručna komisija za izradu I implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje I lečenje gihta. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013.
22. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):892-7.
23. Chinchilla SP, Urionaguena I, Perez-Ruiz F. Febuxostat for the chronic management of hyperuricemia in patients with gout. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(5):665-73.
24. Araujo EG, Bayat S, Petsch C, et al. Tophus resolution with pegloticase: a prospective dual-energy CT study. *RMD Open*. 2015;1(1):e000075.
25. Hussar DA, Gandhi M. Eluxadoline, Lesinurad, and Idarucizumab. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2016;56(3):343-6.
26. Republički fond za zdravstveno osiguranje. Lista A. Lekovi koji se propisuju I izdaju na obrascu lekarskog recepta. Dostupno na: http://www.rfzo.rs/download/pravilnici/lekovi/A_lista_01_09_2016.pdf. poslednji put posećeno: 26.09.2016. godine.
27. Agencija za lekove I medicinska sredstva. Alopurinol- Sažetak karakteristika leka. Dostupno na: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-5414-10-001.pdf>. poslednji put posećeno: 26.09.2016. godine.
28. Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(4):235-42.
29. Wong A, Malvestiti AA, Hafner Mde F. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2016;62(5):468-73.
30. Food And Drug Administration (FDA). Uloric (febuxostat) tablet for oral use-HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Dostupno na: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021856s006lbl.pdf. Poslednji put posećeno: 26.09.2016. godine.
31. Luo Z, Nan F, Miao J, Chen Z, Li M, Liang M. Pharmacokinetics and Bioequivalence of Two Formulations of Febuxostat 40-Mg and 80-Mg Tablets: A Randomized, Open-Label, 4-Way Crossover Study in Healthy Chinese Male Volunteers. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150661.
32. Sattui SE, Gaffo AL. Treatment of hyperuricemia in gout: current therapeutic options, latest developments and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016;8(4):145-59.
33. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63.
34. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008;59(11):1540-8.
35. Kataoka H, Yang K, Rock KL. The xanthine oxidase inhibitor Febuxostat reduces tissue uric acid content and inhibits injury-induced inflammation in the liver and lung. *Eur J Pharmacol*. 2015;746:174-9.
36. Tsuruta Y, Mochizuki T, Moriyama T, et al. Switching from allopurinol to febuxostat for the treatment of hyperuricemia and renal function in patients with chronic kidney disease. *Clin Rheumatol*. 2014;33(11):1643-8.
37. Gandhi PK, Gentry WM, Ma Q, Bottorff MB. Cost-effectiveness analysis of allopurinol versus febuxostat in chronic gout patients: a U.S. payer perspective. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(2):165-75.
38. Singh JA, Akhras KS, Shiozawa A. Comparative effectiveness of urate lowering with febuxostat versus allopurinol in gout: analyses from large U.S. managed care cohort. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:120.
39. Wells AF, MacDonald PA, Chefo S, Jackson RL. African American patients with gout: efficacy and safety of febuxostat vs allopurinol. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:15.
40. Becker MA, MacDonald PA, Hunt BJ, Jackson RL. Diabetes and gout: efficacy and safety of febuxostat and allopurinol. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(11):1049-55.
41. Mitsuboshi S, Yamada H, Nagai K, Okajima H. Switching from allopurinol to febuxostat: efficacy and tolerability in hemodialysis patients. *J Pharm Health Care Sci*. 2015;1:28.
42. Chen C, Lü JM, Yao Q. Hyperuricemia-Related Diseases and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors: An Overview. *Med Sci Monit*. 2016;22:2501-12.

43. Frampton JE. Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout. *Drugs*. 2015;75(4):427-38.
44. Perez-Ruiz F, Diaz-Torné C, Carcedo D. Cost-effectiveness analysis of febuxostat in patients with gout in Spain. *J Med Econ*. 2016;19(6):604-10.
45. Reach G. Treatment adherence in patients with gout. *Joint Bone Spine*. 2011;78:456-9.
46. Harrold LR, Andrade SE, Briesacher BA, et al. Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R46.
47. Spencer K, Carr A, Doherty M. Patient and provider barriers to effective management of gout in general practice: a qualitative study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1490-5.
48. Doherty M, Bardin T, Pascual E. International survey on the diagnosis and management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1685-6.
49. Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:826-30.
50. Becker MA, Schumacher HR, Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353:2450-61.
51. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1431-1446.
52. Latourte A, Bardin T, Richette P. Prophylaxis for acute gout flares after initiation of urate-lowering therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(11):1920-6.
53. Kim SC, Schmidt BM, Franklin JM, Liu J, Solomon DH, Schneeweiss S. Clinical and health care use characteristics of patients newly starting allopurinol, febuxostat, and colchicine for the treatment of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(12):2008-14.
54. Jansen TL, Reinders MK, van Roon EN, Brouwers JR. Benzbromarone withdrawn from the European market: another case of "absence of evidence is evidence of absence"? *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(5):651.
55. Drugs.com. Probenecid. Dostupno na: <https://www.drugs.com/pro/probenecid.html>. poslednji put posećeno: 26.09.2016. godine.
56. Sundy JS, Baraf HS, Yood RA, et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA* 2011;306:711-20.
57. Fellner C. Pharmaceutical Approval Update. *P T*. 2016;41(2):95-6.
58. Fleischmann R, Kerr B, Yeh LT, et al; RDEA594-111 Study Group. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and tolerability evaluation of concomitant administration of lesinurad and febuxostat in gout patients with hyperuricaemia. *Rheumatology(Oxford)*. 2014;53(12):2167-74.
59. Shen Z, Rowlings C, Kerr B, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of lesinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in healthy adult males. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:3423-34.
60. Food And Drug Administration (FDA). Zurampic® (lesinurad) tablets, for oral use-HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Dostupno na: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207988lbl.pdf. Poslednji put posećeno: 26.09.2016. godine.
61. Perez-Ruiz F, Sundy JS, Miner JN, Cravets M, Storgard C; RDEA594-203 Study Group. Lesinurad in combination with allopurinol: results of a phase 2, randomised, double-blind study in patients with gout with an inadequate response to allopurinol. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1074-80.
62. Saag KG, Fitz-Patrick D, Kopicko J, et al. Lesinurad Combined With Allopurinol: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Gout Subjects With Inadequate Response to Standard of Care Allopurinol (A US-based Study). *Arthritis Rheumatol*. 2016. doi: 10.1002/art.39840.
63. Hoy SM. Lesinurad: First Global Approval. *Drugs*. 2016 Mar;76(4):509-16.

ENGLISH

THE PROBLEMS ASSOCIATED WITH THE TREATMENT OF CHRONIC HYPERURICAEMIA IN SERBIA

Milosavljević N. Miloš¹, Milosavljević N. Milica²

¹ Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

² School of Medicine, University of Priština

SUMMARY

Gout is a direct consequence of chronic hyperuricaemia, whose prevalence is following sedentary lifestyle and improper diet dominated by foods rich in purines and non-alcoholic and alcoholic beverages with sweeteners. Since gout is associated with other serious comorbidities it is essential that the treatment of this disease would be adequate. The results of numerous studies indicate that the

worldwide therapy of gout is insufficient in most patients. There is no doubt that this assessment is true for the treatment of gout in the Republic of Serbia, and the reasons for such an assessment are numerous. The most important reason is related to the choice of drugs, because in Serbia they are only available xanthine oxidase inhibitors, which reduce the formation of uric acid, while drugs that increase the excretion of uric acid- Uricosuric drugs are not registered. Beside uricosurics, in Serbia is not registered neither colchicine, a drug that has a very important role in the prevention of adverse effects of antihyperuricaemia drugs in the first few weeks of treatment.

Key words: gout, allopurinol, febuxostat, lesinurad.

ANTIOKSIDANTNA SVOJSTVA SURUTKE I NJENA PRIMENA U ZAŠTITI JETRE

AUTORI

Radić Ivan
Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Oksidativni stres predstavlja stanje u kome postoji neravnoteža između stvaranja slobodnih radikala i njihovog uklanjanja. Mnogi faktori rizika, uključujući alkohol, lekove, zagađivače životne sredine, radijaciju, infektivne agense, mogu indukovati oksidativni stres u jetri koji dovodi do poremećaja funkcije jetrinih ćelija. U cilju smanjenja oksidativnog stresa, moderna medicina se ponovo vraća supstancama iz prirode, koje sve više postaju popularne kako u prevenciji tako i u terapiji mnogih bolesti. Brojne hepatoprotektivne supstance kao što su silimarin, spirulina, tikvino ulje i surutka se koriste u tradicionalnoj ishrani mnogih naroda. U nekim eksperimentalnim studijama na životinjama kao i praćenjem efekata kod primene na ljudima, surutka se pokazala kao značajan antioksidans u lečenju bolesti jetre. Nova saznanja dobijena na osnovu kontrolisanih eksperimentalnih i kliničkih studija o njenim efektima u smislu protekcije ili saniranja već nastalih promena na jetrinom tkivu, doprinose svakako i konkretnijem definisanju mogućnosti potencijalne primene u terapijskim postupcima, bilo kao suplementa ili izdavanjem konkretnih lekovitih sastojaka.

Ključne reči: surutka, oksidativni stres, jetra

KORESPONDENT

IVAN RADIĆ
*Medicinski fakultet Priština,
Kosovska Mitrovica, Srbija*
✉ iradicn@yahoo.co.uk

UVOD

OKSIDATIVNI STRES

Oksidativni se može definisati kao disbalans između prooksidanasa i antioksidanasa. U normalnim okolnostima, fiziološki važni intracelularni nivoi slobodnih radikala se održavaju na niskim vrednostima raznim enzimskim sistemima koji učestvuju u homeostazi [1]. Slobodni radikali su atomi ili molekuli koji imaju nesparene elektrone i često su nestabilni i veoma reaktivni [2]. U biološkom sistemu postoje kiseonične i azotne reaktivne vrste (ROS- reactive oxygene species) i (RNS- reactive nitrogen species) [2]. Kiseonični slobodni radikali, kao što su superoksid i hidroksi radikal su kiseoničke reaktivne vrste i stvaraju se u metaboličkim procesima [3]. U reaktivne azotne vrste spadaju azot dioksid, azot oksid - radikali, i peroksinitriti koji nastaju u procesu sinteze azot oksida pomoću inducibilne azot oksid sintetaze (iNOS- inducible nitric oxide synthase) i nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH- nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) oksidaze [3]. Slobodni radikali su aktivni u fiziološkim i patofiziološkim procesima, a odgovorni su za sintezu prostaglandina, fagocitozu i reakcije hidroksilacije [2]. Zbog svojih specifičnih hemijskih karakteristika, ROS/RNS dovode do oštećenja makromolekula, kao što su proteini, nukleinske kiseline i lipidi i pokreću lipidnu peroksidaciju. Lipidna peroksidacija je proces u kojem slobodni radikali oštećuju polinezasićene masne kiseline ćelijskih membrana i pritom stvaraju veoma destruktivne radikale polinezasićenih masnih kiselina, kao što su lipidni hidroperoksi radikali i hidroperoksidi [4].

U fiziološkim uslovima stvoreni slobodni radikali se neutrališu delovanjem antioksidativnog sistema, koji po svojoj prirodi može biti enzimski i neenzimski [5].

Zbog specifične uloge koju ima u procesima detoksikacije, kao i u metabolizmu belančevina, masti i ugljenih hidrata, jetra pokazuje povećanu osetljivost na slobodne radikale i predstavlja jedno od glavnih mesta njihovog dejstva [6]. Mnogi citokini, kao što je faktor nekroze tumora (TNF-alfa- tumor necrosis factor alpha), se proizvode od strane Kupferovih ćelija kao posledica uticaja produkata oksidativnog stresa i dovode do inflamacije i apoptoze, takođe, kao posledica lipidne peroksidacije dolazi do proliferacije zvezdastih (Ito) hepatičkih ćelija i povećane sinteze kolagena. Kada je produkcija slobodnih radikala povećana homeostaza će se poremetiti i rezultovaće povećanjem oksidativnog stresa, koji igra važnu ulogu u pojavi bolesti jetre i drugih degenerativnih oboljenja [7]. Oksidativni stres ne učestvuje samo u oštećenju hepatocita tako što dovodi do destrukcije molekula lipida, DNK (dezoksiribonukleinska kiselina), i proteina, već učestvuje u poremećaju puteva koji imaju važnu ulogu u kontroli bioloških procesa. Kako ovi putevi regulišu transkripciju gena, ekspersiju proteina, apoptozu, aktivaciju zvezdastih (Ito) ćelija, oksidativni stres se smatra patološkim mehanizmom koji doprinosi inicijaciji i progresiji različitih bolesti jetre, kao što su hronični hepatitis, alkoholna bolest jetre i nealkoholni steatohepatitis [8, 9].

Enzimski i ne-enzimski sistemi antioksidativne odbrane su esencijalni u ćelijskom odgovoru na oksidativni stres. Ključna uloga antioksidativnih enzima ogleda se u regulaciji količine redukovano oblika kiseonika [2]. An-

tioksidantni enzimi kao što su katalaza (CAT- catalase), superoksid-dizmutaza (SOD -superoxide-dismutase), glutathion peroksidaza (GSH-Px- glutathione peroxidase) i neenzimski akceptor elektrona kao što je glutathion (GSH-glutathione) su važni parametri antioksidativne odbrane i njihova aktivnost je bitna za procenu nivoa oksidativnog stresa [10].

Imajući u vidu ulogu oksidativnog stresa u lancu nas-tanka bolesti jetre, različiti antioksidansi su predlagani u prevenciji i lečenju bolesti jetre [7, 10]. Serije studija, izvedene in vivo i in vitro na animalnim modelima bavile su se procenjivanjem efikasnosti različitih antioksidanata u terapiji pacijenata sa različitim bolestima jetre [3].

U tretmanu bolesti jetre, pozitivne efekte pokazali su i vitamin E i C, mitokinin, N- acetilcistein, silimarin, silibinin. Vitamin C i mokraćna kiselina su važni antioksidansi i deluju tako što smanjuju reaktivnost slobodnih radikala i blokiraju reakcije u kojima se oni stvaraju [11]. Kao značajan antioksidans, askorbinska kiselina ima važnu ulogu u prevenciji i ublažavanju posledica oksidacionog stresa [12]. Prirodni antioksidansi prisutni su u mnogim namirnicama kao što su cerealijske, voće, povrće i čajevi [3]. U tradicionalnoj ishrani mnogih naroda, prisutne su brojne hepatoprotektivne supstance, koje još uvek nisu dovoljno eksperimentalno ispitane, tako da ne znamo da li su zaista efikasne ili je to tradicionalna zabluda. Cilj ovog rada je da se na osnovu objavljenih eksperimentalnih i kliničkih studija proceni antioksidantno i protektivno delovanje surutke na oksidaciono oštećenje jetre.

