

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 2
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**

DETEKCIJA I DISTRIBUCIJA ACTINOBACILLUS ACTINOMYCETEMCOMITANS KOD PACIJENATA OBOLELIH OD AGRESIVNE PARODONTOPATIJE / Staletović Danijela, Šehalić Meliha, Marjanović Dragan, Milojković Zoraida, Arsić Zoran, Staletović Miloš, Mladenović Raša	1-5
KORELACIJA BROJA TUMORSKIH PUPOLJAKA I STADIJUMA TUMORA KOD KARCINOMA DEBELOG CREVA / Đerković Branislav, Mijović Milica, Vukićević Danica, Vukmirović Mihajlo, Vitković Leonida, Nedeljковиć Vladica	7-11
ANATOMSKI STATUS ORGANA MALE KARLICE PRE I NAKON TRANSOBTURATORNIH SLING PROCEDURA (TVT-O) I PREDNJE KOLPOPLASTIKE U TERAPIJI STRES URINARNE INKONTINENCIJE / Laketić Darko	13-16
ULOGA ENDOKARDNOG ENDOTELA U EFEKTU HISTAMINA NA KONTRAKTILNOST SRCA U USLOVIMA BLOKADE HISTAMINSKIH H1 I H2 RECEPTORA / Smiljić Sonja, Radović Dragica, Milanović Zvezdan, Nestorović Vojkan, Pavlović Mirjana	17-23
FUNKCIONALNI REZULTATI HIRURŠKOG LEČENJA RUPTURE DELTOIDNOG LIGAMENTA KAO KOMPONENTE PRELOMA LATERALNOG MALEOLUSA / Tabaković Dejan, Grbić Rade, Kadija Marko, Vasić Aleksandar, Odalović Božidar, Tabaković Saša, Manojlović Radovan.....	25-32

STRUČNI RADOVI

UČESTALOST KARIJESA I GINGIVITISA KOD DECE ŠKOLSKOG UZRASTA / Martinović Brankica, Cvetković Andrijana, Milojković Zoraida, Stošović Kalezić Ivana, Mladenović Raša, Stevanović Marko	33-37
PRIMENA CONE BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY-JE U PLANIRANJU EKSTRAKCIJE DUBOKO IMPAKTIRANIH DONJIH UMNJAKA / Vlahović Zoran, Đorđević Aleksandar, Đorđević Filip, Stanišić Jelena	39-43
EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE HEPATITISA A U SRPSKIM SREDINAMA KOSOVA I METOHIJE / Stevanović Jasmina, Milić Marija, Antonijević Aleksandar	45-48
ZNAČAJ EHOKARDIOGRAFSKOG MERENJE INDEXA KOLABIRANJA VCI U EVALUACIJI USPEŠNOSTI DIJALIZE I ODREĐIVANJU STANJA HIDRACIJE / Šulović Ljiljana, Šulović Nenad	49-54
NODULARNI OBLIK BAZOCELULARNOG KARCINOMA KOŽE / Vukanović Tatjana, Gačević Ivona, Aritonović Pribaković Jelena, Ivanović Jovanka, Stanojević Milenko	55-60

PREGLEDNI RADOVI

TEORIJE STARENJA I LIPOFUSCIN KAO MARKER ĆELISKOG STARENJA / Filipović Tatjana	61-64
ELEMENTI MENTALNE HIGIJENE I DIJETA KAO FAKTOR KONTROLE HRONIČNE BUBREŽNE INSUFICIJENCIJE / Jović Jelena, Knežević Marinela, Ilić Danijela, Ristić Miodrag, Krstić Ristić Marija, Ignjatović Ristić Dragana	65-71

PRIKAZI SLUČAJA

KARCINOM PARATIROIDNE ŽLEZDE / Odalović Božidar, Jovanović Milan, Zorić Goran, Mitić Javorka, Tabaković Dejan, Pajović Slavica, Novaković Tatjana.....	73-76
---	--------------

**ENGLISH****ORIGINAL ARTICLES**

THE IMPORTANCE OF FUNCTIONAL HEMISPHERIC ASYMMETRY IN THE ASSESSMENT OF COGNITIVE EVOKED POTENTIALS AND REACTION TIME / Dejanović Mirjana, Ivetić Vesna, Nestorović Vojkan, Milanović Zvezdan, Parlić Dragica, Smiljić Sonja, Miletić Milanka.	77-82
--	--------------

PROFESSIONAL ARTICLES

CARDIOVASCULAR COMORBIDITIES IN HOSPITALIZED PSYCHIATRIC PATIENTS WITH DIAGNOSES OF SCHIZOPHRENIC AND AFFECTIVE DISORDERS / Djokić Pješčić Katarina, Gutović Jasmina, Tesić Jelica, Đukić Dejanović Slavica, Grbić Igor, Cvetković Jovana..... 83-88

CASE REPORTS

ORTHODONTICS TREATMENT OPEN BYTE WITH FIXED DAMON TECHNIQUE / Pavlović Jasna, Simić Sanja, Vujačić Amila, Vukićević Vladanka 89-94

DETEKCIJA I DISTRIBUCIJA ACTINOBACILLUS ACTINOMYCETEMCOMITANS KOD PACIJENATA OBOLELIH OD AGRESIVNE PARODONTOPATIJE

AUTORI

Staletović Danijela, Šehalić Meliha, Marjanović Dragan, Milojković Zoraida, Arsić Zoran, Staletović Miloš, Mladenović Raša

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

KORESPONDENT

DANIJELA STALETOVIĆ

Medicinski fakultet Priština,
Univerzitet u Prištini

✉ danijelastaletovic@yahoo.com

SAŽETAK

Parodontopatija je kompleksno oboljenje potpornog aparata zuba. Patološke promene koje se odvijaju u toku ove bolesti su destruktivne prirode i vode ka postepenom ili progresivnom obolevanju parodontcijuma i njegovoj anatomskoj i funkcionalnoj dezintegraciji. Cilj istraživanja bio je da se PCR metodom (eng. Polimerase Chain Reaction) utvrdi prisustvo i rasprostranjenost oralnog patogena *Actinobacillus actinomycetemcomitans* u subgingivalnom plaku kod pacijenata obolelih od agresivne parodontopatije, a zatim uporedi sa kvalitativno-kuantitativnim sastavom dentalnog plaka pacijenata obolelih od hronične parodontopatije. Ispitivanjem je obuhvaćeno 70 pacijenata prosečne starosti 45 godina. Utvrđivanje mikroorganizama u subgingivalnom plaku, određen je PCR metodom. U cilju postavljanja dijagnoze i određivanja stepena destrukcije parodontalnog tkiva, bili su korišćeni standardni epidemiološki kriterijumi: plak indeks (Silness-Löe), gingivalni indeks (Löe-Silness), SBI indeks (Mühlemann-Son) i PDDž. Izuzetno visoka statistička značajnost prisustva *A. actinomycetemcomitans*-a dobijena je kod pacijenata sa agresivnom parodontopatijom. Prisustvo *A. actinomycetemcomitans* i *P. gingivalis* pokazalo je razliku u distribuciji kod pacijenata sa hroničnom i kod pacijenata sa agresivnom parodontopatijom. U našem uzorku *A.a* je detektovan u visokom procentu kod pacijenata mlađeg životnog doba sa dijagnozom agresivne parodontopatije. Veća učestalost *A. actinomycetemcomitans*-a u subgingivalnom plaku ima direktan uticaj na tok parodontopatije. Njegova detekcija može da bude koristan marker za utvrđivanje povećanog rizika za oboljevanje od agresivne parodontopatije kod pacijenata u mlađoj populaciji.

Cljučne reči: parodontopatija, subgingivalni plak, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, PCR

UVOD

Parodontopatija je kompleksno oboljenje potpornog aparata zuba. U toku bolesti patološkim procesom su zahvaćena sva parodontalna tkiva: gingiva, alveolarna kost, periodoncijum i cement korena zuba. Intezitet ispoljavanja kliničkih simptoma bolesti zavisi od tipa oboljenja, odnosno od aktivnosti patološkog procesa u parodontcijumu. Međutim, bez obzira na te faktore, etiopatogenetski *circulus vitiosus* koji vlada u parodontcijumu u toku aktivnosti patološkog procesa, uslovljava destrukciju svih parodontalnih tkiva što za posledicu ima anatomsku i funkcionalnu dezintegraciju parodontcijuma [1]. Epidemiološki podaci iz čitavog sveta ukazuju na izuzetnu rasprostranjenost gingivitisa i parodontopatije. Smatra se da su ovo, pored karijesa, najrasprostranjenija oboljenja ljudskog roda. Prema "Beogradskoj studiji", učestalost oboljenja parodontcijuma u domaćoj populaciji među osobama starijim od 18 godina je 84.6% i kreće se do 86.6% kod osoba starijih od 65 godina. Od ovog broja, blagi stepen destrukcije parodontcijuma ima 14.1% osoba, srednji 20.3%, dok su najteža oštećenja kod 10.4% ispitanika. Prema tome, ukupno 44.8% pregledanih osoba

ima oštećenje dubljih tkiva parodontcijuma i formirane parodontalne džepove [2].

Američka parodontološka akademija je 1999 godine donela najnoviju klasifikaciju parodontalne bolesti koju je usvojio ceo naučni svet. Prema njoj se oboljenja potpornog aparata zuba klasifikuju u dve velike grupe: oboljenja gingive-gingivitise i oboljenja koja se odvijaju u čitavom parodontcijumu-parodontitisi, odnosno parodontopatije u koje spadaju: hronična parodontopatija, agresivna parodontopatija, bolesti parodontcijuma kao manifestacija sistemskih oboljenja i ulceronekrozna parodontopatija [3].

Najzastupljenija u populaciji je parodontopatija kod odraslih-hronična parodontopatija, i izuzetno teško oboljenje juvenilna parodontopatija (po novoj klasifikaciji-agresivna parodontopatija), koja se javlja kod dece i adolescenata.

Parodontopatija je infektivno oboljenje uzrokovano malom grupom uglavnom gram-negativnih bakterija. Ovo oboljenje dovodi do inflamatorne destrukcije svih tkiva parodontcijuma (gingive, periodoncijuma, alveolarne kosti i cementa korena zuba).

Različiti tipovi parodontopatije se međusobno razlikuju po etiologiji, toku, progresiji bolesti i odgovoru na terapiju, ali dele slične puteve tkivne destrukcije [4,5].

Osnovni patogenetski mehanizam koji je odgovoran za destrukciju vezivnog tkiva i kosti u svim formama parodontopatije je isti. Proinflamatorni citokini, interleukin-1 (IL-1) i faktor tumorske nekroze-alfa (TNF- α) indukuju i ubrzavaju sintezu prostaglandina E2 (PGE2) i matriks metaloproteinaze (MMP), molekula koji su medijatori destrukcije ekstracelularnog matriksa gingive, periodontalnog ligamenta i resorpcije alveolarne kosti [6].

U sastav oralne flore ulazi oko 20% aerobnih mikroorganizama. Preostalu populaciju čine fakultativno anaerobni i striktno anaerobni mikroorganizmi, a mogu se naći i sojevi Mycoplazme, gljivice, protozoae i virusi. Ipak, zaključak je da tri vrste, sve gram-negativne, anaerobne i fakultativno anaerobne, lokalizovane u subgingivalnim zonama, uzrokuju najveći broj parodontopatija. To su: Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia i Actinobacillus actinomycetemcomitans [7].

U etiopatogenezi parodontopatije glavnu ulogu imaju gram-negativni anaerobni bacili. To su vrste koje pripadaju rodovima: Actinobacillus, Porphyromonas, Eikenella, Prevotella i Treponema, koje kolonizuju mukozne površine digestivnog trakta, gornjeg respiratornog trakta i urogenitalnog trakta žene. Odgovorni su za nastanak parodontopatija, ali svoju patogenost mogu da ispolje i u udaljenim organima, pa se njihovo dokazivanje smatra značajnim za dijagnostiku i adekvatno lečenje [8].

Prema najnovijim israživanjima, utvrđeno je karakteristično prisustvo određenih parodontopatogena u odnosu na to da li se radi o hroničnoj ili agresivnoj parodontopatiji. Vrlo osetljivim analizama kao što je PCR, dokazana je izuzetna dominacija Porphyromonasa gingivalisa kod hronične parodontopatije karakteristične za stariju populaciju, dok je Actinobacillus actinomycetemcomitans dominantan kod agresivne parodontopatije koja je karakteristična za mladu populaciju [9].

Actinobacillus actinomycetemcomitans sa 5 serotipova prouzrokuje juvenilnu parodontopatiju, ali i doprinosi razvoju progresivne parodontopatije. To je kratak bacil ili kokobacil dužine od 0,4-1 μ m. Produkuje egzotoksin (leukotoksin), koji oštećuje neutrofilne monocite i dovodi do oslobađanja lizozomalnih enzima koji oštećuju tkivo. Pored toga, produkuje i agresivne enzime (kolagenazu i tripsin lajk proteazu), a svojom lizom oslobađa endotoksin koji takođe predstavlja veoma moćan faktor virulencije. Pored toga što je prisutan u usnoj duplji, izolovan je i u slučaju bakterijskog endokarditisa, apscesa u mozgu, subkutanih apscesa i aterosklerotičnih promena na krvnim sudovima [10].

CILJ RADA

Cilj istraživanja bio je da se utvrdi prisustvo i rasprostranjenost oralnog patogena Actinobacillus actinomycetemcomitans u subgingivalnom plaku kod pacijenata obolelih od agresivne parodontopatije, a zatim uporedi sa kvalitativno-kuantitativnim sastavom dentalnog plaka pacijenata obolelih od hronične parodontopatije.

MATERIJAL I METODE

U istraživanje je uključeno ukupno 70 pacijenata sa parodontopatijom klinički dijagnostikovanom na Klinici za parodontologiju i oralnu medicinu Medicinskog fakulteta - Odsek stomatologija u Prištini sa sedištem u

Kosovskoj Mitrovici. Pacijenti su bili oba pola, prosečne starosti 45 godina. Uzorci subgingivalnog plaka uzimani su sterilnom kiretom i papirnim apoenima (Perioparer, Pro Flpw, Amityville, NY, USA) iz 1 do 4 parodontalnih džepova. Pre uzimanja uzoraka, supragingivalni plak je bio uklonjen papirnom vaterolnom. Papirni apoen je bio postavljen u parodontalni džep i ostavljen da stoji 60 sekundi. Uzorci su zatim preneti u plastične epruvete (Ependorf) i zamrznuti na -70°C do momenta analize. Utvrđivanje prisustva parodontogena u subgingivalnom plaku određen je PCR metodom (engl. Polimeraze Chain Reaction-lančana reakcija polimeraze) radi amplifikacije bakterijske 16 s ribozomalne DNK. U paru oligonukleotidnih prajmera koji su korišćeni u PCR reakciji, prvi je univerzalni bakterijski prajmer, dok je drugi specifičan za dati bakterijski soj. Mesta vezivanja prajmera izabrana su iz regoina 16s rDNK koja su prisutna među eubakterijama, a nema ih u eukariotima, arhebakterijama i mitohondrijama. PCR metoda koja koristi ovakve prajmere je, stoga, specifična za bakterijsku DNK i u prisustvu nukleinskih kiselina iz drugih izvora. U uzorcima subgingivalnog plaka PCR metodom je detektovano prisustvo 16 s rDNK anaerobne bakterije Porphyromonas gingivalis i kapnofilne bakterije Actinobacillus actinomycetemcomitans. Kao pozitivna kontrola PCR reakcije korišćeni su bakterijski sojevi Actinobacillus actinomycetemcomitans (ATCC 33384) i Porphyromonas gingivalis (ATCC 33277), a kao negativna kontrola služili su svi PCR reagensi i voda umesto bakterijske DNK [10].

Statističkom analizom bili su obuhvaćeni svi parametri uključeni u klinička, laboratorijska i molekularno-bioloska ispitivanja. Prilikom obrade podataka korišćeni su parametri deskriptivne statistike: srednja vrednost (x) i medijana, kao mere centralne tendencije, standardna devijacija (SD) i raspon uzoraka kao mere disperzije. Evaluacija unutargrupnih i međugrupnih razlika izračunata je Kruskal-Wallis χ^2 testom, Fisher testom, i Mann-Whitney U testom. Statistička signifikantnost je prihvaćena ako je $p < 0,05$.

REZULTATI

Kod ukupno 70 pacijenata uključenih u studiju pregledano je 1115,1 zuba (prosečno 16 zuba po pacijentu). Prosečna vrednost sondiranja parodontalnog džepa bila je 4,59 mm, sa rasponom od 2,40 mm do 7,98 mm. Analiza prisustva A. actinomycetemcomitans i P. gingivalis u uzorcima plaka urađena je kod svih pacijenata, te je od 70 uzoraka pozitivan nalaz A. actinomycetemcomitans bio kod 24 (34.28%) pacijenata. Pozitivan nalaz P. gingivalis je bio kod 30 (42.86%) pacijenata, a prisustvo obe bakterije imalo je 16 (22.85%) pacijenata (Tabela 1).

Tabela 1. Distribucija mikroorganizama u ukupnom uzorku subgingivalnog plaka

Mo	P (n=70)	%
Aa	24	34.28%
Pg	30	42.86%
Pg+Aa	16	22.85%

Prisustvo P. gingivalis i A. actinomycetemcomitans pokazalo je razliku u distribuciji kod pacijenata sa hroničnom i kod pacijenata sa agresivnom parodontopatijom. U našem uzorku A.a je detektovan u visokom

procentu kod pacijenata mlađeg životnog doba sa dijagnozom agresivne parodontopatije. Kod 14 (41.18%) izolovan je samostalno, a kod 1 (2.94%) zajedno sa P.g. (Tabela 2). Fisher-ovim testom dobijena je izuzetno visoka statistička značajnost prisustva A. actinomycetemcomitans u subgingivalnom plaku pacijenata sa agresivnom parodontopatijom.

Pozitivan nalaz P. gingivalisa bio je kod 28 (52.83%) uzoraka samostalno i kod 15 (28.30%) udruženo sa A. actinomycetemcomitans kod pacijenata sa hroničnom parodontopatijom. Posle upoređivanja Fisher-ovim testom dobijena je statistički visoko značajna razlika ($p < 0.05$) prisustva P. gingivalisa u subgingivalnom plaku u grupi pacijenata sa hroničnom parodontopatijom (Tabela 2).

Tabela 2. Prisustvo P.g i A.a u subgingivalnom plaku kod hronične i agresivne parodontopatije

Parodontopatija	P (n=70)	MO		
		Pg	Aa	Pg+Aa
Pacijenti sa hroničnom parodontopatijom	53	28	10	15
	100.00%	52.83%	18.87%	28.30%
Pacijenti sa agresivnom parodontopatijom	17	2	14	1
	50.00%	5.88%	41.18%	2.94%

DISKUSIJA

Parodontopatija predstavlja vid hronične, progredijentne infekcije koja zahvata parodontijum. U toku infekcije pripojni epitel baze gingivalnog sulkusa migrira i rezultat tog procesa je formiranje parodontalnog džepa. Ovo je posledica direktnog delovanja mikroorganizama prisutnih u subgingivalnom dentalnom plaku, ali i produkata inflamacije koja nastaje u toku ovog oboljenja [11].

U nastanku parodontopatije mahom učestvuju mikroorganizmi proteolitičkog delovanja. Rezultat njihove aktivnosti je nastanak alkalne sredine i povišene temperature mikrosredine u kojoj se nalaze, što predstavlja bitan favorizujući faktor njihove aktivacije [10]. Parodontopatogeni mikroorganizmi mogu direktno ili indirektno prouzrokovati ili doprineti razvoju parodontopatije [12].

Klinička prezentacija parodontopatije varira od perzistentnog gingivitisa do pojedinih formi destruktivnog parodontitisa. Patološke promene koje se odvijaju u toku parodontopatije su destruktivne prirode i vode ka postepenom i progresivnom obolevanju parodontijuma i njegovoj anatomskoj i funkcionalnoj dezintegraciji, što rezultira postepenim rasklaćenjem, a kasnije gubitkom jednog ili više zuba. Zubni plak, a pre svega onaj subgingivalne lokalizacije, predstavlja glavni etiološki faktor nastanka oboljenja potpornog aparata zuba. Danas se pouzdano zna da su upravo mikroorganizmi subgingivalnog biofilma i njihovi metaboliti jedan od najvažnijih etioloških faktora parodontopatije. Istraživanja pokazuju da nijedan drugi agens, lokalne ili opšte prirode, ne može da izazove stvaranje parodontalnih džepova i promene karakteristične za parodontopatiju [13,14,15]. U usnoj duplji je detektovano između 300 i 400 vrsta, serotipova i ribotipova bakterija, a oko 10 do 20 je na različite načine dovedeno u direktnu vezu sa nastankom parodontopatije [16]. Ipak, četiri vrste, sve gram-negativne, anaerobne ili fakultativno anaerobne, lokalizovane

u subgingivalnim zonama, uzrokuju najveći broj parodontopatija. To su: Porphyromonas gingivalis, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Tanarella forsythensis i Prevotella intermedia. Patogeni mikroorganizmi koji imaju najveći parodontogeni potencijal i posebnu ulogu u razvoju agresivne parodontopatije su A. actinomycetemcomitans i P. gingivalis [17]. Ove bakterije bile su predmet našeg istraživanja, posebno A. actinomycetemcomitans koji se dovodi u direktnu vezu sa generalizovanom formom agresivne parodontopatije, što je u skladu sa najnovijim istraživanjima u svetu [18,19,20]. U našem uzorku najveću učestalost pokazao je P. gingivalis. U ukupnom uzorku subgingivalnog plaka, od 70 pacijenata sa dijagnozom parodontopatije, kod njih 30 (42.85%) detektovan je Porphyromonas gingivalis. Kod 24 (34.28%) pacijenata pronađen je A. actinomycetemcomitans. Zajednički nalaz ova dva parodontopatogena pronađen je kod 16 (22.86%) pacijenata. Ovi rezultati poklapaju se sa rezultatima Feng X. i sar. [21] u kojima je P.g. pronađen u većem procentu u odnosu na A.a. (30.4%).

Analiza učestalosti detekcije organizama oralne mikroflore u subgingivalnom dentalnom plaku pokazala je statističku vezu sa različitim tipovima parodontopatije. Prisustvo A. actinomycetemcomitans i P. gingivalis pokazalo je razliku u distribuciji kod pacijenata sa hroničnom i kod pacijenata sa agresivnom parodontopatijom. Kod pacijenata sa hroničnom parodontopatijom pozitivan nalaz P. gingivalisa bio je kod 28 (52.83%) uzoraka samostalno i kod 15 (28.38%) udruženo sa A.a. Samostalan nalaz A. actinomycetemcomitansa pronađen je kod 10 (18.87%) pacijenata. Upoređivanjem Fisher-ovim testom dobijena je statistički visoko značajna razlika ($p < 0.05$) prisustva P. gingivalisa u subgingivalnom plaku u grupi pacijenata sa hroničnom parodontopatijom. Ovi rezultati poklapaju se studijom preseka Haririjana H. iz 2014 godine [22].

U našem uzorku A. actinomycetemcomitans je pronađen u većem procentu kod pacijenata mlađeg životnog doba sa dijagnozom agresivne parodontopatije. Od ukupno 17 pacijenata obolelih od agresivne parodontopatije generalizovanog i lokalizovanog tipa, kod njih 14 (41.18%) izolovan je samostalno, a kod 1 (2.94%) zajedno sa P.g. (Tabela 2). Kod samo 2 (5.88%) pacijenta detektovan je samostalno P.gingivalis. Na osnovu Fisher-ovog testa dobijena je izuzetno visoka statistička značajnost prisustva A. actinomycetemcomitans u subgingivalnom plaku pacijenata sa agresivnom parodontopatijom, što se poklapa sa istraživanjima Elamina i sar. [23] koji su dobili učestalost ovog parodontogena u čak 70.60% uzoraka subgingivalnog dentalnog plaka kod obolelih od agresivne parodontopatije. Slične rezultate dobili su Gajardo i sar. gde su u određivanju rasprostranjenosti oralnih patogena kod obolelih od agresivne parodontopatije dobili izuzetno visok procenat A. actinomycetemcomitansa kod obolelih od generalizovane agresivne parodontopatije [24].

Parodontopatije kao inflamatorne bolesti usne duplje široko su rasprostranjene u različitim populacijama i uglavnom se pojavljuju skoro neprimetno u početku i napreduju sporo, tako da pacijenti vrlo često i ne primećuju početne, a vrlo bitne, simptome ove bolesti. U ovim slučajevima radi se o hroničnoj parodontopatiji koja nam zbog takvog toka, ipak ostavlja dovoljno vramena za adekvatnu i uspešnu terapiju. Međutim, posebnu grupu parodontopatije čine agresivne i akutne forme ove bolesti koje imaju manju učestalost u popu-

laciji, ali koje imaju izuzetno akutan tok, vrlo brzo napreduju i vode u obimne destrukcije parodontalnih tkiva ili prouzrokuju sistemske simptome. Agresivna parodontopatija je infektivno oboljenje koje izaziva mešovita mikrobiološka flora [25]. U pitanju je širok spektar bakterija koje inače čine sastavni deo subgingivalnog plaka. To su mikroorganizmi takozvanog „crvenog kompleksa,,. Međutim i unutar njega postoji „narandžasti kompleks,, koji se dovodi u direktnu vezu sa generalizovanom agresivnom parodontopatijom [26]. Najčešći stanovnik ovog kompleksa je *A. actinomycetemcomitans* i to JP2 tip koji se dovodi u vezu sa nastankom gotovo svih akutnih formi parodontopatije. Istraživanja su pokazala da osim infekcije ovim mikroorganizmom postoje i određeni genetički faktori koji igraju važnu ulogu u patogenezi ove bolesti. Naime, kod obolelih od agresivne parodontopatije postoji smanjen imuni odgovor upravo na *A. actinomycetemcomitans*. To sve doprinosi vrlo brzom početku i agresivnom napredovanju ove bolesti. Do sada poznate dijagnostičke metode bazirane na specifičnim mikrobiološkim i imunološkim testovima još uvek ne postoje. Međutim, genetička ispitivanja kao što je PCR mogu sa izuzetnom preciznošću da detektuju traženi parodontopatogen. To je trenutno dobar način za ranu detekciju i pravovremeno lečenje agresivne parodontopatije.

Akutne gingivalne i periodontalne lezije kreću se od slabodestruktivnih do izuzetno destruktivnih formi i obično su udružene sa bolom i sistemskom reakcijom organizma koja u nekim situacijama zahteva hitnu medicinsku pomoć. Neke od ovih agresivnih formi parodontopatija prouzrokuju tešku destrukciju parodontalnih tkiva i gubitak velikog broja zuba. Takođe, vrlo često dolazi do rasipanja parodontopatogena u sistemsku cirkulaciju što dovodi do ozbiljnih komplikacija već postojećih sistem-

skih bolesti, što ponekad može dovesti i do smrtnog ishoda [25].

Svi rezultati dosadašnjih ispitivanja upućuju na to da je dokazivanje parodontopatogenih mikroorganizama vrlo značajno u smislu rane prevencije nastajanja parodontopatija kao jedne od najčešćih bolesti usne duplje.

ZAKLJUČAK

U ukupnom uzorku subgingivalnog plaka dobijena je izuzetno visoka statistička značajnost prisustva *A. actinomycetemcomitans*-a kod pacijenata sa agresivnom parodontopatijom. Prisustvo *A. actinomycetemcomitans* je bilo statistički značajno češće kod pacijenata sa agresivnom formom parodontopatije u odnosu na njegovo prisustvo kod pacijenata sa hroničnom parodontopatijom. Veća učestalost *A. actinomycetemcomitans*-a u subgingivalnom plaku ima direktan uticaj na tok parodontopatije i određuje koji tip ove bolesti će se razviti kod pacijenta. Njegova detekcija može da bude koristan marker za utvrđivanje povećanog rizika za oboljevanje od agresivne parodontopatije kod pacijenata u mlađoj populaciji.

LITERATURA

1. Dimitrijević B., Leković V., Janković Lj., Ursu-Magdu I., Čakić S., Đukanović D., Janković S., Aleksić Z. Klinička parodontologija. Zavod za udžbenike. Beograd 2011. (96-97).
2. Popović V., Lukić V., Perović J., Đukanović D., Gvozdenović-Simović V., Beloica D., Vulović M., Dovijanić P., Leković V., Lekić P., Dimitrijević D. : Bolesti usta i zuba u stanovništvu Beograda. Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet 1987, Beograd.
3. Đajić D, Đukanović D, Kojović D. Oralna medicina i parodontologija. Elit medica, 2001, Beograd, 180-182, 214-220, 227-233.
4. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Korman KS: Advances in the pathogenesis of periodontitis. Summary of developments, clinical implications and future directions, *Periodontology* 2000; 14:216-246.
5. Toyofoku T, Inone Y, Kurihara N, Jubici M, Sugano N, Umeda M, Izumi Y. Differential detection rate of periodontopathic bacteria in atherosclerosis. *Surg.Today*, 2011; 41(10): 1395-400.
6. Janaina SG, Tareira A, Garlet GP, Ghizoni MF. Increased levels of *Porphyromonas gingivalis* are associated with ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease in humans: in vivo study. *J Appl Oral Sci* 2012; 20(1): 104-112.
7. Sharma A, Novak EK, Sojar HT, Swank RT, Kuramitsu HK, Genco RJ. *Porphyromonas gingivalis* platelet aggregation activity: outer membrane vesicles are potent activators of murine platelets. *Oral Mikrobial Immunol* 2000; 15:393-396.
8. Cvetković A, Mitić A, Mitić T, Stošović-Kalezić I, Stevanović M. Procena povezanosti nivoa ukupnih proteina pljuvačke, IGA pljuvačke i karijes iskustva u dece. *Praxis Med.* 2013; 13-18; 42(2).
9. Staletović D. Primena PCR tehnike u detekciji bakterijske flore subgingivalnog plaka. Magistarska teza, 2010, 46-52.
10. Pucar LJ. Ana. Ispitivanje prisustva mikroorganizama oralne mikroflore kao faktora rizika u nastanku i razvoju okluzivne arterijske bolesti. Doktorska teza, 2007; 66-97.
11. Feng XH, Zhang L, Meng HX, Xu L, Chen ZB, Shi D. Prevalence of putative periodontal microorganisms in Chinese patients with aggressive periodontitis. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. Jun 2006; 41 (6), 344-7.
12. Takeuchi Y, Umeda M, Sakamoto M, Benno Y, Huang Y, Ishikawa I. *Treponema socranskii*, *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis* are associated with severity of periodontal tissue destruction. *J Periodontol.* 2001; 72 (10): 1354-1363.

13. Sharma A, Novak EK, Sojar HT, Swank RT, Kuramitsu HK, Genco RJ. Porphyromonas gingivalis platelet aggregation activity: outer membrane vesicles are potent activators of murine platelets. *Oral Mikrobial Immunol* 2000; 15:393-396.
14. Sjostrom K, Ou J-G, Whitney C, et al. Effect of treatment in patients with rapidly progressive periodontitis. *Infect Immun* 1994;62:145-151.
15. Murray M, Moonsnik F. Incidence of bacteremia in patients with dental plaque. *J Lab Clin Med* 1941;26:801-802.
16. Haffajee AD, Scoransky SS. Microbial etiologic agents and destructive periodontal disease. *Periodontology* 2000 1994;5:78-111.
17. Rudney JD, Chen R, Pan Y. Endpoint quantitative PCR assays for Bacteroides Forosythus, Porphyromonas gingivalis and Actinobacillus actinomycetemcomitans. *J Periodontal Res.*2003; 38,465-470.
18. Beikler T, Schnitzer S, Abdeen G, Ehmke B, Eisenacher M, Flemmig TF. Sampling strategy for intraoral detection of periodontal pathogens before and following periodontal therapy. *J periodontology.*2006 aug.; 77 (8), 1323-1332.
19. Feng XH, Zhang L, Meng HX, Xu L, Chen ZB, Shi D. Prevalence of putative periodontal microorganisms in Chinese patients with aggressive periodontitis. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* Jun 2006; 41 (6), 344-7.
20. Watanabe K., and Forommel T.O. Porphyromonas gingivalis, Actinobacillus actinomycetemcomitans and Treponema denticola detection in oral plaque samples using the polymerase chain reaction. *Journal of clinical Periodontology*, volume 23.1996; 212-219.
21. Feng X, et al. Detection of eight periodontal microorganisms and distribution of Porphyromonas gingivalis filmi genotypes in Chinese patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2014 Jan ;85(1):150-9.
22. Hararian H, et al. Microbial analysis of subgingival plaque samples compared to that of whole saliva in patients with periodontitis. *J Periodontol.* 2014.
23. Elamin A, Albandar M, Poulsen K, Ali R.W, Bakken V. Prevalence of Aggregatibacter actinomycetemcomitans in Sudanese patients with aggressive periodontitis: case-control study. *Journal of Periodontal Research*, Vol 46, Issue3, 285-29, June 2011.
24. Gajardo M, Silva N, Gomez L, Ruben L, Gamonal J. Prevalence of J Periodontol. 2005. 289-294.
25. Albandar JM. Aggressive and acute periodontal diseases. *Periodontol* 2000-2014 Jun ; 65(1):7-12).
26. Kononen E, Muller HP *Microbiology of aggressive periodontitis.* *Periodontol* 2000. 2014 Jun, 65(1): 46-78).

ENGLISH

DETECTION AND DISTRIBUTION OF ACTINOBACILLUS ACTINOMYCETEMCOMITANS IN PATIENTS WITH AGGRESSIVE PARODONTOPATHY

Staletović Danijela, Šehalić Meliha, Marjanović Dragan, Milojković Zoraida, Arsić Zoran, Staletović Miloš, Mladenović Raša
Dental Clinic, Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Parodontopathy is a complex disease of periodontal tissues. The pathological changes that occur here are destructive and lead to gradual or progressive periodontium disease and its anatomical and functional desintegration. The aim of the research was to use the PCR method (Polimerase Chain Reaction) to identify the presence and spreading of the oral pathogen Actinobacillus actinomycetemcomitans in subgingival plaque in patients suffering from the aggressive parodontopathy and then compare it to qualitative-quantitative structure of dental plaque in patients suffering from chronic parodontopathy. The study included 70 patients, average age of 45. The identification of microorganisms in subgingival plaque was determined by PCR method. In order to confirm the diagnosis and determine the extent of destruction of periodontal tissue the standard epidemiological criteria were used: plaque index (Silness-Löe), gingival index (Löe-Silness), SBI index (Mühlemann-Son) and DPP. Extremely high statistical significance of presence of A. actinomycetemcomitans was obtained in patients with aggressive parodontopathy. The presence of A. actinomycetemcomitans and P. gingivalis showed the difference in distribution in patients with chronic as well as in patients with aggressive parodontopathy. In our sample A.a was detected in a high percentage of younger patients with the diagnosis of aggressive parodontopathy. Higher rate of A. actinomycetemcomitans in subgingival plaque has a direct impact on the course of parodontopathy. Its detection may be a useful marker for identifying the increased risk for developing aggressive parodontopathy in patients of younger population.

Key words: parodontopathy, subgingival plaque, Actinobacillus actinomycetemcomitans, PCR

KORELACIJA BROJA TUMORSKIH PUPOLJAKA I STADIJUMA TUMORA KOD KARCINOMA DEBELOG CREVA

AUTORI

Đerković Branislav, Mijović Milica, Vukićević Danica, Vukmirović Mihajlo, Vitković Leonida, Nedeljković Vladica
Insititut za patologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

KORESPONDENT

BRANISLAV ĐERKOVIĆ
Medicinski fakultet Priština,
Univerzitet u Prištini
✉ branodj@gmail.com

SAŽETAK

Standardizovano određivanje stadijuma tumora ("staging") uzima u obzir dubinu invazije crevnog zida i prisustvo lokalnih ili udaljenih metastaza, sa ciljem da što preciznije proceni dužinu preživljavanja pacijenata. Ovaj sistem procene ne preslikava u potpunosti biološko ponašanje karcinoma pojedinačno, tj. njegovu agresivnost i sposobnost ponovnog pojavljivanja nakon terapije. Štaviše karcinomi kod nekih pacijenata imaju agresivniji rast nego drugi karcinomi u istom kliničkom stadijumu, jer postoje i drugi prognostički parametri koji određuju biološko ponašanje karcinoma debelog creva, a koji nisu uključeni u standardne klasifikacije određivanja stadijuma tumora. Jedan od skorašnjih parametara koji su dospeli u žižu interesovanja je i tumorsko pupljenje („tumor budding“) koje predstavlja jednu pojedinačnu ćeliju ili grupu do pet nediferenciranih tumorskih ćelija, koje se nalaze u stromi ispred fronta invazivne linije karcinoma. Obradeno je 92 karcinoma debelog creva i gornjeg rektuma koji su odstranjeni u Opštoj bolnici u Trebinju i Zdravstvenom centru u Kosovskoj Mitrovici. Cilj rada je da se utvrdi postoji li povezanost između broja tumorskih pupljaka i stadijuma tumora kod kolorektalnih karcinoma. Stadijum tumora je određen po Astler-Coller klasifikaciji. Na osnovu χ^2 testa dolazi se do zaključka da u našem radu ne postoji statistička značajnost u distribuciji tumorskog pupljenja u odnosu na stadijum tumora po Astler Coller klasifikaciji ($p=0,383$; $p>0.05$).