SURUTKA

Surutka je providni tečni deo mleka koji ostaje tokom procesa pravljenja sira. Surutka čini 20% proteina mleka, a 80 % otpada na kazein [13]. U novijim istraživanjima nalazimo da je surutka bogata aminokiselinama kao što su leucin, izoleucin i Valerijanska amonijska kiselina [14]. Ove aminokiseline imaju pozitivne efekte, uključujući supresiju apetita, čime se postiže i značajan gubitak telesne mase. Leucin npr. može da stimuliše hipotalamus da produkuje receptore pokrenute rapamicinom, koji dovode do smanjene potrebe za unošenjem hrane [15]. Proteini surutke imaju antioksidativne efekte i dovode do regulacije nivoa lipida u krvi, a koriste se i u tretmanu nealkoholne masne bolesti jetre [16, 17]. Surutka sve više postaje popularni dijetetski suplement, koji zbog svojih bioloških sastojaka, kao što su: laktoferin, beta laktoglobulin, alfa-laktalbumin, glukomakropeptid imunoglobulini, laktoza, vitamini i minerali, pokazuje niz svojstava koji podstiču imunitet.

Istraživanja pokazuju da surutka takođe ima sposobnost da deluje kao antihipertenzivni, antitumorski, antiviralni, antibakterijski i reparativni faktor. Aktivni polipeptidi i bioaktivne sekvence aminokiselina, koji nastaju degradacijom proteina surutke igraju važnu ulogu u raznovrsnosti njihovih fizioloških funkcija [18, 19]. Koncentrat proteina surutke, izolat proteina surutke, surutka sa smanjenom laktozom, demineralizovana surutka i hidrolizovana surutka su danas dostupne komercijalno.

EFEKTI SURUTKE NA JETRU

Broj studija, koje su se bavile istraživanjem uticaja surutke na poremećene regulatorne sposobnosti jetre i drugih organa nije toliko zastupljen u literaturi. U jednoj

naučnoj studiji ispitivan je hepatoprotektivan efekat proteina surutke na miševima kojima su hronično konzumirali etanol da bi se izazvalo oštećenje jetre. Fermentovana tečnost proteina surutke pripremljena je inokulacijom 4% (vol/vol) bakterija *Lactobacillus Casei*, inkubirana osam sati na 41°C, pa data oralno u tri doze tokom pet nedelja. Uočeno je da hronični dnevni unos surutke dovodi do značajnog smanjenja nivoa alanin i aspartat aminotransferaza (AST- aspartate aminotransferase) i (ALT- alanine aminotransferase), koji su povećani dejstvom etanola, inače bitnih biohemijskih pokazatelja oštećenja hepatocita. Sugerise se da surutka ima protektivni efekat na jetru tako što inhibiše povećanje aktivnosti aminotransferaza u serumu, i štiti ćelijske i mitohondrijalne membrane hepatocita od oštećenja. Pored alanin i aspartat aminotransferaze koji su pokazatelji oštećenja jetre, u ovoj studiji mereni su takođe nivoi antioksidativnih enzima, a uočeno je da aktivnost hepatičke superoksid dizmutaze (SOD), glutathiona (GSH), i glutathion peroksidaze (GPx) kod miševa sa alkoholnom bolešću jetre (ALD- alcoholic liver disease) značajno redukovana u poređenju sa kontrolnom grupom. Međutim, aktivnost SOD-a, GSH-a i GPx-a u svim grupama koje su tretirane proteinima surutke je značajno povećana i ovi rezultati nam ukazuju da proteini surutke povećavaju antioksidativnu odbranu i smanjuju lipidnu peroksidaciju. Alkohol dehidrogenaza (XDH- xanthine dehydrogenase) u formu kasantin oksidaze (XOD- xanthine oxidase), koja pak podstiče sintezu reaktivnih kiseoničnih vrsta [20]. Ova povećana sinteza ROS svakako može uticati na smanjenje aktivnosti nivoa antioksidativnih enzima. Kao značajan faktor u detoksikaciji i metaboličkim procesima u jetri, citohrom p450E1 pokazivao je povećanje u ekspresiji nakon konzumiranja alkohola i doveo do povećanja oksidativnog stresa. Takođe, povišena vrednost citohroma p450E1 u Kupferovim ćelijama jetre izaziva povećanu osetljivost hepatocita na endotoksin i pojavu imunog odgovora sa posledičnom apoptozom. Surutka je izazvala inhibiciju u ekspresiji citohroma p450E1, što nam pokazuje na značaj merenja nivoa ovog pokazatelja pri proceni oksidativnog stresa u jetri [13].

U studiji efekta proteina surutke na nealkoholnu bolest jetre pacova [21], uočeno je da kod grupe pacova koji su tretirani alfa-laktalbuminom (0.15g/dan u trajanju od 28 dana) zabeležen najveći pad holesterola u odnosu na ostale grupe (izolat proteina surutke (WPI- whey proteine isolate), hidrolizat proteina surutke (WPH- whey proteine hydrolysate), beta-laktoglobulin (beta LG- beta-lactoglobulin) glikomakropeptid (GMP- glycomacropeptide) [21]. Svi proteini surutke testirani u ovoj studiji doveli su do značajnog pada sadržaja triglicerida u jetri, a najveći pad izazvao je hidrolizat proteina surutke WPH [21]. Pored triglicerida, oralno uzimanje proteina surutke dovelo je do pada alanin i aspartat aminotransferaze. Najniža vrednost ALT-a zabeležena je kod primene alfa laktalbumina, dok je najniža vrednost AST-a zabeležena kod primene izolata proteina surutke WPI [21]. Hranjenje pacova proteinima surutke dovelo je do smanjenja nivoa malondialdehida (MDA- malondialdehyde) ($P < 0.05$), značajnog pokazatelja lipidne peroksidacije. Oralna administracija WPI, WPH i beta LG u dozi od 0.15g/dan u trajanju od 28 dana dovela je do značajnog ($P < 0.05$) povećanja nivoa glutathiona (GSH), koji je neenzimski protektor od oksidativnog stresa [21].

U studijama koje su sprovedene na ljudima uočeno je da kod pacijenata sa masnom jetrom, nakon 12 nedelja korišćenja kolostruma koji je bogat proteinima surutke, dovodi do značajnog smanjenja nivoa AST-a i ALT-a [22].

U Studiji efekta proteina surutke na oštećenje jetre izazvanim ugljenik tetrahloridom (CCl₄) u dozi 100 mg/kg telesne mase u trajanju od 30 dana [23], rezultati pokazuju da CCl₄ izaziva značajno povećanje aktivnosti ALT-a, AST-a i alkalne fosfataze (ALP- alkaline phosphatase), kao i povećanje nivoa holesterola. Nakon oralne primene proteina surutke, u dozi od 0.5 ml/danu u trajanju od 30 dana došlo je do povećanja totalnog antioksidativnog kapaciteta (TAC- total antioxidative capacity), koji je praćen padom u nivou malondialdehida ($P < 0.05$). Ovi rezultati nam sugerišu da je cistein iz surutke odgovoran za povećanje TAC-a, tako što povećava sintezu GSH-a. Mnogi proteini surutke su bogati cisteinom uključujući alfa-laktalbumin, beta- laktoglobulin i goveđi serumski albumin. Poznato je da cistein dovodi do regulacije nivoa GSH-a in vivo. Suplementacija proteinima surutke bogatih cisteinom stimuliše produkciju GSH-a i dovodi do smanjenja malondialdehida. Iz ove studije zaključujemo da je jedan od mehanizama kojim proteini surutke smanjuju oksidativni stres upravo povećanje nivoa glutathiona [23]. U ovoj studiji, in vitro, procenjavani su efekti uklanjanja superoksida slobodnih radikala primenom spiruline i koncentrata proteina surutke u DPPH radikal esej (DPPH- diphenyl-1-picrylhydrazyl). Spirulina platensis je plavo-zelena alga koja je u raznim studijama pokazala stimulatívni efekat na imuni sistem, antikancerogeni efekat kao i uticaj na smanjenje nivoa holesterola u krvi. Ovaj esej se koristi za procenu antioksidativnog efekta tako što u reakciji sa antioksidansom, DPPH koji je inače tamnoljubičaste boje menja boju u žutu. Diskoloracija ovog molekula omogućava procenu efekta uklanjanja slobodnih radikala antioksidativnim agensima. U grupi pacova tretiranih spirulinom i surutkom zabeležen je efekat uklanjanja slobodnih radikala i to najviše u grupi pacova koji su konzumirali spirulinu, zatim u grupi koji su konzumirali spirulinu i koncentrat proteina surutke, a potom u grupi koji su konzumirali samo koncentrat proteina surutke. Međutim, in vivo studija nam pokazuje da je grupa gde je korišćena kombinacija spiruline i koncentrata proteina surutke pokazala promene u markerima oksidativnog oštećenja, enzimima jetre, i histopatološkoj slici, sa uočenim poboljšanjem nakon oštećenja izazvanim ugljenik-tetrahloridom (CCl₄). Grupa koja je hranjena samo spirulinom nije pokazala poboljšanje u navedenim promenama, u odnosu na prethodno pomenutu grupu [23].

U studiji efekta proteina surutke na hepatotoksičnost izazvanom dejstvom alkohola i paracetamola u dozi od 500 mg/kg paracetamola i 5 ml/kg alkohola, u trajanju od dve i četiri nedelje [24], uočeno je da oralna primena proteina surutke 100 i 200 mg/kg u trajanju od dve i četiri nedelje dovodi do smanjenja lipidne peroksidacije kod pacova. Lipidna peroksidacija dovodi do generisanja nuz - produkata, koji su uključeni u aktivaciju inflamatornog odgovora i oštećenja ćelije, tako da protektivni efekat proteina surutke (alfa laktalbumina (α -LA) i beta laktoglobulina (β -LG)) na oksidativni stres može da smanji i inflamaciju [21]. Proteini surutke mogu da modeluju ekspresiju enzima uključenih u sintezu GSH, kao što je gama - glutamil cistein sintetaza (gama-GCS), za koji se veruje da je ključan enzim u sintezi GSH [25,

26]. Neki preliminarni podaci pokazuju da se u bazalnim uslovima, kod pacova koji su hranjeni proteinima surutke, uočava umereno smanjena ekspresija teške sub-jedinice gama-GCS (gGCS-HS) (do 20%). Ovo smanjenje može biti rezultat povećanog nivoa GSH-a, kao posledica visokog unosa cisteina. Novo uravnoteženo stanje može se postići kod pacova koji su hranjeni proteinima surutke, gde su viši nivoi cisteina i GSH praćeni blago redukovanim nivoima gGCS-HS [24]. Uprkos potentnom dejstvu izolata proteina surutke alfa-laktalbumina i beta-laktoglobulina na oksidativni stres indukovani alkoholom i poboljšanjima kod oštećenja jetre, mogućnost njihove kliničke primene i dalje zahteva dodatna ispitivanja [24].

U jednoj studiji sprovedenoj na pacovima, procenjivala se efikasnost produkata proteina surutke alfa-10 i beta laktoglobulina (LAC i beta-LG) i njihove kombinacije sa L-metioninom u supresiji i prevenciji tioacetamidom (TAA) indukovane hepatičke fibroze [27]. Fibroza jetre bila je indukovana intraperitonealnim injekcijama tioacetamida (TAA) u dozi od 100 mg/kg dva puta sedmično u trajanju od sedam nedelja, a istovremeno je davano LAC i beta-LG oralno u dve doze (100 i 200 mg/kg) i njihova kombinacija sa L-metioninom. TAA je izazvao stvaranje kiseoničnih reaktivnih vrsta (ROS), promene u nivoima biomarkera oksidativnog stresa kao što je redukovani glutathion, produkti hepatičke lipidne peroksidacije izražene kroz nivo malondialdehida, nivoa hepatičkog azot (II) oksida (NO), kao i hepatičke superoksid dizmutaze (SOD). Ovi pokazatelji su se ispitivali radi otkrivanja izazvane hepatičke fibroze i procene antioksidativnih efekata produkata proteina surutke i njihove kombinacije sa L- metioninom. Radi procene oštećenja hepatocita izazvanim TAA i mogućim terapijskim efektima proteina surutke i njihove kombinacije koristili su se i testovi funkcije jetre kao što su ALT, AST, ukupni bilirubin u serumu, alkalna fosfataza. Radi procene morfoloških pokazatelja fibroze jetre kao i procene efekta primenjenih agenasa, rađena je histopatološka analiza tkiva jetre. Rezultati ove studije nam pokazuju da istovremena primena TAA (100 mg/kg) i LAC i beta- LG (100 mg/kg) i njihova kombinacija u dozi od (50 mg/kg) sa L- metioninom (40 mg/kg) dovodi do redukcije depoliciranja nivoa glutathiona koji se u tretiranim grupama održava blizu normalnog nivoa. Nivo MDA opada u odnosu na TAA- intoksikovanu grupu. Nivo NO se održao u normalnom rasponu kod grupe gde su primenjeni proteini surutke sami i u kombinaciji sa L- metioninom. Hepatička aktivnost antioksidativnog enzima SOD povećana je u svim tretiranim grupama. Enzimi značajni za procenu oštećenja hepatocita pokazali su da u svim grupama tretiranim proteinima surutke nivo ALT-a se zadržao u normalnom rasponu izuzev u grupi gde se davao samo beta-LG, gde je nivo ALT-a bio povišen, ali i dalje niži u odnosu na grupu intoksikovanu tioacetamidom (TAA). AST je u svim grupama održan u normalnom opsegu izuzev u grupi sa TAA. ALP je pokazao normalne vrednosti u svim tretiranim grupama. Histopatološki nalazi su pokazali da je kombinacija LAC, beta- LG i L- metionina najbolje predupredila razvoj fibroze u odnosu na ostale grupe. U ovoj studiji se zaključuje da navedeni proteini surutke imaju protektivni efekat na razvoj fibroze jetre kada se primene samostalno, međutim njihov efekat je mnogo izraženiji kada se primene u kombinaciji sa L- metioninom [27].

Hepatoprotektivni efekti proteina surutke ispitivani su i kod pacova kojima je galaktozaminom izazivan raz-

voj fibroze jetre. Nakon dve injekcije d-galaktozamina 300mg/kg, i.p.[28] pacovi su hranjeni modifikovanom dijetom koja je podrazumevala kazein 20g/100g, kukuruzni skrob 56.07g/100g, sukroza 10g/100g, sojino ulje 4g/100g, celuloza 5g/100g, mineralni miks (AIN-93) 3.5g/100g, vitaminski miks (AIN-93) 1g/100g, L-cistin 0.18g/100g, holin bitartrat 0.25g/100g. Životinje su podeljene u dve grupe gde je u jednoj korišćena veća količina proteina surutke, a u drugoj veća količina kazeina u trajanju od 16 dana. Dijeta sa proteinima surutke jasno smanjuje povećanje aktivnosti AST, ALT, LDH i bilirubina koji su markeri hepatitisa i hijaluronske kiseline koja je marker fibroze. Proteini surutke su uticali na smanjenje histopatoloških znakova portalne skleroze, proliferacije bilijarnih kanala i perivenularne skleroze. Merenje nivoa TNF-alfa, IL-1-beta, i IL-6 nakon druge injekcije d-galaktozamina pokazalo je povećanje njihove aktivnosti. Ovo povećanje može da nastane tako što galaktozamin aktivira endotoksine kao što su lipopolisaharidi, koji dovode do indukcije Kupferovih ćelija i makrofaga na proizvodnju pomenutih citokina. Nakon primenjene dijetete sa proteinima surutke, došlo je do smanjenja ovih citokina. U ovom istraživanju zaključeno je da proteini surutke mogu da deluju preventivno na razvoj hepatitisa i portalne skleroze [28].

Proteini surutke pokazali su značajne efekte na hepatotoksičnost izazvanu istovremenom primenom ugljenik-tetrahlorida (CCl₄) i fluvastatina[29]. Hepatotoksičnost je u ovoj studiji izazvana fluvastatinom u dozi od 4 or 8 mg/kg, p.o. i CCl₄ 0.8 mg/kg, i.p, dva puta nedeljno u trajanju od 30 dana. Silimarin (50mg/kg, p.o.) ili proteini surutke (100, 200 mg/kg, p.o.) davani su takođe trideset dana. Hepatotoksičnost je procenjivana alteracijom ALT-a, AST-a, ukupnih triglicerida (TG- triglycerides), ukupnog holesterola (TC- total cholesterol) kao i alteracijom malondialdehida (MDA) u jetri, azot oksida (NO), redukovanog glutationa (GSH), totalnog antioksidativnog kapaciteta (TAC), aktivnosti superoksid dizmutaze (SOD), sadržaja hidroksiprolina (HIP- hydroxyproline) kao i alteracijom arhitektonike tkiva jetre. Istovremena primena CCl₄ i fluvastatina povećala je serumske nivoe ALT, AST, TG, TC kao i sadržaj MDA i NO u homogenatu jetre, ali je došlo do redukcije aktivnosti SOD, GSH, HIP i TAC. Mikroskopski pregled pokazao je ozbiljnu vakuolarnu degeneraciju hepatocita, fokalnu ćelijsku infiltraciju, kompletno narušen izgled arhitektonike tkiva jetre, aberaciju molekula DNK, i fibrozu. Na osnovu rezultata dobijenih u ovoj studiji zaključeno je da su proteini surutke izvršili reverziju deterioracije izazvane kombinacijom CCl₄ i fluvastatina, kao i da proteini surutke poboljšavaju antioksidativni status hepatocita i imaju antifibrotički efekat [29].

Primena proteina surutke u humanoj medicini demonstrira nam metaboličko i biohemijsko poboljšanje nealkoholnog steatohepatitisa u jednoj pilot studiji u kojoj je pacijentima primenjivan oralno 20 g dnevno, izolat proteina surutke bogat cisteinom, u trajanju od 12 nedelja [22]. U studiji je učestvovalo 38 pacijenata sa dokazanim nealkoholnim hepatitisom preko biohemijskih pokazatelja i kompjuterizovane tomografije (CT). Nakon 12 nedelja suplementacije izolatom proteina surutke 66% pacijenata imalo je poboljšanje nivoa enzima jetre u serumu, a 63 % pacijenata imalo je poboljšanje steatoze. Nedenaturisani cisteinom bogati proteini surutke su neprekidan izvor cisteina koji se doprema ćelijama za normalne metaboličke puteve i sintezu glutationa. Oksida-

tivni stres je važan faktor u patogenezi nealkoholnog steatohepatitisa tako da su nivoi glutationa i totalnog antioksidativnog kapaciteta procenjivani kao važni markeri oksidativnog stresa. Kod pacijenata sa nealkoholnim steatohepatitisom koji su uzimali izolat surutke došlo je do povećanja aktivnosti glutationa, smanjenja nivoa ALT i AST i jasnog povlačenja steatoze na CT-u, pa se u ovoj studiji navodi da proteini surutke bogati cisteinom imaju značaj kao suplement u terapiji ove bolesti [22].

U humanoj medicini, proteini surutke ispitivani su i u prevenciji i terapiji karcinoma. Smatralo se da je stimulacija glutationom primarni imunomodulišući mehanizam. Aminokiseline kao prekursori glutationa dostupne su u surutki i mogu povećati njegov nivo u tkivima, mogu da stimulišu imuni sistem, i mogu da detoksikuju potencijalne karcinogene. Neki autori smatraju da sposobnost proteina surutke da vezuju gvožđe ima antikancerogeni efekat, jer gvožđe može da ima mutageni efekat izazivajući oksidativno oštećenje u tkivima. U jednoj kliničkoj studiji koja je sprovedena na pet pacijenata sa metastatskim karcinomima dojke, na jednim sa karcinomom pankreasa i jednim sa karcinomom jetre dato je 30 g dnevno koncentrata proteina surutke šest meseci. Kod šest pacijenata glutation (GSH) limfocita u krvi je inicijalno bio povećan sugerišući na visok nivo glutationa u tumoru. Nakon sprovedene studije, dva pacijenta pokazala su znake tumorske regresije i vraćanje nivoa GSH u limfocitima na normalan nivo, dva pacijenta pokazala su stabilizaciju tumora bez normalizacije nivoa GSH, dok je kod ostala tri pacijenta nastala progresija bolesti sa povećanjem nivoa GSH u limfocitima u odnosu na inicijalne vrednosti [30].

Nažalost, kod većine kliničkih studija, ne navodi se kom nivou kliničkih istraživanja pripadaju na osnovu kojih bismo mogli da odredimo veću relevantnost podataka.

Kolika je mogućnost terapijske širine proteina surutke pokazuje i njihova moguća primena u terapiji psihijatrijskih bolesti. Naime, u jednoj studiji na miševima ispitivao se antidepresivni efekat izolata proteina surutke na miševima kod kojih je izazivan stres fizičkim stresorima u trajanju od 24 dana. Izolat proteina surutke primenjivan je miševima svakodnevno pre izlaganju fizičkom stresoru u dozama od 75, 150 i 300mg/kg zajedno sa fluoksetinom u dozi od 10mg/kg. Metod ove studije bio je procena promene ponašanja kod miševa usled stresa u grupi gde su primenjeni proteini surutke i fluoksetin u odnosu na grupu gde je primenjivan samo fluoksetin pre izlaganja stresoru. Rezultati nam pokazuju da izolat proteina surutke u dozi od 300 mg/kg dovodi do značajnog povećanja nivoa monoamina i glutamata u mozgu i smanjenja u oslobađanju gama-aminobuterne kiseline (GABA-gamma-aminobutyric acid). Na osnovu ovih rezultata zaključeno je da izolat proteina surutke utiče na poboljšanje depresivnih simptoma [31].

ZAKLJUČAK

Na osnovu dosadašnjih literaturnih podataka o istraživanjima vezanim za efikasnost uzimanja surutke u različitim indikacijama, nameće se odgovor da proteini surutke imaju antioksidativan efekat, odnosno da dovode do smanjenja oksidativnog stresa na sledeći način: povećanjem aktivnosti enzima superoksid dizmutaze (SOD), katalaze (CAT), redukovanog glutationa (GSH) i totalnog antioksidativnog kapaciteta (TAC) kao i smanjenjem u

ekspresiji citohroma p450E1, nivou aktivnosti malondialdehida (MDA), azot oksida (NO) citokina TNF-alfa, IL-1-beta, i IL-6, i sadržaju hidroksiprolina (HYP) .

LITERATURA

1. Radić I. Uticaj akutnog fizičkog opterećenja na oksidacioni stres i antioksidacioni status zamoraca. Magistarski rad, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, decembar 2010.
2. Popovic Lj., Mitic N., Radic I. The Effect of Exhaustive Exercise on Oxidative Stress Generation and Antioxidant Defense in Guinea Pigs. *Adv Clin Exp Med* 2012;21(3): 313-320.
3. Li S., Yue Tan H., Wang N. ,Jin Zhang Z.,Lao L.,Woon Wongand Yibin Feng C. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *Int. J. Mol. Sci.*2015;16:26087-26124;
4. Popović M.Lj. Mitić N.R.,Mirić M.,Radić I. Mehanizmi nastanka oksidativnog stresa izazvanog intenzivnom fizičkom aktivnošću. *Praxis medica* 2008;36(1-2):89-93.
5. Popovic Lj., Radic I, et al. The role of xanthine oxidase in oxidative stress induced by exercise to exhaustion. *Healthmed* 2012;6(5):1718-1724.
6. Sanchez-Valle, V. Chavez-Tapia, N.C. Uribe, M. Mendez-Sanchez, N. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: Areview. *Curr. Med. Chem.* 2012;19:4850-4860.
7. Li, A.N.; Li, S.; Zhang, Y.J.; Xu, X.R.; Chen, Y.M.; Li, H.B. Resources and biological activities of natural polyphenols. *Nutrients* 2014;6:6020-6047.
8. Feng, Y.; Wang, N.; Ye, X.; Li, H.; Feng, Y.; Cheung, F.; Nagamatsu, T. Hepatoprotective effect and its possible mechanism of Coptidisrhizoma aqueous extracton carbontetrachloride induced chronic liver hepatotoxicity in rats. *J. Ethnopharmacol.* 2011; 138:683-690.
9. Singal, A.K.; Jampana, S.C.; Weinman, S.A. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. *Liver Int.* 2011; 31:1432-1448.
10. Medina, J.; Moreno-Otero, R. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease. *Drugs* 2005, 65,2445-2461.
11. Miric M. Mitic N. Popovic M.Lj. Influence of Vitamin C Supplementation on Oxidative Stress and Neutrophil Inflammatory Response in Acute and Regular Exercise. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2015; 1-7
12. Popović M.Lj., Mitić N.R.,Mirić M.,Radić I. Antioksidaciono dejstvo vitamina C u oksidacionom stresu izazvanim intenzivnom fizičkom aktivnošću. *Praxis medica* 2011;39(1-2):1-6.
13. Zhao W. Z. et al. Antialcoholic liver activity of whey fermented by *Lactobacillus casei* isolated from koumiss. *American Dairy Science Association*, 2014 ; 97 :4062-4071.
14. Ha E. and Zeme M. B. Functional properties of whey, whey components, and essential amino acids: mechanisms underlying health benefits for active people (review). *J. Nutr. Biochem* 2003 ; 14:251-258.
15. Brody E. P. Biological activities of bovine glycomacropeptide. *Br. J. Nutr.* 2000; 84:539-546.
16. Frid A. H., Nilsson M., Holst J. J. and Björck I. M. E. Effect of whey on blood glucose and insulin response to composite breakfast and lunch meals in type 2 diabetic subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*2005; 82:69-75.
17. Gholam, P. M. L., Flancbaum, J. T., Machan, D. A et al. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102:399-408.
18. Korhonen, H., and A. Pihlanto. Bioactive peptides: Production and functionality. *Int. Dairy J.* 2006; 16:945-960.
19. Hartmann, R. and Meisel H. Food-derived peptides with biological activity: From research to food applications. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2007; 18:163-169.
20. Janićijević- Hudomal S. Rašić J. Efekat azitromicina na razvoj stres ulkusnih lezija pacova izloženih alkoholnom stresu. *Praxis medica.* 2012 ; 41 (3-4) 39-44.
21. Hamad M. E. Protective effect of whey proteins against nonalcoholic fatty liver in rats. *Lipids in Health and Disease* 2011, 10:57
22. Chitapanarux T., Tienboon P., Suwalee P., Donrawee L. Open-labeled pilot study of cysteine-rich whey protein isolate supplementation for nonalcoholic steatohepatitis patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009; 24:1045-1050.
23. Gad. A et al. Antioxidant activity and hepatoprotective effects of whey protein and Spirulina in rats. *Jurnal of nutrition and intermediary metabolism* 2011; 27(5): 582-589.
24. Eliwa. A. H. Evaluation of the therapeutic effect of whey proteins on the hepatotoxicity induced by paracetamol and alcohol co-administration in rats. *IJPRBS*, 2014; 3(2): 295-314.
25. Balbis E., Patriarca S., Furfaro A., Millanta S., Sukkar GS., Marinari MU., Pronzato AM., Cottalasso D., Traverso N. Whey proteins influence hepatic glutathione after CCl4 intoxication. *Toxicology and Industrial Health* 2009; 25:325-328.
26. Lu, S. C., Y. Bao, Z. Z. Huang, V. P. Sarthy and R. Kannan. "Regulation of gamma-glutamylcysteine synthetase subunit gene expression in retinal Muller cells by oxidative stress." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40(8): 1776-82.

27. Hassan F. N. A Study on the possible therapeutic effects of whey protein products against hepatic fibrosis in experimental rats. Thesis Submitted as a partial fulfillment For the Master Degree In Pharmaceutical Sciences. Faculty of Pharmacy, Cairo University 2015.
28. Kume H., Okazaki K., Sasaki H. Hepatoprotective Effects of Whey Protein on D-Galactosamine-Induced Hepatitis and Liver Fibrosis in Rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2006; 70 (5): 1281-1285.
29. Eldenshary S. E. Effect of whey protein against fluvastatin and carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats *Der Pharmacia Lettre*, 2015; 7 (11):9-23.
30. Marshall K. Therapeutic Applications of Whey Protein. *Alternative Medicine Review* 2004;9(2): 136-156.
31. Ahmed F. R., Nada A. S., Asaad G F. Et al. Pharmacological Study of the Possible Antidepressant Activity of Whey Protein Isolate in Mice. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, 2011; 5(12): 2649-2659.

ENGLISH

ANTIOXIDATIVE FEATURES OF WHEY AND ITS APPLICATION IN LIVER PROTECTION

Radić Ivan

Faculty of medicine, University of Pristina, Serbia

SUMMARY

Oxidative stress represents a condition in which there is an imbalance between the production of free radicals and their removal. Many risk factors, including alcohol, drugs, environmental pollutants, radiation, infective agents can induce oxidative stress in the liver leading to the functional disturbance of the liver cells. In order to reduce oxidative stress, modern medicine goes back to the natural substances, which are becoming increasingly popular both in prevention and in treatment of many diseases. Numerous hepatoprotective substances such as silymarin, spirulina, pumpkin oil and whey are used in traditional diets by many people. Some experimental studies on animals and the monitoring of the effects on humans showed that whey can be estimated as an important antioxidant in the treatment of liver diseases.

New information obtained on the basis of controlled experimental and clinical studies of its effects in terms of protection or treatment of already existing changes in the liver tissue, certainly contribute to defining the concrete possibilities of potential use in therapeutic methods, either as a supplement or extrication of specific medicinal ingredients.