Ključne reči: tumorsko pupljenje, stadijum tumora, karcinom debelog creva

UVOD

Najveći broj primarnih malignih neoplazmi digestivnog sistema (oko 70%) se pojavljuje u debelom cervu. [1]

Najzastupljeniji maligni tumor debelog creva je adenokarcinom, koji čini oko 90% svih maligniteta ovog dela digestivnog trakta. Za njegov razvoj od primarno zdrave sluznice, preko adenoma do karcinoma, potreban je dug vremenski period koji obično traje više od 10 godina. [2]

Incidenca pojavljivanja karcinoma debelog creva je u najveća u ekonomski razvijenim zemljama, najviše zbog upotrebe prerađene hrane životinjskog porekla i bez dovoljno vlakana, dok je niska u zemljama koje su u razvoju. [1]

U zadnje dve decenije ima tendenciju postepenog pada zbog bolje prevencije, rane dijagnostike i kvalitetnije terapije ovih karcinoma.

Jedan od prvih parametara koji je praćen, a i potvrđen kao značajan u određivanju prognoze kolorektalnih karcinoma je stadijum tumora. Iako je Astler-Coller iz koje je izvedena TNM klasifikacija stadijuma tumora prilično pouzdan prognostički parametar, uočeno je da i dalje postoje pacijenti koji u istom stadijumu bolesti nemaju istu dužinu postoperativnog preživljavanja nakon terapijske resekcije. Postavlja se pitanje: zašto? [3,4]

Osim stadijuma, postoje i drugi faktori koji su prognostički bitni a koji se mogu utvrditi na osnovu uobičajenog histopatološkog nalaza. Oni takođe ukazuju na povećanu šansu za agresivno ponašanje kolorektalnih karcinoma, što dovodi do bržeg širenja tumora i skraćivanja preživljavanja. Takvi parametri su invazija limfnih sudova, invazija krvnih sudova i perineuralna invazija. [1]

Skorašnja istraživanja u patologiji karcinoma debelog creva uvode novi važan marker - tumorsko pupljenje („tumor budding“) koji takođe ukazuje na agresivnije ponašanje tumora u budućnosti. [5,6]

Tumorsko pupljenje („tumor budding“) predstavlja pojedinačnu izolovanu ćeliju ili grupu do pet nediferenciranih tumorskih ćelija, koje se nalaze u stromi ispred fronta invazivne linije karcinoma. Tumorsko pupljenje upućuje na dediferencijaciju ćelija karcinoma, koje su izgubile kontaktne veze i odvojile se od tumorske mase, pa lakše metastaziraju. [5]

Uočeno je da od dva karcinoma u istom stadijumu, agresivnije ponašanje ima onaj koji ima „budding“ promene, što bi moglo da se iskoristi za donošenje adekvatne terapijske strategije. [6]

Tumorsko pupljenje je znači jedan važan parametar agresivnosti koji se može proceniti još u ranoj fazi razvoja karcinoma, kada ukazuje na moguću sleduću invaziju limfatika i metastaziranje. To je marker koji se može posmatrati prilikom rutinskog patohistološkog pregleda običnih hematoksilin-eozinom obojenih pločica, bez primene skupih i zahtevnih metoda, uz mogućnost naknadne kasnije provere isečaka iz parafinskih kalupa.

Rađene su studije o sposobnosti migracije i invaziranje zdravog tkiva od strane karcinomskih ćelija na prednjačućoj liniji fronta lezije „in vitro“, objašnjavaju da tumorsko pupljenje predstavlja oblik migracije i invazivnosti tumorskih ćelija. [7].

Istraživanja koje su sproveli Morodomi i sar. [8] 1989. Godine, ukazuju da tumorsko pupljenje skoro uvek prethodi invaziji limfnih sudova, pretpostavljajući da predstavlja uvod u invaziju limfatika. Na taj način bi tumorsko pupljenje moglo predstavljati jednu fazu karcinomske infiltracije, koju je moguće detektovati u ranoj fazi razvoja karcinoma na pločici obojenoj rutinskim hematoksilin-eozin bojenjem. U istom radu Morodomija i sar., od 112 uzoraka uzetih preoperativnom biopsijom, tumorsko pupljenje je nađeno u 52 (46%) od kojih je posle operacije 42 slučaja (79%) bilo sa evidentnim metastazama u limfnim nodusima. Na osnovu toga, oni među prvima podvlače da tumorsko pupljenje predstavlja faktor rizika za pojavu limfonodalnih metastaza. [8]

Pošto su metastaze u limfnim nodusima i udaljenim organima neki od ključnih parametara za određivanje stadijuma karcinoma, logično je bilo očekivati da će biti nađena povezanost između broja tumorskih pupoljaka i stadijuma tumora.

Standardizovano određivanje stadijuma tumora („staging“) uzima u obzir dubinu invazije crevnog zida i prisustvo lokalnih ili udaljenih metastaza, sa ciljem da što preciznije proceni dužinu preživljavanja pacijenata. Ovaj sistem procjene ne reflektuje u potpunosti biološko ponašanje karcinoma pojedinačno, tj. njegovu agresivnost i sposobnost ponovnog pojavljivanja nakon terapije. To možemo zapaziti iz kliničkog iskustva, da tumor kod nekih pacijenata ima agresivniji rast nego drugi karcinomi u istom kliničkom stadijumu. Iz toga se može zaključiti da tumorsko pupljenje može pomoći boljem razumevanju prognoze i preciznijem određivanju preživljavanja pacijenata, kao dopuna stadijumu tumora. [3,4]

CILJ RADA

Cilj rada je da se utvrdi postoji li povezanost između broja tumorskih pupoljaka i stadijuma tumora kod kolorektalnih karcinoma, po Astler Coller klasifikaciji.

MATERIJAL I METODE

Ovim istraživanjem analiziran je materijal 92 pacijenta sa karcinomom debelog creva, od čega je bilo 53 (57,6%) žena i 39 (42,4%) muškaraca.

Karcinomi su odstranjeni hirurškom resekcijom na odeljenju hirurgije Opšte bolnice u Trebinju i u Zdravstvenom centru u Kosovskoj Mitrovici i Kliničko-bolničkom centru u Gračanici u periodu od 1999. do 2006. god.

Izabrana su 92 pacijenta sa karcinomom debelog creva, čiji je propratni materijal mogao da se interpretira po odabranim posmatranim parametrima. Na osnovu navedenog se može zaključiti da se radi o studiji preseka.

U analizu su uključeni i karcinomi gornjeg rektuma, koji se nalaze na kolo-rektalnoj granici, a karcinomi koji su bili udaljeni manje od 6 cm od anusa isključeni su iz istraživanja, zbog njihove posebne patohistologije, problematike rasta, širenja i metastaziranja. Znači, analizirani su samo primarni karcinomi debelog creva i

gornjeg dela rektuma. Hirurški dobijen materijal obrađen je uobičajenom metodom pato-histološke procedure. Materijal dobijen endoskopskom biopsijom nije uključen u istraživanje.

Isečci tkiva su stavljeni u parafinske kalupe i bojeni standardnom metodom hematoksilin-eozin bojenja.

Za svaki karcinom notirani su:

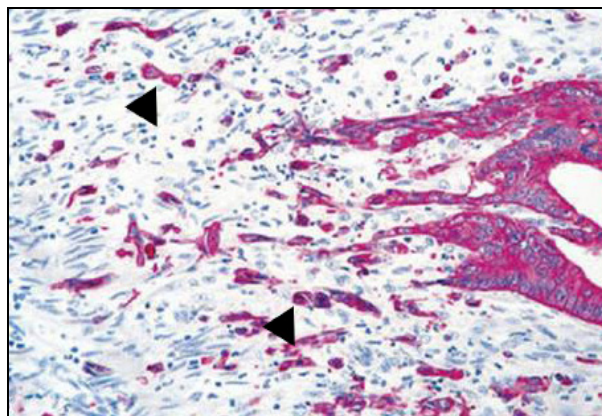
1. Tumorsko pupljenje:

<10 (nizak broj tumorskih pupoljaka - „low grade“),

≥10 (visok broj tumorskih pupoljaka - „high grade“).

2. Stadijum tumora po standardnoj Astler-Coller klasifikaciji.

Prisustvo tumorskih pupoljaka određeno je u skladu sa kriterijumom koji je postavio Morodomi sa saradnicima, gde su tumorski pupoljci definisani kao izolovana pojedinačna karcinomska ćelija ili grupica do 5 nediferenciranih karcinomskih ćelija koje se pojavljuju u vidu pupoljaka iz tumorskog tkiva na invazivnoj ivici tumora. [5,8]



Slika 1. Tumorski pupoljci „tumor budding“ ispred invazivne linije karcinoma (Institut za patologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica)

Dalja „budding“ kvantifikacija obavljena je pregledom svake pločice na manjem uvećanju 10 (x100), pri čemu se identifikuju regije sa najvećom gustinom tumorskih pupoljaka. [5] U svakom tumoru treba pronaći tri takve regije sa velikom gustinom promena, koje se potom analiziraju pod većim uvećanjem 20 (x200), pri čemu se ona sa najvećim brojem tumorskih pupoljaka uzima za reprezentativan uzorak. [5,9]

Stadijum tumora je određen po Astler Coller klasifikaciji, iz koje je izvedena TNM, klasifikacija. Pošto je operativni materijal već bio analiziran na osnovu ove klasifikacije, mi smo je prihvatili u našem radu.

Prema Astler Coller klasifikaciji:

A - tumor je probio lamina muscularis mucosae i ulazi u submukozu;

B1 - tumor ulazi u lamina muskularis propria ali je ne probija;

B2 - tumor probija lamina muskularis propria i ulazi u subserozu;

C1 - pozitivni limfni čvorovi bez probijanja lamina muskularis propria;

C2 - pozitivni limfni čvorovi sa probijanjem lamina muskularis propria;
D - udaljene metastaze.

Svi podaci su pažljivo klasifikovani u odgovarajuće kategorije, pazeći da ne dođe do neodgovarajućeg svrstavanja ili interpretacije, kao i do preklapanja između kategorija. Statistička obrada podataka je urađena u StatView® 5 software (SAS \ Institute, Cary, NC) programu, pri čemu je korišćen χ^2 test, a $p < 0.05$ smatrano je za statistički značajnu vrednost.

REZULTATI I DISKUSIJA

Stadijum tumora se određuje na osnovu dubine invazije tumora u zid debelog creva, prisustva metastaza u regionalnim limfnim nodusima i u udaljenim organima.

Poznato je da karcinomi češće metastaziraju limfogenim putem, a sarkomi češće hematogenim putem.

U brojnim radovima koji ispituju tumorsko pupljenje se navodi da je invazija limfnih puteva nađena u 38% [10], 47,8% [5], 67,9% [11], slučajeva.

Dva najčešće pominjana parametra koja su povezana sa tumorskim pupljenjem su invazija limfnih sudova i limfonodalne metastaze. U mnogim radovima je potvrđeno da visok nivo („High grade“) tumorskog pupljenja pokazuje statističku značajnost u odnosu na invaziju limfnih sudova, kojoj verovatno i prethodi [5,15,12,13,14], što implicira na lošiji ishod kod pacijenata sa više izraženim tumorskim pupljenjem.

Morodomi i sar. [8] 1989. godine u svojim istraživanjima mehanizma nastanka kolorektalnih karcinoma uočavaju da tumorsko pupljenje konstantno prethodi invaziji limfatika, spekulisujući da je pupljenje uvod u invaziju limfatika. Na taj način tumorsko pupljenje bi moglo predstavljati jednu fazu karcinomske infiltracije, koju je moguće detektovati u ranoj fazi razvoja karcinoma na pločici obojenoj rutinskim H-E bojenjem. [15]

Zbog toga, u novije vreme istraživači na ovom polju ulažu napore ne bi li na neki način uvrstili tumorsko pupljenje u aktuelni sistem klasifikacije karcinoma debelog creva.

U brojnim studijama „high grade“ tumorsko pupljenje se navodi kao jedan od najbitnijih faktora za nastanak limfonodalnih metastaza [8,16,12,5,15,17,9,10,18], a Kazama i sar. tvrde da je bitniji prediktor od invazije limfatika. [19] U svome radu Kaneko i sar. navode invaziju limfatika kao najjači prediktor za nastanak nodalnih metastaza, kod ranih karcinoma debelog creva. [20]

Pošto je pojavi karcinomske ćelije u limfaticima u većini slučajeva prethodilo tumorsko pupljenje, onda možemo pretpostaviti da je i pojava metastaza u limfnim čvorovima i u udaljenim organima povezana sa tumorskim pupljenjem. [13]

Tako da je opravdana ideja da izraženo tumorsko pupljenje može biti povezano sa lakšim metastaziranjem i prisustvom viših stadijuma tumora u momentu uspostavljanja dijagnoze.

Prisustvo ili odsustvo limfonodalnih metastaza, kao i njihov broj u perikoličnom masnom tkivu ili u lokalnim limfnim čvorovima, koristi se za određivanje tumorskog stadijuma i procenu prognoze preživljavanja. Pri analizi limfnih nodusa treba notirati mesto, broj nađenih / broj

zahvaćenih limfnih nodusa, veličinu i ekstrakapsularno širenje. [21] Prosečan broj nađenih limfnih čvorova oko jednog karcinoma varira zavisno od anatomskih karakteristika pacijenta, mesta i obima resekcije i preoperativne adjuvantne terapije. [1]

Nakon ispitivanja našeg uzorka, pacijenata sa karcinomom debelog creva, i određivanja broja tumorskih pupljaka na osnovu standarda koji je postavio Morodomi i sar. [5,8] uočeno je da je „High grade (HG)“ pupljenje nađeno u visokom procentu. [5,11]

Iz dobijenih rezultata se uočava da je „High grade (HG)“ tumorsko pupljenje je nađeno u 66 (71,7%), dok je „Low grade (LG)“ pupljenje bilo zastupljeno u 26 (20,3%) slučajeva.

Određivanje stadijuma, odnosno faze razvoja tumora, odnosi se na klinički stepen tumorskog rasta i stepen njegovog širenja. Precizno određivanje stadijuma je jako bitno za razumijevanje biološkog ponašanja tumora, i to za svaki tumor specifično.

Takođe, stadijum je bitan i za određivanje adekvatne terapije, koja se može dosta razlikovati od stadijuma do stadijuma, pri čemu se obezbeđuje zadovoljavajući stepen tačnosti predviđanja kliničkog toka nekog malignog procesa, nakon terapije.

Treba napomenuti da kliničko određivanje stadijuma nije precizna mera stepena širenja maligniteta, jer mala metastatska žarišta u limfnim čvorovima ili organima nije moguće uvek otkriti. Određivanje stadijuma malignih tumora se zasniva na procjeni veličine primarne lezije (dubine invazije), zahvaćenosti regionalnih limfnih nodusa i prisustvu ili odsustvu metastaza.

Rezultati koje smo dobili u našem radu su sortirani po Astler-Coller klasifikaciji u sledeću tabelu. Iz navedenog se može uočiti da su tumori koji su odstranjeni bili većinom u odmaklim stadijumima, što ukazuje na neblagovremenu dijagnostiku. Jednim delom za to mogu biti odgovorne neadekvatne ili zastarele procedure dijagnostike, a možda i većim delom, neažurnost i kulturološka svest pacijenata. Shodno tome, vidimo da nemamo ni jedan karcinom u A grupi, koja je optimalna za blagovremen i optimalan tretman, a ujedno ima i najbolju prognozu. [1,2]

Tabela 1. χ^2 - test: tumorsko pupljenje / stadijum karcinoma debelog crijeva po Astler-Coller-u

Stadijum	TUMORSKO PUPLJENJE			p
	1. 0-9	2. ≥ 10		
2. B1	Broj	3	6	0,383
	% od ukupnog	3,30%	6,50%	
3. B2	Broj	13	23	
	% od ukupnog	14,10%	25,00%	
4. C1	Broj	0	2	
	% od ukupnog	0,00%	2,20%	
5. C2	Broj	5	25	
	% od ukupnog	5,40%	27,20%	
6. D	Broj	5	10	
	% od ukupnog	5,40%	10,90%	
Ukupno	Broj	26	66	
	% od ukupnog	28,30%	71,70%	

Kao što se iz naziva ovog rada da zaključiti glavni cilj istraživanja bio je da se odredi statistička povezanost između intenziteta tumorskog pupljenja i stadijuma karcinoma debelog crijeva. Očigledno je logično bilo naći veći broj tumorskih pupljaka u uznapredovalim stadijumima karcinoma debelog creva.

Pojedini autori navode takve rezultate. U svome istraživanju Park i sar. dolaze do zaključka da postoji statistički značajna povezanost između povećanja broja tumorskih pupoljaka i rastućeg stadijuma po TNM ili Dukes-u. [13]

Hase i sar. u svome radu dokazuju da incidenca "High grade" tumorskog pupljenja raste sa povećanjem stadijuma po Dukes-u. [15,12]

Takođe, Choi i sar. na osnovu istraživanja u svom radu tvrde da tumorsko pupljenje uz određivanje tumorskog stadijuma može bolje predvidjeti petogodišnje preživljavanje nego samo određivanje tumorskog stadijuma. [14,4]

Na osnovu χ^2 testa uočava se da ne postoji statistički bitna značajnost u distribuciji tumorskog pupljenja u odnosu na stadijum karcinoma debelog crijeva po Astler Coller-u ($p>0,05$).

ZAKLJUČAK

Nije nađena značajna statistička korelacija između distribucije tumorskog pupljenja i stadijuma karcinoma debelog creva po Astler-Coller klasifikaciji ($p=0,383$; $p>0,05$).

LITERATURA

1. Fletcher C. Diagnostic Histopathology of Tumors, 2nd Edition, Churchill Livingstone 2004; 389-390.
2. Kumar V, Cotran R, Robbins S. Robbins Basic Pathology 7th Edition, Saunders 2003; 582.
3. Okuyama T, Oya M, Ishikawa H. Budding as a useful prognostic marker in pT3 well - or moderately differentiated rectal adenocarcinoma. J Surg Oncol 2003;83:42-7.
4. Park K, Choi H et al. Intensity of Tumor Budding and Its Prognostic Implications in Invasive Colon Carcinoma. Dis Colon Rectum 2005; 48: 1597-1602.
5. Ueno H, Murphy J, Jass JR et al. Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. Histopathology 2002;40:127-32.
6. Broders AC. Squamous-cell epithelioma of the lip. A study of five hundred and thirty-seven cases. J Am Med Assoc 1920; 74:656-64.
7. Nabeshima K, Inoue T, Snimano Y et al. Cohort migration of carcinoma cells: Differentiated colorectal carcinoma cells move as coherent cell clusters or sheets. Histol Histopathol 1999; 14:1183-97.
8. Morodomi T, Isomoto H, Shirouzu K et al. An index for estimating the probability of lymph node metastasis in rectal cancers. Lymph node metastasis and the histopathology of actively invasive regions of cancer. Cancer 1989; 63:539-43.
9. Shinto E, Jass JR et al. Differential Prognostic Significance of Morphologic Invasive Markers in Colorectal Cancer: Tumor Budding and Cytoplasmic Podia. Dis Colon Rectum 2006; 49:1422-1430.
10. Okuyama T, Oya M et al. Budding (Sprouting) as a Useful Prognostic Marker in Colorectal Mucinous Carcinoma. Jpn J Clin Oncol 2002; 32(10):412-416.
11. Okuyama T, Nakamura T, Yamaguchi M. Budding is useful to select high-risk patients in Stage II well-differentiated or moderately differentiated colon adenocarcinoma. Dis Colon Rectum 2003;46:1400-6.
12. Okuyama T, Oya M, Ishikawa H. Budding as a useful prognostic marker in pT3 well - or moderately - differentiated rectal adenocarcinoma. J Surg Oncol. 2003;83(1):42-7.
13. Park K, Choi H et al. Intensity of Tumor Budding and Its Prognostic Implications in Invasive Colon Carcinoma. Dis Colon Rectum 2005; 48: 1597-1602.
14. Choi H, Park K et al. Tumor budding as a prognostic marker in stage-III rectal carcinoma. Int J Colorectal Dis 2007;22(8):863-8.
15. Hase K, Shatney C, Johnson D, et al. Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. Dis Colon Rectum 1993;36:627-35.
16. Hase K, Shatney C, Mochizuki H et al. Long-term results of curative resection of "minimally invasive" colorectal cancer. Dis Colon Rectum 1995;38:19-26.
17. Masaki T, Matsuoka H, Sugiyama M et al. Budding as a useful determinant of the optimal treatment for T1 rectal carcinomas. Hepatogastroenterology 2003;50:388-91.
18. Masaki T, Matsuoka H. Actual number of tumor budding as a new tool for the individualization of treatment of T1 colorectal carcinomas. J Gastroenterol Hepatol. 2006 Jul; 21 (7): 1115-21.
19. Kazama S, Watanabe T et al. Tumour budding at the deepest invasive margin correlates with lymph node metastasis in submucosal colorectal cancer detected by anticytokeratin antibody CAM5.2. British Journal of Cancer 2006;94:293 - 298.
20. Kaneko I, Tanaka S et al. Lymphatic Vessel Density at the Site of Deepest Penetration as a Predictor of Lymph Node Metastasis in Submucosal Colorectal Cancer. Dis Colon Rectum 2006;50:13-21.

21. Araki Y, Isomoto H, Shirouzu K et al. Clinicopathological characteristics of colorectal submucosal carcinoma with lymph node metastasis. *Kuru me Med J* 1993;40; 123-7.
22. Hayashida K, Isomoto H, Shirouzu K et al. A studies of invasive colorectal carcinoma with reference mainly to vessel invasion and budding. *J Jpn Soc Coloproctol* 1987;40:119.

ENGLISH

CORRELATION OF NUMBER OF TUMOR BUDS AND TUMOR STAGE IN LARGE BOWEL CARCINOMAS

Đerković Branislav, Mijović Milica, Vukićević Danica, Vukmirović Mihajlo, Vitković Leonida, Nedeljković Vladica
Institute of Pathology, Medical faculty, Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Standardized staging of tumors takes into account the depth of invasion of the intestinal wall and the presence of local or distant metastases, specifically focusing to precisely estimate length of patient survival. This assessment system does not fully reflect the biological behaviour of cancer individually, ie. tumor aggressiveness and ability of recurrence tumor after medical treatment. Furthermore, cancer at some patients have more aggressive growth than other carcinomas in the same clinical stage, because there are other parameters that determine the biological behaviors of colon cancer, which are not included in the standard classification of determining tumor stage. One of the recent arguments which are due in the spotlight is "tumor budding", which represents one cell or group of up to five non-differentiated tumor cells, which are found in the stroma out of the invasive front line of cancer. There are 92 colon cancer and upper rectum processed, which are collected at General Hospital in Trebinje and Medical Center in Kosovska Mitrovica. The aim is to determine whether there is a correlation between the number of tumor budding and stage of tumors in colorectal cancer. The tumor stage is determined by Astler Coller classification. Investigation, based on χ^2 -test, leads to the conclusion that there is not a statistical significance in tumor budding distribution in relation to tumor stage according to the Astler Coller classification ($p = 0.383$; $p > 0.05$).

Key words: tumor budding, TNM stage, colon cancer

ANATOMSKI STATUS ORGANA MALE KARLICE PRE I NAKON TRANSOBTURATORNIH SLING PROCEDURA (TVT-O) I PREDNJE KOLPOPLASTIKE U TERAPIJI STRES URINARNE INKONTINENCIJE

AUTORI

Laketić Darko

Klinika za Urologiju, Kliničko Bolnički Centar „Dragiša Mišović“ - Dedinje Beograd

SAŽETAK

Ispitali smo anatomske status organa male karlice pre i posle operacije stres urinarne inkontinencije upotrebom metode Tension Free Vaginal Tape Obturator Technique (TVT-O). U ovoj prospektivnoj studiji analizom je obuhvaćeno 40 pacijentkinja lečenih na Urološkoj klinici u Nišu i Urološkom odeljenju u Prokuplju između maja 2009 i februara 2012 godine kod kojih je kliničkim pregledom i dijagnostičkim pretragama postavljena dijagnoza stres urinarne inkontinencije i anatomskog spada prednjeg vaginalnog zida. Kod svih žena je primenjena operativna tehnika transobturatornog plasmana trake od "unutra prema spolja" (TVT-O) a kod anatomskog spada većeg od gradusa II i prednja kolpoplastika. Ispitivalo se anatomske status karličnog dna pomoću Organ prolapse Quantitative (POP-Q sistem) pre i posle operacije. Njihova prosečna starost je 61 godina. Kod 30 pacijentkinja je korišćena spinalna a kod 10 opšta anestezija. Intraoperativni gubitak krvi ja bio ispod 50ml. Nije bilo povreda mokraćne bešike, krvnih i nervnih sudova. Postoji statistički značajna razlika u anatomskom statusu pre i posle operacije. Postoji značajno korigovanje anatomskog defekta prednjeg vaginalnog zida pacijentkinja pre i posle operacije. Postoperativno je postojao recidiv anatomskog spada kod onih bolesnica koje su imale i najveći defekt anatomske spada preoperativno. Takođe, recidiv se desio onim bolesnicama kod kojih je ranije već rađena operacija kolpoplastike prednjeg vaginalnog zida. Takođe treba naglasiti da postoje predisponirajući činioci koji deluju na nastanak anatomskog spada i pojavu postoperativnog recidiva kao što je urođena slabost struktura karličnog dna.

Cljučne reči: anatomske, spad, transobturatorni, sling

UVOD

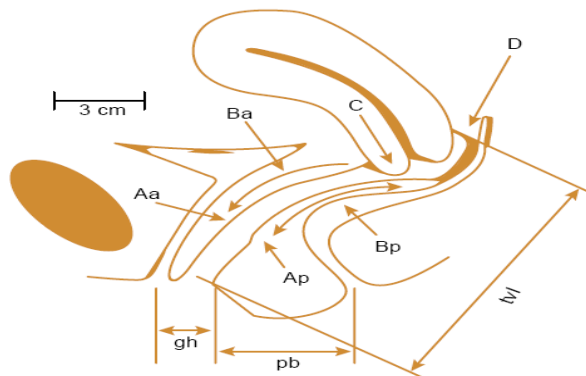
Etiologija prolapsa karličnih organa nije u celosti poznata, ali se pretpostavlja da je povezana s vaginalnim porođajem. Kliničkoj manifestaciji ovog poremećaja doprinose i neki drugi činioci poput slabosti karlične muskulature i vezivnog tkiva, konstitucija bolesnice, operacije u području male karlice, gubitak estrogenih hormona najčešće zbog starosti, lekovi i faktori koji povećavaju intraabdominalni pritisak kao što su npr. teški fizički rad i nošenje teških tereta, opstipacija, gojaznost i hronična opstruktivna plućna bolest [1]. Prilikom porođaja dece velike porođajne težine i dugotrajnijeg zastoja glavnice na izlazu može doći do prevelikog rastezanja ili oštećenja mišića (m. levator ani) i fascija male karlice (pubocervikalna, rektovaginalna) i povrede n. pudendusa [2]. Slabost vezivnog tkiva kod određene grupe bolesnica dodatni je etiološki faktor u nastanku prolapsa karličnih organa i stres inkontinencije [3].

Jedini objektivan sistem za utvrđivanje anatomskog spada jeste Pelvic Organ prolapse Quantitative (POP-Q sistem) koji služi za opisivanje, određivanje težine i stadijuma poremećaja potporne funkcije karličnog dna u

žena. POP-Q sistem je prihvaćen i od strane International Continence Society [4].

Klasifikacija prolapsa genitalnih organa vrši se na osnovu jasno definisanih anatomskih referentnih tačaka. Postoje dve vrste referentnih tačaka:

1. fiksna referentna tačka (himen)
2. definisane referentne tačke merenja (šest tačaka čiji se položaj određuje u odnosu na himen)



Slika 1. Definisane tačke merenja pri određivanju stepena genitalnog spada prema POP-Q sistemu

Položaj definisanih tačaka izražava se u centimetrima (cm) i može imati negativan preznak (ukoliko se tačke nalaze proksimalno u odnosu na himen), ili pozitivan predznak (ukoliko se tačke nalaze distalno u odnosu na himen). Npr. ako grlić prominira ispred introitusu vagine 3 cm, to ćemo označiti kao +3 cm (Slika 1.).

Stadijumi genitalnog prolapsa:

STADIJUM 0

Nema genitalnog prolapsa. Tačke Aa, Ap, Ba i Bp su u poziciji -3cm.

Tačka C = totalna dužina vagine, Tačka D = totalna dužina vagine +2cm.

STADIJUM I

Kod I stadijuma prolapsa nema posebnih kriterijuma osim da je najdistalnija tačka spada više od 1cm iznad himena (vrednosti svih definisanih tačaka moraju biti <-1cm).

STADIJUM II

Kod stadijuma II najdistalnija tačka prolabilanog segmenta materice ili vagine je 1 cm ili manje iznad ili ispod himena (kvantifikacija ovog stadijuma je -1 cm do +1cm).

STADIJUM III

Kod stadijuma III najdistalnija tačka prolabilanog segmenta materice ili vagine je više od 1 cm ispod nivoa himena ali je maksimalni spad manji za 2 cm od totalne dužine vagine (kvantifikacija ovog stadijuma je >+1cm ali < + totalna dužina vagine -2cm).

STADIJUM IV

Kod stadijuma IV postoji totalna everzija genitalnih organa. Najdistalnija tačka prolabilanog segmenta materice ili vagine je najmanje totalna dužina vagine -2 cm (kvantifikacija ovog stadijuma je > totalna dužina vagine -2cm). U većini slučajeva ta najdistalnija tačka odgovara donjoj ivici grlića materice.

Operativni pristup ovom problemu ima za cilj da obezbedi potporu u predelu središnjeg dela uretre bez zatezanja [5]. Osnovni princip dejstva se sastojao u indukciji stvaranja periuretralnog kolagena koji obezbeđuje podršku uretri uz korišćenje transobturatornog pristupa gde se izbegavaju komplikacije retropubičnog pristupa [6].

CILJ RADA

Ispitali smo anatomske status organa male karlice pre i posle operacije stres urinarne inkontinencije upotrebom metode Tension Free Vaginal Tape Obturator Technique (TVT-O).

MATERIJAL I METODE

Prospektivnom studijom je obuhvaćeno 40 žena sa anatomske spadam prednjeg zida vagine i SUI (prosečne starosti 61±5,8 godine). Preoperativno su sve bolesnice obrađene laboratorijski, klinički, urodinamski. Kliničko ispitivanje se sastojalo u izvođenju klasičnih kliničkih

testova za ispitivanje SUI (stres test, jednočasovni Pad test, Test mobilnosti uretre), kliničko utvrđivanje anatomske statusa karličnog dna pomoću Pelvic Organ prolapse Quantitative (POP-Q sistem). Kod svih žena je primenjena operativna tehnika transobturatornog plasmana trake od "unutra prema spolja" (TVT-O) a kod anatomske spada većeg od gradusa II i prednja kolpoplastika. Traka je napravljena od monofilamentnog polipropilena a plasira se u projekciji središnjeg dela uretre.

Statistički testovi koji su korišćeni su t-test i Willcoxon-ov test. Korišćen je nivo značajnosti od $p < 0,001$.

REZULTATI

Najvažniji klinički i urodinamski nalazi pre i posle operacije prikazani su na Tabeli 1. Statistički značajna razlika postojala je u prosečnim vrednostima testa mobilnosti uretre, PAD test-a, stres test-a preoperativno i šest meseci nakon operacije. Kod ostalih urodinamskih parametara nije nađena statistički značajna razlika pre i posle operacije iz razloga što sama operacija nije imala značajan uticaj na protok urina, cistometrijski kapacitet i postojanje rezidualnog urina [7].

Kod svih pacijentkinja je bio klinički i anatomske evidentiran spad različitog stepena. Anatomske spad prvog i drugog stepena imale su po 10/40 (25%) pacijentkinja. Anatomske spad trećeg stepena imale su 14/40 (35%) pacijentkinja, dok su spad četvrtog stepena imale 6/40 (15%) pacijentkinja. (Tabela 2.)

Kod 20 pacijentkinja sa spadam \leq gr II je plasiran graft bez korekcije cistocela, dok je kod 20 pacijentkinja sa spadam >gr II urađena i prednja kolpoplastika pored plasmana grafta. Nakon 6 meseci od operacije plasmana grafta i prednje kolpoplastike kod 2/40 (5%) pacijentkinje je došlo do progresije spada. (Tabela 3.)

DISKUSIJA

Transvaginalne bestenzione trake predstavljaju minimalno invazivnu operativnu tehniku. Transobturatorni pristup obezbeđuje plasiranje trake kroz perinealni segment, ne ulazeći u prostor male karlice, za razliku od retropubičnog pristupa. Mokraćna bešika, pudendni živac, femoralni i obturatorni neurovaskularni elementi su daleko od puta disekcije. Upravo su zbog toga komplikacije vrlo retke.

Takođe suburetralno postavljena potpora uretri u vidu sintetske polipropilenske trake koja se poput pračke postavlja ispod središnjeg dela uretre obezbeđuje podršku središnjem delu uretre bez zatezanja ili fiksiranja za okolne strukture [8,9]. U našoj seriji zadovoljavajuće rezultate dobili smo kod 95% bolesnica, a prema podacima iz literature taj procenat se kreće od 84% do 95% [10]. Pre svega na ovaj način se imitira fiziološka anatomska potpora perinealne fascije i daje stabilnost uretri [11]. Sa druge strane oštećenje ovih struktura neki autori povezuju sa oštećenjem neuroloških elemenata ovog regiona [12].

Takođe ne manje značajno je još uvek otvoreno pitanje koliko zategnuti sling traku. Test kašljanja je već tradicionalno korišćen u toku operacije (mi ga takođe koristimo kada se koristi spinalna anestezija) ali se ne može dokazati koliko je pouzdan.

Tabela 1. Najvažnije kliničko i urodinamsko ispitivanje preoperativno i šest meseci nakon operacije

Kliničko i urodinamsko ispitivanje	Preoperativno Xsr±SD	Postoperativno šest meseci Xsr±SD	Statistička značajnost(p)
Cotton swab test (stepeni °)	72,6±19,2	26,8±12,9	<0,000
Pozitivan stres test (n)	40(100%)	1(2,5%)	<0,000
PAD test (gr)	4,48±2,1	0,85±0,1	<0,000
Maksimalni protok (ml/s)	24,5±5,4	25,6±7,1	0,253*
Rezidualni urin (ml)	33±25	38±35	0,549*
Maksimalni cistometrijski kapacitet (ml)	373±24	305±15	0,030*

* Nije statistički signifikantno

Tabela 2. Kvantifikacija anatomskog spada prednjeg vaginalnog zida kod ispitivane grupe

Stepen	Opis	Pre operacije
Stepen 0	Nema prolapsa	0/40(0%)
Stepen I	Najdistalnija tačka spada je >1cm iznad himena	10/40(25%)
Stepen II	Najdistalnija tačka spada je ≤1 cm iznad ili ispod himena	10/40(25%)
Stepen III	najdistalnija tačka spada je > 1 cm ispod nivoa himena ali < za 2 cm od totalne dužine vagine	14/40(35%)
Stepen IV	Totalna everzija genitalnih organa; najdistalnija tačka spada je > totalna dužina vagine -2 cm	6/40(15%)

Willcoxon-ovim test-om dokazano je postojanje statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima POP-Q sistema klasifikacije anatomskog spada kod ispitivane grupe pre i posle operacije(p<0,001).