Key words: whey, oxidative stress, liver

ANTIOXIDANT ACTIVITY OF LICHEN CETRARIA ACULEATA

AUTHORS

Tomović J.¹, Rančić A.¹, Vasiljević P.², Mašković P.³, Živanović S.⁴, Manojlović N.¹, Sovrlić M.¹

¹ Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

² Faculty of Science, University of Niš, Niš, Serbia

³ Faculty of Agriculture, University of Kragujevac, Čačak, Serbia

⁴ Faculty of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia

KORESPONDENT

JOVICA TOMOVIĆ

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

✉ jovicatomovic2011@gmail.com

SUMMARY

The aim of the present study is to investigate the antioxidant properties of the lichen *Cetraria aculeata*. Antioxidant activity of the methanol and ethyl acetate extracts of lichen was tested by different methods including determination of total phenolics content, determination of total antioxidant capacity, DPPH free radical scavenging activity, inhibitory activity towards lipid peroxidation, ferrous ion chelating ability and hydroxyl radical scavenging activity. The extracts of the lichen *C. aculeata* showed significant antioxidant activity. The methanol extract showed higher values for total phenolics and total antioxidant capacity compared to the ethyl acetate extract, while the ethyl acetate extract demonstrated better results for DPPH radical scavenging, inhibitory activity towards lipid peroxidation, chelating ability and hydroxyl radical scavenging than the methanol extract. This is the first report of the antioxidant properties of *Cetraria aculeata* growing in Serbia. The results of antioxidant activity indicate the application of this lichen as source of natural antioxidants that could be used as a possible food supplement, in the pharmaceutical industry and in the treatment of various diseases.

Keywords: ROS, antioxidant activity, lichen, *Cetraria aculeata*.

INTRODUCTION

Active oxygen exists in different forms, such as superoxide anion radicals ($O_2^{\bullet -}$), hydrogen peroxide (H_2O_2), hydroxyl radicals (OH^{\bullet}) and singlet oxygen (1O_2). These forms of oxygen are highly reactive intermediates, and have a collective name of reactive oxygen species (ROS) [1,2,3,4,5]. ROS are free radicals very important for living organisms, in which are formed in different ways. In normal aerobic respiration, stimulated polymorphonuclear leukocytes and macrophages, and peroxisomes appear to be the main endogenous sources of most oxidants produced by cells. However, despite the fact that ROS are necessary for cell function, in high concentrations leads to oxidative stress and to the development a large number of diseases such as arthritis, carcinogenesis, aging. In addition to endogenous sources of free radicals, a major contribution of the accumulation of free radicals in cells are provided by exogenous sources such as ionizing radiation, tobacco smoke, certain pollutants, organic solvents and pesticides [4, 6, 7, 8, 9, 10]. The above mentioned diseases and accelerated aging are the consequence of oxidative tissue damage by free radicals because of unbalanced mechanisms of antioxidant protection under the influence of endogenous and exogenous factors [11]. ROS attack unsaturated fatty acids in membrane proteins, causing lipid peroxidation, and the result is damage to membrane proteins [12]. This

leads to reduced permeability of membranes, receptors and enzyme activity, and reduced activation of cells. Free radicals attack the DNA, while leading to DNA damage, resulting in mutations that cause cancer. Therefore, the prevention of many diseases are important antioxidant defense systems, including food, drugs and antioxidant enzymes [13,14].

Antioxidants are compounds of natural and synthetic origin, which have the ability to inhibit or delay the process of oxidation caused by free radicals. They prevent the initiation of oxidizing chain reactions. In this way, protect the body from oxidative stress caused by free radicals [15,16,17]. However, despite widespread use of synthetic antioxidants, at the moment it is limited because of suspicions that they manifest toxic and carcinogenic effects such as butylated hydroxytoluene (BHT), butylated hydroxyanisole (BHA), tertbutylhydroquinone (TBHQ) and propyl gallate (PG). Because of this there is a great interest for finding natural antioxidants, which do not cause adverse effects [18, 19]. Therefore, attention will be focused to the lichen as a natural source of antioxidants due to insufficient research of their antioxidant properties.

Lichens are complex associations composed of fungi ("micobiont") and one or more algae or cyanobacteria ("photobionts") living in symbiosis [20]. So far more than 20.000 known species of lichens have been determined and more than 1000 primary and secondary metabolites

of lichens have been identified [21,22]. Secondary metabolites of lichens represent different classes of chemical compounds (dibenzofurans, depsides, depsidones, depsones, lactones, quinones, etc.), which contain in their structure a phenolic groups that have the ability to scavenge toxic free radicals. Because these metabolites exhibit strong antioxidant activity, about which are reported [23,24,25]. It has been found that depsidones are more efficient antioxidants than depsides [26].

Until now, the extracts of *Cetraria aculeata* have been explored for antimicrobial activity [27] and genotoxic/antigenotoxic and cytotoxic activities [28].

STUDY OBJECTIVE

The aim of the present study was to investigate the antioxidant properties of *Cetraria aculeata* in order to find an easily accessible source of natural antioxidants that could be used as a possible food supplement, in the pharmaceutical industry and in the treatment of various diseases.

MATERIAL AND METHODS

LICHEN MATERIAL

The lichen *Cetraria aculeata* (Schreb.), family Parmeliaceae, was collected from Kopaonik (Ploce) in Serbia during the april 2011. Voucher specimens (9064, HMN) were deposited in the herbarium of the Department of Biology and Ecology, Faculty of Sciences and Mathematics, University of Nis.

PREPARATION OF THE LICHEN EXTRACTS

The extraction of the lichen *Cetraria aculeata* was performed by macerating lichen sample with separately methanol and ethyl acetate. The lichen material was dried one week at room temperature (26°C), after which it was ground to a uniform powder. Then, 500g dry powdered lichen material was soaked in 2000 mL of an appropriate solvent (methanol and ethyl acetate) at room temperature for three days. After which extracts were filtered through a Whatman no. 42 (125 mm) filter paper and concentrated in a rotary evaporator. In this way, both extracts has been prepared.

DETERMINATION OF THE TOTAL PHENOLICS

Determination of total phenolics content was performed using the Folin-Ciocalteu method [29]. The lichen extract was diluted to the concentration of 1mg/mL, and aliquots of 0.5mL were mixed with 2.5 mL of Folin-Ciocalteu reagent (previously diluted 10-fold with distilled water) and 2 mL of NaHCO₃ (7.5%). The resulting mixture was staying 15 min at the 45°C, after which absorbance was measured at 765nm on spectrophotometer against blank sample. Total phenolic content in the extracts were expressed in the form of gallic acid equivalents (mg GA/g extract). The values are presented as means of triplicate analyses.

DETERMINATION OF TOTAL ANTIOXIDANT CAPACITY

The total antioxidant activity of the lichen extracts was determined using the phosphomolybdenum method [30]. This test is based on the reduction of Mo (VI)-Mo (V) by the antioxidant compounds and subsequent formation of a green phosphate/Mo (V) complex at acid pH. 0.3 mL of sample extract was combined with 3 mL of reagent solution (0.6 M sulfuric acid, 28 mM sodium phosphate and 4 mM ammonium molybdate). The tubes with reaction solution were incubated at 95 °C for 90 min. After which the absorbance of the solution was measured at 695 nm using spectrophotometer versus blank after cooling to room temperature. Methanol in the place of extract was used as the blank. As standard was used ascorbic acid (AA). The total antioxidant capacity was determined as milligrams of ascorbic acid per gram of the dry extract (mg AA/g extract).

DETERMINATION OF DPPH FREE RADICAL SCAVENGING ACTIVITY

The free radical scavenging activity of extracts was measured using the stable radical DPPH (1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazil) according to method [31] was adopted with suitable modifications from [32]. DPPH (8 mg) was dissolved in 100 mL methanol to obtain a concentration of 80 µg/ mL. Then serial dilutions were carried out with the stock solution (1mg/mL) of the extract. The resulting solutions (2mL each) were mixed with DPPH (2 mL) and allowed to stand for 30 min for any reaction to occur, and the absorbance was measured at 517nm. As reference standards were used ascorbic acid (AA), gallic acid (GA) and butylated hydroxytoluene (BHT) and dissolved in methanol were used to make the stock solution with the same concentration (1mg/ mL). Control sample was prepared containing the same volume without test compounds or reference antioxidants. Methanol 95% was used as blank. Inhibition DPPH free radical scavenging activity (%) of lichen extract was calculated using the following equation:

$$\% \text{ inhibition} = [(Ac - As) / Ac] \times 100$$

(1) where Ac was the absorbance of the control (containing DPPH of the stock solution and methanol), and As was the absorbance of the sample (containing sample extract solution or standard solution without DPPH of the stock solution).

Results are presented as the IC₅₀ values (minimum concentration of the each tested sample that reduces 50% of the DPPH radical, was calculated as µg/ mL through sigmoidal dose-response curve).

DETERMINATION OF THE INHIBITORY ACTIVITY TOWARD LIPID PEROXIDATION

The antioxidant activity of extracts was determined using the thiocyanate method [33]. Serial dilutions were carried out with the stock solution (1mg/mL) of the extracts, and 0.5 mL of each solution was added to linoleic acid emulsion (2.5mL, 40 mM, pH 7.0). The linoleic acid emulsion was prepared by mixing 0,2804 g linoleic acid, 0.2804 g Tween-20 as emulsifier in 50mL 40mM phosphate buffer and the mixture was then homogenized. The final volume was adjusted to 5mL with 40 mM phosphate buffer, pH 7.0. After incubation at 37°C in the

dark for 72 hours, a 0.1 mL aliquot of the reaction solution was mixed with 4.7 mL of ethanol (75%), 0.1 mL FeCl₂ (20 mM) and 0.1 mL ammonium thiocyanate (30%). The absorbance of this mixture was measured at 500 nm, after it was stirred for 3 min. As reference compounds were used ascorbic acid, gallic acid, α -tocopherol and BHT. To eliminate the solvent effect, the control sample, which contained the same amount of solvent added to the linoleic acid emulsion in the test sample and reference compound, was used. Inhibition of linoleic acid peroxidation (%) was calculated using following formula:

$$\% \text{ inhibition} = [(Ac - As) / Ac] \times 100$$

(2) where Ac was the absorbance of the control and As was the absorbance of the sample.

The results of inhibitory activity towards lipid peroxidation are presented as the IC₅₀ values.

MEASUREMENT OF FERROUS ION CHELATING ABILITY

Based by decrease in absorbance at 562 nm of the iron (II)-ferrozine complex was measured by ferrous ion chelating ability [34, 35]. One milliliter of 0.125 mM FeSO₄ was added to 1.0 mL sample (with different dilutions), followed by 1.0 mL of 0.3125 mM ferrozine. Before measuring the absorbance, mixture was allowed to equilibrate for 10 min. The ability of the sample to chelate ferrous ion was calculated relative to the control (consisting of iron and ferrozine only) using the formula:

$$\text{Chelating effect (\%)} = [(Ac - As) / Ac] \times 100$$

(3) where Ac was the absorbance of the control and As was the absorbance of the sample.

The results of ferrous ion chelating ability are presented as the IC₅₀ values.

DETERMINATION OF HYDROXYL RADICAL SCAVENGING ACTIVITY

The ability of lichen *Cetraria aculeata* to inhibit non site-specific hydroxyl radical-mediated peroxidation was carried out according method described by [36]. The reaction mixture contained 100 μ L of extract dissolved in water, 500 μ L of 5.6 mM 2-deoxy-D-ribose in KH₂PO₄-NaOH buffer (50 mM, pH 7.4), 200 μ L of premixed 100 μ M FeCl₃ and 104 mM EDTA (1:1 v/v) solution, 100 μ L of 1.0 mM H₂O₂ and 100 μ L of 1.0 mM aqueous ascorbic acid. Tubes were vortexed and incubated at 50°C for 30 min. Thereafter, 1 mL of 2.8% TCA and 1 mL of 1.0% TBA were added to each tube. The samples were vortexed and heated in a water bath at 50°C for 30 min. The extent of oxidation of 2-deoxyribose was estimated from the absorbance of the solution at 532 nm. The percentage inhibition values were calculated from the absorbance of the control (Ac) and of the sample (As), using following formula:

$$\% \text{ inhibition} = [(Ac - As) / Ac] \times 100$$

(4) where the controls contained all the reaction reagents except the extract or positive control substance.

The results of hydroxyl radical scavenging activity are presented as the IC₅₀ values.

STATISTICAL ANALYSIS

All computations were made by employing the statistical software (SPSS, version 11.0). Experimental results are presented as mean \pm standard deviations of three measurements. Statistical analyses were performed using Student's t-test and one way analysis of variance while the probability value of 0.05 was considered significant.

The obtained results of antioxidant activity for methanol extract of *C. aculeata* were compared to the published results of the antioxidant analysis of methanol extract of *T. candida* [40], using the Student's t-test.

RESULTS

Antioxidant activity

Table 1 shows the results of the determination of the total phenols and antioxidant capacity of the examined *C. aculeata* extracts. Total phenolic contents, expressed as gallic acid equivalents were amounted to 80.8 \pm 0.79 mg GA/g and 64.12 \pm 0.58 mg GA/g, for the methanol and ethyl acetate extracts, respectively. Results for total antioxidant capacity were amounted to 91.52 \pm 0.34 μ g AA/g and 71.5 \pm 0.29 μ g AA/g, for methanol and ethyl acetate extracts, respectively.

In Table 2 are given the results of DPPH scavenging activity for the examined *C. aculeata* extracts. For the methanol extract IC₅₀ value was 51.65 \pm 1.38 μ g/mL, while this value for the ethyl acetate extract was 41.4 \pm 0.94 μ g/mL.

The results of inhibitory activity towards lipid peroxidation (Table 2) of the tested extracts of *C. aculeata* were amounted to 45.55 \pm 0.99 μ g/mL and 38.55 \pm 0.76 μ g/mL for methanolic and ethyl acetate extracts, respectively.

In Table 2 are shown IC₅₀ values for the metal chelating activity for the methanol and ethyl acetate extract. These values were amounted of 50.43 \pm 0.98 μ g/mL and 40.55 \pm 0.93 μ g/mL, respectively.

The hydroxyl radical scavenging activity of the examined extracts are given in Table 2. For the methanol extract IC₅₀ value was 90.1 \pm 0.47 μ g/mL while for the ethyl acetate extract this value was 79.4 \pm 0.65 μ g/mL.

DISCUSSION

Until now, many researchers investigated the antioxidant properties of many species of lichens and some of them have very good antioxidant activity [37, 38, 39, 40]. Secondary metabolites that have been identified from various species of lichen extracts manifested high antioxidant activity [23, 24, 25].

Some metabolites of lichens in their structure contain phenolic groups which are considered to be a key element for the antioxidative efficiency [41]. Protolichesterinic acid (aliphatic α -methylene- γ -lactone) is the active substance which has been identified and isolated from lichens *C. islandica* and *C. aculeata*. It was shown that this substance exhibits antimicrobial activity against *E. coli*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa*, *L. monocytogenes* [27] and antiproliferative activity towards three human cancer lines (MCF-7, HeLa and HCT-116), while did not exhibit free radical scavenging activity [42]. How are tested extracts of *C. aculeata* showed significant antioxidant activity which may be the result of high phenolic

Table 1. Total phenolic and total antioxidant capacity of the examined *Cetraria aculeata* extracts

Lichen species	Extracts	Total phenolic (mg GA/g)	Total antioxidant capacity (µg AA/g)
<i>Cetraria aculeata</i>	Methanol	80.8±0.79	91.52±0.34
	Ethyl acetate	64.12±0.58	71.5±0.29

Table 2. The antioxidant activity of the examined *Cetraria aculeata* extracts

<i>C. aculeata</i> extracts/ standards	^a IC ₅₀ (µg/mL)			
	DPPH scavenging activity	Inhibitory activity against lipid peroxidation	Metal chelating activity	Hydroxyl radical scavenging activity
Methanol	51.65±1.38	45.55±0.99	50.43±0.98	90.1±0.47
Ethyl acetate	41.4±0.94	38.55±0.76	40.55±0.93	79.4±0.65
Gallic acid	3.79±0.69	255.43±11.68	—	59.14±1.10
Ascorbic acid	6.05±0.34	> 1000	—	160.55±2.31
BHT	15.61±1.26	1.00±0.23	—	33.92±0.79
α -Tocopherol	—	0.48±0.05	—	—

^aIC₅₀ values were determined by nonlinear regression analysis. Results are mean values±SD from three experiments.

Table 3. IC₅₀ values (means ± SD) of methanol extract of *C. aculeata* compared with methanol extract of *T. candida*, using the Student's t-test

IC ₅₀ (µg/mL)	<i>Cetraria aculeata</i> methanol extract	<i>Toninia candida</i> methanol extract [40]	t-test
DPPH scavenging activity	51.65±1.38	51.45±1.78	n.s.
Inhibitory activity against lipid peroxidation	45.55±0.99	46.46±1.68	n.s.
Metal chelating activity	50.43±0.98	41.91±0.88	*
Hydroxyl radical scavenging activity	90.1±0.47	67.11±0.23	*

Data were analysed by Student's t-test. (* $p < 0.05$; n.s. not significant)

content. Future research of lichen *C. aculeata* can be focused to the identification and isolation of compounds on which depends the antioxidant activity of the tested extracts.

Previous studies have reported the antioxidant properties of aqueous extracts of *C. islandica* [43], but this is the first time to study the antioxidant activity of extracts *C. aculeata*.

These results showed that the methanol extract has a higher total phenolic content and total antioxidant capacity than the ethyl acetate extract. The high total phenolic content explains the strong antioxidant activity of *C. aculeata* assessed by the different systems. Recent study have been proved positive correlation between phenolic composition and antioxidant activity [44, 45]. Results of DPPH scavenging activity of ethyl acetate extract (41.4±0.94 µg/mL) shows a higher activity than methanol extract (51.65±1.38 µg/mL). Our study have shown that ethyl acetate extract of *C. aculeata* displayed a higher scavenging activity than the activity of methanol, chloroform and petrol ether extracts of *Toninia candida* [40]. Both tested extracts of *C. aculeata* showed higher scavenging activity compared to the methanol extracts of *Parmelia sulcata*, *Flavoparmelia caperata*, *Evernia prunastri* and *Cladonia foliacea*, while the methanol extract of *C. aculeata* showed the lower scavenging activity than the methanol extract of *Hypogymnia physodes* [46]. Significant antioxidant activity of extract of lichen *Hypogymnia physodes* arises from his lichen compounds (depsides, depsidones and usnic acid), which demonstrated strong antioxidant effects [24]. Phenol compounds are very important plant constituents because their hydroxyl groups contributed to their scavenging ability [47]. The results of inhibitory activity towards lipid peroxidation demonstrated that both tested

extracts exhibited significant inhibitory activity (45.55±0.99 µg/mL and 38.55±0.76 µg/mL for methanolic and ethyl acetate extracts), respectively. The metal chelating activity of ethyl acetate extract with an IC₅₀ value of 40.55±0.93 µg/mL displayed a higher chelating activity than methanol extract (IC₅₀ values of 50.43±0.98 µg/mL).

The ethyl acetate extract of *C. aculeata* showed stronger hydroxyl radical scavenging activity than the methanol extract of this lichen. While both tested extracts of *C. aculeata* showed similar hydroxyl radical scavenging activity with the examined extracts of *Umbilicaria cylindrica* [48] and lower scavenging activity than the examined extracts of *Toninia candida* [40]. The results of hydroxyl radical scavenging activity are significant and suggest that the methanol and ethyl acetate extracts of *C. aculeata* acting as primary antioxidants. The tested extracts of *C. aculeata* showed stronger antioxidant activity than the many other species of lichens [38].

Table 3 showed the IC₅₀ values (means±SD) of the methanol extract of *C. aculeata* compared with the methanol extract of *Toninia candida* [40]. Statistical analysis IC₅₀ values of the antioxidant potential of the methanol extracts of *C. aculeata* and *T. candida* [40] showed the existence of statistical significance in the metal chelating and hydroxyl radical scavenging activities.

CONCLUSION

In conclusion, the results of our study showed that the tested extracts of *C. aculeata* demonstrated antioxidant activity. These results indicate the application of this lichen as source of natural antioxidants that could be

used as a possible food supplement, in the pharmaceutical industry and in the treatment of various diseases. The obtained results represent a good basis for a more detailed phytochemical examination of *C. aculeata*. Future research can be focused on the identification and isolation of the active components from *C. aculeata* and examination of their biological activities.

given by the Faculty of Medical sciences, University of Kragujevac.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was funded by the grants given by the Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia (grant no. 5251) and Junior Project (No. 2011/05)

REFERENCES

- Halliwell B. How to characterize an antioxidant: an update. *Biochem Soc Symp.* 1995; 61:73-101.
- Sato M, Ramarathnam N, Suzuki Y, Ohkubo T, Takeuchi M, Ochi H. Varietal differences in the phenolic content and superoxide radical scavenging potential of wines from different sources. *J Agric Food Chem.* 1996; 44(1):37-41.
- Squadrito GL, Pryor WA. Oxidative chemistry of nitric oxide: the role of superoxide, peroxyxynitrite and carbon dioxide. *Free Radic Biol Med.* 1998; 25(4-5):392-403.
- Yildirim A, Mavi A, Oktay M, Kara AA, Algur ÖF, Bilaloglu V. Comparison of antioxidant and antimicrobial activities of tilia (*Tilia argentea* Desf ex DC), sage (*Salvia triloba* L.) and black tea (*Camellia sinensis*) extracts. *J Agric Food Chem.* 2000; 48(10):5030-4.
- Huda-Faujan N, Norriham A, Norrakiah AS, Babji AS. Antioxidant activity of plants methanolic extracts containing phenolic compounds. *Afr J Biotechnol.* 2009; 8(3):484-9.
- Halliwell B, Gutteridge JM. *Free Radical in Biology and Medicine.* Oxford: Clarendon Press; 1989.
- Halliwell B. Free radicals, antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence? *Lancet* 1994; 344(8924):721-4.
- Davies KJ. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp.* 1995; 61:1-31.
- Robinson EE, Maxwell SR, Thorpe GH. An investigation of the antioxidant activity of black tea using enhanced chemiluminescence. *Free Radic Res.* 1997; 26(3):291-302.
- Sangameswaran B, Balakrishnan BR, Deshraj C, Jayakar B. In vitro antioxidant activity of roots of *Thespesia lampas* Dalz and Gips. *Pak J Pharm Sci.* 2009; 22(4):368-72.
- Büyükkokuroğlu ME, Gülçin İ, Oktay M, Küfrevioğlu Öİ. In vitro antioxidant properties of dantrolene sodium. *Pharmacol Res.* 2001; 44(6):491-4.
- Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad of Sci U S A.* 1993; 90(17):7915-22.
- Pietta P, Simonetti P, Mauri P. Antioxidant activity of selected medicinal plants. *J Agric Food Chem.* 1998; 46(11):4487-90.
- Yen GC, Hsieh CL. Antioxidant activity of extracts from *Du-Zhong* (*Eucommia ulmoides*) toward various lipid peroxidation in vitro. *J Agric Food Chem.* 1998; 46(10):3952-57.
- Wichi HP. Enhanced tumor development by butylated hydroxytoluene (BHT) in the liver, lung and gastro-intestinal tract. *Food Chem Toxicol.* 1986; 24(10-11):1127-30.
- Grice HC. Safety evaluation of butylated hydroxyanisole from the perspective of effect on forestomach and oesophageal squamous epithelium. *Food Chem Toxicol.* 1988; 26(8):717-23.
- Souri E, Amin G, Farsam H, Jalalizadeh H, Barezi S. Screening of thirteen medicinal plant extracts for antioxidant activity. *Iran J Pharm Res.* 2008; 7(2):149-54.
- Rechner AR, Kuhnle G, Bremmer P, Hubbard GP, Moore KP, Rice-Evans CA. The metabolic fate of dietary polyphenols in humans. *Free Radic Biol and Med.* 2002; 33(2):220-35.
- Zhang WM, Li B, Han L, Zhang HD. Antioxidant activities of extracts from areca (*Areca catechu* L.) flower, husk and seed. *Afr J Biotechnol.* 2009; 8(16):3887-92.
- Eisenreich W, Knispel N, Beck A. Advanced methods for the study of the chemistry and the metabolism of lichens. *Phytochem Rev.* 2011; 10(3):445-56.
- Devi GK, Anantharaman P, Kathiresan K, Balasubramanian T. Antimicrobial activities of the lichen *Roccella belangeriana* (Awasthi) from mangroves of Gulf of Mannar. *Indian J Geomarine Sci.* 2011; 40(3):449-53.
- Shukla V, Joshi GP, Rawat MSM. Lichens as a potential natural source of bioactive compounds: a review. *Phytochem Rev.* 2010; 9(2):303-14.

23. Manojlović N, Ranković B, Kosanić M, Vasiljević P, Stanojković T. Chemical composition of three *Parmelia* lichens and antioxidant, antimicrobial and cytotoxic activities of some their major metabolites. *Phytomedicine* 2012; 19(13):1166-72.
24. Ranković B, Kosanić M, Manojlović N, Rančić A, Stanojković T. Chemical composition of *Hypogymnia physodes* lichen and biological activities of some its major metabolites. *Med Chem Res.* 2014; 23(1):408-16.
25. Kosanić M, Ranković B, Stanojković T, Rančić A, Manojlović N. *Cladonia* lichens and their major metabolites as possible natural antioxidant, antimicrobial and anticancer agents. *LWT - Food Sci Technol.* 2014; 59(1):518-25.
26. Hidalgo ME, Fernández E, Quilhot W, Lissi E. Antioxidant activity of depsides and depsidones. *Phytochemistry* 1994; 37(6):1585-7.
27. Türk AÖ, Yılmaz M, Kivanç M, Türk H. The Antimicrobial activity of extracts of the lichen *Cetraria aculeata* and its protolicheterrinic acid constituent. *Z Naturforsch C.* 2003; 58(11-12):850-4.
28. Zeytinoglu H, Incesu Z, Tuylu BA, Turk AO, Barutca B. Determination of genotoxic, antigenotoxic and cytotoxic potential of the extract from lichen *Cetraria aculeata* (Schreb.) Fr. in vitro. *Phytother Res.* 2008; 22(1):118-23.
29. Singleton V, Orthofer R, Lamuela-Raventos RM. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent. *Methods Enzymol.* 1999; 299:152-78.
30. Prieto P, Pineda M, Aguilar M. Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a phosphomolybdenum complex: specific application to the determination of vitamin E. *Anal Biochem.* 1999; 269(2):337-41.
31. Takao T, Kitatani F, Watanabe N, Yagi A, Sakata K. A simple screening method for antioxidants and isolation of several antioxidants produced by marine bacteria from fish and shellfish. *Biosci Biotech Biochem.* 1994; 58(10):1780-83.
32. Kumarasamy Y, Byres M, Cox PJ, Jaspars M, Nahar L, Sarker SD. Screening seeds of some Scottish plants for free radical scavenging activity. *Phytother Res.* 2007; 21(7):615-21.
33. Hsu CK, Chiang BH, Chen YS, Yang JH, Liu CL. Improving the antioxidant activity of buckwheat (*Fagopyrum tataricum* Gaertn) sprout with trace element water. *Food Chem.* 2008; 108(2):633-41.
34. Carter P. Spectrophotometric determination of serum iron at the submicrogram level with a new reagent (ferrozine). *Anal Biochem.* 1971; 40(2):450-58.
35. Yan LY, Teng LT, Jhi TJ. Antioxidant properties of Guava fruits: comparison with some local fruits. *Sunway Acad J.* 2006; 3:9-20.
36. Hinneburg I, Dorman HJD, Hiltunen R. Antioxidant activities of extracts from selected culinary herbs and spices. *Food Chem.* 2006; 97(1):122-29.
37. Behera BC, Verma N, Sonone A, Makhija U. Determination of antioxidative potential of lichen *Usnea ghattensis* in vitro. *LWT - Food Sci Technol.* 2006; 39(1):80-5.
38. Gulluce M, Aslan A, Sokmen M, Sahin F, Adiguzel A, Agar G, et al. Screening the antioxidant and antimicrobial properties of the lichens *Parmelia saxatilis*, *Platismatia glauca*, *Ramalina pollinaria*, *Ramalina polymorpha* and *Umbilicaria nylanderiana*. *Phytomedicine* 2006; 13(7):515-21.
39. Ranković B, Ranković D, Kosanić M, Marić D. Antioxidant and antimicrobial properties of the lichens *Anaptychia ciliaris*, *Nephroma parile*, *Ochrolechia tartarea* and *Parmelia centrifuga*. *Cent Eur J Biol.* 2010; 5(5):649-55.
40. Manojlović NT, Vasiljević PJ, Mašković PZ. Chemical composition and antioxidant activity of lichen *Toninia candida*. *Rev Bras Farmacogn.* 2012; 22(2):291-98.
41. Marković ZS, Manojlović NT. Analytical characterization of lichexanthone in lichen: HPLC, UV spectroscopic, and DFT analysis of lichexanthone extracted from *Laurera benguelensis* (Mull. Arg.) Zahlbr. *Monatsh Chem.* 2010; 141(9):945-52.
42. Brisdelli F, Perilli M, Sellitri D, Piovano M, Garbarino JA, Nicoletti M, et al. Cytotoxic activity and antioxidant capacity of purified lichen metabolites: an in vitro study. *Phytother Res.* 2013; 27(3):431-7.
43. Gülçin İ, Oktay M, Küfrevioğlu Öİ, Aslan A. Determination of antioxidant activity of lichen *Cetraria islandica* (L) Ach. *J Ethnopharmacol.* 2002; 79(3):325-9.
44. Katalinic V, Milos M, Kulisic T, Jukic M. Screening of 70 medicinal plant extracts for antioxidant capacity and total phenols. *Food Chem.* 2006; 94(4):550-7.
45. Behera BC, Verma N, Sonone A, Makhija U. Optimization of culture conditions for lichen *Usnea ghattensis* G. awasthi to increase biomass and antioxidant metabolite production. *Food Technol Biotechnol.* 2009; 47(1):7-12.
46. Mitrović T, Stamenković S, Cvetković V, Tošić S, Stanković M, Radojević I, et al. Antioxidant, antimicrobial and antiproliferative activities of five lichen species. *Int J Mol Sci.* 2011; 12(8):5428-48.
47. Hatano T, Edamatsu R, Hiramatsu M, Mori A, Fujita Y, Yasuhara T, et al. Effect of interaction of tannins with co-existing substances. VI. Effects of tannins and related polyphenols on superoxide anion radical and on 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical. *Chem Pharm Bull.* 1989; 37(8):2016-21.
48. Manojlović NT, Vasiljević PJ, Mašković PZ, Jušković M, Bogdanović-Dušanović G. Chemical Composition, Antioxidant, and Antimicrobial Activities of Lichen *Umbilicaria cylindrica* (L.) Delise (Umbilicariaceae). *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012; 1-8.