Tabela 3. Anatomski status organa male karlice preoperativno i postoperativno kod ispitivane grupe

Cistocela	Preoperativno		Postoperativno	
	POP-Q	Bez progresije	Sa progresijom	
Cistocela ≤gr II	20/40 (50%)	20/40 (50%)	0/40 (0%)	
Cistocela >gr II	20/40 (50%)	18/40 (45%)	2/40 (5%)	

Kao naročiti problem navodi se problem "skupljanja" trake nakon izvesnog vremena. Kod problema "skupljanja" trake smatra se da sa pravilnom selekcijom pacijentkinja(ne operisati pacijentkinje sa kompromitovanom uretralnom funkcijom i stres inkontinencijom) jer dolazi do pogoršanja simptomatologije [13]. Ovo je takođe vrlo značajno zbog toga što sam plasman trake izaziva intenzivnu proliferaciju vezivnog tkiva i na taj način ponovo uspostavlja anatomsku stabilnost tog regiona [14]. Sama anatomija karličnog dna je vrlo složena jer nekoliko vrlo značajnih ligamentarno-mišićnih omći ima suspenzornu ulogu i drži čitavu strukturu male karlice stabilnom [15].

Kod pacijentkinja sa spadam II stepena i manjim postoperativno nije došlo do progresije anatomskog spada u viši gradus. Kod dve pacijentkinje sa progresijom anatomskog spada je već ranije rađena operacija iz istog razloga te je uzrok progresije verovatno postojanje urođene slabosti struktura karličnog dna [16]. Drugi razlog zašto progresije anatomskog defekta u grupi sa spadam manjim od II gradusa je verovatno taj što se plasmanom trake u projekciji srednje uretre stvorila značajna potpora tom regionu [17].

U grupi sa spadam većim od II stepena kod osamnaest pacijentkinja je operacijom uspešno korigovan anatomski defekt dok je kod dve pacijentkinje šest meseci nakon operacije došlo do pojave ponovnog

spada. Upravo kod dve pacijentkinje sa najvećim stepenom spada preoperativno došlo je do recidiva što potvrđuje stav da se nakon hirurške korekcije spada recidiv najčešće javlja kod pacijentkinja koje su imale anatomski defekt većeg gradusa preoperativno [18].

ZAKLJUČAK

Postoji značajno korigovanje anatomskog defekta prednjeg vaginalnog zida pacijentkinja pre i posle operacije. Postoperativno je postojao recidiv anatomskog spada kod onih bolesnica koje su imale i najveći defekt anatomskog spada preoperativno. Takođe, recidiv se desio onim bolesnicama kod kojih je ranije već rađena operacija kolpoplastike prednjeg vaginalnog zida.

Takođe treba naglasiti da postoje predisponirajući činioci koji deluju na nastanak anatomskog spada i pojavu postoperativnog recidiva kao što je urođena slabost struktura karličnog dna ali i faktori poput postojanja pridruženih oboljenja (hronična opstipacija, HOBP, itd) kao i težak fizički rad.

LITERATURA

- Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. World J Urol 1989; 4(6):233-45.
- Hunskar S, Burgio K, Diokno A. Epidemiology and natural history of urinary incontinence in women. Urology 2003; 62:16-23.

3. Delancey JO, Kearney R, Chou Q. The appearance of levator ani muscle abnormalities in magnetic resonance images after delivery. *Obstet Gynecol* 2003; 101:46-53.
4. Bump RC, Mattiasson A, Bo K, Brubaker LP, Delancey JO, Klarskov P, Shull BL. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(1):10-7.
5. Stanton SL. Some reflections on tension-free vaginal tape; a new surgical procedure for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogyn J* 2001; Suppl 2:S1-S2.
6. Waltregny D, Gaspar Y, Reul O, Hamida W, Bonnet P, De Leval J. TVT-O for the treatment of female stress urinary incontinence: Results of a prospective study after a 3-year minimum follow-up. *Eur Urol* 2007; 1:10-9.
7. Petros PE. Vault prolapse I: Dynamic supports of the vagina. *Int Urogynecol J* 2001; 12:292-5.
8. De Lancey JO. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hamoch hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1713-20.
9. Ulmsten U, Henriksson L, Johansson P. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 1996; 7:81-6.
10. Debodinance P, Delporte P, Engrand JB, Boulogne M. Tension-free vaginal tape (TVT) in the treatment of urinary stress incontinence: 3 years experience involving 256 operations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105: 49-58.
11. Roberts WH, Habenicht J, Krishingner G (1964) The pelvic and perineal fasciae and their neural and vascular relationships. *Anat Rec* 149:707-72.
12. Tamakawa M, Murakami G, Takashima K, Kato T, Hareyama M (2003) Fascial structures and autonomic nerves in the female pelvis: a study using macroscopic slices and their corresponding histology. *Anat Sci Int* 78:228-242.
13. Kuo HC. Anatomical and functional results of pubovaginal sling procedure using polypropylene mesh for the treatment of stress urinary incontinence. *J Urol* 2001; 166:152-7.
14. Tansatit T, Apinuntrum P, Phetudom T, Phanchart P (2013) New insights into the pelvic organ support framework. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 166:221-225
15. Pit MJ, De Ruiter MC, Lycklama A, Nijeholt AA, Marani E, Zwartendijk J (2003) Anatomy of the arcus tendineus fasciae pelvis in females. *Clin Anat* 16:131-137
16. Ward LK, Hilton P. A prospective multicenter randomized trial of tension-free vaginal tape and colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: Two-year follow-up. *Am J of Obstet and Gynecol* 2004; 190:324-31.
17. Bai WS, Kang YJ, Rha HK, Lee SM, Kim YJ, Park HK. Relationship of urodynamic parameters and obesity in women with stress urinary incontinence. *J of reprod medic* 2002; 47:559-63.
18. Kenton K, Sadowski D, Shott S, Brubaker L. A comparison of women with primary and recurrent pelvic prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1415-8.

ENGLISH

ANATOMY OF THE FEMALE PELVIC VISCERA BEFORE AND AFTER TRANSOBTURATOR TAPE PROCEDURES AND ANTERIOR VAGINAL WALL REPAIR IN PATIENTS WITH STRESS URINARY INCONTINENCE

Laketić Darko

Urology clinic, Clinical Hospital Center „Dr Dragiša Mišović“ - Dedinje Belgrade, Serbia

SUMMARY

Anatomy of the female pelvic viscera was investigated before and after the Tension free Vaginal tape (TVT-O). Forty patients were included in the study. Surgery was performed between 2009 and 2012 in Clinic of Urology (Clinical Center Nis) and Department of Urology (Municipal Hospital Prokuplje). Stress Urinary Incontinence (SUI) and anterior vaginal wall prolapse was confirmed in all patients. In all patients with anterior vaginal wall prolapse (grade \geq 2) both tension free vaginal tape (TVT-O) and anterior vaginal wall repair were performed. Pelvic Organ Prolapse Quantification (POPQ) system was used for the evaluation of prolapse before and after the surgery. Mean age of patients was 61 years. Spinal anesthesia was performed in thirty patients and general anesthesia in 10 patients. Intraoperative blood loss was under 50 ml. There were no bladder, nerve and blood vessels injuries. Thirty eight out of forty patients (95%) were satisfied with the outcome of the surgery. There was a significant correction of prolapse after the surgery. Recurrence of prolapse was found in patients with the high grade prolapse before the surgery, as well as, in patients with the history of previous anterior vaginal repair. Pelvic organ prolapse, congenital or acquired, is supported by the congenital weakness of the pelvic floor.

Key words: anatomically, decline, transobturator, sling

ULOGA ENDOKARDNOG ENDOTELA U EFEKTU HISTAMINA NA KONTRAKTILNOST SRCA U USLOVIMA BLOKADE HISTAMINSKIH H₁ I H₂ RECEPTORA

AUTORI

Smiljić Sonja¹, Parlić Dragica¹, Milanović Zvezdan¹, Nestorović Vojkan¹, Pavlović Mirjana²

¹ Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet Kosovska Mitrovica, Univerzitet u Prištini

² Institut za fiziologiju Rihard Burijanj“ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

SAŽETAK

Endokardni endotel (EE) predstavlja barijeru koja kontroliše prolaz makromolekula i fluida između krvi i susednog intersticijuma miokarda. Istovremeno je mesto sinteze brojnih endotelnih medijatora. Histamin kao medijator inflamacije povećava permeabilnost endotela ali ima i pozitivan inotropni i hronotropni uticaj na srce aktivacijom histaminskih H₁ i H₂ receptora. Cilj rada bio je da se utvrdi značaj uloge endokardnog endotela na efekat histamina na kontraktilnost srca u uslovima blokade histaminskih receptora. Ispitivanje je izvedeno na preparatima desne komore srca pacova soja Wistar albino (n=42 age 8 weeks, body mass 180-200 g) predstavljeno kroz dva eksperimentalna modela. Prvi eksperimentalni model predstavlja desnu komoru srca pacova sa intaktnim endokardnim endotelom a drugi sa uklonjenim endotelom hemijskim putem potapanjem komore u 1% rastvor Triton X-100. Histamin (1x10⁻⁴ mol/l) povećava kontraktilnost desne komore srca sa očuvanim endokardnim endotelom i sa uklonjenim EE. Efekat histamina na kontraktilnost je značajno veći u odsustvu endokardnog endotela (p<0.05) Antagonist H₁ receptora pirlamin (1x10⁻⁶ mol/l) značajno inhibira pozitivan inotropni efekat histamina na srce kod obe grupe, sa i bez EE. Modulorna uloga endokardnog endotela na efekat histamina nakon blokade receptora pirlaminom nije značajna. Antagonist H₂ receptora, cimetidin (1x10⁻⁴ mol/l), blokira pozitivan inotropni efekat histamina na srce nezavisno od očuvanosti endokardnog endotela. Naši rezultati ukazuju na nesumnjivu važnost modulatorne uloge endokardnog endotela na efekat histamina na kontraktilnost srca.

ključne reči: endokardni endotel, histamin, pirlamin, cimetidin

UVOD

Endokardni endotel (EE) je regionalno specifično višefunkcionalno tkivo. Ima strateški važan položaj i predstavlja barijeru koja kontroliše prolaz makromolekula i fluida između cirkulišuće krvi sa jedne strane i kardiomiocita sa druge [1,2]. Istovremeno, sincicijalni karakter endokardnog endotela je važan ključ u održavanju globalne jonske homeostaze u intersticijumu miokarda, mreži završnih Purkinjeovih vlakana i subendokardnom nervnom plexusu [3].

Endotelne ćelije sintetišu i oslobađaju autokrine i parakrine medijatore koji utiču na metabolizam, kontraktilnost i ritmičnost kardiomiocita. Mnoge od ovih supstanci utiču na efekat ostalih endotelnih medijatora na istu ciljnu ćeliju, a efekti mogu biti međusobno aditivni, sinergetski ili inhibitorni. Kontraktilnost srca zavisna je od očuvanosti EE i endotelnih medijatora azot oksida (NO), endotelina (ET), prostaglandina I₂ (PGI₂) i angiotenzina II (ANG II) [4]. Potencijalno je učešće drugih endotelnih medijatora, kao što su fibroblastični faktor rasta (bFGF), vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), neuregulin, angiopoetin, kinini, reaktivne vrste kiseonika i adenil purini [5]. Iako su modulatorni efekti

endokardnog endotela na kardiomiocite evidentni, regulatorni uticaj endokardno endotelnih ćelija na srčani intersticijum i ćelijske komponente intersticijuma nisu sa sigurnošću potvrđeni [6].

Histamin je biogeni amin sa mnogobrojnim ulogama u organizmu. Iako prvi put opisan pre više od jednog veka (1907) značaj histamina u fiziološkim procesima i danas je nedovoljno objašnjen. Histamin deluje parakrino, kao lokalni hormon i ne koristi se klinički u terapiji bilo koje bolesti. Međutim, antagonisti histamina, lekovi koji blokiraju histaminske receptore su značajani i korisni lekovi [7,8]. Histamin ostvaruje efekte preko histaminskih receptora koji se nalaze na površini ćelijske membrane ili su locirani u ćeliji. Intenzivna istraživanja su omogućila otkriće više potentnih antihistaminika i identifikaciju četiri tipa histaminskih receptora, H₁, H₂, H₃ i H₄ [9].

Efekti histamina na srce, pozitivno inotropno i hronotropno, pokazuju izvesna odstupanja kod različitih bioloških vrsta. Imunohistohemijske studije novijeg datuma su ukazale na različitu zastupljenost i distribuciju histaminskih H₁ i H₂ receptora kod pojedinih vrsta sisara i različitih delova srca. U srcu pacova H₂ receptori su manje zastupljeni od H₁. Distribucija H₁ receptora je podjednaka u pretkomoroma i komorama dok H₂ recep-

KORESPONDENT

SONJA SMILJIĆ

Medicinski fakultet Priština,
Univerzitet u Prištini

✉ sonja.smiljic@med.pr.ac.rs

tora ima više u komorama. U srcu pacova histamin uzrokuje pozitivan inotropni efekat ako je primenjen u visokim koncentracijama [10].

Identifikacija subtipova histaminskih receptora u ljudskom srcu i endotelnim ćelijama obezbeđuje bolje razumevanje uloge histamina u patofiziologiji kardiovaskularnog sistema i doprinosi novom pristupu histaminom izazvanoj srčanoj disfunkciji. Tako, histamin indukuje hiperplaziju intime i promoviše formiranje aterosklerotskih lezija [11], povećava ekspresiju i aktivaciju tkivnog faktora koji je ključni inicijator koagulacije krvi [12] i povećava vaskularnu permeabilnost za LDL [13]. Antagonisti H₁ receptora mogu da imaju kardiotoksični efekat i da inhibiraju repolarizaciju K⁺ kanala (posebno Ikr) što dovodi do prolongiranja akcionog potencijala [14]. Bolje razumevanje mehanizama delovanja H₁ antihistaminika dovelo bi do prevencije njihovog aritmogenog efekta i kardijalne toksičnosti povezane sa H₁ antihistaminicima koja može biti i uzrok smrti [14,15].

Blokatori H₂ receptori imaju kardioprotektivni efekat u insuficijentnom srcu i efekat je poput blokade β receptora. Histamin u kardiomiocitima povećava nivo cAMP aktivacijom H₂ receptora [16]. Famotidin poboljšava simptome insuficijencije srca i umanjuje remodelovanje srca koje se dešava kao posledica srčane insuficijencije. Primena blokatora H₂ receptora može biti korisna u terapiji srčane insuficijencije [17,18]. Zbog brojnih efekata histamina i mnogostruke primene antihistaminika mi zapravo govorimo o histaminskom sistemu čija uloga u fiziološkim i patološkim procesima nije potpuno jasna i preostaje da se razjasni u budućnosti.

CILJ RADA

Cilj rada bio je da se utvrdi modulatorna uloga endokardnog endotela na inotropni efekat histamina na srce sa intaktnim i uklonjenim endokardnim endotelom u uslovima blokade histaminskih H₁ i H₂ receptora.

MATERIJAL I METODE

Životinje su bile tretirane u skladu sa principima Internacionalnog vodiča za etičnost pri radu sa eksperimentalnim životinjama (International Ethical Guidelines for Biomedical Research. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 1984).

EKSPERIMENTALNI PREPARATI

Efekat ispitivanih supstanci bio je studiran na izolovanim preparatima desne komore srca pacova, soja Wistar albino. U eksperimentu su korišćeni odrasli pacovi, oba pola, telesne mase 200g ± 10g. Eksperimentalne životinje su žrtvovane udarcem u potiljak, otvaran je grudni koš, srce vađeno iz grudnog koša i potapano u petrijevu šolju u kojoj se nalazio Tyrod-ov rastvor sledećeg sastava (vrednosti su date u mmol/l): NaCl 136.9, KCl 2.69, CaCl₂ 1.8, MgCl₂ 1.05, NaHCO₃ 11.9, NaH₂PO₄ 0.42 i glukoza 5.55. Rastvor je ekvilibrisan sa 95% O₂ i 5% CO₂, a pH je održavan između 7.38-7.42. Pažljivo je odvajana desna komora od ostalih delova srca. Nakon preparovanja, izolovana desna komora je fiksirana u čizmastu elektrodu od pleksiglasa koja je postavljena u vodeno kupatilo za izolovane organe zapremine 25 ml, takođe

napunjeno Tyrod-ovim rastvorom kontrolisane temperature od 37° 0.5° C. Izolovana komora u vodenom kupatilu je stimulirana putem para platinastih elektroda. Kontrakcije su izazivane pravouglim strujnim impulsima frekvence 1 Hz, intenziteta dva puta većim od pragovnog i trajanja od 5 ms, a prenošene putem izometrijskog transdjusera (osetljivost 0.05 g/cm) na mikrodinamometar (7050, Ugo Basile).

EKSPERIMENTALNI PROTOKOL

U prvom delu eksperimentalnog protokola pratili smo uticaj histamina na kontraktilnost desne komore srca sa intaktnim i uklonjenim endokardnim endotelom. EE smo uklanjali hemijskim putem po metodi koju su opisali Brutsaert i saradnici [19,20]. Odvija se potapanjem desne komore srca pacova u 1% rastvor Triton X-100 tokom 1 s, nakon čega se komora obilno ispira. Histamin (10⁻⁴ mol/l) je bio rastvaran u 1ml fiziološkog rastvora i dodavan u vodeno kupatilo (n=14). Predhodno smo testirali uticaj histamina povećavajući njegovu koncentraciju (10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵, 10⁻⁴ M) da bi smo ga u eksperimentalnom protokolu primenili u maksimalnoj efektivnoj dozi.

U drugom delu eksperimentalnog protokola analizirali smo uticaj histamina na kontraktilnost desne komore sa i bez EE u uslovima blokade histaminskih H₁ i H₂ receptora. Kao selektivni antagonist H₁ receptora koristili smo pirlamin u maksimalnoj efektivnoj efektivnoj dozi od 10⁻⁶ mol/l (n=14). Blokadu H₂ receptora i inotropni efekat histamina u uslovima blokade H₂ receptora ispitivali smo nakon primene maksimalne efektivne doze cimetidina (10⁻⁴ mol/l; n=14).

Kod svih eksperimentalnih grupa kontrakcije desne komore srca pacova izazivane strujnim impulsima pratili smo 30 minuta tokom stabilizacionog perioda. Nakon toga smo dodavali antagoniste histamina i pratili kontrakcije 30 minuta. Vrednosti amplitude kontrakcija posle dodavanja histamina pratili smo 60 minuta.

U eksperimentima su aplicirane aktivne supstance proizvođača "Sigma Chemical", St. Louis, USA.

ANALIZA PODATAKA

Primarno dobijeni podaci analizirani su grafičkim metodama, deskriptivnim statističkim metodama (aritmetička sredina, standardna devijacija) i metodama za testiranje hipoteza. Vrednosti aritmetičkih sredina i standardnih devijacija amplituda kontrakcija za sve ispitivane grupe predstavljene su grafički u vidu vremenskog linijskog dijagrama. Razlike između izmerenih vrednosti amplitude u datom vremenu merenja i amplitude na inicijalnom merenju analizirane su Studentovim t-testom za zavisne uzorke. Razlike između ispitivanih grupa, kao i procentualne promene podataka, bile su analizirane Studentovim t-testom za nezavisne uzorke. Testiranje statističkih hipoteza obavljeno je na nivou značajnosti od 0.05.

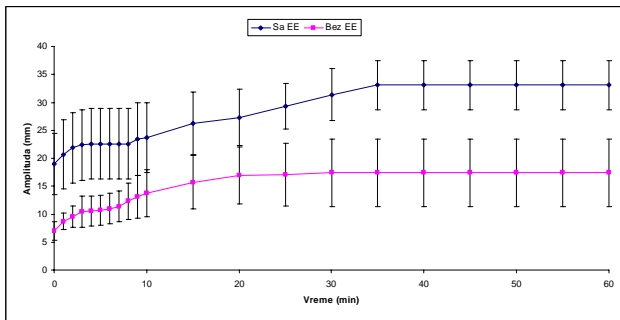
REZULTATI

Prikaz rezultata obuhvata promenu vrednosti amplitude kontrakcija desne komore srca pacova u prisustvu ispitivane aktivne supstance. Dobijene vrednosti amplitude kontrakcija za 6 ispitivanih grupa prikazane su linijskim dijagramom putem srednje vrednosti standardna devijacija.

GRUPE SA APLIKOVANIM HISTAMINOM

Histamin (histamine) apliciran u koncentraciji 1×10^{-4} mol/l u grupi sa očuvanim endokardnim endotelom izaziva pozitivan inotropni efekat. Vrednosti amplitude su značajno veće na svim merenjima u odnosu na inicijalno merenje. Maksimalni inotropni efekat histamin ostvaruje u 35. minutu i ta vrednost se održava do kraja posmatranog perioda ($p < 0.05$) (Graf 1).

Grafikon 1. Amplitude kontrakcija desne komore srca pacova sa intaktnim i uklonjenim endokardnim endotelom nakon aplikacije histamina 1×10^{-4} mol/l



Kontraktibilnost desnog ventrikula bez endokardnog endotela značajno je veća nakon dodavanja histamina. Maksimalna kontraktibilnost se postiže u 30. minutu i vrednost je za 161% uvećana od vrednosti na kraju stabilizacionog perioda. Povećanje vrednosti amplitude kontrakcija održava se do 60. minuta (Graf 1).

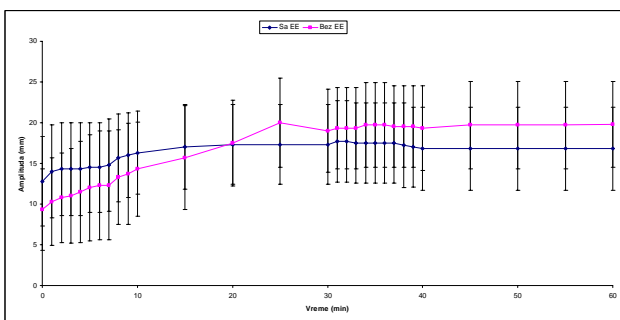
Analizom dobijenih vrednosti amplitude kontrakcija desne komore srca nakon aplikacije histamina, utvrdili smo da je inotropni efekat histamina značajno veći na srcu sa uklonjenim endokardnim endotelom i da postoji značajnost razlike između testiranih modela na svim merenjima ($p < 0.05$).

GRUPE SA APLIKOVANIM PIRILAMINOM I HISTAMINOM

Histamin apliciran nakon premedikacije kardijalnog tkiva pirilaminom, blokatorom histaminskih H_1 receptora, ne ostvaruje pozitivan inotropni efekat. Pirilamin u grupi sa očuvanim endokardnim endotelom blokira inotropni efekat histamina ($p > 0.05$) (Graf 2).

U odsustvu endokardnog endotela pirilamin delimično blokira inotropni efekat histamina, odnosno dolazi do blagog povećanja kontraktibilnosti za 6%, što je značajno samo u 3, 4, 5. i 30. minutu (Graf 2).

Grafikon 2. Amplitude kontrakcija desne komore srca pacova sa intaktnim i uklonjenim EE nakon aplikacije pirilamina 1×10^{-6} mol/l i histamina 1×10^{-4} mol/l



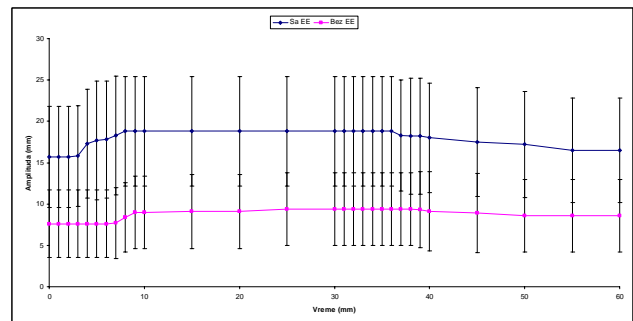
Ne postoji značajna razlika između grupa na svim merenjima u odgovoru srca na histamin apliciran nakon pirilamina ($p > 0.05$).

Procentualne promene između grupa se značajno razlikuju između 15. i 30. minuta ($p < 0.05$). Odgovor kardiomiocita na histamin nakon blokade receptora pirilaminom je značajno različit u tom periodu, zavisno od prisustva endokardnog endotela.

GRUPE SA APLIKOVANIM CIMETIDINOM I HISTAMINOM

Aplikacija cimetidina, blokatora histaminskih H_2 receptora, onemogućava inotropni efekat histamina na desnu komoru srca pacova sa intaktnim endotelom (Graf 3). Pad amplitude kontrakcija nakon aplikacije histamina je značajan od 10. do 30. minuta.

Grafikon 3. Amplitude kontrakcija desne komore srca pacova sa EE nakon aplikacije cimetidina 1×10^{-4} mol/l i histamina 1×10^{-4} mol/l



Kod komore sa odstranjenim endokardnim endotelom primena cimetidina trideset minuta pre histamina kompletno blokira inotropni efekat histamina (Graf 3). Pad amplitude ostvaren je u periodu od 15. do 30. minuta eksperimentalnog posmatranja.

Analiza vrednosti amplitude kontrakcija između grupa, izraženo kroz promenu apsolutnih vrednosti, ukazuje na značajnu razliku ($p < 0.05$). Analiza vrednosti amplitude kontrakcija između grupa, predstavljeno kroz procentualne promene, ukazuje da značajne razlike ne postoje. Primena histamina nakon cimetidina u grupi sa EE izaziva pad kontraktibilnosti za 13% a u grupi bez EE za 11%. Podaci nas upućuju na mogućnost da se pri aplikaciji cimetidina i histamina miokard sa EE i miokard bez EE slično ponaša ($p > 0.05$).

DISKUSIJA

Endokardni endotel, prirodna biološka barijera između cirkulišuće krvi u komorama i ćelija srca, stvara složen i fino uspostavljen balans interakcija između ovih celina. Kavitarne površine srca je u potpunosti uokvirena endokardnim endotelom, koji se prepoznaje kao list endotelnih ćelija sa centralnim, nuklearnim ispupčenjem i opsežnim interćelijskim spojevima. Obilje gap junction spojeva u endokardnom endotelu (nisu tako izraženi u drugim endotelnim strukturama), omogućava rapidno intercelularno elektrohemijsko širenje signala endokardom nakon aktivacije jedne endokardne ćelije [21]. Takođe, endokardni endotel doprinosi kardijalnoj homeostazi putem sinteze, aktivacije i oslobađanja medijatora, snažnih vazoaktivnih supstanci i drugih bioaktivnih molekula.

Modulatorna uloga endokardnog endotela na kontraktilnost srca izuzetno je značajna. Snaga srčane kontrakcije direktno je zavisna od prisustva endokardnog endotela [4]. Uticaj pojedinih transmitera ili lekova na srčanu kontraktilnost uslovljen je stanjem očuvanosti endokardnog endotela i zavisi od toga da li je EE očuvan, delimično oštećen ili kompletno uklonjen [22,23]. Endokardni endotel ostvaruje svoju ulogu putem sinteze i oslobađanja autokrinih i/ili parakrinih medijatora, senzornom sposobnošću da detektuje promene u krvnoj plazmi i osobinom krvno-srčane barijere koja je odgovorna za kontrolu transendotelnog transporta molekula i jona između krvi i kardijalnog intersticijuma [24,25].

Direktnim delovanjem na srce, histamin povećava kontraktilnost i frekvencu srčanog rada. Efekat histamina zavisi od gustine i distribucije histaminskih receptora u srcu. Histaminski receptori su različito distribuirani ne samo u srcu kod pojedinih sisara već i različitih regiona srca. Kod zamorca, zečeva, i u ljudskom srcu ekspresija H_1 i H_2 jasno determinišu odgovor na histamine [26,27]. Brojni H_1 receptori u humanim pretkomorima i komorama miokarda podloga su za evidentan aritmogeni efekat histamina u različitim patološkim stanjima i doprinose histaminom indukovanoj srčanoj disfunkciji [28].

Efekti histamina zavise od koncentracije histamina i produkata njegove razgradnje, od distribucije histaminskih receptora, njihovog afiniteta prema histaminu i njegovim metabolitima, interakcija na nivou sekundarnih glasnika, kao i interakcije sa drugim medijatorima (prostaglandini, leukotrieni, slobodni radikali i dr) [7,8]. Histamin je dobro poznat medijator vaskularne inflamacije i putem aktivacije H_1 receptora ima sinergistički efekat sa lipopolisaharidima u produkciji prostaglandina PGI_2 i PGE_2 i interleukina IL_6 u endotelnim ćelijama koronarnih arterija. Histaminom indukovano povećanje sinteze PGI_2 , PGE_2 i IL_6 od strane lipopolisharida u endotelnim ćelijama potpuno je blokirano antagonistima H_1 . Lipopolisaharidi kroz aktivaciju TLR_4 receptora utiču na ekspresiju H_1 receptora i pojačavaju histaminom indukovani inflamatorni odgovor u endotelnim ćelijama koronarnih arterija [29].

Histamin (1×10^{-4} mol/l) izaziva pozitivan inotropni efekat u obe ispitivane grupe, ali povećanje kontraktilnosti izazvano histaminom je veće kod desne komore sa uklonjenim endokardnim endotelom. Vrednosti amplitude kontrakcija desne komore sa uklonjenim EE su za 80% veće nego kod desne komore sa intaktnim endotelom. Značajnost razlike između grupa postoji na svakom pojedinačnom merenju, značajnost sveukupne razlike kao i promene amplitude u vremenu ($p < 0.05$). Razlika u inotropnom odgovoru kardiomiocita na histamin u zavisnosti od toga da li je endotel intaktan ili je kompletno uklonjen, koju smo dokumentovali našim rezultatima, ukazala je na barijerno svojstvo endokardnog endotela. U slučaju intaktnog endokarda, histamin kasnije ispoljava maksimalan inotropni efekat jer mu prisustvo endotela otežava vezivanje za receptore i aktivaciju intracelularnih mehanizama za kardiomiocitima. Za kontraktilni odgovor desne komore odgovoran je i endotelni relaksantni faktor, azot oksid, čija je produkcija manja nakon uklanjanja EE. Kako histamin povećava nivo azot oksida u srcu, snažniji inotropni efekat histamina na srce u odsustvu endotela moguće je objasniti umanjenom sintezom i oslobađanjem NO nakon uklanjanja endotelne ćelije [30,31].

Histamin apliciran nakon premedikacije kardijalnog tkiva pirilaminom, blokatorom histaminskih H_1 receptora,

ne ostvaruje pozitivan inotropni efekat. Pirilamin u grupi sa očuvanim endokardnim endotelom blokira inotropni efekat histamina ($p > 0.05$). U odsustvu endokardnog endotela pirilamin delimično blokira inotropni efekat histamina, odnosno dolazi do blagog povećanja kontraktilnosti za 6%, što je značajno samo u 3, 4, 5. i 30. minutu. Ne postoji značajna razlika između grupa na svim merenjima u odgovoru srca na histamin apliciran nakon pirilamina ($p > 0.05$). Pozitivan inotropni efekat histamina u odsustvu endotela je nešto veći i pored blokade H_1 receptora pirilaminom [32]. To ukazuje na činjenicu da je uklanjanjem endotelne barijere veća mogućnost aktivacije H_2 receptora na kardiomiocitima, i histamin intenzivnije ispoljava svoj efekat.

Tretman kardijalnog tkiva cimetidinom, antagonistom H_2 receptora, potpuno blokira inotropni efekat histamina. Inače, cimetidin u koncentracijama većim od 1×10^{-4} mol/l može pored blokade H_2 receptora da se veže i za H_1 receptore [8]. U obe ispitivane grupe inkubacija desne komore u vodenom kupatilu u prisustvu cimetidina, onemogućava efekat histamina. Čak šta više, do kraja eksperimentalnog postupka dolazi do diskretnog pada kontraktilnosti za 16% u grupi s EE i za 11% u grupi bez EE. Analiza vrednosti amplitude kontrakcija između grupa, izražena kroz procentualne promene, ukazuje da značajne razlike ne postoje. Podaci upućuju na činjenicu da se u prisustvu cimetidina i histamina miokard sa endotelom i bez njega slično ponaša [33]. Histaminski H_2 receptori su povezani sa Gs proteinima i facilitiraju produkciju cAMP poput stimulacije beta receptora. Zato što su histaminski H_2 receptori i histamin prisutni u insuficijentnom srcu, blokada H_2 receptora može imati kardioprotektivni efekat. Primena blokatora H_2 receptora može biti korisna u terapiji srčane insuficijencije i u sprečavanju remodelovanja srca [18,34]. Blokatori histaminskih H_2 receptora unapređuju anaerobni miokardni metabolizam i tako imaju zaštitnu ulogu u ishemijskom i reperfuzionom oštećenju miokarda [35,36].

Noviji pogled na različitu distribuciju subtipova histaminskih receptora u ljudskom srcu temelj je boljeg razumevanja uloge histamina u kardiovaskularnoj patofiziologiji i može doprineti novom terapijskom pristupu histaminom indukovane srčane disfunkcije [37,38]. Prednost velikih istraživačkih laboratorija je mogućnost da primenom najsavremenijih procedura otkriju neočekivane efekte supstanci na tkiva, poput kardioprotektivnog efekta blokatora H_2 receptora na srce, i omoguće njihovu terapijsku primenu u budućnosti. Koncept "receptora" za hemijske medijatore uveo je Langley, pre više od jednog veka, (1905). Mora se imati u vidu da postoje medijatori čije mesto delovanja nije poznato. Naši rezultati nisu konačni ni savršeni, ali mogu biti od suštinske važnosti u diferencijaciji modulatorne uloge endokardnog endotela u inotropnim efektima ispitivanih supstanci.

ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih rezultata električno stimulisane i hemijski tretirane desne komore srca pacova doneseni su sledeći zaključci:

1. Inotropni efekat histamina je značajno veći u odsustvu endokardnog endotela. Razlika u inotropnom odgovoru komora na histamin ukazuje na barijerno svojstvo endokardnog endotela ($p < 0.05$).

2. Pirilamin, antagonist H_1 receptora, blokira efekat histamina na kontraktilnost srca s EE. U odsustvu EE pirilamin delimično blokira efekat histamina na kontraktilnost. Procentualne promene između grupa se značajno razlikuju između 15. i 30. minuta ($p < 0.05$). Efekat histamin nakon blokade receptora pirilaminom je značajno različit u tom periodu, zavisno od prisustva endokardnog endotela.

3. Antagonist H_2 receptora, cimetidin, blokira pozitivan inotropni efekat histamina na srce nezavisno od prisustva endokardnog endotela. Analiza procentualnih promena vrednosti amplitude kontrakcija ukazuje da se oba testirana modela u prisustvu blokatora H_2 receptora i histamina slično ponašaju ($p > 0.05$).

Rezultati ukazuju na nesumnjivu važnost modulatorne uloge endokardnog endotela u ostvarivanju efekata ispitivanih supstanci. Takođe, uticaj endokardnog endotela od izuzetnog je značaja u održavanju kardijalnih performansi. Sve ćelije endokardnog endotela ponašaju se jedinstveno kao funkcionalni sincicijum i ostvaruju složeno usaglašenu fiziko-hemijsku barijeru.

LITERATURA

1. Beny JL. Information networks in the arterial wall. *NIPS* 1999; 14: 68-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11390823>
2. Andries LJ, Brutsaert DL. Endocardial endothelium in the rat; junctional organization and permeability. *Cell Tissue Res* 1994; 277 (3): 391-400. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7525066>
3. Franssen P, Hendrix J, Brutsaert DL, Sys SU. Distribution and role of Na^+/K^+ ATPase in endocardial endothelium. *Cardiovasc Res* 2001; 52 (3): 487-499. <http://cardiovascres.oxfordjournals.org/content/52/3/487.long>
4. Brutsaert DL. Cardiac Endothelial-Myocardial Signaling: Role in Cardiac Growth, Contractile Performance, and Rhythmicity. *Physiological Reviews* 2003; 83 (1): 59-115. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506127>
5. Abdel-Samad D, Jacques D, Perreault C, Provost Ch. NPY regulates human endocardial endothelial cell function. *Peptides* 2007; 28 : 281-287. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222945>
6. Nickel T, Deuschamann, Hanssen H, Summo C, Wilbert-Lampen U. Modification of endothelial biology by acute and chronic stress hormones. *Microvascular Research* 2009; 78 : 364-369. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19664643>
7. Varagić V, Milošević M. Farmakologija. Elit-Medica, 2004.
8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Data status, 2005.
9. Repka Ramirez MS. New concepts of histamine receptors and actions. *Current allergy and asthma reports* 2003 ; 3 (3): 227-231. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12662472>
10. Matsuda N, Jesmin S, Takahashi Y, Hatta E, Kobayashi M, Matsuyama K. Histamine H_1 and H_2 Receptor Gene and Protein Levels Are Differentially Expressed in the Hearts of Rodents and Humans. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2004; 309 (2) : 786-795. <http://jpet.aspetjournals.org/content/309/2/786.long>
11. Miyazawa N et al. Role of histamine H_1 and H_2 receptor antagonists in the prevention of intimal thickening. *Eur J Pharmacol* 1998; 362: 53-59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9865530>
12. Hao F. Et al. Histamine induces activation of protein kinase D that mediates tissue factor expression and activity in human aortic smooth muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 303: H1344-H1352, 2012. <http://ajpheart.physiology.org/content/303/11/H1344.long>
13. Rozenberg I et al. Histamine H_1 receptor promotes atherosclerotic lesion formation by increasing vascular permeability for low-density lipoproteins. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 30:923-930, 2010. <http://atvb.ahajournals.org/content/30/5/923.long>
14. Yap YG, Camm AJ. Potential cardiac toxicity of H_1 -antihistamines. *Clinical allergy and immunology*. 2002; 17: 389-419. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12113224>
15. Fu LV, Schunack W, Longhurst JC. Histamine contributes to ischemia-related activation of cardiac spinal afferents: Role of H_1 receptors and PKC. *Journal of Neurophysiology* 2005; 93 (2): 713-722. <http://jn.physiology.org/content/93/2/713.long>
16. Li D, Wen JF, Jin JY, Jin N, Ann HS, Kim SH, Lee HS, Cho KW. Histamine inhibits atrial myocytic ANP release via H_2 receptor-cAMP-protein kinase signaling. *Am J Physiol Regul Comp Physiol* 2003; 285 (2): R380-93. <http://ajpregu.physiology.org/content/285/2/R380>

17. Kwan HY, Wong ChO , Chen ZY, Chan TVD, Huang Y, Yao X. Stimulation of histamine H2 receptors activates TRPC3 channels through both phospholipase C and phospholipase D. *European J of Pharmacology* 2009 ; 602 (2-3):181-187. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19032951>
18. Jiyoung Kim et al. Impact of blockade of histamine H2 receptors on chronic heart failure revealed by retrospective and prospective randomized studies. *Journal Am Coll Cardiology* 2006; 48 (7) : 1378-84. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510970601833X>
19. Brutsaert DL, Meulemans AL, Spido KR. Effects of damaging endocardial surface on the mechanical performance of isolated cardiac muscle. *Circ Res* 1988; 62: 358-366. <http://circres.ahajournals.org/content/62/2/358.full.pdf>
20. Castro-Chaves P, Soares S, Fontes-Carvalho R, Leite-Moreira AF. Negative inotropic effect of selective AT2 receptor stimulation and its modulation by the endocardial endothelium. *European Journal of Pharmacology* 2008; 578: 261-269. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17961546>
21. Marietta R. Eliseyeva. Endothelium: A long road from mystery to discovery. *International Journal of Biomedicine*. 3 (1) : 9-11; 2013. http://www.ijbm.org/articles/3_1_Edit.pdf
22. Smiljic S, Nestorovic V, Savic S. Modulatorna uloga azot oksida na srčane performance *Medicinski prehled* 2014 ; 67 (9-10) : 345-352.
23. Smiljic Sonja, Radović Dragica, Miletić Milanka, Nestorović Vojkan, Trjaković Goran, Savić Slađana. Uticaj modifikatora metabolizma cikličnih nukleotida na kontraktilnost desne komore srca pacova s očuvanim i uklonjenim endokardnim endotelom. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2010 : 138 (9-10); 584-589. <http://scindeks-clanci.ceon.rs/data/pdf/0370-8179/2010/0370-81791010577S.pdf>
24. Dima AS, Perrault S, Provost C. NPY regulates human endocardial endothelial cell function. *Peptides* 2007; 28: 281-287. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222945>
25. Kurvill L, Kurtha CC. Molecular mechanisms in endothelial regulation cardiac function. *Mol Cell Biochem* 2003; 253 (1-2) 113-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14619961>
26. Chu GX, Zhang Y, Guo ZG. Endocardial endothelium modulates cardiac responses to histamine and impromidine in isolated working right ventricle of guinea pigs. *Cardiovascular Research* 1993; 4 (3): 225-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8237397>
27. Hattori Y, Gando S, Nagashimu M, Kanno M. Histamine receptors mediating a positive inotropic effects in guinea pig and rabbit ventricular myocardium: distribution of the receptors and their possible intracellular coupling processes. *Jpn J Pharmacol*. 65 (4): 327-36, 1994. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7990270>
28. Matsuda N, Hattori Y, Sakuraya F, Kobayashi M, Zhang X-H, Kemmotsu O, and Gando S. Hemodynamic significance of histamine synthesis and histamine H1- and H2-receptor gene expression during endotoxemia. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 366:513-521, 2002. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00210-002-0651-x>
29. Raveendran, V.V. Lipopolysaccharide induces H1 receptor expression and enhances histamine responsiveness in human coronary artery endothelial cells. *Immunology* 2011; 132 (4) 578-588. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3075511/>
30. Sanders L, Lynham JA, Kauman AJ. Chronic beta 1-adrenoceptor blockade sensitizes the H1 and H2 receptor systems in human atrium: role of cyclic nucleotides. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1996: 353 (6): 661-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8738299>
31. Lemmens K, Franssen P, Sys SU, Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Neuregulin-1 induces a negative inotropic effects in cardiac muscle. Role of nitric oxide synthase. *Circulation* 2004; 109 (3): 324 -326. <http://circ.ahajournals.org/content/109/3/324.long>
32. Chan, C.K. et al. Protective effects of histamine on Gq-mediated relaxation in regenerated endothelium. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 2014; 306 (2) H286-H290. <http://ajpheart.physiology.org/content/306/2/H286.long>
33. Wellner-Keinitz MC, Bender K, Meyer T, Pott L. Coupling to Gs and G(q/11) of histamine H2 receptors heterologously expressed in adult rat atrial myocytes. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1642 (1-2): 67-77. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167488903001010>
34. Uzun M, Dizer U, Yogusoglu M, Basel MC. A case of ranitidine - induced bradycardia. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi* 2007; 35 (4); 242-245. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8783681>
35. Asanuma H, Minamino N, Ogai A, Kim J, et al. Blockade of histamine H2 receptors protects the heart against ischemia and reperfusion injury in dogs. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2006; 40 (5): 666-674. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022282806000496>
36. Yasuhiro I, Masaya S, Mikio N, Norio Sh. Suppression of myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibitors of cytochrome P450 in rats. *Cardiovascular Pharmacology* 2009; 611 (1-3): 64-71. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299909003173>
37. Mais Abasi, Jason I. Bruce, Donald T. Ward. The inhibitory effects of simvastatin and aspirin on histamine responsiveness in human vascular endothelial cells. *American Journal of Physiology - Cell Physiology* Published 2014; 306 : C679-C686 DOI: 10.1152/ajpcell.0034.2013 <http://ajpcell.physiology.org/content/306/7/C679.long>
38. Dhande PP, Karandikar YR. Endothelin system: area of research and therapeutics. *Asian J Pharm Biol Res* 2012; 2 (3). <http://www.scopemed.org/fulltextpdf.php?mno=24347>

ENGLISH

THE ROLE OF ENDOCARDIAL ENDOTHELIUM IN THE EFFECT OF HISTAMINE ON MYOCARDIAL CONTRACTIONS OF HISTAMINE H₁ AND H₂ RECEPTOR BLOCKADESmiljić Sonja¹, Radović Dragica¹, Milanović Zvezdan¹, Nestorović Vojkan¹, Pavlović Mirjana²¹ Department of Physiology, Medical faculty University of Pristina² Department of Physiology, Medical faculty, University of Belgrade

SUMMARY

Endocardial endothelium (EE) is a barrier which controls the passage of macromolecules and fluids between the blood and the adjacent myocardial interstitium. At the same time it is the place of synthesis of numerous endothelial mediators. Histamine as an inflammation mediator increases the permeability of the endothelium, but also has a positive inotropic and chronotropic effects on the heart through the activation of histamine H₁ and H₂ receptors. The aim of this study was to determine the importance of the role of endocardial endothelium in the effect of histamine on myocardial contraction in the conditions of histamine receptors blockade. The study was carried out on the samples of the right ventricle of the albino Wistar rats (n = 42, age 8 weeks, body mass 180-200g) presented in two experimental models. The first experimental model presented the right ventricle of the rat heart with an intact endocardial endothelium and the second with the endothelium chemically removed by immersion of the chamber in a 1% solution of Triton X-100. Histamine (1x10⁻⁴ mol/l) increases the contraction of the right ventricle of the heart with intact endocardial endothelium but also with the removed endocardial endothelium. The effect of the histamine on the contraction was significantly increased in the absence of endocardial endothelium (p<0.05). H₁ receptor antagonist, pyrilamine (1x10⁻⁶ mol/l) significantly inhibites the positive inotropic effect of histamine on the heart in both groups, with or without endocardial endothelium. Modulatory role of endocardial endothelium in the effect of histamine after the receptors blockade by pyrilamine is not significant. H₂ receptor antagonist, cimetidine (1x10⁻⁴ mol/l), blocks the positive inotropic effect of histamine on the heart regardless of the preservation of the endocardial endothelium. Our results indicate the undoubted importance of the modulatory role of endocardial endothelial in the effect of histamine on myocardial contraction.

Key words: endocardial endothelium, histamine, pyrilamine, cimetidine

FUNKCIONALNI REZULTATI HIRURŠKOG LEČENJA RUPTURE DELTOIDNOG LIGAMENTA KAO KOMPONENTE PRELOMA LATERALNOG MALEOLUSA

AUTORI

Tabaković Dejan¹, Grbić Rade¹, Kadija Marko², Vasić Aleksandar¹, Odalović Božidar³, Tabaković Saša⁴, Manojlović Radovan².

¹ Ortopedska klinika, Kliničko bolnički centar Priština, Srbija

² Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, Klinički Centar Srbije, Beograd, Srbija

³ Hirurška klinika, Kliničko bolnički centar Priština, Srbija

⁴ Klinika za maksilofacijalnu hirurgiju, Kliničko bolnički centar Priština, Srbija

SAŽETAK

Povreda deltoidnog ligamenta kao komponenta preloma lateralnog maleolusa prouzrokovana je dejstvom rotacionih sila za vreme oslonca. Cilj istraživanja je da se ispituju funkcionalni rezultati pacijenta kod kojih je urađena sutura deltoidnog ligamenta i osteosinteza preloma lateralnog maleolusa. U retrospektivnoj studiji analizom je obuhvaćena serija od 45 pacijenta. Dijagnoza rupture deltoidnog ligamenata je postavljena na osnovu fizikalnog nalaza otoka i bolne osetljivosti u regionu deltoidnog ligamenata i rendgenografske potvrde širine medijalnog zglobnog prostora > od 4mm. Postoji visok stepen povezanosti kod 25 (55,55%) pacijenta između odličnog funkcionalnog ishoda lečenja izračunatog Gregory [11] skorom i odličnog rendgenografskog nalaza prema Konrath skor [12]. Ukupni klinički rezultat subjektivne i objektivne kliničke procene po Gregory u ispitivanom uzorku pacijenata, karakteriše ga kao odličan kod čak 40 (88,89%) pacijenata. U literaturi ne postoji saglasnost o načinu lečenja rupture deltoidnog ligamenta udružene sa prelomom lateralnog maleolusa. Na osnovu teorijskih razmatranja, jedan broj autora zagovara hirurško lečenje prekinutog deltoidnog ligamenta. U našoj seriji, suturom deltoidnog ligamenta i osteosintezeom lateralnog maleolusa najbolji rezultati dobijen je kod PAB preloma, niža procentualna zastupljenost odličnog rezultata je kod SER preloma. Najlošiji rezultat dobijen je kod PER tipa preloma. Osteosintezeom lateralnog maleolusa i suturom deltoidnog ligamenta postiže se anatomske i funkcionalne integritet svih delova talokruralnog zgloba koji omogućavaju harmoniju pokreta i stabilnost.

Ključne reči: deltoidni ligament, lateralni maleolus, sutura, osteosinteza

UVOD

Prelomi gornjeg skočnog zloba (art. Talokruralis) su česte povrede koštano zglobnog sistema. Prouzrokovani su dejstvom rotacionih sila za vreme oslonca [1]. Odnose se na prelom distalnih artikularnih okrajaka fibule i tibije odnosno lateralnog, medijalnog i posterionog maleolusa sa ili bez povrede ligamentarnog aparata [2]. Približno 2% opšte populacije će pretrpeti neki tip maleolarnog preloma u toku svog života [3].

Poznavanje mehanizma preloma talokruralnog zgloba pomaže ortopedskim hirurzima da na osnovu redosleda događaja za vreme povrede utvrde tip preloma i povrede mekih tkiva [4]. Klasifikacije maleolarnih preloma omogućavaju razumevanje mehanizma povrede [5] i dijagnozu inače okultnih povreda ligamenata [6].

Niels - Lauge Hansen [7] je klasifikovao prelome talokruralnog zgloba na osnovu mehanizma traume. Prema težini povrede, brojevima su označene faze preloma [8]. Definisao je četiri osnovna mehanizma opisanih u dve reči. Prva reč se odnosi na početnu poziciju stopala u

vreme povrede, druga reč opisuje pravac dejstva sile. To dovodi do sledećih mogućih mehanizama: supinacija - everzija sa spoljnom rotacijom (SER), supinacija - adukcija (SAD), pronacija - abdukcija (PAB), pronacija - everzija sa spoljnom rotacijom (PER) [9, 10].

Lečenjem je neophodno postići anatomske i funkcionalne integritet svih delova talokruralnog zgloba koji omogućavaju harmoniju pokreta i stabilnost.

CILJ RADA

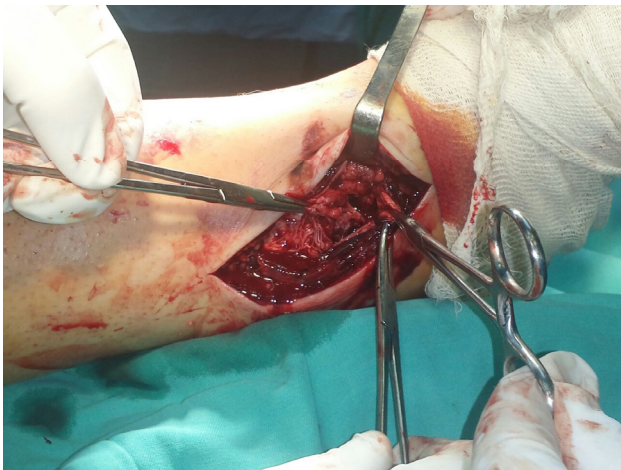
Cilj istraživanja je da se ispituju funkcionalni rezultati pacijenta kod kojih je urađena sutura deltoidnog ligamenta i osteosinteza preloma lateralnog maleolusa u odnosu na tipove preloma klasifikovanih po Niels - Lauge Hensenu kod kojih ruptura deltoidnog ligamenta nastaje kao komponenta preloma talokruralnog zgloba. Zatim, da se uporede funkcionalni rezultati sa postignutim rezultatima repozicije i prema polu i starosti.

MATERIJAL I METODE

Ovo je retrospektivna studija. Od januara 2012. do aprila 2015. godine, na Klinici za Ortopedsku Hirurgiju i Traumatologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu operativno je lečeno 45 pacijenata sa rupturom deltooidnog ligamenta kao komponente preloma talokruralnog zgloba. Od 45 pacijenta, 34 je bilo muškog pola, a ženskog pola 11. Starost najmlađeg pacijenta bila 17, a najstarijeg 64 godine sa medijanom kao merom centralne tendencije od 29 godina. Starost pacijenata u trenutku povređivanja bila je $32,49 \pm 12,71$, sa medijanom kao merom centralne tendencije od 29 godina. Indeks telesne mase (BMI) pacijenata je $26,67 \pm 3,80$ uz medijanu od $25,20 \text{ kg/m}^2$ (tabela 1.).

Tip preloma procenjivan je korišćenjem Niels - Lauge Hensenove klasifikacije. Dijagnoza rupture deltooidnog ligamenta je postavljena na osnovu fizikalnog nalaza otoka i bolne osetljivosti u regionu deltooidnog ligamenta i radiografske potvrde širine medijalnog zglobnog prostora $>$ od 4 mm uzrokovano lateralnim pomeranjem talusa. Na pre repozicionim AP i LL rendgenografijama mereni su i tibiofibularni prazan prostor, tibiofibularno preklapanje.

Svi pacijenti su imali unilateralnu povredu talokruralnog zgloba. Kod svih pacijenata urađena je osteosinteza preloma lateralnog maleolusa i sutura deltooidnog ligamenta. Osim suture krajeva tehnikom „end to end“ (DLSEE), koristili smo tehniku tunelizacije kroz koji je provlačen konac i ligament ušiven i reinsertiran u nivou distalnih otvora dva koštana tunela na prednje unutrašnjoj strani medijalnog maleolusa (DLSR) i sutura deltooidnog ligamenta koncem inkorporiranog sidra (anchor) iznad vrha u prednje medijalni deo medijalnog maleolusa (DLES) (slika 1.).

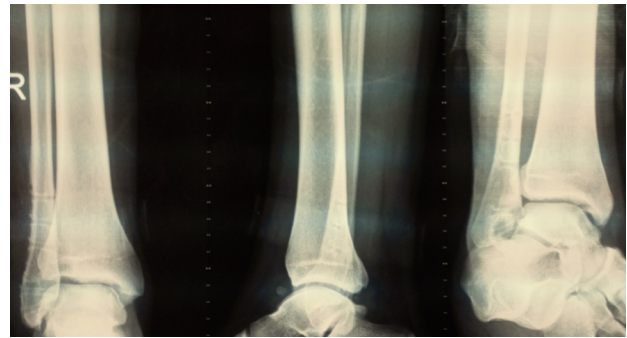


Slika 1.

Procena uspeha lečenja zasnovana je na osnovu vrednovanja subjektivnih i objektivnih rezultata, fizikalnom i rendgenografskom pregledu. Za vrednovanje subjektivnih i objektivnih rezultata lečenja korišćen je Gregory [11] skor subjektivne i objektivne kliničke evaluacije. Korišćeno je pet kategorija pitanja na koja su svojim odgovorima pacijenti opisali svoj subjektivni osećaj nakon lečenja. Svako kategoriji pitanja dodeljene su vrednosti: četiri za najbolji rezultat i nula najgori. U evaluaciju objektivnog kliničkog rezultata, definisano je pet kategorija pitanja na osnovu osećaja bola, opsega

pokreta, deformiteta. Krajnji klinički rezultat određen srednjom vrednosti zbira vrednosti subjektivne i objektivne kliničke evaluacije za svakog pacijenta definisan je odličan, dobar i loš (odličan je bio 3 ili više, dobar rezultat 2 - do 2,5 i loš rezultat manje od 2 boda).

Vrednosti anatomske rezultata repozicije dobijene su merenjem specifičnosti na post repozicionim rendgenografijama talokruralnog zgloba. Analizirane su su rentgenografije u AP, LL projekciji i gravitacioni stres snimak talokruralnog zgloba ("mortice view") sa stopalom $10^\circ - 15^\circ$ u unutrašnjoj rotaciji (slika 2.).



Slika 2.

Procenu uspostavljanja anatomije talokruralnog zgloba izvršili smo po Konrathu [12] na osnovu sledećih 4 kriterijuma: medijalni prazan prostor $<$ 4 mm, tibiofibularni slobodan prostor $<$ 5 mm, dislokacija lateralnog maleolusa $<$ 2 mm, a talarni nagib $<$ 2 mm. Rezultate smo vrednovali kao odličan kada su ispunjena sva četiri kriterijuma, vrlo dobar ako su ispunjena tri, dobar ako su ispunjena dva, a loš ako je ispunjen samo jedan.

Procenjivane (statističkom analizom obuhvaćene) su promenljive (varijable) koje bi mogle uticati na konačan funkcionalni rezultat: pol, starost, tip preloma.

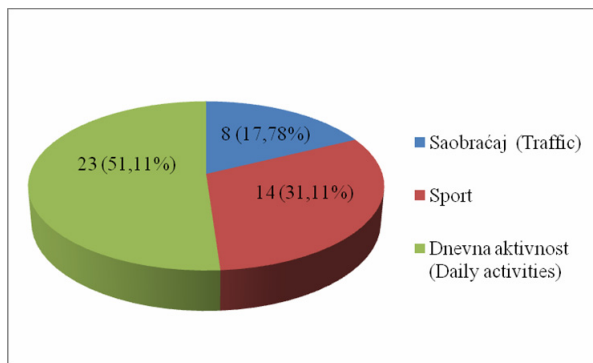
Statistička analiza urađena je primenom standardnih procedura za obradu podataka. Za kontinualne varijable sračunavane su srednje vrednosti (X), standardne devijacije (SD) i medijane (Me), što je u tabelama predstavljeno kao $X \pm SD (Me)$, a dat je i opseg vrednosti (minimalna (min) - maksimalna (max)). Kategorijske varijable su predstavljene apsolutnim (učestalostima) i relativnim brojevima (procentima). Za ispitivanje normalnosti distribucije kontinualnih varijabli primenjan je Shapiro - Wilk test. Testiranje proporcije kategorijskih varijabli između grupa ispitivano je Pearson's χ^2 testom. Testiranje značajnosti razlika izvršeno je na nivou verovatnoće $p < 0,05$

REZULTATI

Od ukupnog broja ispitanika, statistički značajno je više pacijenata muškog pola 34 (75,56%), u odnosu na zastupljenosti pacijenata ženskog pola kojih je bilo 11 (24,44%) - $p < 0,001$. (tabela 1.).

Analizom aktivnosti pacijenta za vreme povređivanja vidi se da je u najvećem broju ruptura deltooidnog ligamenta udružena sa prelomom lateralnog maleolusa kod ispitanika izazvana silom manjeg intenziteta a znatno ređe saobraćajnom traumom. Najveći broj, 23 (51,11%), dakle preko polovine pacijenata povređeno za vreme dnevnih aktivnosti, kod 14 (31,11%) pacijenata povređeno se u toku sportskih aktivnosti, a najmanji broj povreda desio se u saobraćaju (Grafikon 1.).

Grafikon 1. Aktivnost pacijenata u vreme povređivanja



$p < 0,05 \chi^2$ test

Najveći broj, 23 (51,11%), dakle preko polovine pacijenata povređeno je za vreme dnevnih aktivnosti, a najmanji broj povreda desio se u saobraćaju.

Subjektivna i objektivna klinička procena kao rezultat izračunatog Gregory skora pokazala je da funkcionalni rezultati ne zavise od pola pacijenata. Subjektivni i objektivni klinički rezultat lečenja sa najvećom verovatnoćom je odličan kod muškog pola (85,29%). U grupi pacijenata muškog pola, sem odličnog subjektivnog i objektivnog ishoda lečenja, na osnovu izračunatog skora, bilo je slučajeva dobrog i lošeg koji su zastupljeni sa značajno manjom verovatnoćom (5% - 10%), pa se mogu smatrati retkom pojavom. Na osnovu analize skora subjektivne i objektivne kliničke procene može se zaključiti da je on odličan kod svih pacijenata ženskog pola (100,00%) (Tabela 2).

Tabela 1. Pol, starost i indeks telesne mase pacijenata

Parametar		
Pol (muški/ženski)	34 (75,56%)***	11 (24,44%)
Starost u trenutku povređivanja (god.)	32,49 ± 12,71 (29,00)	17,00 - 64,00
Indeks telesne mase – BMI (kg/m ²)	26,27 ± 3,80 (25,20)	17,40 - 35,90

*** – $p < 0,001$

Starost pacijenata u trenutku povređivanja bila je 32,49 ± 12,71, sa medijanom kao merom centralne tendencije od 29 godina, pri čemu je starost najmlađeg pacijenta bila 17, a najstarijeg 64 godine. Pacijenata muškog pola bilo je 34 (75,56%), a ženskog pola je bilo 11 (24,44%). Indeks telesne mase (BMI) pacijenata je 26,67 ± 3,80 uz medijanu od 25,20 kg/m². Kvalitativne varijable prikazane su učestanošću i procentualno, a kvantitativne su date kao srednja vrednost ± standardna devijacija (medijana) i opseg minimalne – maksimalne vrednosti (min – max).

Tabela 2. Rezultati subjektivne i objektivne kliničke procene po Gregory u odnosu na pol pacijenata

Rezultat subjektivne i objektivne kliničke procene po Gregory	Pol			
	Muški		Ženski	
Odličan	29	85,29%	11	100,00%
Dobar	2	5,88%	0	0,00%
Loš	3	8,82%	0	0,00%
Ukupno	34	100,00%	11	100,00%

$\chi^2 = 1,78$, $df = 1$, n.s.

Grupisanje svih funkcionalnih rezultata koji su različiti od odličnog nije pokazalo statističke značajne razlike funkcionalnih rezultata između muškog i ženskog pola.

Tabela 3. Rezultati subjektivne i objektivne kliničke procene po Gregory u odnosu na pripadnost pacijenata starosnoj grupi

Rezultat subjektivne i objektivne kliničke procene po Gregory	Starosna grupa					
	Do 25 god.		26 do 39 god.		40 i više godina	
Odličan	17	100,00%	9	64,29%	14	100,00%
Dobar	0	0,00%	2	14,29%	0	0,00%
Loš	0	0,00%	3	21,43%	0	0,00%
Ukupno	17	100,00%	14	100,00%	14	100,00%

$\chi^2 = 12,46$, $df = 2$, $p < 0,01$

Funkcionalni rezultati operativno lečene ruptore deltoidnog ligamenta udružene sa prelomom TK zglobova poređeni su i u odnosu na pripadnost pacijenata starosnim grupama (mlađi od 25 godina, starosti od 26 do 39 i starosti 40 i više godina). Subjektivnom i objektivnom kliničkom procenom utvrđeno je da postoje statistički značajne razlike u zastupljenosti rezultata po Gregory skoru između starosnih grupa na nivou statističke značajnosti od $p < 0,01$.

Tabela 4. Rezultati subjektivne i objektivne kliničke procene po Gregory u odnosu na klasifikaciju preloma po Niels - Lauge Hansenu

Rezultat subjektivne i objektivne kliničke procene po Gregory	Tip preloma po Niels - Lauge Hansenu					
	SER IV		PER III		PAB III	
Odličan	24	92,31%	10	76,92%	6	100,00%
Dobar	2	7,69%	0	0,00%	0	0,00%
Loš	0	0,00%	3	23,08%	0	0,00%
Ukupno	26	100,00%	13	100,00%	6	100,00%

Ukupan ishod lečenja je odličan kod svih pacijenata do 25 godina i starijih od 40 godina, dok je kod pacijenata koji pripadaju starosnoj grupi od 26 do 39 godina odličan u 64,29%. (Tabela 3.).

Rezultati poređenja funkcionalnih rezultata operativno lečene rupture deltooidnog ligamenta udružene sa prelomom talokruralnog zgloba između tipova preloma klasifikovanih po Niels - Lauge Hansenu prikazani su u tabeli 4. Uvidom u tabelu, generalno je najbolji rezultat dobijen kod PAB III preloma (100% odličan), nešto niža procentualna zastupljenost odličnog rezultata je kod SER IV preloma. Najlošiji rezultat dobijen je kod PER III tipa preloma.

Funkcionalni rezultati nakon operativno lečene ruptur deltooidnog ligamenta udružene sa prelomom talokruralnog zgloba poređeni sa anatomskim rezultatima repozicije koji su određeni rezultatima Konrath skorom koji odražava anatomske rezultate repozicije na osnovu rendgenografskog nalaza (tabela 5.). Postoji visok stepen povezanosti kod 25 (55,55%) pacijenata između odličnog funkcionalnog ishoda lečenja izračunatog Gregory skorom i odličnog rendgenografskog nalaza prema Konrath skorom. Odličan funkcionalni rezultat je zabeležen i kod 12 (26,66%) pacijenata sa dobrim postoperativnim rendgenografskim nalazom.

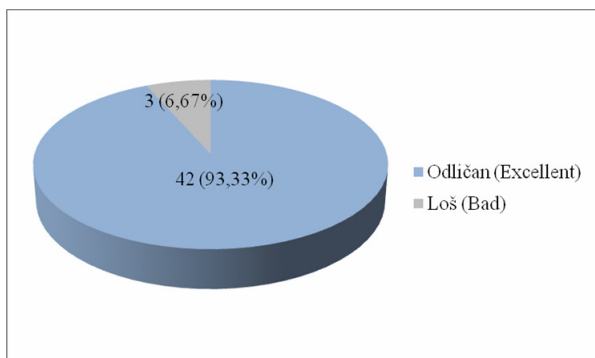
Rezultat subjektivne i objektivne kliničke procene po Gregory je odličan kod svih pacijenata kod kojih su korišćene DLSR ili DLES hirurška tehnika, što je blizu granice statističke značajnosti više u odnosu na pacijente operisane DLSEE hirurškom tehnikom ($p = 0,0641$) (Tabela 6.).

Kako se ukupni klinički rezultat subjektivne i objektivne kliničke procene po Gregory sastoji iz dve podkomponente: rezultata subjektivne kliničke procene, vezane za bol i rezultata objektivne kliničke procene koja se odnosi na pokrete, one su razmatrane ponaosob.

Iako nema statistički značajne razlike rezultat subjektivne kliničke procene vezane za bol po Gregory je odličan kod svih pacijenata kod kojih su korišćene DLSR ili DLES hirurška tehnika, dok je kod DLSEE tehnike ovaj rezultat zastupljen kod 16 (84,21%), a loš kod 3 (15,79%) pacijenata (Tabela 7.).

Rezultat subjektivne kliničke procene po Gregory, koji je vezan za bol, u ispitivanom uzorku pacijenata (Grafikon 2.) ga označava odličnim kod 42 (93,33%) pacijenata, što je statistički značajno više u odnosu na preostala 3 (6,67%) kod kojih je loš ($p < 0,001$).

Grafikon 2. Subjektivna procena bola po Gregory



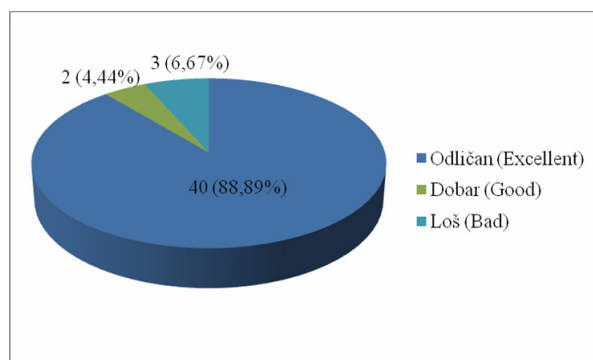
$p < 0,001$

Rezultat subjektivne kliničke procene po Gregory, koji je vezan za bol, u ispitivanom uzorku pacijenata je odličan kod 42 (93,33%) pacijenata, što je statistički značajno više u odnosu na preostala 3 (6,67%) kod kojih je loš ($p < 0,001$).

Kod DLSR i DLES hirurške tehnike objektivna klinička procena koja se odnosi na pokretljivost je odlična kod svih pacijenata, što je blizu nivoa statističke značajnosti ($p = 0,0641$) više nego kod ispitanika operisanih DLSEE tehnikom kod kojih je ovakav rezultat zastupljen kod 14, odnosno 73,68% pacijenata (tabela 8).

Rezultat objektivne kliničke procene po Gregory, koji se odnosi na pokretljivost, u celom uzorku pacijenata definiše se kao odličan kod 40 (88,89%) pacijenata, dobar kod 2 (4,44%) i loš kod 3 (6,67%) pacijenata, što uzorak čini nehomogenim u pogledu ovakve procene pogledu ($p < 0,001$) (Grafikon 3.).

Grafikon 3. Objektivna procena pokretljivosti u skočnom zglobu po Gregory u ispitivanom uzorku

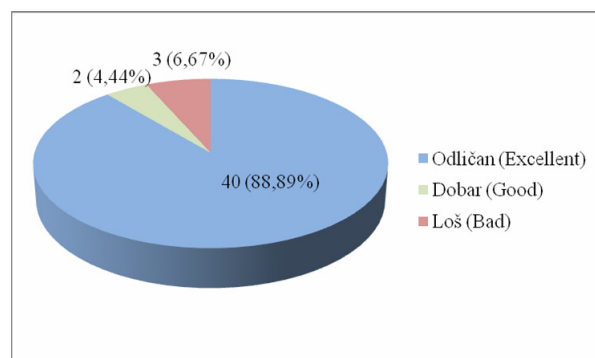


$p < 0,001$

Rezultat objektivne kliničke procene po Gregory, koji se odnosi na pokretljivost, u celom uzorku pacijenata definiše se kao odličan kod 40 (88,89%) pacijenata, dobar kod 2 (4,44%) i loš kod 3 (6,67%) pacijenata, što uzorak čini nehomogenim u pogledu ovakve procene pogledu ($p < 0,001$).

Ukupni klinički rezultat subjektivne i objektivne kliničke procene po Gregory u ispitivanom uzorku pacijenata, prikazan na grafikonu 4., karakteriše ga kao odličan kod čak 40 (88,89%) pacijenata, kao dobar kod 2 (4,44%), a kao loš kod 3 (6,67%) pacijenata.

Grafikon 4. Rezultat subjektivne i objektivne kliničke procene po Gregory u ispitivanom uzorku



$p < 0,001$

Ukupni klinički rezultat subjektivne i objektivne kliničke procene po Gregory u ispitivanom uzorku pacijenata je odličan kod 40 (88,89%) pacijenata, dobar kod 2 (4,44%), a loš kod 3 (6,67%) pacijenata, što raspodelu ovih rezultata u uzorku čini nehomogenom ($p < 0,001$).

DISKUSIJA

Talokruralni zglobovi kompleks je artikulacija između kupole talusa i distalne zglobne površne tibije, medijalnog i lateralnog maleolusa [13]. Prelom lateralnog maleolusa udružen sa kompletnom rupturom deltooidnog ligamenata biomehanički je ekvivalent bimaleolarnom prelomu [14]. Dijagnoza kompletne rupture deltooidnog ligamenta postavlja se na osnovu medijalno bolne osetljivosti i pomeranja talusa i proširenje medijalnog zglobnog prostora koje se vidi na radiografijama povređenog talokruralnog zgloba [15].

Po Niels - Lauge Hensenu povreda deltooidnog ligamenta je uključena u 40% preloma talokruralnog zgloba [16] što su potvrdili Hintermann i saradnici koji su artroskopskim pregledom 288 akutnih preloma talokruralnog zgloba otkrili povredu deltooidnog ligamenta u 39,6%. [17]. Akutna kompletna ruptura deltooidnog ligamenta dešava se izolovano ili udružena sa prelomom lateralnog maleolusa [18] ili bimaleolarnim prelomom [19].

SER - tip čini 40 - 75% svih preloma talokruralnog zgloba [14]. SER IV karakteriše prelom fibule u nivou sindesmoze i prelom medijalnog maleolusa ili prekid kontinuiteta deltooidnog ligamenta [20].

PER prelomi talokruralnog zgloba javljaju se u 7-19% od preloma skočnog zgloba i uključuje Maisonneuve prelom [10]. Kao i kod PAB povrede I fazu karakteriše povreda medijalne strane odnosno ruptura duboke komponente deltooidnog ligamenta ili poprečni prelom medijalnog maleolusa. U III fazi ruptura duboke komponente deltooidnog ligamenta je udružena sa prelomom fibule

Tabela 5. Rezultati subjektivne i objektivne kliničke procene po Gregory u odnosu na anatomske rezultate redukcije na osnovu rendgenografskog nalaza prema Konrath - ovom skor

Rezultat subjektivne i objektivne kliničke procene po Gregory	Anatomske rezultate redukcije na osnovu rendgenografskog nalaza prema Konrath - ovom skor			
	Odličan	Dobar	Loš	Izuzetno loš
Odličan	25	12	3	0
Dobar	0	0	2	0
Loš	0	2	0	1
Ukupno	25	14	5	1

$$\chi^2 = 6,88, df = 1, p < 0,05$$

Grupisanjem svih rezultata koji su različiti od odličnih, utvrđene su statistički značajne razlike na nivou statističke značajnosti od $p < 0,05$ za rezultat subjektivne i objektivne kliničke procene po Gregory.