ANTIOKSIDATIVNA AKTIVNOST LIŠAJA CETRARIA ACULEATA

Tomović J.¹, Rančić A.¹, Vasiljević P.², Mašković P.³, Živanović S.⁴, Manojlović N.¹, Sovrlić M.¹

¹ Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija

² Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Nišu, Niš, Srbija

³ Agronomski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu, Čačak, Srbija

⁴ Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Niš, Serbia

SAŽETAK

Cilj ovog istraživanja je da se odrede antioksidantna svojstva lišaja *Cetraria aculeata* koji raste u Srbiji. Antioksidativna aktivnost metanolnog i etilacetatnog ekstrakta lišaja je testirana različitim metodama: određivanje ukupnog fenolnog sadržaja, određivanje ukupnog antioksidativnog kapaciteta, aktivnosti slobodnih radikala DPPH, inhibitorna aktivnost prema lipidnoj peroksidaciji, sposobnost vezivanja ferio jona i aktivnost hidrosil radikala. Ekstrakti lišaja *C. aculeata* pokazali su značajnu antioksidativnu aktivnost. Metanolni ekstrakt je pokazao veće vrednosti za ukupne fenole i ukupni antioksidativni kapacitet u odnosu na etilacetatni ekstrakt, dok je etilacetatni ekstrakt pokazao bolje rezultate za aktivnosti DPPH radikala, inhibitornu aktivnost prema lipidnoj peroksidaciji, sposobnost i aktivnosti hidrosil radikala nego metanolni ekstrakt. Ovo je prvi prikaz antioksidativnih svojstava vrste *Cetraria aculeata*. Rezultati antioksidativne aktivnosti ukazuju na primenu ovog lišaja kao izvora prirodnih antioksidanata koji se mogu koristiti kao mogući dodatak ishrani, u farmaceutskoj industriji i u lečenju različitih bolesti.

Ključne reči: ROS, antioksidativna aktivnost, lišaj, *Cetraria aculeata*.

THE IMPORTANCE OF EARLY RECOGNITION AND TIMELY TREATMENT OF DELIRIUM IN INTENSIVE CARE UNITS

AUTHORS

Stašević Karličić Ivana¹, Stašević Milena¹, Đorđević Jelena¹, Grbić Igor¹, Đukić Dejanović Slavica², Janković Slobodan²

¹ Clinic for Psychiatric Disorders Dr "Laza Lazarević", Department of Emergency Psychiatry, Belgrade, Serbia

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

CORRESPONDENT

IVANA STAŠEVIĆ KARLIČIĆ

Clinic for psychiatric disorders "Dr Laza Lazarević", Belgrade, Serbia

✉ ivanastasevic73@gmail.com

ABSTRACT

Delirium is connected to bad short-term (the increase in hospital mortality rate and hospital days) and long-term outcomes (disfunctionality, institutionalisation, cognitive damage and post hospital-release dementia). The objective of this study is to determine whether there are possible incompatibilities of treatment of delirium with the recommendations in the guides of good clinical practice from developed countries. The grounded method was used in the study. The so called principal sampling of 17 psychiatrists, anesthesiologists and registered nurses was conducted. Afterwards, the unstructured interviews with the selectees were conducted, transcribed and analyzed immediately through coding, category and concept detection. Having completed this, the theoretical sampling of new interview examinees was conducted. Their analysis enabled the concepts to be linked into a working theory and graphically displayed. The new sampling, the new interviews and their analysis were then continued interactively until the saturation of the working theory was achieved and the final version of the theory was formulated based on the findings reached through the interviews. Having completed the principal sampling and coding of the transcripts led the researches to the saturation of the theory through the separation of eight categories: A - Delirium as a sign of system infection, B - Therapy - Anaesthesiologists administer benzodiazepines, whereas psychiatrists administer antipsychotics, C - An inconspicuous onset of delirium is overlooked, D - Bleeding as the cause of delirium, E -Anticholinergics as a cause of delirium, F - Misunderstanding the nature of delirium by anaesthesiologists, G -Being aware that the patient is vitally endangered, and H - The nurses apply enhanced health care measures. Delirium is a syndrome which can be prevented in 30-40% of cases (50). An etiological treatment would help avoid complicating delirium's clinical picture and would very much prevent poor outcomes, such as institutionalisation, cognitive damage and delirious patients' high mortality rate.

Key words: delirium, diagnosis, treatment, prevention

INTRODUCTION

Delirium is an etiologically nonspecific organic cerebral syndrome with an acute onset and a fluctuating course, characterised by simultaneous disorders involving consciousness, attention, perception, thought, psychomotor behaviour, emotion and sleep cycle [1]. Depending on the patient's psychomotor activity, delirium can be hyperactive, hypoactive or mixed. During their hospitalization 11 - 25% of hospitalized elderly patients suffer a delirium attack, while 29 - 31% of them develop a case of delirium in the course of their hospitalization [2]. The rate of delirium cases in Intensive Care Units (ICUs) is significantly higher and reaches 77% with ventilated patients, with a 45 - 87% incidence [3,4]. Delirium is connected to bad short-term (the increase in hospital mortality rate and hospital days) and long-term outcomes (disfunctionality, institutionalisation, cognitive damage and post hospital-release dementia) [6,7,8]. The severity of delirium could be reduced through various intervention procedures such as a rational titration of sedation

and anaesthesia [9], slight exposure to benzodiazepines [10-12], sleep promotion [13], early mobilisation and occupational therapy in ICUs [14], the use of antipsychotics as well as other supportive measures [15,16].

The treatment of delirium is conducted in intensive care units because it requires constant monitoring due to the fact that the patients are vitally threatened. In developed countries, there are guides of good clinical practice with clear guidelines in terms of screening, diagnostics and treatment of delirium [17-19]. The key principle of these guides is a holistic approach to treatment of delirium conducted by a multidisciplinary team with various clinical skills (a registered nurse, a psychologist, an anaesthesiologist and/or a physician of another specialty, a psychiatrist), all of which are necessary due to this syndrome's complex nature.

In Serbia, there are neither approved guides for treatment of delirium in ICUs, nor protocol-defined multidisciplinary teams and procedures for prevention, diagnostics or treatment of this syndrome.

STUDY OBJECTIVE

The objective of this study is to determine whether there are possible incompatibilities of treatment of delirium with the recommendations in the guides of good clinical practice from other countries and thus form a comprehensive explanation of the genesis of this incompatibility based on which corrective measures could be planned.

MATERIAL AND METHODS

GROUND THEORY

This research was commenced on the assumption that there are certain incompatibilities in treatment of delirium with the recommendations of guides of good clinical practice in developed countries. Based on this assumption, the so called principal sampling of psychiatrists, anaesthesiologists and registered nurses was conducted. Afterwards, the researcher conducted unstructured interviews with the selectees, had the interviews transcribed and analyzed immediately through coding, category and concept detection. Having completed the principal interviews, the theoretical sampling of new interview examinees was conducted. The analysis of the new series of interviews enabled the concepts to be linked into a working theory and graphically displayed. The new sampling, the new interviews and their analysis were then continued interactively until the saturation of the working theory was achieved and the final version of the theory was formulated based on the findings reached through the interviews. In accordance with the flow rate of the saturation of the theory, 17 examinees were interviewed.

RESULTS

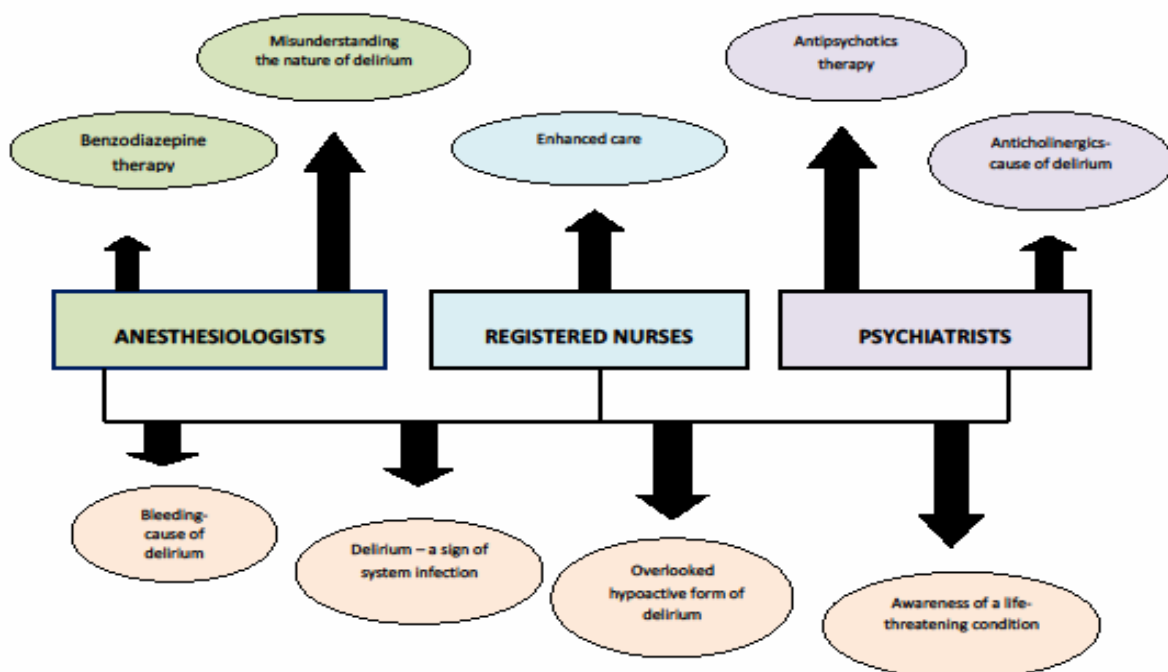
Having completed the principal sampling and coding of the transcripts, the qualitative research of the possible existence of certain incompatibilities in the treatment of delirium with the recommendations of the guides of good clinical practice from developed countries led the researches to the saturation of the theory through the separation of eight categories. These are: Category A - Delirium as a sign of system infection, Category B - Therapy - Anaesthesiologists administer benzodiazepines, whereas psychiatrists administer antipsychotics, Category C - An inconspicuous onset of delirium is overlooked, Category D - Bleeding as the cause of delirium, Category E - Anticholinergics as a cause of delirium, Category F - Misunderstanding the nature of delirium by anaesthesiologists, Category G - Being aware that the patient is vitally endangered, and Category H - The nurses apply enhanced health care measures (Picture 1).

The results of a qualitative analysis point to ICU doctors' key and majority standpoint when it comes to treating delirious patients. It is mostly accepted that delirium is a life-threatening state. However, there are also different views which state that the basic problem with delirium is its behavioural aspect consistent with the psychomotor type of delirium. Bleeding, system infection and the use of anticholinergics are seen as its leading causes.

An incomplete knowledge of delirium's etiopathogenesis and clinical picture often results in a simplified approach to the treatment of delirious patients. The patients suffering from a hypoactive type of delirium are a potentially problematic group, because this type is often overlooked, resulting in a lack of treatment.

Anaesthesiologists' and psychiatrists' pharmacotherapeutic approach differs in the choice of psychopharmacs. Anaesthesiologists administer benzodiazepines more often, while psychiatrists prescribe antipsychotics immediately. Not being completely familiar with their

Picture 1. Work theory concept



therapeutic effects, neither the former nor the latter are absolutely certain which pathogenic aspect these pharmac are aimed at.

Registered nurses, approaching a delirious patient as a vitally endangered one, apply measures of enhanced health care.

DISCUSSION

The doctors' essential lack of knowledge as far as the pathogenesis and clinical picture are concerned, as well as the absence of a multidisciplinary approach to the treatment of delirium are the set of basic problems marked by this qualitative study. Despite the fact that many systems of organs in terms of damage or dysfunction are closely monitored in ICUs, by using pulse oximetry and gas analyses in lung damage monitoring, blood pressure and electrocardiography in heart dysfunction monitoring or diuresis and serum creatinine in renal dysfunction monitoring to give a few examples, the absence of instruments to monitor the most important organ of all - the brain - is very conspicuous. Monitoring the patients in terms of the development of delirium could perhaps be a good way of monitoring brain dysfunction, while modifications in treatment and care could help prevent this potentially catastrophic complication [20]. We should always bear in mind that delirium is a manifestation of damage to the brain, which in turn is the final product of a series of insults and injuries, occurring rather often i.e. in almost 80% of patients in critical condition hospitalised in ICUs [21]. In hospital services (Emergency Rooms, general wards in hospitals, post-operative and general ICUs) delirious patients suffer a higher mortality rate, a greater degree of cognitive damage, the number of hospital days is increased as well as the number of complications in hospital treatment [21]. Depending on its behavioural expression, three types of delirium can be discerned: hypoactive, hyperactive and mixed [21,22]. Peterson and others [23] found hypoactive delirium in its full form in less than 5% of the number of patients monitored out of an entire cohort of 613 ventilated and non-ventilated ICU patients where the cases of delirium were monitored in over 20000 observations. Hyperactive delirium is characterised by anxiety, agitation, psychotic symptoms and very often by heteroaggressiveness. The decline of mental and physical activity coupled with attention disorders is the chief characteristic of hypoactive delirium. The mixed type presents us with a constant alteration between the hypo and hyperactive type of delirium. Hypoactive delirium or the so called "silent delirium" is often overlooked by both the doctors and nurses, because delirium is seen by the majority of clinical practitioners as the presence of agitation and hallucinations [20,24,25]. Hypoactive delirium is most often seen in older patients coupled with aspiration, pulmonary embolism, bed sore and other complications common for immobile patients. On the other hand, extremely agitated patients (hyperactive delirium) do not only suffer the risk of extubating themselves but also the risk of removing their central venous catheter or falling off of their beds which could lead to possibly fatal injuries (20). Therefore, such patients are often over-sedated or even coupled to a mechanical ventilator again, which is one of the risk factors for the onset of delirium, closing the vicious circle [20,26].