Tabela 6. Rezultat subjektivne i objektivne kliničke procene po Gregory u odnosu na primenjenu hiruršku tehniku

Rezultat subjektivne i objektivne kliničke procene po Gregory	Primenjena hirurška tehnika					
	DLSR		DLSEE		DLES	
Odličan	13	100,00%	14	73,68%	13	100,00%
Dobar	0	0,00%	2	10,53%	0	0,00%
Loš	0	0,00%	3	15,79%	0	0,00%

DLSR - sutura i reinsercija deltooidnog ligamenta

DLSEE - sutura deltooidnog ligamenta tehnikom „end to end“

DLES - inkorporiranje sidra (anchor) i sutura deltooidnog ligamenta

Tabela 7. Subjektivna procena bola po Gregory u odnosu na primenjenu hiruršku tehniku

Subjektivna procena bola po Gregory	Primenjena hirurška tehnika					
	DLSR		DLSEE		DLES	
Odličan	13	100,00%	16	84,21%	13	100,00%
Dobar	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Loš	0	0,00%	3	15,79%	0	0,00%

DLSR - sutura i reinsercija deltooidnog ligamenta

DLSEE - sutura deltooidnog ligamenta tehnikom „end to end“

DLES - inkorporiranje sidra (anchor) i sutura deltooidnog ligamenta

Tabela 8. Objektivna procena pokretljivosti u skočnom zglobovi po Gregory u odnosu na primenjenu hiruršku tehniku

Objektivna procena pokretljivosti po Gregory	Primenjena hirurška tehnika					
	DLSR		DLSEE		DLES	
Odličan	13	100,00%	14	73,68%	13	100,00%
Dobar	0	0,00%	2	10,53%	0	0,00%
Loš	0	0,00%	3	15,79%	0	0,00%

DLSR - sutura i reinsercija deltooidnog ligamenta

DLSEE - sutura deltooidnog ligamenta tehnikom „end to end“

DLES - inkorporiranje sidra (anchor) i sutura deltooidnog ligamenta

iznad sindesmoze tzv. Dupuytrenov prelom.

U 5-20 % prelomi talokruralnog zgloba izazvani su PAB povredom. PAB III tip karakteriše ruptura duboke komponente deltoidnog ligamenata ili poprečno nasilno odvajanje medijalnog malleolus, povreda tibiofibularne sindesmoze i prelom lateralnog maleolusa [10]. Povreda medijalne strane talokruralnog zgloba nastaje u I fazi ovog tipa preloma.

U literaturi ne postoji saglasnost o načinu lečenja rupture deltoidnog ligamenta udružene sa prelomom lateralnog maleolusa. Na osnovu teorijskih razmatranja, jedan broj autora zagovara hirurško lečenje prekinutog deltoidnog ligamenta. Dziob [21] je bio uveren da hirurško prikazivanje deltoidnog ligamenta medijalnom artrotomijom talokruralnog zgloba i približavanje rupturiranih krajeva pospešuje zarastanje.

Solonen and Luttamus smatraju da je zarastanje ligamenta brže i pouzdanije nakon suture u odnosu na neoperativno lečenje [22]. McLaughlin je istakao da su neušiveni krajevi prekinutog deltoidnog ligamenta popljeni u zglobnoj tečnosti što onemogućava zarastanje [23]. Clayton i saradnici su koristili koleno psa kao laboratorijski model i utvrdili da ušiveni ligamenti imaju veću čvrstoću i otpornost od neušivenih ligamenata u periodu od četiri dana do devet nedelja. Oni su naveli da ušiveni ligamenti zarastaju bez prisustva segmenta fibroznog tkivo između svojih normalnih krajeva [24]. Na osnovu kliničkog posmatranja drugi autori su zagovarali nehirurško lečenje prekinutog deltoidnog ligamenta. Bonnin [25] tvrdi da sutura deltoidnog ligamenta nije potrebna jer između krajeva prekinutog deltoidnog ligamenta koji ostaju u bliskom kontaktu nema interpozicije mekih tkiva. Denham je objavio odlične funkcionalne rezultate, bez osećaja bola i bez nestabilnosti kod šest u seriji od devet pacijenata kod kojih je ruptura deltoidnog ligamenta udružena sa prelomom distalnog okrajka fibule lečena neoperativno. Preostala tri imala su bol slabog intenziteta nakon prekomernog hodanja [26].

U našoj seriji, koristeći sistem bodovanja po Gregory, 29 (85,29%) muškog pola i svih 11 (100,00%) pacijenata ženskog, kod kojih je urađena sutura deltoidnog ligamenta i osteosinteza lateralnog maleolusa imalo je odlične funkcionalne rezultate. Naši podaci pokazuju da je nakon završenog lečenja funkcionalni rezultat bio dobar kod 2 pacijenta sa SER IV tipom preloma i loš kod 3 pacijenta sa PER III tipom preloma muškog pola uzrasta od 26 do 39 godina. Kod pacijenata koji su pripadali starosnoj grupi do 25 godina i preko 40 godina funkcionalni rezultat je bio odličan kod svih pacijenata bez obzira na pol i tip preloma. Odličan rezultat repozicije vrednovanjem po Konrathu postrepozicionih rendgenografija u antero - posteriornoj, latero - lateralnoj projekciji i stres rendgenografija sa stopalom u unutrašnjoj rotaciji 10° - 15° ("mortice view") je u korelaciji sa odličnim funkcionalnim rezultatom kod 55,55% pacijenata u odnosu na ukupan broj pacijenta u našoj seriji. Odličan funkcionalni rezultat imalo je i 12 sa dobrim i 3 pacijenta sa lošim rezultatom anatomske repozicije.

Primarni pokreti u talokruralnom zglobu su dorzalna i plantarna fleksija. Stabilnost u svim ravnima i osi rotacije talokruralnom zglobu obezbeđuje osteoligamentarni kompleks koji učestvuje u njegovoj građi. Kada su povređene ove strukture, postoji značajan rizik od nestabilnosti [7]. U vreme praćenja 3 naša pacijenta su imala bol kod kojih je ruptura deltoidnog ligamenta lečena suturom krajeva tehnikom „end to end“. Istom hirurškom tehnikom suture deltoidnog ligamenta postigli smo dobar kod 2 i loš kod 3 pacijenta rezultat pokretljivosti koja je izračunata objektivnom procenom Gregory skorom

ZAKLJUČAK

Prelomi lateralnog maleolusa sa rupturom deltoidnog ligamenta su nestabilni prelomi, ekvivalent bimaleolarnom prelomu, leče se hirurški. Posle osteosinteze lateralnog maleolusa, intraoperativno širinu medijalnog zglobnog prostora merimo rendgenografski. Kada gravitacioni stres snimak talokruralnog zgloba sa stopalom u unutrašnjoj rotaciji 10° - 15° pokaže da je širina medijalnog zglobnog prostora > 4mm potrebna je medijalna artrotomija talokruralnog zgloba i sutura deltoidnog ligamenta (Slika 3.).



Slika 3.

Za uspostavljanje funkcionalnog integriteta svih delova talokruralnog zgloba koji omogućavaju harmoniju pokreta i stabilnost preporučujemo hirurške tehnike kojima se postižu odlični funkcionalni rezultati: tunelizacija kroz koji se provlači konac i ligament ušiva i reinsertira u nivou distalnih otvora dva koštana tunela na prednje unutrašnjoj strani medijalnog maleolusa i sutura deltoidnog ligamenta koncem inkorporiranog sidra (anchor) iznad vrha u prednje unutrašnjoj strani medijalnog maleolusa.

LITERATURA

1. Smith L. K. Brunnstrom's clinical kinesiology. Philadelphia: Davis F.A., 1996.
2. Singh R., Kamal T., Roulohamin N., Maoharan G., Ahmed B., Theobald P. Ankle Fractures. A Literature Review of Current Treatment Methods. Open Journal of Orthopedics. 2014; 4: 292 - 303.

3. Bois A. J., Dust W. Posterior fracture dislocation of the ankle: technique and clinical experience using a posteromedial surgical approach. *J. Orthop. Trauma.* 2008; 22: 629 - 636.
4. Clare M. P. A rational approach to ankle fractures. *Foot Ankle Clin.* 2008; 13 (4): 593 - 610.
5. Okanobo H., Khurana B., Sheehan S., Duran - Mendicuti A., Arianjam A., Ledbetter S. Simplified Diagnostic Algorithm for Lauge - Hansen Classification of Ankle Injuries. *Radiographics.* 2012 Mar 1; 32 (2): E71 - E84.
6. Arimoto H. K., Forrester D. M. Classification of ankle fractures: an algorithm. *AJR Am J Roentgenol.* 1980; 135 (5): 1057 - 1063.
7. Tartaglione J. P., Rosenbaum A. J., Abousayed M., DiPreta J. A. Classifications in Brief: Lauge - Hansen Classification of Ankle Fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2015 Oct; 473 (10): 3323 - 3328.
8. Carr J. B., Trafton P. Malleolar and soft tissue injuries of the ankle. In: Browner B, Jupiter J et al. (eds) *Skeletal trauma.* Saunders, Philadelphia. 1998; p 2357.
9. Singh R, Kamal T, Roulohamin N, Maoharan G, Ahmed B, Theobald P. Ankle Fractures. A Literature Review of Current Treatment Methods. *Open Journal of Orthopedics.* 2014; 4: 292 - 303.
10. Arastu M. H., Demcoe R., Buckley R. E. Current Concepts Review: Ankle Fractures. *Acta chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Čechosl.* 2012; 79; 473 - 83.
11. Joy G., Patzakis M. J., Harvey J. P. Jr. Precise evaluation of the reduction of severe ankle fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 1974 Jul; 56 (5): 979 - 993.
12. Yang E., Wu Y., Dorcil J. Surgical versus nonsurgical treatment of the SE4 - equivalent ankle fracture: a retrospective functional outcome study. *Orthopedics.* 2011 Apr 11; 34 (4): 271.
13. Wright D. G., Desai S. M, Henderson W. H. Action of the subtalar and ankle-joint complex during the stance. *J Bone Joint Surg Am* 1964; 46: 361.
14. Michelson J. D. Current concepts review. Fractures about the ankle. *J Bone Joint Surg.* 1995 Jan.; 77 - A: 142 - 152.
15. Harper M. C. The deltoid ligament. An evaluation of need for surgical repair. *Clin. Orthop.* 1988 Jan.; 226: 156 - 168.
16. Lack W., Phisitkul P., Femino J. E. Anatomic deltoid ligament repair with anchor - to - post suture reinforcement: technique tip. *Iowa Orthop J.* 2012; 32: 227 - 230.
17. Hintermann B., Regazzoni P., Lampert C., Stutz G., Gächter A. Arthroscopic findings in acute fractures of the ankle. *J Bone Joint Surg Br.* 2000; 82 (3): 345 - 51.
18. Hintermann B., Knupp M., Pagenstert G. Deltoid Ligament Injuries: Diagnosis and Management. *Foot Ankle Clin N Am.* 2006; 11: 625 - 637.
19. Sjoerd A. S. Stufkens, Michel P. J. van den Bekerom, Markus Knupp, Beat Hintermann, C. Niek van Dijk. The diagnosis and treatment of deltoid ligament lesions in supination - external rotation ankle fractures: a review *Strat Traum Limb Recon.* 2012; 7: 73 - 85.
20. Lauge - Hansen N. Fractures of the ankle II. Combined experimental - surgical and experimental - roentgenologic investigations. *Arch Surg.* 1950; 60: 957 - 985.
21. Dziob J. M. Ligamentous Injuries about the Ankle Joint. *Am. J. Surg.* 1956; 91: 692 - 698.
22. Solonen K. A., Lauttamus Leo: Operative Treatment of Ankle Fractures. *Acta Orthop. Scandinavica.* 1968; 39: 223 - 237.
23. McLaughlin H. L. Injuries of the Ankle. In *Trauma.* Philadelphia, W. B. Saunders. 1959. 333 - 362.
24. Clayton M. L., Miles J. S., Abdulla Michael. Experimental Investigations of Ligamentous Healing. *Clin. Orthop.* 1968; 61: 146 - 153.
25. Bonnin J. G. Injury to the Ligaments of the Ankle. *J. Bone and Joint Surg.* 1965; 47 - B (4): 609 - 611.
26. Denham R. A. Internal Fixation for Unstable Ankle Fractures. *J. Bone and Joint Surg.* 1964; 46 - B (2): 206 - 211.

ENGLISH

FUNCTIONAL RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF DELTOID LIGAMENT RUPTURE AS COMPONENTS OF FRACTURE OF THE LATERAL MALLEOLUS

Tabaković Dejan¹, Grbić Rade¹, Kadija Marko², Vasić Aleksandar¹, Odalović Božidar³, Tabaković Saša⁴, Manojlović Radovan².

¹ Orthopedic Clinic, Clinical Hospital Centre Priština, Serbia

² Clinic for Orthopaedic Surgery and Traumatology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

³ Surgical Clinic, Clinical Hospital Centre Priština, Serbia

⁴ Department of Maxillofacial Surgery, Clinical Hospital Centre Priština, Serbia

SUMMARY

Injury of the deltoid ligament as a component of the lateral malleolus fractures is caused by the fact rotational forces during the support. The aim of this research is to examine the functional results of the patient who had undergone suture of the deltoid ligament and osteosynthesis of fracture of the lateral malleolus. In a retrospective study the analysis included a series of 45 patients.

The diagnosis of rupture of the deltoid ligament is made based on physical findings islands and tenderness in the region of the deltoid ligament and roentgenographic confirmation width of the medial joint space > 4 mm. There is a high degree of correlation with the 25 (55.55%) patients between excellent functional outcomes of treatment calculated by Gregory[11] score and great roentgenographic findings by Konrath score[12]. The total clinical scores of subjective and objective clinical assessment by Gregory of a sample of patients, characterized by an excellent, even with the 40 (88.89%) patients. In the literature there is no agreement on the method of treatment of the deltoid ligament rupture associated with fractures of the lateral malleolus. Based on theoretical considerations, a number of authors advocate surgical treatment discontinued deltoid ligament. In our series, using suture of the deltoid ligament and osteosynthesis of the lateral malleolus, the best results are obtained with the PAB fracture, lower percentages of excellent results is with the SER fractures. The worst result was obtained with the PER type fracture. Anatomical and functional integrity of all parts of the talocrural joint that allows harmony of movement and stability is achieved with osteosynthesis of lateral malleolus and suture of the deltoid ligament.

Key words: the deltoid ligament, the lateral malleolus, sutures, osteosynthesis

UČESTALOST KARIJESA I GINGIVITISA KOD DECE ŠKOLSKOG UZRASTA

AUTORI

Martinović Brankica, Cvetković Andrijana, Milojković Zoraida,
Stošović Kalezić Ivana, Mladenović Raša, Stevanović Marko
Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Katedra za stomatologiju, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Česta pojava karijesa i oboljenja parodonticijuma, pre svega gingivitisa, kod dece školskog uzrasta postaje jedan od najvažnijih problema oralne patologije, iako se mogu staviti pod kontrolu kroz zdravstveno vaspitanje i primenu preventivno-profilaktičkih mera. Cilj ovog rada je da se utvrdi učestalost karijesa i gingivitisa kod dece uzrasta od 12 godina koja pohađaju školu na području Kosovske Mitrovice, kao urbana sredina, i osnovnih škola u Gračanici i Lapljem Selu, kao ruralna sredina. Ispitivanjem je obuhvaćeno 227 učenika, uzrasta 12 godina, podeljenih u dve grupe. Prvu grupu, njih 129, činila su deca iz osnovnih škola na području Kosovske Mitrovice, kao urbana sredina. Drugu grupu, njih 98, predstavljala su deca iz osnovnih škola u Gračanici i Lapljem Selu, kao ruralna sredina. Za procenu rasprostranjenosti karijesa korišćen je Klein-Palmerov sistem DMF (D-Decayed, M-Missing, F-filled), a za procenu nivoa oralne higijene, stanja gingive i stepena njene inflamacije su korišćeni plak indeks po Silness-Löe, gingivalni indeks po Löe-Silnessu i indeks krvarenja po Milemanu (Muhlemann). Prosečan broj obolelih stalnih zuba po jednom ispitaniku (Klp) ukupno za svu decu iznosio je 4.6. Prosečna vrednost Klp-a kod dece iz gradske sredine iznosila je 3.8, a kod dece iz ruralne sredine 5.3. Indeks SiC iznosio je 7.9. Prosečna vrednost plak indeksa iznosila je 1.53 ± 0.61 , gingivalnog indeksa 1.05 ± 0.58 a indeksa krvarenja (IK) 0.64 ± 0.59 . Utvrđeno stanje zdravlja zuba i parodonticijuma kod ispitivane dece ukazuje na neophodnost primene savremenih preventivno-profilaktičkih mera sa ciljem poboljšanja zdravlja usta i zuba i povećanja motivacije za brigu o celokupnom sopstvenom zdravlju.

Cljučne reči: zdravlje; deca; karijes zuba; gingivitis.

UVOD

Oralno zdravlje je značajan deo opšteg zdravlja i od primarnog je značaja za funkcionisanje i kvalitet života ljudi. Karijes i parodontalna oboljenja predstavljaju najčešća oralna oboljenja svih starosnih grupa. Obzirom na veliku prevalenciju i moguće komplikacije do kojih dovede, predstavljaju značajan zdravstveni, socijalni i ekonomski problem.

Problem, karijesa i parodontalnih oboljenja se ne može rešiti samo terapijskim merama. To su oboljenja koja se mogu vrlo efikasno sprečiti primenom preventivnih mera. Mogućnost praćenja rasprostranjenosti, rane dijagnostike i procene rizika za pojavu karijesa i parodontopatije svrstavaju ova oboljenja u grupu bolesti koje je moguće uspešno prevenirati. Primenom najefikasnijih preventivnih mera, metoda i sredstava može se sprečiti pojava ili ublažiti posledice ovih oboljenja.

U ekonomski razvijenim zemljama, primenom ciljanih preventivnih programa, problem karijesa je rešen, a postižu se i značajni rezultati u prevenciji parodontopatija. Time je dokazano da se bolesti usta i zuba mogu sprečiti i kontrolisati [1,2,3,4]. Međutim, u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju, kao što je i Republika Srbija a samim tim i područje Kosova i Metohije, oralno zdravlje nije na zadovoljavajućem nivou. [1,3,5,6,7].

Današnja istraživanja etiologije karijesa i oboljenja parodonticijuma, nedvosmisleno potvrđuju da su mikroorganizmi biofilma glavni etiološki faktori u nastanku oboljenja. Obzirom da je biofilm jedan od glavnih etioloških faktora u nastanku karijesa a ujedno i oboljenja parodonticijuma, savremene mere prevencije baziraju se ka sprečavanju akumulacije biofilma, odnosno kolonizacije mikroorganizama na površini zuba. Efikasno uklanjanje dentalnog plaka- biofilma je od presudnog značaja kako za zdravlje zuba, tako i za zdravlje parodontalnih tkiva. Iako su teži oblici oboljenja parodonticijuma manje učestali kod dece u odnosu na odrasle, oni počinju sa gingivitisima, te je neophodno prevenciju započeti u najmlađem uzrastu da bi ona bila efikasna. [8,9].

CILJ RADA

Cilj ovog rada je da se utvrdi učestalost karijesa i gingivitisa kod dece uzrasta od 12 godina koja pohađaju školu na području Kosovske Mitrovice, kao urbana sredina, i osnovnih škola u Gračanici i Lapljem Selu, kao ruralna sredina.

MATERIJAL I METODE

Ova studija je urađena kao deskriptivna studija preseka kojom je obuhvaćeno 227 učenika, uzrasta 12 godina, oba pola podeljenih u dve grupe. Prvu grupu, njih 129, činila su deca iz osnovnih škola na području Kosovske Mitrovice, kao urbana sredina. Drugu grupu, njih 98, predstavljala su deca iz osnovnih škola u Gračanici i Lapljem Selu, kao ruralna sredina.

U ispitivanju su bila uključena samo ona deca čiji su roditelji svojim potpisom dali saglasnost da učestvuju u istraživanju, uz prethodno potpuno informisanje, usmeno i u pisanoj formi, o ciljevima istraživanja.

Sva izabrana deca iz uzorka pregledana su standardnim stomatološkim dijagnostičkim sredstvima (stomatološko ogledalce, stomatološka sonda) pri veštačkom osvetljenju, na suvim zubima na stomatološkoj stolici, u školskim stomatološkim ordinacijama i stomatološkoj ordinaciji doma zdravlja Gračanica.

Karijesni status registrovan je pomoću Klein Palmerovog sistema DMF (D-Decayed, M-Missing, F-Filled), koji je kod nas preveden u KEP (K-Karijes, E-Ekstrahovan zub, P-Plombiran zub). Indeks SiC, preveden kao Indeks značajnog karijesa, predstavlja gornju trećinu frekvencijske raspodele DMFT (KEP). Uveden je sa ciljem da ukaže na osobe sa najvišim vrednostima karijesa u svakoj populaciji. Ovaj indeks se koristi kao dopuna srednjim vrednostima DMFT (KEP), i daje pravu sliku pacijenata sa rizikom od karijesa [10]. Dobija se na sledeći način: sva pregledana deca sortiraju se prema vrednostima KEP; zatim jedna trećina pregledane dece sa najvišim vrednostima KEP selektuje se i dobijeni broj

predstavlja podskup SiC, te tako dobijeni rezultat DMFT (KEP) za ovaj podskup predstavlja vrednost SiC [10].

Indeksi koji su korišćeni za procenu nivoa oralne higijene, stanje gingive i stepena njene inflamacije su: plak indeks po Silness-Löeu, gingivalni indeks po Löe-Silnessu i indeks krvarenja po Milemanu (Muhlemann). Plak indeks (PI), boduje lokaciju i količinu plaka neposredno uz gingivu. Nije pouzdan parameter zbog mogućeg pranja zuba i uklanjanja plaka neposredno pre pregleda. Gingivalni indeks (GI), bolji je pokazatelj stanja gingive pa čak i stepena oralne higijene. Ako su vrednosti iznad nule onda je to znak da oboljenje gingive postoji. Indeks krvarenja na sondiranje (IKS) je najpouzdaniji pokazatelj inflamacije gingive. Praktičan i jednostavan za izvođenje. Smatra se da su delovi gingive koji krvare nakon sondiranja izloženi većem riziku za gubitak epitelnog pripoja, nego delovi koji ne krvare.

Kliničke preglede obavio je jedan stomatolog po principima dobre kliničke prakse. U testiranju pouzdanosti istraživača primenjena je statistika kapa. Kapa vrednosti procenjene nakon ponovnog pregleda za intrakonzistenciju istraživača iznosila je 0,92. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici.

Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode i metode za testiranje statističkih hipoteza. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su za kontinuirane varijable mere centralne tendencije (aritmetička sredina), mere varijabiliteta (standardna devijacija) a kategorijalne varijable su prikazane kao apsolutni i relativni brojevi. Za testiranje hipoteze o značajnosti razlike srednjih

Tabela 1. Distribucija dece prema polu i području stanovanja

Pol	Područje stanovanja		Ukupno
	Urbana sredina	Ruralna sredina	
Ženski	68 (52,8%)	52 (53,0%)	120 (52,9%)
Muški	61 (47,2%)	46 (46,9%)	107 (47,1%)
Svega	129 (56,9%)	98 (43,1%)	227 (100%)

Tabela 2. Zastupljenost karioznih (K), ekstrahovanih (E) i plombiranih (P) zuba, Kip i SiC kod dece u odnosu na pol i mesto stanovanja

Područje stanovanja	Pol	Struktura KEP (%)			Kip	SiC
		K	E	P		
Urbana sredina	Devojčice	37,9 *	12,5	49,8*	3,8	-
	Dečaci	38,1*	12,9	49,0*	3,9	-
Ukupno		38,3*	12,7	49,4*	3,8	6,4
Ruralna sredina	Devojčice	49,1*	14,6	36,3*	4,9 *	-
	Dečaci	51,2*	12,2	36,6*	5,7*	-
Ukupno		50,1*	13,4	36,4*	5,3 *	9,2
Svega		44,2	13,1	42,9	4,6	7,9

*statistički značajno (p<0.001)

Tabela 3. Ispitanici uzrasta 12 godina prema vrednostima plak indeksa, gingivalnog indeksa i indeksa krvarenja prema polu i mestu stanovanja

Područje stanovanja	Pol	PI	GI	IK
		$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
Urbana sredina	Devojčice	1.18±0.50	0.79±0.55	0.35±0.32
	Dečaci	1.42±0.52	0.87±0.49	0.47±0.41
Ukupno		1.31±0.49**	0.83±0.54**	0.41±0.39*
Ruralna sredina	Devojčice	1.72±0.57	1.26±0.65	0.71±0.64
	Dečaci	1.81±0.72	1.31±0.61	1.04±0.71
Ukupno		1.75±0.63**	1.28±0.57**	0.87±0.65*
Svega		1.53±0.61	1.05±0.58	0.64±0.61

statistički značajno * (p<0.01), ** (p< 0,05)

vrednosti numeričkih obeležja korišćen je t-test a za testiranje hipoteze o razlici učestalosti kategorijalnih varijabli korišćen je hi-kvadrat test. Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti od 0.01 i 0.05.

REZULTATI

U istraživanju je učestvovalo ukupno 227 dece uzrasta 12 godina, 120 (52,9%) devojčica i 107 (47,1%) dečaka. Analizom podataka utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika kada je pol u pitanju ($\chi^2=0,697$; $p>0,05$). (Tabela 1.)

U strukturi KEP-a ispitivane dece dominira nesanirani karijes sa udelom od 44,2%. Procenat saniranih karijesnih zuba je 42,9%, dok su ekstrakcije zastupljene sa 13,1%. Nesanirani karijes je u većem procentu zabeležen kod dece iz ruralne sredine 50,1% u odnosu na decu iz gradske sredine 38,3%, a razlika je bila statistički značajna ($p<0,001$). Procenat plombiranih zuba je većih vrednosti kod dece iz gradske sredine (49,4%) u odnosu na decu iz ruralne sredine (36,4%) a razlika je bila statistički značajna ($p<0,001$). Procenat ekstrahovanih zuba je bio nešto veći kod dece iz gradske sredine i iznosio je 13,4% u odnosu na decu iz ruralne sredine 12,7%, ali razlika nije bila statistički značajna ($p>0,05$). Prosečan broj obolelih stalnih zuba po jednom ispitaniku (Klp) ukupno za svu decu iznosio je 4,6. Prosečna vrednost Klp-a kod dece iz gradske sredine iznosila je 3,8, a kod dece iz ruralne sredine 5,3. Prosečna vrednost KEP-a dece iz ruralne sredine je statistički značajno veća u odnosu na decu iz gradske sredine ($p<0,001$). U odnosu na pol, značajno niže vrednosti Klp-a ($p<0,001$) zabeležene su kod devojčica iz gradske sredine (3,8), u odnosu na devojčice iz ruralne sredine (4,9). Takođe, dečaci iz gradske sredine imale su niže vrednosti ovog indeksa (3,9), od dečaka iz seoske sredine (5,7), što je ocenjeno kao statistički značajna razlika ($p<0,001$). Indeks značajnog karijesa (SiC) ukupno za svu decu iznosio je 7,9. (Tabela 2.)

U obe posmatrane grupe analizirano je stanje oralne higijene, stanje gingive i stepen njene inflamacije upotrebom odgovarajućih indeksa. Dobijeni podaci su pokazali da je prosečna vrednost plak indeksa ukupno za svu ispitanu decu uzrasta od 12 godina iznosila $1,53\pm 0,61$. Veće prosečne vrednosti PI zabeležene su u grupi dece iz ruralne sredine ($1,75\pm 0,63$) u odnosu na decu iz gradske sredine ($1,31\pm 0,49$) što predstavlja statistički značajnu razliku ($p<0,05$). Kod ukupno ispitivane dece uzrasat od 12 godina, prosečna vrednost gingivalnog indeksa iznosila je $1,05\pm 0,58$. Statističkom obradom podataka došli smo do rezultata da su deca iz ruralne sredine imala veću vrednost ovog indeksa ($1,28\pm 0,57$), od svojih vršnjaka iz gradskih sredina ($0,83\pm 0,54$), što je ocenjeno kao statistički značajno ($p<0,05$). Prosečna vrednost indeksa krvarenja (IK) za sve ispitanike iz uzorka bila je $0,64\pm 0,61$. Deca gradskih područja imala su niže prosečne vrednosti indeksa krvarenja ($0,41\pm 0,39$) u odnosu na decu ruralne sredine ($0,87\pm 0,65$), što je statistički značajno ($p<0,01$). (Tabela 3.)

DISKUSIJA

U okviru diskusije razmatrani su rezultati koji se odnose na stanje zdravlja zuba i parodontijuma dece uzrasta 12 godina u urbanoj i ruralnoj sredini.

Analiza rezultata stanja stalnih zuba kod dece uzrasta od 12 godina u urbanoj sredini, u pogledu karijesnih indeksa, pokazala je da je bilo statistički značajnih razlika ($p<0,01$) u odnosu na decu istog uzrasta u ruralnoj sredini. Nađena je visoka karijes prevalencija kod obe grupe ispitivanih učenika, a naročito u ruralnom području. Rezultati našeg istraživanja uglavnom su saglasni sa rezultatima drugih studija koje, takođe, ukazuju na veće vrednosti KIP-a kod ispitanika u ruralnim područjima u odnosu na urbananim [5,11,12,13,14,15]. Slabiji ekonomski status i razvijenost ruralnih područja, razlike u uslovima života, nepostojanje dečjih stomatoloških ambulanti u školama, nedostatak pravilno organizovane školske stomatološke nege (ŠSN), nepoznavanja značaja oralnog zdravlja od strane roditelja kao autoriteta u vaspitanju mogući su razlozi lošijeg stanja zuba dece koja žive na selu.

Vrednost prosečnog karijes indeksa (Kip-a) za sve ispitanike je veoma visok i iznosi 4,6. Rezultati našeg istraživanja uglavnom su saglasni sa rezultatima većine studije iz zemalja okruženja, kao što su Bosna i Hercegovina (4,16) [16], Hrvatska (4,8) [17], Crna Gora (3,4) [18], kao i u našoj zemlji (4,36) [19]. Međutim, u zemljama zapadne Evrope stanje je potpuno drugačije. Cilj SZO do 2020.godine je da kod 12-godišnjaka vrednosti prosečnog karijes indeksa (Kip-a) iznosi 1,5 [20], mada u zemljama zapadne Evrope vrednosti su i manje, na primer, prosečan karijes indeks u Danskoj iznosi 0,8, u Švedskoj 1,0, u Finskoj 1,2 [21]. Značajan pad rasprostranjenosti karijesa se objašnjava sprovođenjem sistematskih školskih preventivnih programa, programa zdravstvenog vaspitanja, kontinuiranom primenom fluorida i poboljšanjem higijene usta i zuba, promenom načina ishrane i kvaliteta života.

Struktura KEP-a ispitivane dece iz gradske sredine bila je bolja u odnosu na decu ruralne sredine. Naime, odnos nesaniranog i saniranog karijesa bio je bolji kod dece iz gradske sredine (38,3%:49,4%) u odnosu na decu iz ruralne sredine (50,1%:36,4%). Indeks značajnog karijesa (SiC) se koristi kao dopuna srednjim vrednostima DMFT, i daje pravu sliku pacijenata sa visokim rizikom od karijesa. Tokom 2004. godine, vrednost prosečnog DMFT indeksa za 12-godišnjake u Italiji iznosila je 0,8 a vrednost SiC iznosila je 3,9 [22]. U Velikoj Britaniji za 2001. SiC indeks za 12-godišnjake iznosio je 3,2 [23]. U našoj studiji indeks SiC bio je visok, 7,9. Ovaj rezultat ukazuje na neophodnost planiranja prevencije i restauracije karijesa u cilju poboljšanja oralnog zdravlja ispitanice dece.

Na osnovu opisane metodologije utvrđeno je stanje oralne higijene dece uzrasta 12 godina, merenjem plak indeksa (PI). Pregledana deca uzrasta 12 godina imala su značajno prisustvo dentalnog plaka, sa srednjom vrednošću $1,53\pm 0,61$. Prema dobijenim srednjim vrednostima, dentalni plak je značajno prisutan što ukazuje da deca uzrasta 12 godina još uvek nemaju naviku redovnog i pravilnog održavanja oralne higijene. Kod istih učenika gde je meren plak indeks utvrđene su i vrednosti gingivalnog indeksa (GI) i indeksa krvarenja (IK). Prosečna vrednost GI kod ukupno ispitivane dece iznosila je $1,05\pm 0,58$. Statističkom obradom podataka došli smo do rezultata da su deca iz ruralne sredine imala veću vrednost ovog indeksa, od svojih vršnjaka iz gradskih sredina, što je

ocenjeno kao statistički značajno ($p < 0.05$). Vrednost indeksa krvarenja (IK) zabeležena u ovom istraživanju, za sve ispitanike iz uzorka, bila je $0,64 \pm 0,61$. Na teritoriji Srbije Kostadinović i sradnici u svom istraživanju utvrdili su da 28 (32,6%) ispitanika, uzrasta 12 do 18 godina, imalo je zdravu gingivu, 50 (58,1%) ispitanika je imalo lakši oblik promena na gingivi, tj. GI se kretao u opsegu od 1-2; 8 (9,3%) ispitanika je imalo teži oblik promena na gingivi, tj. GI je bio veći od 2. Svi pregledani ispitanici mali su $PI > 0$. Najviše ispitanika, 47,7%, imalo je PI u rasponu 1-2; 36,0% ispitanika imalo je PI 2-3, a najmanje, tj. 16,3% ispitanika bilo je sa PI 0-1 [9]. Najnoviji podaci dobijeni istraživanjem iz 2009. godine koje su obavili saradnici Klinike za dečju i preventivnu stomatologiju Stomatološkog fakulteta u Beogradu za potrebe izrade preventivnog programa Republike Srbije pokazali su da je prosečna vrednost gingivalnog indeksa kod dvanaestogodišnjaka 0,5. Zdrav parodontijum u najmanje tri sekstanata zabeležen je kod 46% petnaestogodišnjaka: najbolje stanje bilo je kod dece iz Zaječarskog okruga (96%) i Severnobačkog okruga (76%), a najgore kod ispitanika koji žive u Nišu (16%) i Zlatiborskom okrugu (16%) [6]. U istraživanju koje je obavljeno kod dvanaestogodišnjaka u Cnoj Gori prosečna vrednost mekih naslaga iznosila je 1,086, indeksa čvrstih naslaga 0,6508 a zdravi parodontijum imalo je 64% 12-godišnjaka [18]. Nedavno rađena studija na području Bosne i Hercegovine pokazuje da je 43% dvanaestogodišnjaka imalo zdrava parodontalna tkiva, iako je kod isto toliko ispitanika zabeleženo i krvarenje nakon sondiranja [16].

Kako gingivitis spada u najučestalije oralno oboljenje kod dece i adolescenata, veoma je važno otkriti ga na vreme, jer ukoliko se ovo najblaže, lako prepoznat-

jivo oboljenje potpornog aparata ne dijagnostikuje i ne spreči na vreme, ono progredira u hroničan oblik i zahvata dublje delove parodonticijuma. Ovo je i razlog što se gingivitima daje, veliki naučno klinički značaj [24].

ZAKLJUČAK

Utvrđeno stanje zdravlja zuba i parodonticijuma kod ispitivane dece ukazuje na neophodnost intenziviranja preventivno zdravstveno-vaspitanih i profilaktičkih mera sa ciljem poboljšanja i unapređenja oralnog zdravlja. Zdravlje zuba i parodonticijuma 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. Marthaler TM. Changes in dental caries 1953-2003. *Caries Res* 2004; 38(3): 173-81.
2. Clark DC, Berkowitz J. The influence of various fluoride exposures on the prevalence of esthetic problems resulting from dental fluorosis. *J Public Health Dent* 1997; 57(3): 144-9.
3. Petersen PE. Changing oral health profiles of children in Central and Eastern Europe-Challenges for the 21st century. *IC Digest* 2003; 2: 12-3.
4. Bratthall D, Petersen PE, Stjernswärd JR, Brown LJ. Oral and craniofacial diseases and disorders. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, Jha P, Mills A, Musgrove P, editors. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd ed. Washington, DC: The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2006. p.723-737.
5. Kostadinović Lj, Aleksić B, Igić M, Šurdilović D, Tričković-Janjić O. Medicinski, socijalni i ekonomski značaj postojanja školske stomatološke nege. *Acta stomatologica Naissi*. 2011; 27:1043-58.
6. Ivanović M, Carević M, Marković D. Program preventivne stomatološke zdravstvene zaštite dece i omladine. Zbornik referata i radova XXVI simpozijuma zdravstvenog vaspitanja u stomatologiji, Kragujevac. *Stomatološki glasnik Srbije*. 2010; 36-44.
7. Martinović B, Milojković Z, Cvetković A, Stojanović B. The health status of the periodontium in schoolchildren in the region of Kosovo and Metochia. *Praxis Medica* 2009; 37(1-2): 61-4
8. Ivanović M. Mogućnost prevencije gingivita u dece. Zbornik referata XXV simpozijuma zdravstvenog vaspitanja u stomatologiji. *Stomatološki glasnik Srbije*. 2009; Suppl 1:16-9.
9. Kostadinović LB, Apostolović MS, Igić ML, Tričković-Janjić OR, Aleksić BS. Korelacija prevalencije gingivitisa kod dece različite polne i uzrasne zastupljenosti. *Acta stomatologica Naissi*. 2011; 27:1084-96.
10. Bratthall D. Introducing the Significant Caries Index together with a proposal for a new global oral health goal for 12-year-olds. *Int Dent J*. 2000;50:378-84.
11. David J, Wang NJ, Astrom AN. Dental caries and associated factors in 12-year-old schoolchildren in Thiruvananthapuram, Kerala, India. *Int J Pediatr Dent* 2005; 15: 420-428
12. Smyth E, Caamaño F. Oral health knowledge, attitudes and practice in 12-year-old children. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12(8) : E 614 - 20
13. Vargas CM, Dye BA, Hayes JL. Oral health status of rural adults in the United States. *J Am Dent Assoc* 2002; 133: 1672 - 1681

14. Bojana Davidović, Mirjana Ivanović, Svjetlana Janković, Jelena Lečić The Effect of Oral Hygiene on the Caries Prevalence among Schoolchildren in Foča
15. Obradović M, Dolić O. Prevalencija karijesa i faktori rizika za njegov nastanak u urbanoj i ruralnoj sredini. *Stom Glas Srb* 2008;55:34-43.
16. Muratbegović A, Marković N, Kobašlija S, Zukanović A.. Oral health indices and molar incisor hypomineralization in 12 year old bosnians. *Acta Stomatol Croat* 2008; 42(2): 155-63. (Croatian)
17. Dukić W, Delija B, Lulić Dukić O. Caries prevalence among school children in Zagreb, Croatia. *Croat Med J.* 2011; 52:665-71.
18. Đuričković M, Ivanović M. The state of oral health in children at the age of 12 in Montenegro. *Vojnosanit Pregl.* 2011; 68:550-5.
19. Lalić Maja, Aleksić Ema, Gajić Mihajlo, Milić Jasmina, Malešević Đoka .Efikasnost interventnog zdravstvenovaspitnog programa za unapređenje oralnog zdravlja dece školskog uzrasta *Stomatološki glasnik Srbije* 2012, vol. 59, br. 1, str. 27-34
20. Hobdell M, Petersen PE, Clarkson J, Johnson N. Global goals for oral health 2020. *Int Dent J.* 2003; 53:285-8.
21. Johansson V, Söderfeldt B, Axtelius B. Oral B's Nordic Report on Oral Health. Caries Prevalence Among Children, Adolescents and Adults, and Periodontal Conditions among Adults in Denmark, Finland, Norway and Sweden. Malmö: Malmö University Faculty of Odontology; 2007.
22. Campus G, Sacco G, Cagetti M, Abati S. Changing trend of caries from 1989 to 2004 among 12-year old Sardinian children. *BMC Public Health.* 2007;7:28. doi: 10.1186/1471-2458-7-28.
23. Pitts NB, Evans DJ, Nugent ZJ, Pine CM. The dental caries experience of 12-year-old children in England and Wales. Surveys coordinated by the British Association for the Study of Community Dentistry in 2000/2001. *Community Dent Health* 2002; 19(1): 46-53.
24. Ivanović M, Vučetić M. Promotion of gingival and periodontal health from early childhood. *Stomatološki informator* 2006; 12(18):19-23.

ENGLISH

THE INCIDENCE OF DENTAL CARIES AND GINGIVITIS IN SCHOOL-AGED CHILDREN

Martinović Brankica, Cvetković Andriana, Milojković Zoraida, Stošović Kalezić Ivana, Mladenović Raša, Stevanović Marko
Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

Frequent occurrence of dental caries and periodontal diseases, especially gingivitis, in school-aged children, is becoming one of the most important problems in oral pathology, although they all can be brought under control through health education and implementation of preventive and prophylactic measures. The aim of this study was to determine the incidence of dental caries and gingivitis in children, aged 12 years, attending primary schools in Kosovska Mitrovica, as an urban area, and schools in Gračanica and Laplje Selo, as rural areas. The study included 227 schoolchildren, aged 12 years, divided into two groups. One group, 129 of them, consisted of children from primary schools in Kosovska Mitrovica, as urban areas. The other group, 98 of them, consisted of children from primary schools in Gračanica and Laplje Selo, as rural areas. Klein-Palmer DMFT system (D-Decayed, M-Missing, F-filled) was used to estimate the prevalence of dental caries, while Silness-Löe plaque index, Löe-Silness gingival index and Muhlemann sulcus bleeding index were used to estimate the level of oral hygiene, gingival status and severity of gingival inflammation. The average number of permanent teeth with caries per respondent (DMFT) was 4.6 in total, for all children. The average value of DMFT in children from urban areas was 3.8, and 5.3 in children from rural areas. SiC Index was 7.9. The average value of the plaque index (PI) was 1.53 ± 0.61 , of the gingival index (GI) 1.05 ± 0.58 and of the bleeding index (BI) 0.64 ± 0.59 . The established state of oral health and periodontium in examined children points to the necessity of applying modern preventive and prophylactic measures in order to improve the oral health and increase the motivation for the overall health care.

Key words: health; children; dental caries; gingivitis

PRIMENA CONE BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY-JE U PLANIRANJU EKSTRAKCIJE DUBOKO IMPAKTIRANIH DONJIH UMNJAKA

AUTORI

Vlahović Zoran, Đorđević Aleksandar, Đorđević Filip, Stanišić Jelena
Katedra za stomatologiju, Medicinski fakultet Univerzitet u Prištini- Kosovska Mitovica

KORESPONDENT

ZORAN VLAHOVIĆ
Medicinski fakultet, Univerzitet u
Prištini, Srbija
✉ zoran.vlahovic@t-com.me

SAŽETAK

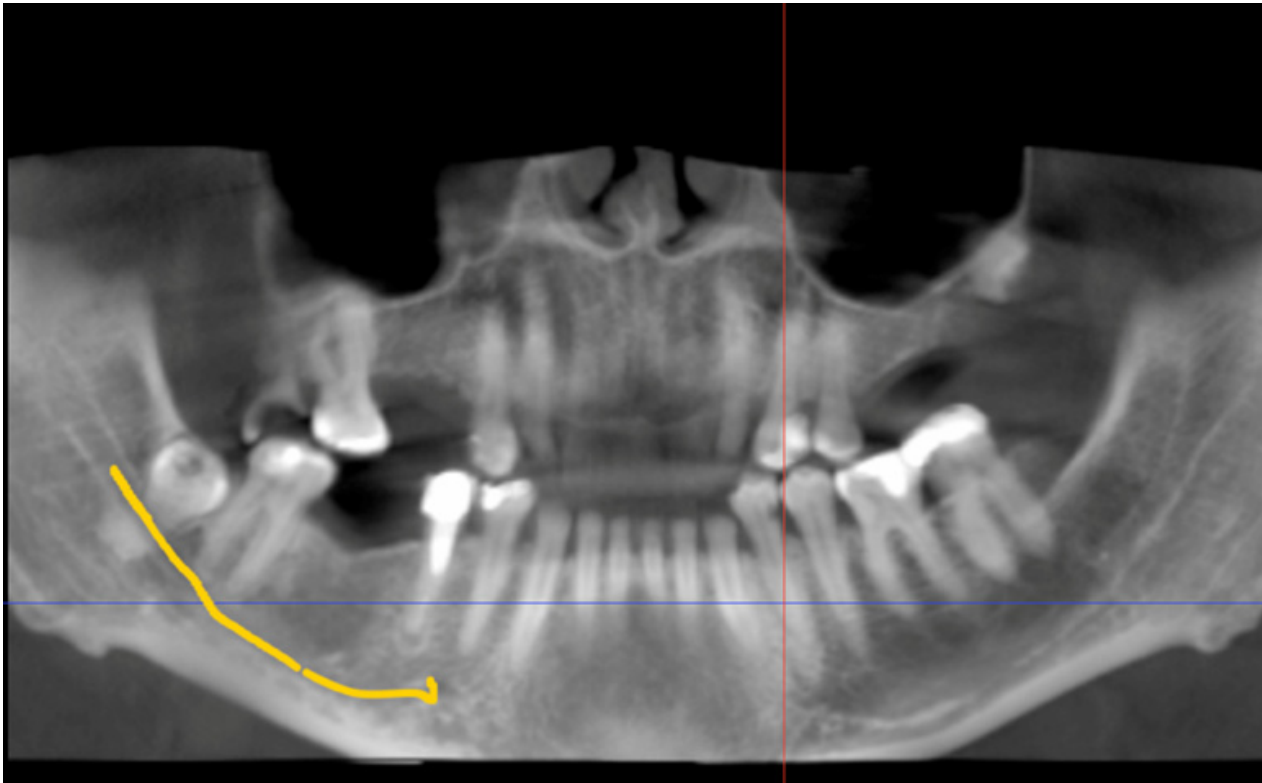
U planiranju ekstrakcije impaktiranih donjih umnjaka najčešće korišćen radiografski metod je ortopantomografija (OPT). Međutim, kod duboko impaktiranih donjih umnjaka vrlo često ortopantomograf snimak ne pruža dovoljno informacija za izvođenje bezbedne hirurške intervencije. Pojava CBCT-a (Cone Beam Computed Tomography) omogućila je precizniju dijagnostiku posebno prilikom planiranja oralnohirurških intervencija kod kojih se mogu očekivati komplikacije usled bliskog odnosa donjeg impaktiranog umnjaka i mandibularnog kanala. Cilj istraživanja bio je komparativna analiza ortopantomografskih snimaka i CBCT trodimenzionalnih zapisa kod procene topografskog odnosa duboko impaktiranih donjih umnjaka i mandibularnog kanala u planiranju oralnohirurške intervencije. Istraživanjem je obuhvaćeno 50 pacijenata kod kojih je na ortopantomografskim snimcima bio prisutan bliski odnos donjeg impaktiranog umnjaka i mandibularnog kanala. Nakon analize ortopantomografskih snimaka pacijentima je urađen snimak CBCT radi preciznije dijagnostike i planiranja sa ciljem izbegavanja nastanka komplikacija. Analiza nalaza CBCT-a podrazumevala je markiranje mandibularnog kanala i trodimenzionalnu analizu njegovog odnosa sa impaktiranim donjim umnjakom kao i određivanje položaja mandibularnog kanala u buko-lingvalnom položaju u odnosu na impaktirani umnjak. Od ukupno 50 pacijenata kod kojih je na OPT snimcima uočena superpozicija mandibularnog kanala sa duboko impaktiranim umnjacima, na sagitalnim preseccima snimaka CBCT-a utvrđen je lingvalni položaj mandibularnog kanala u odnosu na impaktirani umnjak kod 32 (64%) pacijenta, dok je mandibularni kanal kod 18 (36%) duboko impaktiranih umnjaka bio pozicioniran sa bukalne strane. Rezultati istraživanja ukazuju da se ortopantomografija može sa sigurnošću koristiti u svakodnevnoj kliničkoj praksi u dijagnostici, pripremi i planiranju ekstrakcija impaktiranih donjih umnjaka ali se u slučajevima bliskog odnosa impaktiranog zuba sa mandibularnim kanalom preporučuje CBCT kao preciznija metoda radiografisanja čijom se analizom može prevenirati nastanak komplikacija.

Ključne reči: Impaktirani umnjaci, ortopantomografija, CBCT

UVOD

Impaktirani donji umnjaci predstavljaju često stanje koje se sreće u svakodnevnoj stomatološkoj i oralnohirurškoj praksi. Različite studije ukazuju da ne postoje jedinstveni podaci o prevalenci impaktiranih donjih umnjaka, ali ono sa čim se većina autora slaže to je da učestalost impaktiranih umnjaka ima tendenciju rasta u opštoj populaciji, usled čega i danas predstavljaju aktuelan klinički problem i predmet interesovanja brojnih istraživanja. Istraživanja takođe ukazuju i da je učestalost impaktiranih donjih umnjaka u odnosu na ostale zube najčešća [1,2]. U patologiji impaktiranih umnjaka poseban problem predstavljaju duboko impaktirani umnjaci koji, ukoliko su u bliskom odnosu sa mandibularnim kanalom mogu biti uzrok nastanka intraoperativnih i postoperativnih komplikacija [3]. Blizak odnos impaktiranih umnjaka sa mandibularnim kanalom ne znači i sigurnu povredu njegovog sadržaja (a.mandibularis,

v.mandibularis et n.alveolaris inferior) u toku intervencije. Međutim, ekstrakcija impaktiranih umnjaka koji ostvaruju kontakt sa mandibularnim kanalom može biti povezana sa neurološkim postoperativnim komplikacijama, koje mogu biti privremene u 5-7% ili trajne kod 0,5-1% slučajeva [4,5]. Zbog toga su adekvatna preoperativna priprema i planiranje intervencije, koja podrazumeva i procenu topografskog odnosa impaktiranog zuba sa okolnim anatomskim strukturama, osnovni preduslov prevencije postoperativnih komplikacija [6,7]. U kliničkoj praksi za dijagnostiku i planiranje ekstrakcije impaktiranih umnjaka najčešće korišćena radiografska metoda je ortopantomografija i to zbog široke dostupnosti, niže cene i relativno male doze zračenja [8]. U slučajevima kada ortopantomografija ne pruža dovoljno informacija za bezbedno planiranje i izvođenje intervencije, pribegava se alternativnim metodama radiografisanja [9,10]. Upotreba CBCT snimanja omogućava preciznu procenu položaja i odnosa anatomskih struktura. [11,12].



Slika 1. Markiranje mandibularnog kanala

Međutim, istraživanja ukazuju da se CBCT, iako kao tehnika superiornija u proceni i analizi odnosa anatomskih struktura, još uvek ne koristi kao rutinska metoda u svakodnevnoj praksi u patologiji impaktiranih umnjaka, zbog veće doze zračenja i cene u odnosu na ortopantomografiju [13].

CILJ RADA

Cilj istraživanja bio je izvršiti uporednu analizu snimaka ortopantomografije i CBCT trodimenzionalnih zapisa u proceni topografskog odnosa duboko impaktiranih umnjaka i mandibularnog kanala u toku planiranja oralnohirurške intervencije.

MATERIJAL I METODE

U istraživanju je pregledano 50 snimaka pacijenata oba pola, od 18 do 36 godina starosti, kod kojih je postojala indikacija za hiruršku ekstrakciju impaktiranih umnjaka. Dvodimenzionalni ortopantomografski nalaz kod svih pacijenata pokazivao je superponiranje impaktiranih umnjaka sa mandibularnim kanalom i bliske odnose ovih anatomskih struktura. Kriterijum za selekciju pacijenata prema dubini položaja impaktiranih umnjaka bio je da pripadaju III klasi prema široko prihvaćenoj klasifikaciji Pella i Gregorija [17]. Nakon pregleda ortopantomografskih snimaka vršena je analiza CBCT-a koja je obuhvatala markiranje i vizuelizaciju mandibularnog kanala i trodimenzionalnu analizu u odnosu na susedne anatomske strukture dok je na aksijalnim i sagitalnim presecima tomografije vršena procena položaja mandibularnog kanala u odnosu na impaktirani umnjak u bu-

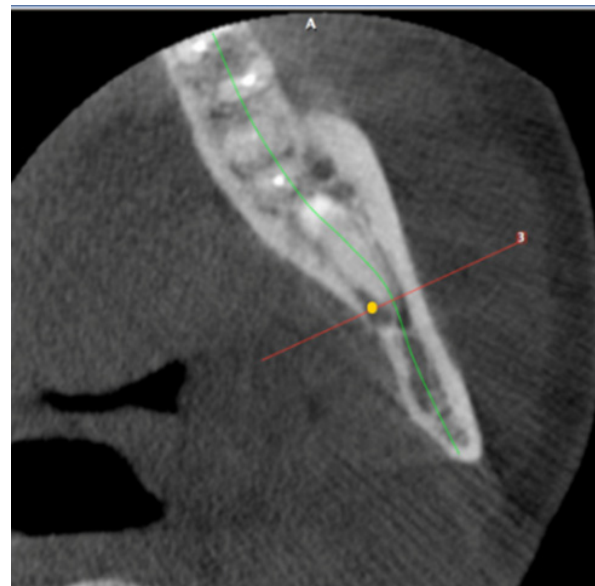
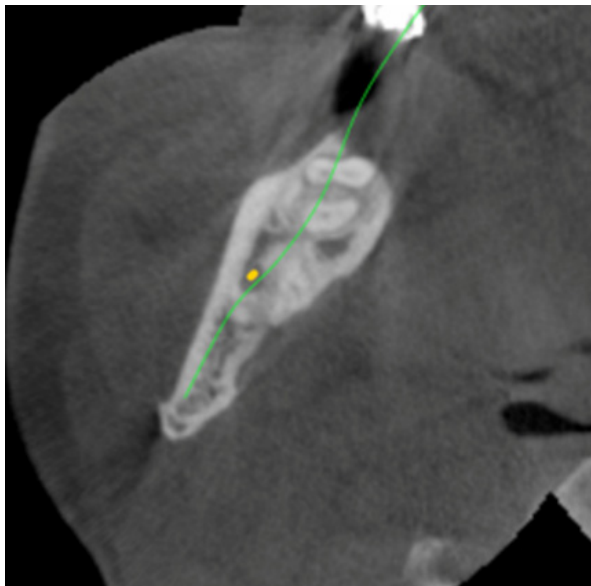
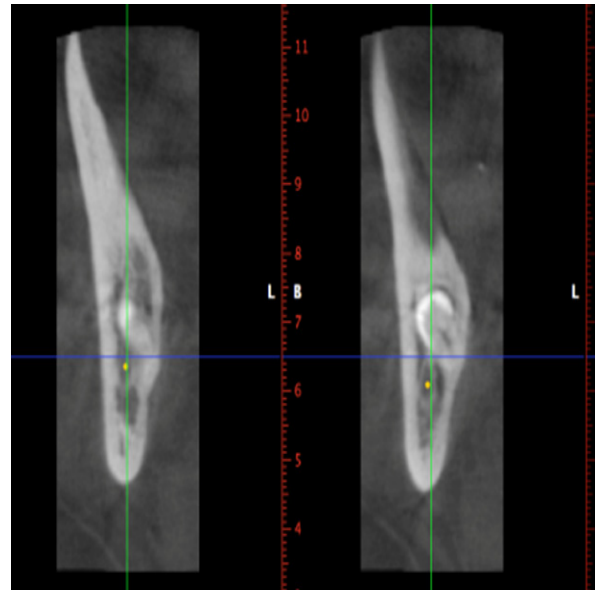
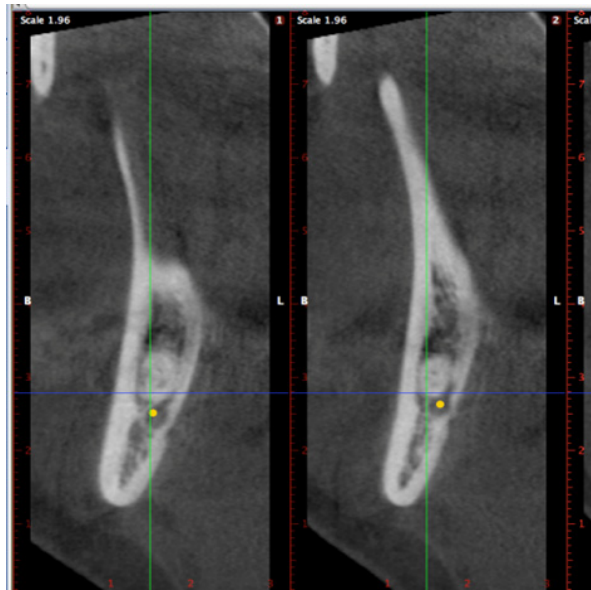
kolingvalnom smeru. Za analizu trodimenzionalnih snimaka korišćen je softver Planmeca Romexs Promax 3D. Princip objektivnosti podrazumevao učešće dvoje specijalista oralne hirurgije jednog radiologa koji su nakon pregleda davali jedinstveno mišljenje o nalazu.

REZULTATI

Analizom ortopantomografskog snimka zapaža se duboko impaktirani donji umnjak koji je u bliskom odnosu sa mandibularnim kanalom, ali se na dvodimenzionalnim snimcima ortopantomografije usled superponiranja ovih struktura ne može odrediti priroda njihovog međusobnog odnosa. Prilikom CBCT softverske analize trodimenzionalnih snimaka inicijalno je na sagitalnim presecima, vršeno markiranje mandibularnog kanala i njegova vizuelizacija na koronalnom preseku (slika 1).

Obeležen mandibularni kanal je na aksijalnim i sagitalnim presecima predstavljen kao žuta tačka i pokazuje da je u bukolingvalnom pravcu pozicioniran sa bukalne strane u odnosu na impaktirani umnjak (slika 2 i slika 3).

U drugom slučaju, situacija na snimku ortopantomografije je istovetna kao u prethodnom. Takodje se uočava duboko impaktirani donji umnjak i njegovo superponiranje sa mandibularnim kanalom. U ovom slučaju na aksijalnim i sagitalnim presecima CBCT-a markirani mandibularni kanal postavljen je sa lingvalne strane u odnosu na impaktirani umnjak (slika 4).



Slika 2 i 3. Analiza aksijalnog i sagitalnih preseka, mandibularni kanal lokalizovan bukalno

Slika 4 i 5. Analiza aksijalnog i sagitalnih preseka, mandibularni kanal lokalizovan lingvalno

Od ukupnog broja pregledanih snimaka, od 50 pacijenata kod kojih je na OPT snimcima uočena superpozicija mandibularnog kanala sa duboko impaktiranim umnjacima, na aksijalnim i sagitalnim presecima snimaka CBCT-a utvrđen je lingvalni položaj kod njih 32 (64%) dok je mandibularni kanal kod 18 (36%) pacijenata bio pozicioniran sa bukalne strane (tabela1).

Tabela 1. Lokalizacija mandibularnog kanala u odnosu na impaktiran umnjak kod ukupnog broja analiziranih slučajeva

Lokalizacija mandibularnog kanala	Broj zuba	Procentualno
Bukalno	18	36%
Lingvalno	32	46%

DISKUSIJA

Snimanje CBCT-om omogućava preciznu procenu položaja i međusobnog odnosa anatomskih struktura u sve tri dimenzije, što je u kliničkim uslovima posebno važno prilikom određivanja bukooralnog položaja mandibularnog kanala u odnosu na duboko impaktirani umnjak, koji se ne može sa potpunom sigurnošću odrediti na dvodimenzionalnim ortopantomografskim snimcima. [14]. Prilikom planiranja i izvođenja intervencije, u najvećem broju slučajeva, pristup impaktiranom zubu vrši se trepanacijom kosti sa bukalne strane. Kod dubokih impakcija sa anatomskim varijacijama kada je je mandibularni kanal lokalizovan bukalno u odnosu na impaktirani umnjak, može doći do povrede njegovog sadržaja u toku hirurškog zahvata, zbog čega je planiranje celog operativnog toka podređeno očuvanju struktura u mandibularnom kanalu. Literaturni podaci pokazuju da se

položaj mandibularnog kanala može odrediti različitim metodama, između ostalog upotrebom konvencionalnih retroalveolarnih snimaka, primenom metode paralakse. [14] Međutim, u situacijama kada ove dve anatomske strukture grade toliko bliske odnose da se međusobno dodiruju ili čak dolazi do perforacije i prekida kontinuiteta zidova mandibularnog kanala, najbolji način za određivanje tipa kontakta je primena CBCT-a. [16]. U našem istraživanju analizom snimaka CBCT-a, mandibularni kanal bio je lokalizovan sa bukalne strane u 36% slučajeva što je u korelaciji sa nalazima o prevalenci ovog anatomskeg odstupanja sa studijama koje su se bavile sličnom problematikom [15,16]. Grupa autora je za potrebe Američke dentalne asocijacije sprovela studiju u kojoj su pratili određene radiografske znake na ortopantomografskim snimcima, povezanost radiološkog nalaza sa neurološkim postoperativnim komplikacijama i na osnovu rezultata dali su preporuke u kojim situacijama se preporučuje CBCT u preoperativnom planiranju kao dodatno dopunsko dijagnostičko sredstvo. [11]. S obzirom da se danas na tržištu nalaze aparati koji imaju opciju izrade CBCT zapisa sa ultra niskom dozom zračenja, čak manjom i od količine zračenja u toku izrade OTP snimka a koje je bilo jedino medicinsko ograničenje za veću pri-

menu CBCT-a, značajno se povećavaju mogućnosti za širu primenu Cone Beam Computed Tomography-je u patologiji impaktiranih umnjaka[18]

ZAKLJUČAK

Ortopan tomografija se može sa sigurnošću koristiti u svakodnevnoj kliničkoj praksi prilikom dijagnostike, pripreme i planiranja ekstrakcije donjih impaktiranih umnjaka. Međutim, u slučajevima bliskog odnosa impaktiranog zuba sa mandibularnim kanalom, preporučuje se CBCT kao superiornija metoda radiografisanja u određivanju egzaktnog položaja i međusobnog odnosa ove dve anatomske strukture u sve tri dimenzije. To omogućava adekvatno planiranje operativnog pristupa i toka, sprečavanja akcidentalne povrede sadržaja mandibularnog kanala i pojave intraoperativnih i postoperativnih komplikacija.

LITERATURA

1. Kipp DP, Goldstein BH, Weiss WW. Dysesthesia after mandibular third molar surgery: a retrospective study and analysis of 1,377 surgical procedures. *JADA* 1980;100:185-92.
2. B.Mihailović; Impaktirani zubi- Etiologija ,učestalost, klinička slika i terapija-Doktorska disertacija; Medicinski fakultet Univerzitet u Prištini- Kosovska Mitrovica; 2006 godina
3. Rud J. Third molar surgery: relationship of root to mandibular canal and injuries to inferior alveolar dental nerve. *Tandlaeget* 1983;87:619-31.
4. Robinson PP, Loescher AR, Yates JM, Smith KG. Current management of damage to the inferior alveolar and lingual nerves as a result of removal of third molars. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004;42:285-92.
5. Cheung LK, Leung YY, Chow LK, Wong MC, Chan EK, Fok YH. Incidence of neurosensory deficits and recovery after lower third molar surgery: a prospective clinical study of 4338 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39:320-6.
6. Hang-Gul Kim, Jae-Hoon Lee; Analysis and evaluation of relative positions of mandibular third molar and mandibular canal impactions; *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2014;40:278-284
7. A. R. LOESCHER, K. G. SMITH AND P. P. ROBINSON; Nerve Damage and Third Molar Removal ; *ORAL SURGERY ;Dental Update - September 2003*
8. J. P. Rood, B. A. A. Nooraldeen Shehab; The radiological prediction of inferior alveolar nerve injury during third molar surgery; *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (1990) 28,20-25
9. B Koong, MJ Pharoah, M Bulsara, M Tennant; Methods of determining the relationship of the mandibular canal and third molars: a survey of Australian oral and maxillofacial surgeons
10. Michele Maglione , Fulvia Costantinides , Gabriele Bazzocchi ; Classification of impacted mandibular third molars on cone-beam CT images; *J Clin Exp Dent.* 2015;7(2):e224-31.
11. Giuseppe Monaco , Marco Mpnatevchhi; Realibility of panoramic radiography in evaluating the topographic relationship between the mandibular canal and impacted third molars; *JADA* ,Vol 135, March 2004 ;312-318
12. Pallavi Sinha, Anuradha Pai ; Assessment of proximity of impacted mandibular third molar roots to the mandibular canal using intra oral periapical radiography and cone-beam computerized tomography: A comparative study; *International Dental & Medical Journal of Advanced Research* (2015), 1, 1-5
13. Osama Alabed Mela , Mohamed Abdel- Monem Tawfik , Noha Ahmed Mansour ;Assessment of the Relationship between the Mandibular Canal and Impacted Third Molars Using Cone Beam Computed Tomography; *Mansoura Journal of Dentistry* 2014;1(3):49-55.
14. Lj Todorović, Lj Petrović, M Jurišić; Oralna hirurgija ; *Nauka Beograd* 2007; 123-131
15. Eduardo Luiz Delamare, Gabriela Salatino Liedke, Mariana Boessio Vizzott, Heraldo Luis Dias da Silveira; Topographic relationship of impacted third molars and mandibular canal: correlation of panoramic radiograph signs and CBCT images *Braz J Oral Sci.* July | September 2012 - Volume 11, Number 3

16. Yun-Hoa Jung, Kyung-Soo Nah, Bong-Hae Cho; Correlation of panoramic radiographs and cone beam computed tomography in the assessment of a superimposed relationship between the mandibular canal and impacted third molars *Imaging Science in Dentistry* 2012; 42 : 121-7
17. Pell GJ, Gregory GT. Impacted mandibular third molars: classification and modified technique for removal. *Dent Dig* 1933;39:330-8.
18. JB Ludlow, J KOovisto. Dosimetry of Orthodontic Diagnostic FOVs Using Low Dose CBCT Protocol. [www. PhD posters.com](http://www.PhDposters.com) No 0920.

ENGLISH

USING CONE BEAM COMPUTED THOMOGRAPHY IN PLANING THE EXTRACTION OF IMPACTED THIRD MOLARS

Vlahović Zoran, Đorđević Aleksandar, Đorđević Filip, Stanišić Jelena
 Department for dentistry, School of medicine University of Pristina- Kosovska Mitrovica

SUMMARY

The panoramic radiography is the most used diagnostic imaging method in planning impacted lower third molar extractions. However, often panoramic radiography does not provide enough information in treatment planning for performing safely surgical extraction of impacted third molars. CBCT (Cone beam computed tomography) provides more precise information in diagnostic analysis especially for planning surgical procedures where complications can be expected due to close relationship between mandibular canal and lower impacted third molars. The aim of this study is comparative analysis of panoramic radiography and CBCT in evaluating the topographic relationship between mandibular canal and impacted third molars. The study included 50 patients with close relationship between mandibular canal and impacted third molars detected using panoramic radiography. After panoramic radiography analysis CBCT was performed in order to diagnose, plan and prevent complications during the surgical tooth extraction. CBCT examination considered comparative analysis with panoramic radiography, marking, volume rendering and assessment of mandibular canal in buccolingual direction. Out of total patients where suprimposition of mandibular canal and impacted third molar on panoramic radiography was detected, in 32 patients mandibular chanal was localised on lingual side. Mandibular canal was positioned at bucal side in 18 of 50 patients. Results of this research indicate that panoramic radiography can be useful in everyday practice for diagnosis, planning and preparing lower third molar extractions, but in cases where close relationship between mandibular canal and lower third molars is detected CBCT is recommended as more precise radiographic imaging method in order to prevent complications.

Key words: Impacted third molars, panoramic radiography, CBCT

EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE HEPATITISA A U SRPSKIM SREDINAMA KOSOVA I METOHIIJE

AUTORI

Stevanović Jasmina¹, Milić Marija¹, Antonijević Aleksandar²

¹ Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

² Zavod za javno zdravlje Priština, Kosovska Mitrovica

KORESPONDENT

JASMINA STEVANOVIĆ

Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Srbija

✉ jugoslavs@ikomline.net

SAŽETAK

Hepatitis A je akutno virusno oboljenje jetre prouzrokovano virusom hepatitisa A (HAV). U mnogim područjima sveta predstavlja značajan epidemiološki problem, a infekcija se najčešće prenosi kontaktom, ređe kontaminiranom vodom i hranom. Osnovni cilj rada je identifikacija najvažnijih epidemioloških karakteristika hepatitisa A u srpskim sredinama Kosova i Metohije. U radu korišćeni su podaci odnosno prijave zaraznih bolesti, izveštaji o kretanju zaraznih bolesti (sedmodnevni, mesečni, godišnji) Zavoda za javno zdravlje Priština sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici. U radu je korišćena epidemiološka srudija preseka (cross sectional). U periodu od 2003-2015. god. na Kosovu i Metohiji (srpske sredine) registrovano je 223 slučajeva hepatitisa A. Prosečna incidencija u posmatranom periodu je 11,03 /100000. Analiza uzrasne distribucije pokazala je da su najčešće obolele osobe uzrasta od 15-19 godina, a najređe osobe uzrasta 50-59 godina. Hepatitis A se javlja tokom čitave godine pokazujući sezonske varijacije. Trend stope obolavanja pokazuje negativni trend sa smanjenjem broja obolelih na teritoriji Kosova i Metohije. Na osnovu rezultata našeg istraživanja može se zaključiti da je hepatitis A značajan javnozdravstveni i socioekonomski problem. U cilju prevencije hepatitisa A važno je nastaviti sa poboljšanjem higijensko-sanitarnih uslova života kao najbolje opšte preventivne mere.

Cljučne reči: hepatitis A, epidemiološke karakteristike, Kosovo i Metohija

UVOD

Hepatitis A je akutno virusno oboljenje jetre prouzrokovano virusom hepatitisa A (HAV). U mnogim područjima sveta predstavlja značajan epidemiološki problem, a infekcija se najčešće prenosi kontaktom, ređe kontaminiranom vodom i hranom. Kod dece školskog uzrasta i mlađih odraslih osoba se češće registruje oboljenje. [1] Kod mlađe dece je infekcija češće asimptomatska. Žutica se javlja samo kod 10% inficirane dece uzrasta do šest godina, a kod starijih se ikterus javlja u više od 70% slučajeva. Pa su zbog toga deca najvažniji rezervoari infekcije. [2]

Na jednom području, epidemiološka situacija hepatitisa A je odraz standarda, uslova života i higijenskih prilika. Infekcija hepatitisa A je česta u nerazvijenim sredinama, a incidencija je niska zbog prokuženosti stanovništva u najranijem uzrastu. Kontinuirani pad incidencije beleži se u razvijenim zemljama, a hepatitis A se javlja u obliku pojedinačnih slučajeva i manjih epidemija u kolektivima, porodicama, i kod putnika u međunarodnom saobraćaju koji borave u endemskim područjima. [1]

Epidemiološka situacija hepatitisa A u mnogim evropskim zemljama je povoljna. U 26 evropskih zemalja, tokom 2006. godine prijavljeno je 20 066 slučajeva hepa-

titisa A. Incidencija od 3,9/100 000 je višestruko niža od incidencije registrovane pre deset godina (15,1/100 000). Najveći broj slučajeva prijavljen je u Bugarskoj (94,1/100 000), slede Rumunija (24,8/100 000) i Slovačka (8,6/100 000), dok je u ostalim zemljama Evropske unije zabeležena incidencija ispod 3/100 000. [3]

CILJ RADA

Osnovni cilj rada je identifikacija najvažnijih epidemioloških karakteristika hepatitisa A u srpskim sredinama Kosova i Metohije kroz:

- analizu kretanja obolelih od hepatitisa A u sto dužem vremenskom periodu
- utvrđivanje i analizu, demografske topografske i sezonske distribucije obolelih od hepatitisa A
- mogućnost da izvedeni zaključci omoguće definisanje potencijalnih mera prevencije hepatitisa A

MATERIJAL I METODE

Kao materijal za izradu rada i izvođenje zaključaka korišćeni su podaci odnosno prijave zaraznih bolesti, izveštaji o kretanju zaraznih bolesti (sedmodnevni, me-

sečni, godišnji) Zavoda za javno zdravlje Priština sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici.

U radu je korišćena epidemiološka srudija preseka (cross sectional) [4,5]

Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne metode: mere centralne tendencije (aritmetička sredina) i relativni brojevi. Razvojna tendenca pojava analizirana je linearnim trendom. Za statističku obradu korišćen je statistički softverski paket SPSS 21. Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti 0,05.

REZULTATI I DISKUSIJA

Istraživanje se odnosi na vremenski period od 13 godina (2003-2015.). U tom periodu na Kosovu i Metohiji (srpske sredine) registrovano je 223 slučajeve hepatitisa A. Prosečna incidencija u posmatranom periodu je 11,03 /100000.