It is thought that delirium is connected to a disbalance in synthesis, release and inactivation of neurotransmitters responsible for the control of cognitive functions, behaviour and mood [27,28]. There are three neurotransmitter systems included in the pathophysiology of delirium: dopamine, gamma-aminobutyric acid (GABA) and acetylcholine [29]. Given that the central concentrations of these neurotransmitters are sensitive to many organic and biochemical changes, there are a lot of factors which could lead to their disbalance [20]. Van Rompey and others [30] split the risk factors for the onset of delirium in two groups: predisposing (the patient's characteristics and chronic pathology) and precipitating (acute illnesses and environmental factors). Inoai [22,31] also split the risk factors into predisposing and precipitating. In his opinion, the predisposing factors are the patient's characteristics which are difficult to modify - more than 65 years of age, male, demented, cognitive damage, prior history of delirium, depression, immobility, sensory impairments, dehydration, malnutrition, alcohol abuse, prior psychopharmac treatment, especially anticholinergics and the accompanying medical condition [31]. The precipitating factors act as triggers for the onset of delirium, but some of them could be modified through the application of preventive measures. These factors are: administering sedatives, opioids, anticholinergics, polypragmasy, addiction to alcohol and/or medications, a primary neurological illness, a new illness (infection, hypoxia, shock and metabolic disorders), type of surgery (orthopaedic or cardio surgery), admission to ICU, mechanical fixation, catheterisation and other similar procedures, pain, emotional stress and prolonged sleep deprivation.

It is always important to keep in mind that delirium can be a manifestation of a life-threatening condition which demands prompt treatment, such as hypoxia, hypoglycaemia, metabolic disorders or shock. Having quickly recognised and differentiated between the aforementioned conditions, the delirious patient should be subjected to a pharmacological and etiological treatment [17,20]. Nevertheless, it should be remembered that many pharmac whose aim is to couple delirium's clinical picture can also have a prodelirigenic effect and should be administered cautiously, in the smallest of doses and the shortest possible period of time. Benzodiazepines, which are most often used for sedation in ICUs, are not recommended for the treatment of delirium because their use could lead to over-sedation, worsening of the patient's confusion and breathing depression [17,20,32]. However, it should not be forgotten that they are the drugs of choice when it comes to delirium tremens (as well as other withdrawal syndromes) and convulsions.

The preliminary results of prospective randomised sedation studies in post-operative cardio-surgical patients show that the patients treated with dexmedetomidine, compared to those treated with propofol or midazolam, suffer a significantly lower rate of delirium onset [32]. Dexmedetomidine is one of the most frequently applied intravenous pharmac used for sedation in ICUs. It is a non-benzodiazepine, highly selective alpha 2 - adrenergic agonist which links itself to the transmembrane g protein alpha 2a, alpha 2b and alpha 2c of the peripheral, cerebral and spinal adrenoreceptors [33]. Unlike other sedatives dexmedetomidine, by acting on the alpha 2 receptors of locus coeruleus [34], causes an-

algnesia [35] without the risk of breathing depression [36,37]. These characteristics make dexmedetomidine a potential primary option in delirium and agitation management in ICUs. Pasim and others published a meta-analysis in 2013 [38] suggesting that the dexmedetomidine treatment shortens the duration of intubation and stay in ICUs considerably. Likewise, its side-effects (an increased incidence of bradycardia and an increased risk of hypotension) had no influence on the overall mortality rate. Similar findings were referred to in a meta-analysis by Lynn and others [39] analysing the safety and efficiency of dexmedetomidine with post-operative cardio-surgical patients. Numerous studies comparing dexmedetomidine to propofol [40,41], midazolam [40,42,43], and morphine [44] confirmed that dexmedetomidine reduces the risk of delirium, agitation and/or confusion in critical ICU patients. This medicine is not yet registered in Serbia.

Many guideline brochures [17-19] recommend haloperidol as a primary choice medicine. It is a butyrophenone substance, a first generation antipsychotic and still the most often used neuroleptic agent in delirium treatment [20]. It does not suppress the respiratory centre and it acts as a powerful dopamine antagonist by blocking D2 central receptors, which results in coupling the positive symptomatology (hallucinations, delusion etc.) and a variable sedation effect. The newer, atypical antipsychotics (e.g. risperidone, quetiapine and olanzapine) can also be useful [18,19] and they represent the second line in delirium treatment, while their therapeutic effect rests on the fact that they are not only dopamine antagonists, but they also significantly affect the levels of other neurotransmitters, such as serotonin, acetylcholine and noradrenaline. Beside the pharmacological, the guidelines also recommend a nonpharmacological approach to delirium prevention and treatment. In a study involving 852 patients over 70 years of age [48] the strategies for primary prevention of delirium resulted in the reduction of the onset of delirium by as much as 40%. The protocol is focused on the optimisation of risk factors through the following methods: a repeated reorientation of a patient by trained volunteers and registered nurses, a continued cognitive stimulation of the patient three times a day, promoting a hygienic sleep regime which contributes the normalisation of the patient's sleep cycle, early mobilisation and physiotherapy, a timely removal of the catheter and mechanical fixation, constantly encouraging the patients to use eyeglasses, contact lenses and hearing-aid and a constant correction of dehydration [17-19]. Including the family can also be of great help in reorientation and pacification of a deliri-

ous patient. It is also necessary to educate the patient's family about the nature, clinical picture and recognition of delirium [17-19]. According to all the guidelines, the registered nurses, aside from caring for the patient medically, together with the doctors, should conduct a continuous, simultaneous monitoring of the levels of sedation and onset of delirium [20]. Registered nurses and the rest of the ICU team have a duty to apply validated, objective and reliable instruments in monitoring the two components of consciousness (the level of wakefulness and the content of consciousness) [20]. Using the recommended standardised and objective instruments contributes the reduction of the rate of over-sedation and promotes the reduction of the duration of mechanical ventilation. The sedation level measurement scales help the members of the multidisciplinary team communicate during the discussions about the treatment objectives and the patient's care. To this purpose, one of the most frequently used and recommended scales is RASS [20]. The recommended and the most frequently used instrument in the early detection of delirium is CAM-ICU [20] whose sensitivity and specificity is higher than 95%. It was designed as a sickbed assessment instrument (for nurses or doctors). It is easy to use, requires but a minute to apply, with a minimum of previous training [20,49].

Delirium is a syndrome which can be prevented in 30-40% of cases [50]. High mortality rates are often the result of this diagnosis being overlooked, which is especially the case with the hypoactive types of delirium. Anyway, the advice of the British authors [51] stating that any change in behaviour and mental status in both psychiatric patients and the ones who are not is to be considered delirium until proven otherwise. In relation to that, in both these patients and the ones who are clearly delirious, a comprehensive diagnostics in terms of revealing all the etiological factors is a necessity. An etiological treatment would help avoid complicating delirium's clinical picture and would very much prevent poor outcomes, such as institutionalisation, cognitive damage and delirious patients' high mortality rate. It would significantly reduce the number of hospital days, the patient's personal suffering, as well as the overall treatment expenses which are borne by the health fund. An estimate of these expenses has never been done in Serbia, but the data from the USA and 18 European countries could serve to illustrate the point: around 164 billion dollars a year for the USA [52] and over 182 billion dollars a year for those 18 European countries together [53,54].

REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases 10th Revision (ICD X). New York 2010.
2. Vasilevskis EE, Han HJ, Hughes GC, Ely WE. Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2012; 26: 277-287.
3. Agarwal V, O'Neill PJ, Cotton BA, Pun BT, Haney S, Thompson J et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in burn intensive care unit patients. *J Burn Care Res* 2010; 31(5):706-715
4. Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, Pun BT, Jackson JC, Ely EW. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care* 2005;9(4):R375-81.

5. Salluh JIF, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h2538.doi:10.1136/bmj.h2538
6. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell Jr FE, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004;291(14):1753-62.
7. Lin SM, Liu CY, Wang CH, Lin HC, Huang CD, Huang PY, et al. The impact of delirium on the survival of mechanically ventiated patients. *Crit Care Med* 2004;32(11):2254-9
8. Pompei P, Foreman M, Rudberg MA, Inouye SK, Braund V, Cassel CK. Delirium in hospitalized older persons: outcomes and predictors. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:809-15
9. Sieber FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, Blute MR, Lee HB, Rosenberg PB et al. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc* 2010;85:18-26.
10. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009;301:489-99.
11. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2644-53.
12. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, Alhazzani W, Barr J, Dasta JF et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013;41(suppl 1):S30-8.
13. Kamdar BB, King LM, Collop NA, Sakamuri S, Colantuoni E, Neufeld KJ et al. The effect of a quality improvement intervention on perceived sleep quality and cognition in a medical ICU. *Crit Care Med* 2013;41:800-9.
14. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Niggos C, Pawlik AJ, Esbrook CL et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomized controlled trial. *Lancet* 2009;373:1874-82
15. Inouye SK, Bogardus ST Jr, Carpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999;340:669-76.
16. Reston JT, Schoelles KM. In-facility delirium prevention programs as a patient safety strategy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;158:375-80.
17. Work group on delirium. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Delirium. American Psychiatric Association, Washington DC, 2010
18. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C, Dasta JF, et al: Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit. The American College of Critical Care Medicine (ACCM); Society of Critical Care Medicine 2013. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182783b72
19. National Institute for Health and Care Excellence (2010). Delirium: diagnosis, prevention and management. NICE Clinical Guidelines 103. Available at www.nice.org.uk
20. Ely EW. Delirium in the Intensive Care Unit. In: Vincent JL (ed). *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer 2005; 721-734.
21. Vasilevskis EE, Han JH, Hughes CG, Ely EW. Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. *Best practise & Research Clinical Anaesthesiology* 2012; 26: 277-287.
22. Choi JG. Delirium in the intensive care unit. *Korean J Anesthesiol* 2013; 65(3): 195-202.
23. Peterson JF, Truman BL, Shintani A, Thomason JWW, Jackson JC, Ely EW. The prevalence of hypoactive, hyperactive, and mixed type delirium in medical ICU patients. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: S174
24. Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA* 1990; 263:1097-1101.
25. Inouye SK. The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med* 1994; 97: 278-288.
26. Kollef MH, Levy NT, Ahrens T, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1999; 114:541-548.
27. Justic M. Does „ICU psychosis“ really exist? *Crit Care Nurse* 2000; 20: 28-37.
28. Meagher DJ, Trzepacz PT. Motoric subtypes of delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000; 5: 75-85.
29. Crippen D. Treatment of agitation and its comorbidities in the intensive care unit. In: Hildl NS, Levy M (ed). *Ventilator Management Strategies for Critical Care*. Marcel Dekker, Inc., New York 2001; 243-284.
30. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truien S, Bossaert L. Risk factor for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 2009; 13: R77.
31. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006; 354:1157-65.
32. Ely EW, Stephens RK, Jackson JC, Thomason JW, Truman B, Gordon S et al. Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 912 health-care professionals. *Crit Care Med* 2004; 32: 106-112.
33. Paris A, Tonner PH. Dexmedetomidine in anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18: 412-418.
34. Huupponen E, Maksimow A, Lapinlampi P, Sarkela M, Saastamoinen A, Snapir A, et al. Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep. *Acta Aneesthesiol Scand* 2008; 52: 289-294.

35. Guo TZ, Jiang JY, Buttermann AE, Maze M. Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. *Anesthesiology* 1996; 84: 873-881.
36. Irola T, Aantaa R, Laitio R, Kentala E, Lahtinen M, Wighton A, et al. Pharmacokinetics of prolonged infusion of high-dose dexmedetomidine in critically ill patients. *Crit Care* 2011; 15: R257.
37. Morsch R, Ferri M, Vasconcelos C, Neto AC, Akamine N, Machado FS. Dexmedetomidine as a sedative agent for more than 24 hours in acutely ill patients. *Crit Care* 2005; 9: P111.
38. Pasin L, Landoni G, Nardelli P, Belletti A, Di Prima AL, Taddeo D, et al. Dexmedetomidine reduces the risk of delirium, agitation and confusion in critically ill patients: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2014; 28(6): 1459-1466.
39. Lin YY, He B, Chen J, Wang ZN. Can dexmedetomidine be a safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? a meta-analysis. *Critical Care* 2012; 16: R169.
40. Jakob SM, Roukoni E, Grounds RM, Saraphoja T, Garratt C, Pocock SJ, et al. Dexmedetomidine for Long-Term Sedation I. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: Two randomized controlled trials. *JAMA* 2012; 307: 1151-1160.
41. Corbett SM, Rebuck JA, Greene CM, Callas PW, Neale BW, Healey MA, et al. Dexmedetomidine does not improve patient satisfaction when compared with propofol during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2005; 33: 940-945.
42. Senoglu N, Oksuz H, Dogan Z, Yildiz H, Demirkiran H, Ekerbicer H. Sedation during non-invasive mechanical ventilation with dexmedetomidine or midazolam: A randomized, double-blind, prospective study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2010; 71: 141-153.
43. Van LJ, Huang QQ, Yue JX, Lin L, Li SH. Comparison of sedative effect of dexmedetomidine and midazolam for post-operative patients undergoing mechanical ventilation in surgical intensive care unit. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2011; 23: 543-546.
44. Shebabi Y, Grant P, Wolfenden H, Hammond N, Bass F, Campbell M, et al. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: A randomized controlled trial (DEXmedetomidine COmpared to Morphine - DEXCOM Study). *Anesthesiology* 2009; 111: 1075-1084.
45. Shebabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, et al. Sedation Practice in Intensive Care Evaluation Study I, Australian, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G. Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: A pilot study. *Crit Care Med* 2013; 41: 1983-1991.
46. Roukoni E, Parviainen I, Jakob SM, Nunes S, Kaukonen M, Shepherd ST, et al. Dexmedetomidine for Continuous Sedation I. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2009; 35: 282-290.
47. Martin E, Ramsay G, Mantz J, Sum-Ping ST. The role of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003; 18: 29-41.
48. Inouye SK, Bogardus ST Jr, Carpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999; 340:669-76.
49. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al: Delirium in mechanically ventilated patients: Validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001; 286:2703-2710
50. Inouye SK, Westendorp GJR, Saczynski SJ. Delirium in elderly people. Published online 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60688-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60688-1)
51. Gelder GM, Andreas CN, Lopez - Ibor Jr JJ, Geddes RJ. *New Oxford Text book of Psychiatry*. Oxford University press 2009; 1: 325 - 333.
52. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye KS. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med* 2008; 168:27-32
53. WHO Regional Office for Europe. *European hospital morbidity database*. Copenhagen: World Health Organization, 2012.
54. Organization for Economic Co-operation and Development. *OECD health data 2012*. Paris: Organization for Economic Co-operation and Development, 2012

SRPSKI

ZNAČAJ RANOG PREPOZNAVANJA I PRAVOVREMENOG LEČENJA DELIRIJUMA U JEDINICI INTENZIVNE NEGE

Stašević Karličić Ivana¹, Stašević Milena¹, Đorđević Jelena¹, Grbić Igor¹, Đukić Dejanović Slavica², Janković Slobodan²

¹ Klinika za psihijatrijske poremećaje Dr "Laza Lazarević", Beograd, Srbija

² Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija

SAŽETAK

Delirijum je povezan sa lošim kratkoročnim (porast bolničkog mortaliteta i broja bolničkih dana) i dugoročnim ishodima (disfunkcionalnost, institucionalizacija, kognitivno oštećenje i demencija). Cilj ove studije je da se utvrdi da li postoje moguća neslaganja u le-

čenju delirijuma sa preporukama vodiča dobre kliničke prakse u razvijenim zemljama. U studiji je korišćen metod utemeljene teorije. Takozvanim principijalnim uzorkovanjem u studiju je uključeno 17 psihijatarata, anesteziologa i licenciranih sestara. Nakon toga, sa izabranim ispitanicima su sprovedeni nestruktuirani intervjui koju su transkribovani i odmah analizirani kroz kodiranje, otkrivanje kategorija i koncepata. Zatim je sprovedeno teoretsko uzorkovanje novih ispitanika. Analiza nove serije intervjua omogućila je povezivanje koncepata u radnu teoriju i njeno grafičko prikazivanje. Novo uzorkovanje, novi intervjui i njihova analiza su zatim nastavljeni interaktivno sve dok nije dobijena saturacija radne teorije i formulacija definitivne verzije teorije utemeljene na nalazima dobijenim kroz process intervjuisanja. Nakon principijalnog uzorkovanja i kodiranja transkripata došlo se do saturacije teorije kroz izdvajanje osam kategorija: A - Delirijum kao znak sistemske infekcije, B - Terapija - anesteziolozi primenjuju benzodiazepine, a psihijatri antipsihotike, C - Slabije izražen delirijum se previča, D - Krvarenja kao uzrok delirijuma, E - Antiholinergici kao uzrok delirijuma, F - Nerazumevanje prirode delirijuma od strane anesteziologa, G - Svest o vitalnoj ugroženosti pacijenata i H - Sestre primenjuju mere pojačane nege. Delirijum je sindrom koji se može sprečiti u 30-40% slučajeva. Etiološkim lečenjem bi se izbeglo komplikovanje slike delirijuma i dobrim delom bi se sprečili loši ishodi, kao što su institucionalizacija, kognitivno oštećenje i visoka smrtnost delirantnih pacijenata.