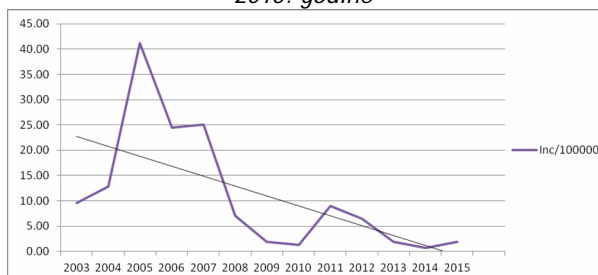
Najveći broj obolelih zabeležen je 2005.godine, 64 obolela sa incidencom 41,13/100000, a najmanji broj obolelih bio je 2014.godine, 1oboleli sa incidencom 0,64/100000. U većini zemlja EU od 2006.god beleži se incidencija ispod3/100 000,a najveći broj prijavljenih slučajeva je u Bugarskoj (94,1/100 000) [3]

Tabela 1. Broj obolelih od hepatitisa A i stopa incidencija u srpskim sredinama Kosova i Metohije u periodu 2003 - 2015. godine

Godine	Broj obolelih	Stopa incidencije na 100000
2003	15	9.64
2004	20	12.85
2005	64	41.13
2006	38	24.42
2007	39	25.07
2008	11	7.07
2009	3	1.93
2010	2	1.29
2011	14	9.00
2012	10	6.43
2013	3	1.93
2014	1	0.64
2015	3	1.93
UKUPNO	223	11.03

U posmatranom vremenskom periodu možemo da primetimo da je trend incidencije salmoneloza u značajnom opadanju na teritoriji Kosova i Metohije. Ovo se može objasniti poboljšanjem uslova života i većom kontrolom namirnica kao i adekvatnim delovanjem zdravstvenih radnika.

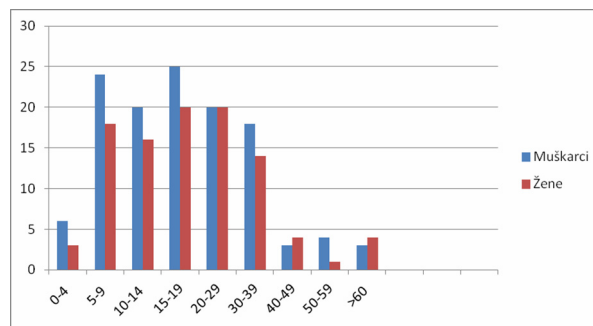
Grafikon 1. Trend stopa incidencije hepatitisa A u srpskim sredinama Kosova i Metohije u periodu 2003 - 2015. godine



Jednacina trenda je $y=3940.72-1.96x$. U posmatranom trinaestogodisnjem period postoji statistički znacajan negativan trend stope oboljevanja od Hepatitisa A ($p<0.05$)

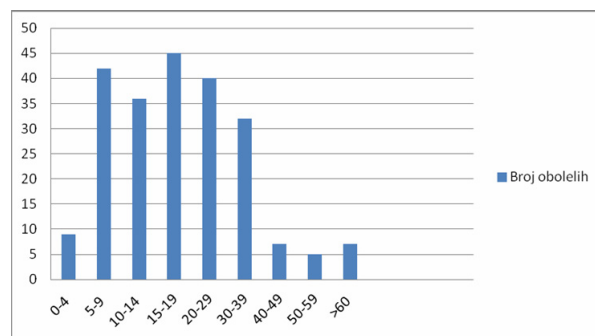
Praćenjem kretanja obolelih u posmatranom periodu uočavamo da je broj obolelih muškaraca veći u svim dobnim grupama izuzev u dobi 40-49 godina i kod starijih od 60godina gde je više obolelih žena, a najveći broj obolelih je dobi 5-9 godina, i u dobi 15-19 godina oba pola.

Grafikon 2. Broj obolelih od hepatitisa A u srpskim sredinama Kosova i Metohije u periodu 2003 - 2015. godine po polu i dobnim grupama

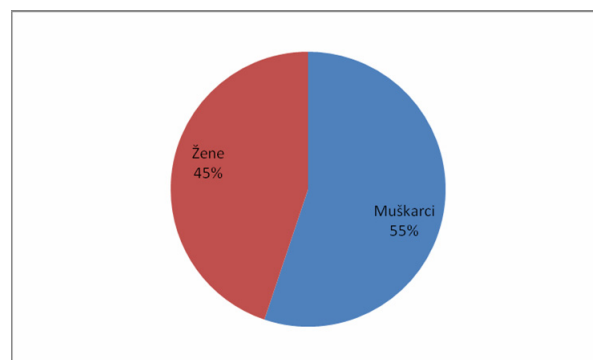


U srpskim sredinama Kosova i Metohije hepatitis A se registruje u svim uzrasnim grupama, a analiza uzrasne distribucije pokazala je da su najčešće obolevale osobe uzrasta od 15-19 godina, a najređe osobe uzrasta 50-59 godina, što odgovara i rezultatima iz Vojvodine gde je najveći broj obolelih u uzrastu 5-9godina , kao i u uzrastu 7-14godina. [6]

Grafikon3. Broj obolelih od hepatitisa A u srpskim sredinama Kosova i Metohije u periodu 2003 - 2015. godine po i dobnim grupama



Grafikon 4. Distribucija osoba obolelih od hepatitisa A u srpskim sredinama Kosova i Metohije u periodu od 2003-2015.godine

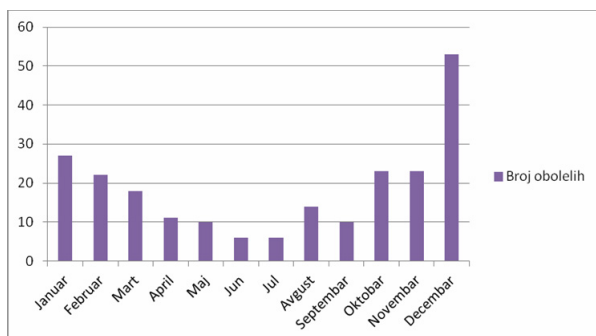


Slična raspodela oboljenja u odnosu na uzrast je registrovana i u zemljama Evropske unije gde se najveći broj obolelih registruje u uzrastu 5-14godina. [2,3]

U posmatranom periodu muškarci (55%) su češće obolevali od žena (45%) . U epidemiji hepatitisa A u Nišu 2007 god. obolevanje muškaraca je bilo 3 puta češće u odnosu na žene , ali nisu utvrđeni posebni faktori rizika koji bi bili odgovorni za ove razlike [7]

Hepatitis A se na teritoriji Kosova i Metohije(srpske sredine) javlja tokom čitave godine pokazujući sezonske varijacije. Na grafikonu je prikazan broj obolelih po mesecima za vremenski period 2003-2015.godine. Tokom posmatranog perioda, najveći broj obolelih registrovan je u decembru, a najmanji u junu i julu. Hepatitis A u zemljama Evropske unije ima sezonski karakter sa najvećim brojem obolelih u septembru i oktobru.Od ovog pravila odstupa nekoliko zemalja, među kojima je Španija, gde ja najveći broj slučajeva oboljenja registrovan zimi i Češka, sa pikom obolevanja u proleće. [3]

Grafikon 5. Distribucija obolelih od hepatitisa A u srpskim sredinama Kosova i Metohije u periodu 2003 - 2015. godine po mesecima



Kod obolelih od hepatitisa A prema topografskoj distribuciji, zapaža se najveći broj registrovanih obolelih u Prijužu sa prosečnom incidencijom za posmatrani period od 88,25/100000, zatim u Goraždevcu 53,85/100000, pa u Gračanici 13,67/100000, dok je najmanji broj obolelih registrovan u Zvečan u sa prosečnom incidencijom od 0,78/ 100 000.

Tabela 2. Topografska distribucija obolelih od hepatitisa A u srpskim sredinama Kosova i Metohije u periodu od 2003. do 2015. godine po opštinama

Srpske opštine na Kosovu i Metohiji	Prosečna trinaestogodišnja incidencija/100000
Kosovska Mitrovica	11.37
Zvečan	0.78
Leposavić	3.55
Zubin Potok	40.56
Lipljan	4.20
Priluzje	88.25
Gračanica	41.03
Gnjilane, Kosovska Kamenica, Vitina, Novo Brdo	6.92
Kosovo Polje	5.13
Štrpce	10.26
Goraždevac	53.85

Najveći broj epidemija registrovan je u porodicama i u seoskim sredinama što se može objasniti lošim higijenskih i socio-ekonomskim uslovima života u srpskom

sredinama Kosova i Metohije. Epidemije su bile progresivnog toka koji odgovara kontaktnom tipu širenja

Tabela 3. Epidemije hepatitisa A u srpskim sredinama Kosova i Metohije prema mestu distribucije kontaminiranih namirnica u period od 2003-2015. godine

Mesto distribucije kontaminiranih namirnica	Broj epidemija	Broj obolelih	Broj hospitalizovanih
Porodica	6	14	13
Kolektivni smestaj	1	4	4
Romsko naselje	1	15	13
Sela	4	61	45
UKUPNO	12	94	75

U period od 13 godina u srpskim sredinama Kosova i Metohije zabeleženo je ukupno 12 epidemija, kod svih epidemije neutvrđen je put prenošenja uzročnika infekcije. Navjeći procenat obolelih u epidemijama bio je 2007.godine, u 4 epidemije 100% obolelih, a najmanji procenat bio je 2006.god.,u jednoj epidemiji 5,26% obolelih. Prosečan procenat obolelih u epidemijama za posmatrani period je 42,15%.

Tabela 4. Hronologija registrovanih epidemija hepatitisa A u srpskim sredinama Kosova i Metohije u periodu od 2003. do 2015. godine

Godine	Ukupan broj obolelih	Broj epidemija	Ukupan broj obolelih u epidemijama	Procenat obolelih u epidemijama (%)
2003	15			
2004	20			
2005	64	2	41	64.06
2006	38	1	2	5.26
2007	39	4	39	100
2008	11	1	2	18.18
2009	3			
2010	2			
2011	14	3	6	42.86
2012	10	1	4	40
2013	3			
2014	1			
2015	3			
UKUPNO	223	12	94	42.15

ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata našeg istraživanja može se zaključiti da je hepatitis A značajan javnozdravstveni i socioekonomski problem.Hepatitis A se javljao u svim posmatranim godinama, najveći broj obolelih zabeležen je 2005.god. a najmanji u 2014.godini. U posmatranom periodu incidencija je značajno redukovana i ima opadajuću tendenciju. Najveći broj obolelih je u uzrastu 5-9godina. Hepatitis A se najčešće javlja u obliku porodičnih epidemija sa manjim brojem obolelih. Hepatitis A se javlja tokom čitave godine ali se u kasnu jesen i u zimskim mesecima registruje najveći broj obolelih.

PREDLOG MERA

U cilju potpunijeg sagledavanja značaja hepatitisa A potrebno je intenzivnije sprovoditi mere prevencije. U cilju prevencije hepatitisa A važno je nastaviti sa poboljšanjem higijensko- sanitarnih uslova života kao najbolje

opšte preventivne mere . Obezbediti ispravni vodu za piće, kao i konstantno ispitivanje kvaliteta životnih namirnica.

Veća angažovanost zdravstvenih radnika u cilju edukacije stanovništva o bolesti, načinu prenošenja uzročnika, kao i na ukazivanje na faktore rizika u pojavi oboljenja.

LITERATURA

1. Benenson AS,ed. Control of communicable disease in man 16th ed. Beograd; CIM (Beograd-Publicum) 2000. 432-6.
2. WHO. Weekly Epidemiological Report no 5.2000;75:37-44
3. European Center for Disease Prevention and Control, annual epidemiological report on communicable disease in Europe 2008. Stocholm
4. Samardžić Svetomir, Metodologija naučnih istraživanja u medicini. Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mirtivica 2010.god
5. Parlić Milan, Svetomir Samardžić, Bašić Slobodanka i saradnici: Javno zdravlje, Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mirtivica 2011.god
6. Miroljub Ristić, Zorica Šeguljev, Vladimir Petrović i Svetlana Ilić: Epidemiološke karakteristike hepatitisa A u Vojvodini u periodu od 1988 do 2009. Godine, Medicinski pregled; LXIV (11-12): 570-574.Novi Sad
7. Petrović B., Veličković Z., Todorović B.:Ongoing outbreak of hepatitis A in Nis, Serbia: a preliminary report. Euro Surveill 2007; 12 (51).
8. WHO. The Global prevalence of hepatitis a virus infection and susceptibility: a sistematic review.

ENGLISH

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HEPATITIS A IN SERBIAN AREAS OF KOSOVO AND METOHIA

Stevanović Jasmína¹, Milić Marija¹, Antonijević Aleksandar²

¹ Medical Faculty University of Pristina, Kosovska Mitrovica

² Department of Public Health Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Hepatitis A is an acute viral disease of the liver caused by the hepatitis A virus (HAV) .In many areas of the world represents a significant epidemiological problem, and the infection is usually transmitted by contact, rarely contaminated water and food. The main objective of the study was to identify the most important epidemiological characteristics of hepatitis A in Serbian areas of Kosovo and Metohija. We used the data of reporting of infectious diseases, reports on infectious diseases (seven-day, month, year) of the Department of Public Health Pristina in Kosovska Mitrovica. In our research we used epidemiological Studies of cross-section (cross-sectional). Between 2003-2015. in Kosovo and Metohija (Serbian middle) registered 223 cases of hepatitis A. The average incidence in the reporting period was 11.03 / 10,000. Analysis of age distribution revealed that the most common incidence in people aged 15-19 years, and the rarest people aged 50-59 years. Hepatitis A occurs throughout the year, showing seasonal variations. Trend of incidence shows a negative trend with a reduction in the number of cases in the territory of Kosovo and Metohija. Based on the results of our study we can conclude that hepatitis A is an important public health and socioeconomic problem. In order to prevent hepatitis A, it is important to continue to improve hygiene and sanitary conditions of life as the best general preventive measures.

Key words: hepatitis A, epidemiological characteristics, Kosovo and Metohija

ZNAČAJ EHOKARDIOGRAFSKOG MERENJE INDEXA KOLABIRANJA VCI U EVALUACIJI USPEŠNOSTI DIJALIZE I ODREĐIVANJU STANJA HIDRACIJE

AUTORI

Šulović Ljiljana¹, Šulović Nenad²

¹ Klinika za Pedijatriju KBC Priština, Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa sedišem u Kosovskoj Mitrovici

² Klinika za Ginekologiju i Akušerstvo KBC Priština, Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa sedišem u Kosovskoj Mitrovici

KORESPONDENT

LJILJANA ŠULOVIĆ

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica

✉ sulovic@ptt.rs

SAŽETAK

Često je jedini dostupan način provere adekvatnosti HD dostizanje tzv. suve težine (dry weight) po završetku dijaliznog tretmana ili monitoring arterijskom pritiska. Cilj rada je da se prikaže da li ehokardiografsko merenje indexa kolabiranja VCI u inspirijumu može dodatno pomoći u proceni stanja hidracije pacijenata na HD. Metod: u studiju je uključeno 20-toro dece na HD (pre i posle HD) i 20 zdrave dece, kontrolne grupe. M mod ehokardiografijom merili smo prečnik vene cave inferior (VCI) tokom ekspirijuma i inspirijuma i računali indeks kolabiranja VCI u inspirijumu. Takođe, praćena je korelacija ovih parametara sa telesnom masom, dimenzijama leve pretkomore i leve komore u dijas-toli. Rezultati: deca su pre HD imala statički značajno veći prečnik VCI u ekspirijumu i inspirijumu i prečnik leve pretkomore u odnosu na kontrolnu grupu, ($p < 0.05$). Index kolabiranja je pre HD bio značano niži u odnosu na kontrolnu grupu, ($p < 0.05$). Nakon HD prečnik leve pretkomore je i dalje bio značajno veći u odnosu na kontrolnu grupu, ($p < 0.05$), dok se drugi parametri nisu statistički značano razlikovali. Index kolabiranja VCI se statistički značajno razlikovao pre i posle HD, ($p < 0.05$). Ispitujući korelaciju između prečnika VCI i dimenzija leve komore u dijas-toli (LVD) nađena je statistički značajna pozitivna korelacija između ova dva parametra u sve tri grupe merenja ($p < 0.01$). Statistički značajna pozitivna linearne korelacija nađen je između prečnika VCI i prečnika leve pretkomore u sve tri grupe merenja ($p < 0.01$). Statistički značajna pozitivna linearne korelacija nađen je između prečnika VCI i telesne mase kod dece posle HD i kontrolne grupe, ($p < 0.01$). Index kolabiranja i vrednosti dijametra VCI u kombinaciji sa drugim parametrima mogu dodatno poboljšati praćenje stanja hidracije i uticati na poboljšanje kvaliteta života pacijenata na hemodijalizi.

Ključne reči: hemodijaliza, index kolabiranja vene cave inferior u inspirijumu, ehokardiografija, deca

UVOD

Kvalitet izvedenih dijaliza bitno utiče na morbiditet, mortalitet i kvalitet života pacijenata na hroničnoj HD. Nastoji se da dijaliza bude što efikasnija, a određivanje adekvatnosti dijalize u optimizaciji dijaliznog tretmana nametnulo se kao neophodno u svakodnevnom radu [1]. Moduli za neprekidno praćenje klirensa (On-line Clearance Monitoring - OCM) omogućavaju precizno i kontinuirano merenje ostvarene doze dijalize. Kao jedinica kojom se izražava doza dijalize koristi se indeks Kt/V (K = klirens ureje; t = vreme trajanja dijalize; V = ukupna masa telesne vode) izmeren u realnom vremenu [2]. Široka definicija adekvatne dijalize uključuje sve oblike brige za bolesnike koji su u terminalnom stadijumu bolesti bubrega i koji se leče hemodijalizama, a koje se veoma teško mogu precizno definisati. Uopšte, adekvatnost dijalize obuhvata stvarne mogućnosti lečenja u datom vremenu i specifičnom mestu koje zavise od materijalnih mogućnosti, raspoložive opreme i medicinskog znanja [3]. Ciljna telesna težina pacijenata se često na-

ziva „suva“ telesna težina. To je ona težina koju bi pacijent imao da mu je funkcija bubrega normalna. Procena „suve“ telesne težine je komplikovana i uglavnom zavisi od iskustva i kliničkog znanja lekara na dijalizi. Zato je određivanje te optimalne, ciljane, euvolemijske, idealne ili tzv. „suve“ telesne težine u bolesnika koji su zbog potpune bubrežne slabosti na dijaliznom lečenju - oduvek bilo vrlo komplikovano[4].

I pored brojnih metoda i tehničkih pomagala, određivanje „suve“ telesne težine je i danas u značajnoj meri podložno subjektivnosti ispitivača. U zdravih osoba, bubrežna funkcija ima centralnu ulogu u održavanju optimalne hidriranosti organizma, ali uz pomoć brojnih neurohumoralnih povratnih sprega sa drugim tkivima i organima.

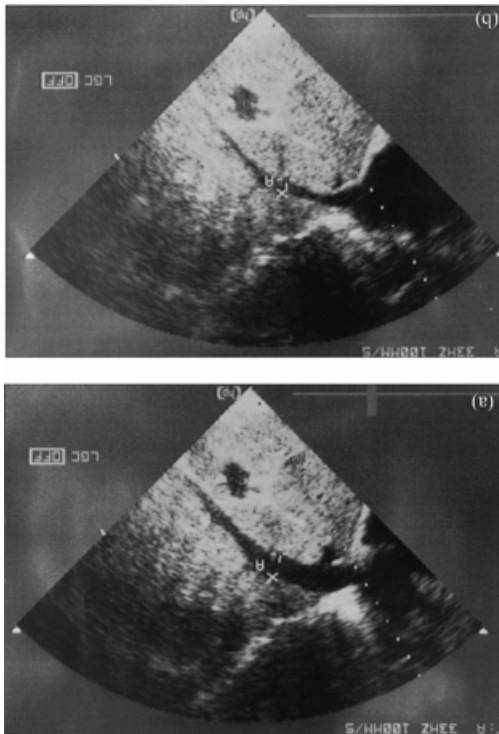
Tesna veza između hronične bolesti bubrega i kardiovaskularnih promena upućuje na neophodnost multidisciplinarnog pristupa (pedijatar, nefrolog i kardiolog) u postizanju optimalne kontrole pacijenata u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji koji su na terapiji hroničnom hemodijalizom[5].

CILJ RADA

U skladu sa tim, nametnuo se kao cilj da se proceni koliko ehokardiografsko merenje prečnika VCI pre i posle HD može dodatno pomoći u evaluaciji upešnosti dijalize i određivanju stanja hidracije.

MATERIJAL I METODE

U studiji koju smo sproveli na UDK u Beogradu u centru za HD u 20 toro dijalizirane dece merili smo M mod ehokardiografijom prečnik vene cave inferior (VCI) tokom ekspirijuma i inspirijuma i određivali indeks kolabiranja 1h pre i 1h posle HD i upoređivan je sa kontrolnom grupom. Prečnik VCI meren je dvodimenzionalnom ehokardiografijom u M modu 1,5 cm ispod dijafragme u jetrinom segmentu u poziciji supinacije tokom normalnog inspirijuma i ekspirijuma (slika br.1). Radi eliminisanja mnogobrojnih individualnih varijacija dijametra VCI određivan je Index VCI/m² dobijen iz odnosa prečnika VCI i telesne površine (VCI/TP) .



Slika 1. Nephrol Dial Transplant 2006,16:1203-1206

Index kolabiranja vene cave inferior VCI u inspirijumu izračunavan je sledećom formulom :

VCI exp-VCI insp/VCI exp. X 100 [6].

M mod u 2D ehokardiografijom takođe smo merili prečnik leve pretkomore i leve komore u diastoli i ispitivali njihov odnos. Ispitivali smo i međusobnu zavisnost telesne mase i prečnika VCI u sve tri grupe merenja.

Standardne ehokardiografske tehnike kod sve dece su urađeni na aparatu Aspen (Acuson) multifrekventim sondama od 2,5 do 4 i od 5 do 7 MHz. Sva merenja su urađena po preporukama American Society of Echocardiography (ASE) [7].

STATISTIČKA ANALIZA

Za analizu primarnih podataka koriscene su deskriptivne statističke metode i metode za testiranje statističkih hipoteza. Od deskriptivnih statističkih metoda koristili smo mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija i opseg), i relativne brojeve (pokazatelji strukture). Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćeni su T-test i Spirmanova i Pearsonova korelacija ranga. Za statističku obradu koriscen je softverski paket SPSS 21. Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti od 0.05.

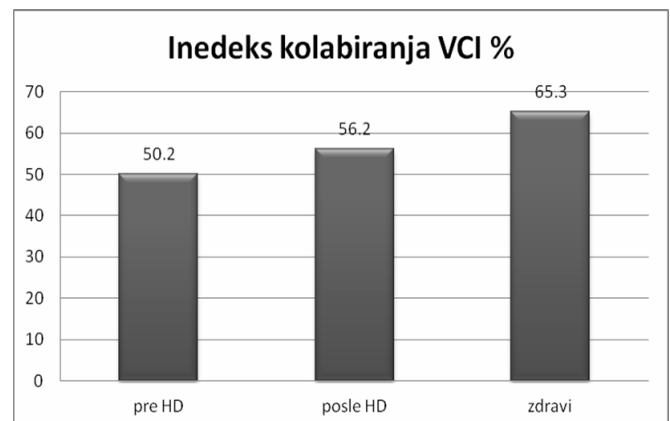
REZULTATI

Hemodijaliziranu grupu činilo je deset dečaka i deset devojčica, dok je u kontrolnoj grupi bilo trinaest dečaka i sedam devojčica (p=ns).

U tabeli 1. prikazane su srednje vrednosti telesne mase, prečnika VCI u ekspirijumu i inspirijumu i index kolabiranja VCI, merene 1h pre HD i kontrolne grupe.

Dobijene p vrednosti pokazuju da ne postoji statistički značajna razlika u telesnoj masi pre HD i kontrolne grupe, p>0.05. Deca pre tretmana HD su imala statistički značajno više vrednosti prečnika VCI u ekspirijumu i inspirijumu i prečnik LA u odnosu na kontrolnu grupu, p<0.05, dok je index kolabiranja bio statistički značajno manji pre HD u odnosu na kontrolnu grupu, p<0.05. Prečnik LVD pre HD i kontrolne grupe nije se statistički značajno razlikovao, p>0.05 .

Grafikon 1. Grafički prikaz srednjih vrednosti indeksa kolabiranja VCI %



Pre HD i zdravi p=0,038*, Pre HD i Posle HD p=0,046*,
Posle HD i zdravi p=ns
HD -hemodijaliza

U tabeli 2. prikazane su srednje vrednosti telesne mase, prečnika VCI u ekspirijumu i inspirijumu i index kolabiranja VCI merene 1h posle HD i kontrolne grupe. Deca su posle tretmana HD imala statistički značajno veći prečnik LA nakon HD u odnosu na kontrolnu grupu, p<0.05. Vrednosti prečnika VCI u ekspirijumu i inspirijumu index kolabiranja i prečnik LVD nije bio statistički značajno različit u odnosu na kontrolnu grupu, p>0.05.

Tabela 1. Srednjih vrednosti TM, VCI u expirijumu i inspirijumu i index kolabiranja VCI kod pacijenata Pre HD i kontrolne grupe

	Pre HD		Kontrolna grupa		P
	Aritmetička sredina	SD	Aritmetička sredina	SD	
TM (kg)	35.50	13.61	36.78	14.76	0.778
VCI exp. (mm)	11.78	3.69	9.59	2.79	0.041*
VCI insp. (mm)	5.81	3.23	3.65	2.09	0.017*
VCI index %	51.20	19.82	63.10	14.82	0.038*
LA mm	25.95	4.48	21.75	4.18	0.004*
LVD mm	40.45	4.49	36.95	6.64	0.058

TM-telesna masa
 VClexp-vena cava inferior u expirijumu
 VCI insp.-vena cava inferior u inspirijumu
 VCI index
 LA-leva pretkomora
 LVD leva komora u dijastoli
 HD-hemodijaliza

Tabela 2. Srednjih vrednosti TM, VCI u expirijumu i inspirijumu i index kolabiranja VCI kod pacijenata Posle HD i kontrolne grupe

	Posle HD		Zdravi		P
	Aritmetička sredina	SD	Aritmetička sredina	SD	
TM (kg)	34.06	13.47	36.78	14.76	0.547
VCI exp. (mm)	9.83	2.86	9.59	2.79	0.790
VCI insp. (mm)	4.41	2.43	3.65	2.09	0.296
VCI index %	54.45	20.12	63.10	14.82	0.130
LA mm	25.40	3.62	21.75	4.18	0.005*
LVD mm	39.15	4.43	36.95	6.64	0.225

TM-telesna masa
 VClexp-vena cava inferior u expirijumu
 VCI insp.-vena cava inferior u inspirijumu
 VCI index
 LA-leva pretkomora
 LVD leva komora u dijastoli
 HD-hemodijaliza

Tabela 3. Srednjih vrednosti TM, VCI u expirijumu i inspirijumu i index kolabiranja VCI kod pacijenata pre HD i posle HD

	Pre HD		Posle HD		Razlika pre-posle		P
	Aritmetička sredina	SD	Aritmetička sredina	SD	Aritmetička sredina	SD	
TM (kg)	35.50	13.61	34.06	13.47	-1.44	0.93	0.000*
VCI exp. (mm)	11.78	3.69	9.83	2.86	-1.95	4.84	0.048*
VCI insp. (mm)	5.81	3.23	4.41	2.43	-1.40	3.74	0.112
VCI index %	50.20	19.82	65.3	20.12	-15.1	28.54	0.046*
LA mm	25.95	4.48	25.40	3.62	-0.55	4.15	0.560
LVD mm	40.45	4.49	39.15	4.43	-1.30	6.61	0.390

TM-telesna masa
 VClexp-vena cava inferior u expirijumu
 VCI insp.-vena cava inferior u inspirijumu
 VCI index
 LA-leva pretkomora
 LVD leva komora u dijastoli
 HD-hemodijaliza

U tabeli 3. Prikazane su srednje vrednosti i razlika u prečnika VCImm/m² u expirijumu i inspirijumu LA i LVD i index kolabiranja pre i posle HD tretmana.

Deca posle hemodijaliznog tretmana u proseku su imala oko 1500 gr. manju telesnu masu nego pre dijalize, p<0.05. Vrednosti prečnika VCI u inspirijumu i prečnik LVD i LA bili su manji posle HD nego pre HD, ali ta razlika nije bila statistički značajna, p>0.05. Prečnik VCI u ek-

spirijumu i Index kolabiranja bio je satistički značajno veći nakon HD tretmana .

Index kolabiranja je očekivano značajno veći posle hemodijalize. U grupi dece posle HD i zdrave dece nije nađena statistički značajna razlika, što je potvrda uspešnosti dijaliznog tretmana(grafikon 1).

Ispitujući korelaciju između prečnika VCI i dimenzija leve pretkomore, leve komore u dijastoli (LVD) I telesne

Tabela 4. Vrednosti koeficijenta korelacije (r) i statistička značajnost korelacije VCI sa TM, LVD i LA pre, posle HD i zdravih

	Pre HD		Posle HD		Zdravi	
	r	p	R	p	r	p
VCI ⇒ TM	0.04	0.86	0.515	0.019*	0.66	0.02*
VCI ⇒ LVD	0.442	0.005*	0.518	0.01*	0.62	0.04*
VCI ⇒ LA	0.538	0.014*	0.454	0.04*	0.66	0.02*

VCI-vena cava inferior
 TM-telesna masa
 LVD-leva komora u dijasoli
 LA-leva pretkomora

mase (TM) nađena je statistički značajna pozitivna korelacija između ovih parametara, $p < 0.05$.

Vrednost koeficijenta korelacije (r) prikazana u Tabeli 4. opisuju odnos srednje vrednosti prečnika VCI mm/m² u inspirijumu sa TM /kg, prečnikom leve pretkomore i dimenzijama leve komore u dijasoli (LVD) u sve tri grupe merenja

DISKUSIJA

Cilj svakog dijaliznog tretmana je da se eliminisanjem viška tečnosti postigne optimalna „suva težina“ (dry weight). Prevelika eliminacija viška tečnosti (ispod „suve težine“) dovodi do hipovolemije i niza pratećih manifestacija. Najčešće su: vrtoglavica, glavobolja, bolovi i grčevi u mišićima, a u ekstremnim slučajevima dolazi do smanjenja perfuzije vitalnih organa. Dece su naročito osetljiva na promenu volumena telesne tečnosti i loše tolerišu neprijatne simptome hipovolemije [8,9].

Sa druge strane, nedovoljna eliminacija tečnosti (težina iznad „suve težine“) dovodi do stanja hronične hiperhidracije i komplikacija kao što su: hipertenzija, kongestivna srčana insuficijencija i edem pluća. Hronično zadržavanje soli i vode kod dece sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom vodi hipertrofiji i dilataciji leve komore. Prisustvo arterijsko-venske fistule (AVF) u dijaliziranih pacijenata povećava venski dotok u srce i povećava pritisak punjenja. AVF dodatno povećava preload jer ima efekat levo-desnog šanta, tako da je hronična hipovolemija skoro uvek prisutna kod pacijanta na hemodijalizi čak i kada je „suva težina“ dostignuta na kraju dijaliznog tretmana [9,10]. Ima dosta objavljenih publikacija da se ultrazvučnim merenjem dijametra vene kave inferior (IVCD) može utvrditi hiper- ili hipo-volemija u dijaliznog pacijenta [3,4,8,10]. Ipak, preporučene vrednosti IVC koje bi korelirale sa optimalnom telesnom težinom nisu opšteprihvaćene zbog velikih interindividualnih varijacija, kao i zbog značajne subjektivnosti pri merenju IVC. Kod dece je taj problem, zbog velikih individualnih razlika, još izrazitiji, pa je prečnik VCI indexiran prema telesnoj površini svakog ispitanika. Međutim, odnos između VCI i telesne površine (TP) nije dovoljno precizan za definisanje normalnih vrednosti prečnika VCI, jer i drugi faktori kao što su: srčana frekvencija, arterijski pritisak i terapija antihipertenzivnim lekovima, imaju uticaj na veličinu VCI. Sonmez i saradnici [11] preporučuju da se vrednosti normalne hidracije definišu kao vrednosti prečnika VCI >11,6 mm/m² u ekspirijumu ili >9,8 mm/m² u inspirijumu.

Zbirno, upoređujući naše rezultate sa kriterijumima koji su dali Sonmez i saradnici deca pre HD imala su očekivanu hiperhidraciju i prečnik VCI u ekspirijumu bio je iznad granica definisanih prema Sonmezu i saradnicima. Vrednosti VCI u inspirijumu nisu bili iznad granica koje su postavili Sonmez i saradnici, što nam otežava jasan uvid u stanje hidracije. Nakon HD vrednosti prečnika VCI u ekspirijumu i inspirijumu bili su znatno ispod kriterijuma koji su dali već pomenuti autori, što je potvrda uspešnosti HD. Pionirska studija Cheriek i saradnika [12] u 18 bolesnika na hemodijalizi je prikazala značaj merenja prečnika VCI i indexa kolabiranja u inspirijumu za procenu stanja hidracije. Ovi autori su prikazali dobar odnos između prečnika VCI i desne pretkomore i između indeksa kolabiranja VCI i pritiska u desnoj pretkomori koji je izmeren invazivnim metodama. Agarwal i saradnici [10] su otkrili da je prečnik VCI u dobroj korelaciji sa suvom težinom tj da prečnik VCI zavisi od intravaskularnog volumena. Iako su Cheriek i saradnici [10] predložili da prečnik VCI i index kolabiranja VCI mogu poslužiti za procenu stanja hidracije problem korišćenja ovih indexa pokazuje izučavanje Brennen i saradnika [13]. Oni prikazuju da u zavisnosti od kriterijuma koji se koriste, hipovolemija pre HD pronađena je u neverovatnih 39 do 47% pacijenata. U dodatnih 21 do 25% nađena je euolemija pre dijalize, uprkos tome što je težina bila mnogo iznad "dry weight". Pronađeni indeks kolabiranja je bio ograničene vrednosti, jer prečnik VCI nije značajno varirao sa promenama suve težine [14,15]. Takođe, možemo reći da je u našim rezultatima ehokardiografsko praćenje imalo je ograničenu vrednost jer korelacija između prečnika VCI i TM u grupi dece pre HD nije bila statistički značajna. Merenje prečnika leve pretkomore je deo rutinske ehokardiografske evaluacije, ova merenja mogu se lako koristiti kod pacijenata koji nemaju druge razloge proširenja pretkomore i pokazuju značajnu korelaciju sa prečnikom VCI [16].

ZAKLJUČAK

Dijametar VCI se ne može koristiti kao odvojeni parametar, već u kombinaciji sa drugim parametrima može poboljšati praćenje stanja hidracije i uticati na poboljšanje kvaliteta života pacijenata na hemodijalizi.