Ključne reči: delirijum, dijagnoza, lečenje, prevencija

DERMATOSCOPY IN DIAGNOSING MACULOPAPULAR CUTANEOUS MASTOCYTOSIS

AUTHORS

Popadić Mirjana^{1,2}

¹ Department of Dermatovenereology, Medical University of Belgrade

² Clinic of Dermatovenereology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

CORRESPONDENT

MIRJANA POPADIĆ

*Medical University of Belgrade,
Clinic of Dermatovenereology,
Clinical Centre of Serbia, Serbia*

✉ mirjana.popadic@kcs.ac.rs

SUMMARY

The diagnosis of cutaneous mastocytosis is based on the clinical finding of the pigmented macules or papules, positive Darier's sign and a dermal infiltrate composed of mast cells that can be better visualized by the use of special stains (Giemsa or Toluidine blue). Clinical, dermatoscopic and histopathological presentations of new appearing pigmented lesions in a female patient were presented. Dermatoscopic findings of pigment network-like structure combined with parallel pigmented lines and central reddish background in a adult patient with new appearing pigmented lesions should led us to searching for cutaneous mastocytosis.

Key words: cutaneous mastocytosis, urticaria pigmentosa, dermatoscopy, dermoscopy, pigment network

INTRODUCTION

Mastocytosis is a rare disease characterized by proliferation and accumulation of mast cells in various organs (bone marrow, skeletal system, gastrointestinal tract, spleen, lymph nodes and liver), most commonly in the skin.[1] It is classified as cutaneous or systemic mastocytosis. Cutaneous mastocytosis (CM) is further classified into the five groups by Hartmann and Henz (Table 1).[2]

In recent years, dermatoscopy has emerged as a simple and useful tool for the diagnosis of melanocytic and nonmelanocytic skin lesions, providing rapid and easy evaluation of the colors and microstructure of the epidermis, the dermoepidermal junction, and the papillary dermis, not visible to the naked eye. [3,4] Several diagnostic algorithms based on the use of dermatoscopy have been developed for melanocytic and nonmelanocytic skin lesions. One of the main criteria for the diagnose of melanocytic lesions is the presence of the brown reticular lines (pigmented network). However, this dermatoscopic structure is also seen in numerous nonmelanocytic lesions such as dermatofibroma, solar lentigo, seborrheic keratosis, accessory nipple, Kaposi's sarcoma and even in the normal skin. [5-7] Skin lesions of mastocytosis represent one more nonmelanocytic lesion that may exhibit a pigment network. [1,3,4,8]

CASE REPORT

A 43-year-old healthy woman with Fitzpatrick skin photo type II presented due to increase in the number of "moles", over the last 6 years. Clinically, lesions were indistinguishable from melanocytic nevi, presented as

numerous small brown macules and maculopapules scattered all over the trunk (Fig. 1) and extremities. Although, the lesions were not irregular in shape and pigmentation, appearance of new moles in middle aged person required dermatoscopic examination.

Under the dermatoscope, the light brown lines were seen, drawing up a fine, irregular pigment network with accentuation of pigmentation along natural folds of the skin (Fig. 1.1). The background color was reddish in the centre, surrounded by light brown color with regular fading out in color intensity towards periphery of the lesions.

A biopsy specimen one of pigmented lesions marked as Fig.1.1 revealed slight epidermal orthokeratotic hyperkeratosis, moderate acanthosis, and increased number of melanocytes in the basal layer with no other changes in the epidermis (Figure 2). The dermis was edematous and consisted of moderate infiltration of lymphocytes, and eosinophils around the blood vessels with groups of mast cells (HE, and toluidine blue stained). The histologic diagnosis of cutaneous mastocytosis was established.

DISCUSION

Maculopapular cutaneous mastocytosis, also known as urticaria pigmentosa is the most common form of cutaneous mastocytosis. [4] Although it can affect adults, usually it begins in childhood. Urticaria pigmentosa in adults is more likely to progress to systemic disease and its severity is related to the age of onset and to the size of cutaneous involvement. [1,9] Therefore, early diagnosis of CM is preferred.



Figure 1.1-9. Mastocytosis and melanocytic nevi, clinical presentation: Numerous light brown macules and maculo-papules scattered all over the upper trunk; Figure 1.1. Dermatoscopy: Discrete irregular pigment network with linear accentuation of pigmentation along the skin folds and reddish centre in the background (DermaLite Photo dermatoscope, 3Gen LLC, Dana Point, CA x10)

Although, presented patient had onset of cutaneous mastocytosis in her middle age, she was healthy, with no systemic involvement and with negative Darier's sign. Because of the lacking symptoms associated with CM, making a correct diagnosis in this patient is challenging. However, the dermatoscopic analysis can be useful to distinguish CM from epidermal melanocytic nevi. Several studies reported dermatoscopic findings of CM. All of them agreed that maculopapular CM, is dermatoscopically presented with brown reticular lines in combination with reddish to brown blot.[1,3,4,8] Dermatoscopic analysis of pigmented lesions in the presented patient, revealed irregular reticular lines with no typical

regular holes as they can be usually seen in epidermal melanocytic nevi. Therefore, the term pigment network-like structure is more suitable to use in the presented case than pigment network. In addition, pigmentation is accentuated in the normal skin folds as longer, brown parallel lines in combination with central reddish background, which can not be seen in epidermal melanocytic nevi. These dermatoscopic features may help to differentiate CM from epidermal melanocytic nevi.

On the basis of these observations, two of nine (Figure 1.1 (HP verified) and 1.3) presented pigmented lesions clearly fulfill the described features and distinguishes themselves from the other lesions.

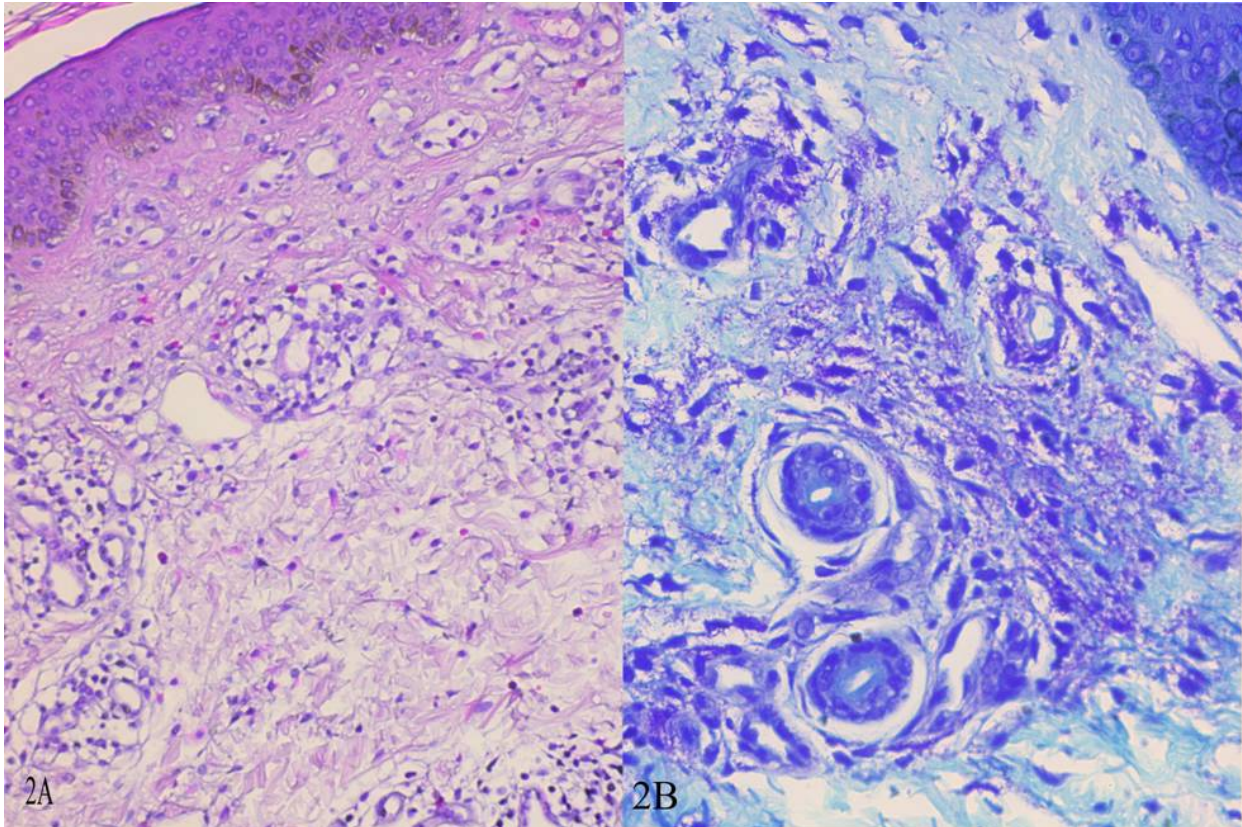


Figure 2A. Mastocytosis, histopathology: Almost normal epidermis with increased number of melanocytes in the basal layer, and moderate dermal cellular infiltrate consisting of lymphocytes, eosinophils and groups of mast cells (HEX200); 2B. Magnified view of intact and degranulated mast cells (toluidine blue, x400).

CONCLUSION

In conclusion, dermatoscopy, can be of great help in recognizing CM. This article should increase awareness of clinicians to cutaneous mastocytosis that can resemble melanocytic nevi, not only clinically but also dermatoscopically. A progressive increase in the number of pigmented lesions in a adult patient should lead us to perform a dermatoscopy and subsequently a biopsy to search for mastocytosis.

REFERENCES

1. Miller MD, Nery NS, Gripp AC, Maceira JP, Nascimento GM. Dermatoscopic findings of urticaria pigmentosa. *An Bras Dermatol.* 2013;88(6):986-988.
2. Hartmann K, Henz BM. Classification of cutaneous mastocytosis: a modified consensus proposal. *Leuk Res.* 2002;26(5):483-484.
3. Akay BN, Kittler H, Sanli H, Harmankaya K, Anadolu R. Dermatoscopic findings of cutaneous mastocytosis. *Dermatology.* 2009;218(3):226-230.
4. Vano-Galvan S1, Alvarez-Twose I, De las Heras E, Morgado JM, Matito A, Sánchez-Muñoz L, Plana MN, Jaén P, Orfao A, Escribano L. Dermoscopic features of skin lesions in patients with mastocytosis. *Arch Dermatol.* 2011;147(8):932-940.
5. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the internet. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:679-693.

6. Scope A, Marghoob AA, Chen CS, Lieb JA, Weinstock MA, Halpern AC, et al. Dermoscopic patterns and subclinical melanocytic nests in normalappearing skin. *Br J Dermatol.* 2009;160:1318-1321.
7. De Giorgi V, Massi D, Stante M, Carli P. False "melanocytic" parameters shown by pigmented seborrheic keratoses: a finding which is not uncommon in dermoscopy. *Dermatol Surg.* 2002;28:776-779.
8. Gutiérrez-González E, Ginarte M, Toribio J. Cutaneous mastocytosis with systemic involvement mimicking clinical and dermatoscopically multiple melanocytic nevi. *Dermatol Online J.* 2011;17(11):15.
9. Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res.* 2001;25:519-528.

SRPSKI

DERMATOSKOPIJA U DIJAGNOSTICI MAKULOPAPULARNE KUTANE MASTOCITOZE

Popadić Mirjana^{1,2}

¹ Katedra za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

² Klinika za dermatovenerologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd, Srbija

SAŽETAK

Dijagnoza kutane mastocitoze bazirana je na kliničkom nalazu pigmentnih makula ili papula, pozitivnom Darier znaku i nalazu dermalnog infiltrata sačinjenog od mast ćelija, koje se bolje vizualizuju primenom specijalnog bojenja (Giemsa ili toluidin plavo). Prikazane su kliničke, dermatoskopske i histopatološke karakteristike novih pigmentnih lezija kod pacijenta ženskog pola. Dermatoskopskim pregledom novih lezija odraslog pacijenta, nalaz struktura nalik pigmentnoj mreži u kombinaciji sa paralelnim pigmentnim linijama i centralnom crvenkastom pozadinom, upućuje na ispitivanje u pravcu kutane mastocitoze.

Ključne reči: kutana mastocitoza, urticaria pigmentosa, dermatoskopija, dermoskopija, pigmenta mreža

UPUTSTVO AUTORIMA

OPŠTA UPUTSTVA

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

PRVA STRANICA

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

POSEBNA STRANICA

Kratak sadržaj (100-250 reči)

Originalan rad:

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

Prikaz bolesnika:

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

Ostali tipovi radova:

- nema segmenata

TEKST RADA

Originalan rad (do 5.000 reči):

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

Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):

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

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

(do 5.000 reči):

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

POSEBNA STRANICA

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

POSEBNA STRANICA

Summary (100-250 words)

Original article:

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

Case report:

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

Articles for other columns:

- nema segmenata

PRILOZI

Tabele (Word):

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

Grafikoni (Excel, link u Word):

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

Slike (original, skenirano)

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

Sheme (CorelDraw ili Adobe Illustrator)

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

OSTALO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Predaja radova: <http://aseestant.ceon.rs/index.php/pramed/login>

FOTO: 1. DECEMBAR- SVETSKI DAN BORBE PROTIV HIV-a/AIDS-a