LITERATURA

1. Stašević Z, Šubarić-Gorgieva G, Krčmarević J, Stolić R, Trajković G. Procena adekvatnosti hemodijalize pri upotrebi različitih dijaliznih membrana Srpski arhiv za celokupno lekarstvo 2007;135:(1-2) 48-53
2. Vlatkovića V, Stojimirovića B. Određivanje ostvarene doze hemodijalize standardnim metodama I modulom za neprekidno praćenje klirensa. Vojnosanit Pregl 2006; 63 (8): 743-747
3. Agarwal R, Bouldin JM, Light RP, Garg A. Inferior Vena Cava Diameter and Left Atrial Diameter Measure Volume but Not Dry Weight. Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2011;6(5):1066-1072. doi:10.2215/CJN.09321010.
4. Krause I, Birk E, Davidovits M, Cleper R, Blieden L, Pinhas L, Gamzo Z, Eisenstein B.: Inferior vena cava diameter: A useful method for estimation of fluid status in children on haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 16: 1203-1206, 2001
5. Ferrada P, Anand RJ, Whelan J, Aboutanos MA, Duane T, Malhotra A, et al. Qualitative assessment of the inferior vena cava: useful tool for the evaluation of fluid status in critically ill patients. Am Surg. 2012;78:468-470
6. Jaeger JQ, Mehta RL.: Assessment of dry weight in hemodialysis: An overview. J Am Soc Nephrol 1999;10: 392-403,
7. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A: Recommendations regarding quantitation in M mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. Circulation 1978; (58): 1072-1083,
8. Katzarski KS, Nisell J, Randmaa I, Danielsson A, Freyschuss U, Bergstrom J.: A critical evaluation of ultrasound measurement of inferior vena cava diameter in assessing dry weight in normotensive and hypertensive hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1997;30: 459-465,
9. Curatola G, Bolignano D, Rastelli S, Caridi G, Tripepi R, Tripepi G, et al. Ultrafiltration intensification in hemodialysis patients improves hypertension but increases AV fistula complications and cardiovascular events. J Nephrol.2011;24:465-473.
10. London GM. Ultrafiltration intensification for achievement of dry weight and hypertension control is not always the therapeutic gold standard. J Nephrol.2011;24:395-397
11. Sonmez F., Mir., Ozyurek AR. Et al.: The adjustment of post dialysis dry weight based on non-invasive measurements in children. Nephrol. Dial. Transplant 1996; 11:1564-1657
12. Cheriex EC, Leunissen KM, Janssen JH, Mooy JM, Van Hooff JP.: Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of 'dry weight' in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant1989;4: 563-568
13. Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP.: Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): A randomized, controlled trial. Hypertension 2009;53: 500-507
14. Muniz Pazeli J, Fagundes Vidigal D, Cestari Grossi T, et al. Can Nephrologists Use Ultrasound to Evaluate the Inferior Vena Cava? A Cross-Sectional Study of the Agreement between a Nephrologist and a Cardiologist. Nephron Extra. 2014;4(1):82-88. doi:10.1159/000362170.
15. Brennan JM, Ronan A, Goonewardena S, Blair JEA, HammesM, Shah D, Vasaiwala S, Kirkpatrick JN, Spencer KT: Handcarried ultrasound measurement of the inferior vena cava for assessment of intravascular volume status in the outpatient hemodialysis clinic. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1: 749-753
16. Bendjelid KK, Romand J-AJ, Walder BB, Suter PMP, Fournier GG. Correlation between measured inferior vena cava diameter and right atrial pressure depends on the echocardiographic method used in patients who are mechanically ventilated. J Am Soc Echocardiogr. 2002;15:944-949

ENGLISH

THE ROLE OF ECHOCARDIOGRAPHY MEASUREMENT INDEX COLLAPSING VCI IN THE EVALUATION OF DIALYSIS AND DETERMINING THE STATE OF HYDRATION

Šulović Ljiljana¹, Šulović Nenad²

¹ Department of Cardiology, Children's Hospital Medical faculty University of Pristina in Kosovska Mitrovica

² Clinical of Gynecology and Obstetrics KBC Prishtina, Faculty of Medicine of the University of Pristina, in Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Often the only available way of checking the adequacy of HD reaching dry weight after completion of dialysis treatment or monitoring arterial blood pressure. The goal of this paper is to show whether echocardiographic index measuring inspiratory collapse VCI can further assist in assessing the state of hydration of patients on HD. Method: In a study that we conducted on the UDK in Belgrade Centre for HD at 20 toro children on HD (before and after HD) and 20 healthy children, the control group. The M mode echocardiography we measured the diameter of the inferior vena cava (VCI) and calculated the index VCI inspiratory collapse. Also, accompanied by the correlation of these parameters with the dimensions of the left atrium, left ventricular in diastolic and body weight. Re-

sults: Children before HD had significantly higher static diameter VCI and LA diameter compared to the control group ($p < 0.05$). Index collapsibility before HD was substantially lower than in the control group ($p < 0.05$). After HD LA diameter was still significantly higher than in the control group ($p < 0.05$), while the other parameters were not statistically substantially different. Index collapsibility VCI differed significantly before and after HD ($p < 0.05$), examining the correlation between VCI and diameter dimensions of the left ventricle during diastole (LVD) found a statistically significant positive correlation between these two parameters in all three groups of measurements ($p < 0.01$). A statistically significant positive linear correlation was found between the VCI diameter and diameter of the left atrium (LA) in all three of measurements ($p < 0.01$). A statistically significant positive linear correlation was found between the diameter of VCI and body weight in children after HD and control groups ($p < 0.01$).

CONCLUSION: Index collapsibility and VCI in combination with other parameters can further improve the monitoring of the state of hydration and improve the quality of life of patients on hemodialysis.

Keywords: hemodialysis, index collapsibility inferior vena cava inspiratory, echocardiography, children

NODULARNI OBLIK BAZOCELULARNOG KARCINOMA KOŽE

AUTORI

Vukanović Tatjana¹, Gačević Ivona², Aritonović Pribaković Jelena¹,
Ivanović Jovanka³, Stanojević Milenko⁴

¹ Katedra za infektivne bolesti i dermatovenerologiju, Medicinski fakultet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

² Specijalna bolnica za plastičnu, estetsku i rekonstruktivnu hirurgiju Adonis, Srbija

³ Odeljenje za kožne bolesti, Zdravstveni Centar Kosovska Mitrovica, Srbija

⁴ Katedra za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet u Nišu, Srbija

KORESPONDENT

TATJANA VUKANOVIĆ

Medicinski fakultet Univerziteta u
Prištini, Kosovska Mitrovica

✉ tradevic@hotmail.com

SAŽETAK

Bazocelularni karcinom je spororastući maligni tumor kože, koji se najčešće javlja kod starijih osoba na fotoekspoziranim regijama koje su izložene hroničnom dejstvu UV zračenja. Analizirane su demografske, kliničke i histološke karakteristike nodularnog oblika bazocelularnog karcinoma kože i utvrđivanje eventualne korelacije sa lokalizacijom, dužinom trajanja i veličinom tumora. Analizirani su podaci pacijenata koji su lečeni u Zdravstvenom centru Kosovska Mitrovica i Kliničkom Centru u Nišu u periodu od 2006-2008 godine sa osvrtom na demografske karakteristike, lokalizaciju, dužinu trajanja oboljenja, veličinu i histološke karakteristike tumora. Tridesetšest pacijenata sa nodularnim bazocelularnim karcinomom, 14 ženskog (38,88%) i 22 muškog pola (61,11%), prosečne starosti 72.5±7.26 godina. Dve trećine pacijenata je starije od 60 godina, a samo 3 (8.33%) pacijenta muškog pola je mlađe od 60 godina. 72,11% ispitanika su iz ruralne, a 27.77% iz gradske sredine. Nodularni oblik se kod muškog pola javlja češće na koži frontalne regije i zigomatične, a kod žena na zigomatičnoj i regiji nosa. Konstatovano je da je veličina tumora u uskoj korelaciji sa dužinom trajanja oboljenja. Nodularni oblik bazocelularni karcinom je češći kod starijih osoba i osoba muškog pola. Najčešće na frontalnoj i zigomatočnoj regiji uz nešto drugačiju distribuciju kod žena.

ključne reči: nodularni oblik, bazocelularni karcinom, kliničke karakteristike

UVOD

Bazocelularni karcinom (sin. BK, bazocelularni epitelom, bazalioma) je lokalno destruktivan tip tumora koji je prvi put opisan 1824. godine i predstavlja najčešći karcinom kod osoba bele rase koji obuhvata oko 75% svih karcinoma kože [1,2].

Javlja se kod starijih osoba, a zabeležen je porast oboljevanja kod osoba mlađih od 50 godina, kao i disproportionalan porast BK kod žena mlađih od 40 godina [2]. Prosečna starost u vreme postavljanja dijagnoze je 68 godina. Uglavnom su to osobe koje su izložene dejstvu UV zraka, svetle boje kože, očiju i kose, a veoma retko se javlja kod osoba tamne boje kože, ukazujući da fototip kože ima velikog udela u proceni rizika za nastanak BK

Incidenca BK je u porastu i povećava se širom sveta za ≈10% godišnje [3].

Najčešće se manifestuje na glavi i vratu (80%) mestima koja su izložena dejstvu UV zraka, zatim trupu (15%), a retko na ekstremitetima, dlanovima, tabanima i perinealnoj regiji.

Bazocelularni karcinom pripada grupi nemelanomskih karcinoma kože koji veoma retko metastazira (< 0,1%), niskog mortaliteta i rizik mortaliteta je u korelaciji sa starošću, kavkavskom rasom i muškim polom. Iako retko metastazira, opisane su metastaze u limfnim čvorovima, plućima, kostima i jetri koje vode poreklo od

agresivnih tipova tumora kao što su morfeiformni, metatipični i bazoskvamozni [4,5].

U patogenezu bazocelularnog karcinoma uključeni su mnogi faktori i primer je oboljenja koje nastaje uzajamnim delovanjem faktora okoline i genetike. UV zračenje ima dve ključne uloge u razvoju BK produkovanjem DNK oštećenja i imunosupresijom [6]. UVB zračenje direktno dovodi do oštećenja praveći karakteristične C→T mutacije na dipirimidinskim mestima i CC→TT [7]. Takođe UV zračenje indukuje imunosupresiju menjajući antigen prezentujuću sposobnost, kao i produkcijom imunosupresivnih citokina pre svega interleukin -10 (IL-10) i faktor nekroze tumora alfa (TNF-α) [8]. Od ostalih faktora sredine za nastanak BK ubrajaju se izlaganje jonizujućem zračenju koje tri puta povećava rizik od nastanka nemelanomskih karcinoma kože i rizik je proporcionalan primljenoj dozi zračenja [9]. Osobe koje svakodnevno obavljaju posao u spoljašnjoj sredini (mornari, poljoprivrednici, građevinski radnici) i izloženi su dejstvu UV zračenja, kao i piloti aviona zbog dejstva jonizujućeg zračenja na velikim visinama imaju povećani rizik za nastanak BK i PK. Hemijski kancerogeni, kao što su arsen, psoralen, katran i drugi utiču na nastanak uglavnom planocelularnog karcinoma kože, ali i BK i taj period od izlaganja do pojave tumora može biti od 20 do 40 godina [10,11]. Nekoliko autora pokazalo je udruženost onkogenih tumora humanog papiloma virusa (HPV) i nastanka BK navodeći da je HPV DNK detektovana u lezijama

pacijenata sa BK i sugerišući da ovaj tip infekcije može imati ulogu u razvoju BK [12,13].

PTCH je tumor supresorski gen čije su mutacije uzrokovane UV zračenjem i nadjene su kod pacijenata sa sporadičnim BK u 30-41% slučajeva [14]. Mutacija PTCH gena vodi inaktivaciji supresorske funkcije i nekontrolisane ćelijske proliferacije, što za rezultat ima formiranje tumora. Oštećenje ovog gena prouzrokuje promene u Hedgehog signalnom putu ali i nizvodno od njega. PTCH mutacije pronađene su kod svih tipova BK, a nivo ekspresije ne korelira s različitim tipovima tumora [15]. Pored mutacija u ovom genu, nadjene su mutacije i u Smo genu (6-20%), kao i PTCH2. Ovo ukazuje na činjenicu da mutacije u jednoj ili više komponenti Shh signalnog puta neminovno vode nekontrolisanoj proliferaciji, koja se na kraju završava nastankom tumora.

Do sada je u literaturi opisano 26 podtipova BK, mada nijedna klasifikacija nije univerzalno prihvaćena [16]. Najčešći tipovi su nodularni, superficijalni, morfeiformni, cistični bazoskvamozni i fibroepitelioma Pinkus. Nodularni i superficijalni se smatraju neagresivnim tipovima tumora, dok visoku stopu lokalnog recidiva tumora ima agresivna varijanta morfeiformnog tipa BK [17].

Većina BK ima slične histopatološke karakteristike sa velikim ćelijama tumora, uniformnog jedra i oskudne citoplazme uz prisustvo apoptičnih ćelija. Karakterističan nalaz koji se viđa kod BK je retrakcija strome oko ostrvaca tumora, praveći mikroskopski vidljive pukotine. Ovaj nalaz ne mora uvek biti prisutan, ali je koristan kod postavljanja dijagnoze tumora koji mogu imitirati BK. Nodularni BK odlikuju velika, okugla ili ovalna ostrvca bazalnih keratinocita protežu se iz epiderma u derm. Ulceracija na površini tumora i inflamatorni odgovor mogu biti prisutni. Periferni palisadni raspored je obično nagašen, a peritumorske pukotine su izražene kod nodularnog BK. Kada su tumorska ostrvca većih dimenzija, može se razviti nekroza u centralnom delu sa formiranjem cisti [18].

CILJ RADA

U cilju realizacije rada analizirane su kliničke i histološke karakteristike nodularnog oblika bazocelularnog carcinoma kože, demografske karakteristike pacijenata, utvrđivanje eventualne korelacije sa lokalizacijom, dužinom trajanja, veličinom, egzulcerisanošću tumora.

MATERIJAL I METODE

U istraživanje je uključeno 36 bolesnika, koji su lečeni u Zdravstvenom centru Kosovska Mitrovica i Kliničkom Centru u Nišu u periodu od 2006-2008 godine. Za pacijente su postojali navedeni podaci o lokalizaciji, dužini trajanja oboljenja, veličini i drugim potrebnim kliničkim karakteristikama tumora. Klinička obrada ispitanika obuhvatila je uzimanje anamneze sa opisom početne promene i trajanjem oboljenja. Kliničkim pregledom određena je lokalizacija tumora i utvrđeno je da se radi o nodularnom obliku BCC. U svakom pojedinačnom slučaju izmerena je veličina tumora sa dva najveća prečna dijametra. Materijal za istraživanje uziman je biopsijom tumora i operativnim uklanjanjem tumora u celini. U tu svrhu tkivo je fiksirano u 10% formalinu,

kalupljeno u parafinskim blokovima, sečeno na mikrotomu i bojeno metodom hemotoksilin-eozin. Podaci su obradjeni korišćenjem standardnih deskriptivnih statističkih metoda (srednja vrednost, standardna devijacija i procentualna zastupljenost). Rezultati su analizirani upotrebom različitih testova, u zavisnosti od veličine grupe, vrste obeležja i tipa distribucije. Statistička obrada je uradjena izmedju definisanih grupa. U radu je primenjivan student-ov test, Hi kvadrat test i Fisherov test za neuparene uzorke

REZULTATI

U istraživanje je uključeno 36 pacijenata oba pola. Kako se uglavnom radi o osobama starije životne dobi, koža fotoeksponiranih regija, a pre svega lica, bila je preplanula, suva i ogrubela. Kod većine pacijenata uočene su, pored bazocelularnog carcinoma i druge promene solarnog oštećenja kože, kao što su telangiektazije, atrofije, hipo i hiperpigmentacije i hiperkeratoze.

Ukupno je analizirano 36 pacijenata, 14 ženskog (38,88%) i 22 muškog pola (61,11%). Prosečna starost svih pacijenata iznosila je $X=72,50$ godina. U proseku su osobe ženskog pola nešto starije ($X=74,28$), od osoba muškog pola ($X=71,36$), ali ova razlika ne pokazuje statističku značajnost ($p>0,05$) (tabela 1.)

Na osnovu podataka iz tabele 1. evidentno je da osobe ženskog pola čine homogeniju grupu, odnosno da je disperziono rasipanje muškog pola veće. Analiza bolesnika po starosnim grupama ne pokazuje statističku značajnost ($p>0,05$) i prikazana je u tabeli 2.

Uradjena analiza Fisherovim testom egzaktne verovatnoće nije pokazala postojanje značajnih odstupanja u polnoj distribuciji izmedju ispitivanih starosnih grupa (tabela 2.)

Analizom mesta stanovanja vidimo da znatno veći broj pacijenata živi na selu (72.2%), a u gradu 10 (27.8%), te ta razlika pokazuje statističku značajnost ($p<0,01$).

Razlika u mestu stanovanja prisutna je i u odnosu na pol. Preko 85% žena živi na selu, u odnosu na 63% muškaraca. Vidi da znatno veći procenat žena živi na selu u odnosu na muškarce, te ta razlika analizirana Fisherovim testom egzaktne verovatnoće pokazuje statističku značajnost ($p<0,01$). Detalji se vide u tabeli 3.

Analizom dužine trajanja oboljenja podeljeno u tri intervala, do 12 meseci, od 13 do 24 meseca i preko 24 meseca (tabela 4), vidimo da je prosečna evolucija i trajanje bolesti kod muškaraca znatno duže, ti podaci pokazuju statističku značajnost ($p<0,001$).

Analizom lokalizacije tumora u odnosu na pol konstatujemo da su promene na licu registrovane u 81.8% muškaraca i 100% žena, ali zbog relativno malog broja ispitanika ova razlika se nije pokazala značajnom u analizi uradjenoj Fisherovim testom egzaktne verovatnoće. (grafikon 1.)

Na licu zigomatična regija je mesto najčešće pojave nodularnog oblika BCC (11 slučajeva), zatim frontalna regija (10), pa nos (9) i u 3 slučaja ostale regije lica (tabela 5)

Razlike u lokalizaciji tumora na licu postoje u odnosu na pol i ta razlika je statistički značajna ($P<0,05$). Kod muškaraca je frontalna regija najčešće mesto nastajanja ovog oblika tumora, dok je kod žena u toj regiji prisutan u malom procentu, a znatno češće u zigomatičnoj regiji i nosu (tabela 5).

Tabela 1. Broj pacijenata i prosečna starost u odnosu na pol

	Broj	%	starost
Žene	14	38.88%	74.28±3.75
Muškarci	22	61.11%	71.36±8.7
Ukupno	36	100	72.5±7.26

Tabela 2. Distribucija bolesnika po starosnim grupama

	≤60	61-70	>70	Σ
Muškarci	3 (8.33%)	4 (11.11%)	15 (41.66%)	22 (61.11%)
Žene	0	2 (5.55%)	12 (33.33%)	14 (38.88%)
Ukupno	3 (8.33%)	6 (16.66%)	27 (75.0%)	36 (99.99%)

Tabela 3. Distribucija stanovnika po mestu stanovanja

	Selo	Grad	ukupno
Žene	12/ 85.7%*	2/14.3%	14/100%
Muškarci	14/63.6%	8/36.4%	22/100%

*p<0.1

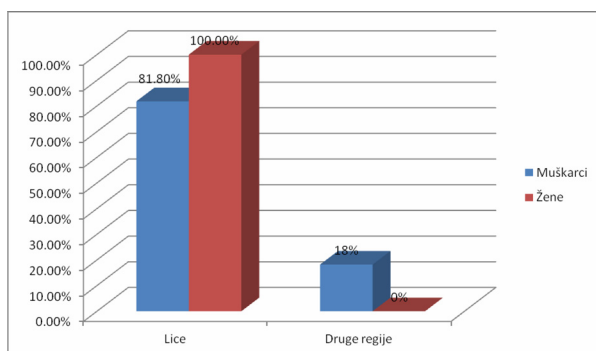
Tabela 4. Dužina trajanja bolesti u odnosu na vremenske intervale i pol

	Do 12 meseci	13- 24 meseca	Preko 24 meseca
Muškarci	8 (36.36%)	13(59.09%)	1 (4.54%)
Žene	9 (64.28%)	5 (35.71%)	0
Ukupno	17 (47.22%)	18 (50.0%)	1 (2.77%)

Tabela 5. Lokalizacija tumora po regijama

	Muškarci	Žene
Zigomatična regija	5 (26.31%)	6 (42.85%)
Frontalna regija	8 (42.10%)	2 (14.28%)
Nos	4 (21.05%)	5 (35.71%)
Ostale regije lica	2 (10.52%)	1 (7.14%)
Ukupno	19 (99.98%)	14 (99.99%)

Grafikon 1. Lokalizacija nodularnog oblika BCC u odnosu na pol

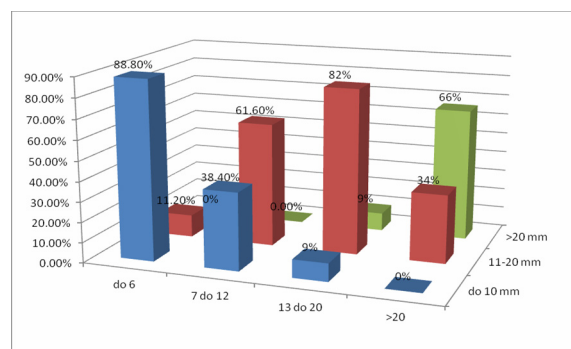


Prosečno trajanje bolesti kod ispitivanih bolesnika iznosilo je 12.5±6.3 meseci. Uradjena analiza Studentovim t testom pokazuje da je bolest kod muškaraca značajno duže trajala (13.86 meseci) u odnosu na žene uključene u ovo ispitivanje (10.43 meseci).

Prosečna veličina tumora iznosila je 16 x 13 mm. Najmanja veličina tumora iznosila je 6 x 6 mm, a najveća 58 x 39 mm. Najveći broj pacijenata imao je tumor 11-20 mm u prečniku. Ta razlika pokazuje statističku značajnost (p<0.05). Interesantno je napomenuti da su starije osobe od 70 godina u većini slučajeva imale tumore manjih dimenzija (do 10mm), za razliku od mlađih osoba od 70 godina koje su u većini slučajeva imale tumore veće od 10mm.

Upoređujući veličinu tumora i pol pacijenata vidimo da se muškarci javljaju lekaru sa nešto većim dimenzijama tumora (17 x 14 mm), nego ženske osobe (14 x 12 mm), ali ta razlika nije značajna. Analizirajući veličinu tumora i dužinu trajanja oboljenja konstatujemo da je veličina tumora u veoma uskoj korelaciji sa dužinom trajanja oboljenja, što se potvrđuje visokom statističkom značajnošću (p<0.001) (grafikon 2.)

Grafikon 2. Procentualna zastupljenost bolesnika u odnosu na dužinu trajanja bolesti i veličinu promena



Iz grafikona 2 se uočava da je trajanje bolesti značajno povezano sa veličinom tumora. U grupi sa trajanjem bolesti do 6 meseci, većina bolesnika (88.8%) je imala tumor veličine do 10 mm, a 11% između 11 i 20 mm, pri čemu nisu registrovane veće promene. U grupi sa najdužim trajanjem bolesti (preko 20 meseci), nije bilo

bolesnika sa tumorom manjim od 10mm, a predominirali su bolesnici (66%) sa tumorskim promenama većim od 20 mm.

Uradjena analiza Hi^2 testom i Fisherovim testom egzaktno verovatnoće, pokazuje značajnu razliku u distribuciji veličine tumora u odnosu na trajanje bolesti.

Patohistološkom analizom dobijenih preparata određen je i histološki tip bazocelularnog karcinoma. Histološki preparati analizirani su bojenjem klasičnom HE metodom, uz korišćenje i drugih metoda za identifikaciju posebnih struktura, u manjoj meri. Od ukupnog broja dijagnostikovanih BK više od polovine karcinoma činio je solidni histološki tip (55%), zatim cistični (36%), dok je učestalost ostalih histoloških tipova (keratotični, superficijalni i adenoidni) bila zastupljena u 9%.

DISKUSIJA

Bazocelularni karcinom više decenija predstavlja interesantno polje istraživanja sa kliničkog, patohistološkog, imunološkog i genetskog aspekta.

Ova vrsta karcinoma kože nastaje, u proseku, češće kod starijih osoba čija frekvencija pojavljivanja raste sa godinama starosti. To ne iznenađuje kada se zna da BK u preko 80% slučajeva nastaje na fotoeksponiranim regijama i da je UV zračenje važan faktor u njegovoj etiopatogenezi. Ovo zračenje, izaziva u koži fotohemijsko oštećenje DNK i promene u imunitetu [19]. Međutim, kako koža raspoloživo, zahvaljujući epidermu i pigmentu, velikim potencijalom zaštite od štetnog UV zračenja to je potrebno dugo vreme izlaganja kože suncu kako bi se stvorili uslovi za nastanak ove vrste karcinoma kože. Da pigment ima protektivnu ulogu govore radovi većeg broja autora [20,21,22], kao i činjenica da BK nastaje pretežno kod osoba svetle kože (fototip I i II po Fitzpatricku, kod kojih je koža svetla i nikad ili minimalno potamni nakon izlaganja sunčevim zracima, kose i očiju).

U našem istraživanju veći je broj osoba muškog pola sa BK u odnosu na osobe ženskog pola što je kompatibilno sa nekim podacima iz literature koji pokazuju da je odnos 1.5-2:1 u korist muškaraca [23]. Prema podacima iz Australije, veća incidenca kod žena zabeležena je u grupi pacijenata mlađih od 40 godina, dok se u starijem dobu BK češće javlja kod muškaraca [24]. Slični podaci su objavljeni u Finskoj i Arizoni [25,26]

Već smo pomenuli da se BK češće javlja na fotoeksponiranim regijama i to na glavi i vratu [25]. Kod žena, u značajnom broju BK se manifestuje na potkoljenicama, dok je kod muškaraca češći na glavi i ušima. Ove razlike tumače se različitim načinom oblačenja i frizurama kod oba pola. Međutim sve je više saopštenja o povećanoj incidenci BK na fotoprotektivnoj koži, pre svega na trupu i ekstremitetima. U Australiji, kod sedamdesetogodišnjaka, kumulativni rizik za dobijanje najmanje jednog nemelanomskog karcinoma je 70% za muškarce i 58% za žene. Pacijenti sa BK imaju povećan rizik od nastanka melanoma, čak do 3 puta, ali nemaju povećan rizik za nastanak drugih karcinoma [27].

Analizirajući distribuciju BK na licu u odnosu na pol, našli smo da je zigomatična regija, pa nos, kod osoba ženskog pola, najčešća lokalizacija, dok je kod osoba muškog pola njegova distribucija ravnomernije raspoređena. Kod njih se najčešće nalazi na frontalnoj i zigomatičnoj regiji, zatim na nosu. Ova razlika u lokalizaciji

nodularnog oblika BK u odnosu na pol pokazuje određenu statističku značajnost ($p < 0.05$) uprkos malom broju opserviranih pacijenata.

U literaturi se opisuje, a mi smo zapazili u jednom slučaju da se BK retko razvija na bradi i koži lica ispod linije koja spaja ugao usana i tragus ušne školjke, što je češće mesto pojave planocelularnog karcinoma [28]. Po anatomske konfiguraciji glave i lica, predeo brade je izložen UV zračenju pod većim uglom nego bočne strane frontalne regije i parijetalne regije kapilicijuma. Da li je tu značajna razlika u strukturi kože i obraslost brade i bočnih strana frontalne i parijetalne regije terminalnom dlakom, pokazaće neka buduća istraživanja.

Zapažena je još jedna nepodudarnost u odnosu na veličinu BK. Naime, starije osoba od 70 godina imale su tumore dimenzija do 10mm, za razliku od osoba mlađih od 70 godina gde ona iznosi od 11 do 20 mm, što ukazuje da BK kod mlađih osoba pokazuje bržu evoluciju. Naši nalazi, koji pokazuju visoku statističku značajnost ($p < 0.001$) da prosečna veličina karcinoma zavisi od trajanja bolesti, podudarna je sa zapažanjima pojedinih autora [29].

Što se tiče same histološke podele i klasifikacije BK postoje brojna neslaganja među autorima koja se odnose na to da li histološke tipove BK treba razvrstati u dve načelne grupe, nediferentovane i diferentovane ili je ta podela neopravdana. Zagovornici ove ideje Lever i saradnici smatraju da je je ova podela opravdana s obzirom na histološku sliku BK koja često nalikuje građi adneksalnih struktura.

U histološkoj slici nodularnog BK zapažaju se različita ponašanja tumorskog tkiva. Najčešće se ispoljava solidni histološki tip sa tipičnim palisadnim rasporedom bazaliomskih ćelija po obodu ograničene bazalnom membranom. U našem radu je najčešći histološki tip solidni, zatim cistični, a najređi adenoidni što je konzistentno sa podacima iz literature [30].

ZAKLJUČAK

Bazocelularni karcinom pripada grupi nemelanomskih karcinoma kože i najčešći je tumor koji se javlja kod osoba bele rase u starijoj životnoj dobi.

Njegovo pojavljivanje je češće kod starijih osoba muškog pola na frontalnoj i zigomatočnoj regiji uz nešto drugačiju distribuciju kod žena. Veličina tumora je u značajnom korelaciji sa dužinom trajanja bolesti. Njegova pojava je češća kod osoba koje žive u ruralnoj sredini, koje su zbog svakodnevnih aktivnosti na otvorenom izložene hroničnom dejstvu UV zračenja koji je osnovni etiološki faktor u nastanku ove vrste tumora.

LITERATURA

1. Jacob A. Observations respecting an ulcer of peculiar character, which attacks the eyelids and other parts of the face. *Dublin Hospital Rep* 1824; 4: 232-9.
2. Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York: McGraw Hill, 2008: 1036-42.
3. Lear JT, Hoban P, Strange RC, Fryer AA. Basal cell carcinoma: from host response and polymorphic variants to tumour suppressor genes. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 49-55.
4. Lo JS, Snow SN, Reizner GT. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 715-9.
5. Tavin E, Persky MS, Jacobs J. Metastatic basal cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1995; 105: 814-7.
6. Grossman D, Leffell DJ. The molecular basis of nonmelanoma skin cancer: new understanding. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1263-70.
7. Tran H, Chen K, Shumack S. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2003; 149 (Suppl 66): 50-2
8. Mithoefer AB, Supran S, Freeman RB. Risk factors associated with the development of skin cancer after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 939-44.
9. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, Spencer SK, Stukel TA, Greenberg ER. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma The New Hampshire Skin Cancer Study Group.
<http://www.expertconsultbook.com/expertconsult/p/linkTo?type=journalArticle&isbn=978-1-4160-2999-1&title=Therapeutic+ionizing+radiation+and+the+incidence+of+basal+cell+carcinoma+and+squamous+cell+carcinomaThe+New+Hampshire+Skin+Cancer+Study+Group&author=Lichter%2%A0MD+Karagas%2%A0MR+Mott%2%A0LA+Spencer%2%A0SK+Stukel%2%A0TA+Greenberg%2%A0ER&date=2000&volume=136&issue=&firstPage=1007&shortTitle=Arch%20Dermatol> *Arch Dermatol* 2000; 136: 1007-11.
10. Yu HS, Liao WT, Chai CY. Arsenic carcinogenesis in the skin. *J Biomed Sci* 2006. 13 (5):657-66
11. Wong SS, Tan KC, Goh CL. Cutaneous manifestations of chronic arsenicism: review of seventeen cases. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 179-85
12. Barr BBB, McLaren K, Smith IW, Bunney MH, Smith IW, Blessing K, et al. Human papilloma virus infection and skin cancer in renal allograft recipients. *Lancet* 1989; 1: 124-9.
13. Weinstock MA, Coulter S, Bates J, Bogaars HA, Larson PL, Burmer GC. Human papillomavirus and widespread cutaneous carcinoma after PUVA photochemotherapy. *Arch Dermatol* 1995; 131: 701-4.
14. De Gruijl FR, Van Kranen HJ, Mullenders LH. UV-induces DNA damage, repair, mutations and oncogenic pathways in skin cancer. *J Photochem Photobiol* 2001; 63: 19-27.
15. Dicker T, Siller G, Saunders N. Molecular and cellular biology of basal cell carcinoma. *Austral J Dermatol* 2002; 43: 241-6.
16. Wade TR, Ackerman AB. The many faces of basal-cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1978; 4: 23-8.
17. Jacobs GH, Rippey JJ, Altini M. Prediction of aggressive behaviour in basal cell carcinoma. *Cancer* 1982; 49: 533-7.
18. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A, eds. *World Health Organisation Classification of tumors: pathology and genetics of skin tumors*. Lyon: IARC Press; 2006. p. 10-33.
19. Lukas R, Mc Michael A, Armstrong B, Smith W. Estimating the global disease burden due to the ultraviolet radiation exposure. *Inter J Epidemiol* 2008; 37 (3):654-67
20. Upton A. Etiology of skin cancer: radiation. In: Calabresi P, Schein P. eds. *Medical oncology. Basic principles and clinical management of cancer*. New York: McGraw-Hill, 1993; 107-20
21. Fry RJM. Principles of cancer biology: Physical Carcinogenesis. In DeVita VT, Hellnon S, Rosenberg SA. Eds. *Cancer: Principles e practice of Oncology*. J.B. Lippincoff co. Philadelphia, 1989; 101-12.
22. Armstrong BK, Kricke A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001; 63:8-18
23. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age location and histopathological subtype. *Br J Dermatol* 2002; 147: 41-7.
24. Staples M, Marks R, Giles G. Trends in the incidence of non-melanocytic skin cancer (NMSC) treated in Australia 1985-95: Are primary prevention programs starting to have an effect? *Int J Cancer* 1998; 78: 144-8.
25. Harris RB, Griffith K, Moon TE. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancers in southeastern Arizona, 1985-1986. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 528-36
26. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Karvonen J. Basal cell skin carcinoma and other nonmelanoma skin cancers in Finland from 1956 through 1995. *Arch Dermatol* 1999; 135: 781-6.
27. Bower CP, Lear JT, Bygrave S, Etherington D, Harvey I, Archer CB. Basal cell carcinoma and risk of subsequent malignancies: A cancer registry-based study in southwest England. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 988-91.

28. Chen CC, Chen CL. Clinical and histopathological findings of superficial basal cell carcinoma : A comparison with other basal cell carcinoma subtypes. J Chin Med Assoc 2006; 69(8):364-71.
29. Sahl WJ, Snow SN, Levine NS. Giant basal cell carcinoma. Report of two cases and review of the literature. J Am Acad Dermatol 1994; 30(5):856-9.
30. Lever W. : Lever' s Histopathology of the skin. Ed. D.Elder. -9th .- Philadelphia, 2005: 805-866.

ENGLISH

NODULAR BASAL CELL CARCINOMA

Vukanović Tatjana¹, Gačević Ivona², Artonović Pribaković Jelena¹, Ivanović Jovanka³, Stanojević Milenko⁴

¹ Department of Dermatovenereology and Infectology, Medical faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica Serbia

² Specialised Clinic for plastic, aesthetic and reconstructive surgery " Adonis", Serbia

³ Health Center of Kosovska Mitrovica

⁴ Department of Dermatovenereology, Medical faculty, University of Nis, Serbia

SUMMARY

Basal cell carcinoma is a slow-growing malignant skin tumor and its often found in elderly patients on sun exposed areas that confirming chronic UV radiation. Demographic, clinical and histological characteristics of the patients have been analyzed of nodular type of basal cell carcinoma in order to determine correlation between localization, duration and tumor size. Database was searched for medical records of patients with nodular BCC evaluated in Health Center of Kosovska Mitrovica and Clinical Center of Nis during the period of 2006 through 2008 year with the focus on demographic characteristics, localization, duration, size and clinical and histological characteristics of the tumor. Results: 36 patients with nodular BCC, 14 female and 22 male, in average old between 72.5 ± 7.26 years of age. Two thirds of patients is older than 60 years and only 3 (8.33%) male patients are younger than 60 years of age. 72.11% of patients living in rural areas unlike 27.77% that lives in urban areas. Nodular type is occurring more often in males on skin of frontal and zygomatic region and in females on zygomatic and nose region. We found that the size of the tumor is in close correlation with length of duration of illness. Nodal BCC is more common in elderly male patients. Nodular type is occurring more often in males on skin of frontal and zygomatic region with a different distribution among women.

Key words: nodular type, basal cell carcinoma, clinical characteristics

TEORIJE STARENJA I LIPOFUSCIN KAO MARKER ĆELIJSKOG STARENJA

AUTORI

Filipović Tatjana
Institut za Anatomiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Starenje započinje trenutkom rođenja i neizbežan je deo našeg života. Statistički podaci, dobijeni poslednjih godina, ukazuju da se prosečan ljudski vek značajno produžio u odnosu na prethodna stoleća, a što je najverovatnije došlo kao posledica tehnološkog napretka i shodno tome razvoja medicine. Čitavi timovi naučnika se neprestano trude da taj proces razjasne i na neki način uspore. Težnja da se pronađu uzroci starenja prisutna je u svrhu produženja stvaralačke aktivnosti čoveka.

Ključne reči: teorije starenja, pigmenti starenja

UVOD

STARENJE

Starenje započinje trenutkom rođenja i deo je našeg života, neizbežno, budući da ga donosi vreme, iz kojeg je nemoguće iskoračiti. Kod ljudi, starenje je svojevrsna pojava, jer Homo sapiens živi duže od gotovo svake vrste sisara na ovoj planeti. No, zašto ćelije, organi i delovi organa tokom života smanjuju svoje funkcije i na kraju odumiru, do danas je čak i za nauku delimično ostalo zagonetno. Zanimljivo je da su se pojmovi i činjenice u vezi sa starenjem i starošću menjali značajno tokom vremena. Preistorijski stanovnici jedva bi doživljavali i dvadeset petu godinu. Stariji od ovih godina bili su sasvim retki izuzeci. Kasniji periodi ljudske istorije pomerili su starosnu granicu sve više, zbog nešto uređenijeg života.

Statistički podaci, dobijeni poslednjih godina, ukazuju da se prosečan ljudski vek značajno produžio u odnosu na prethodna stoleća, a što je najverovatnije došlo kao posledica tehnološkog napretka i shodno tome razvoja medicine. Razvoj medicinskih nauka omogućio je suzbijanje mnogih bolesti koje su masovno odnosile ljudske živote u prošlosti, no došlo je do pojave novih oboljenja koja predstavljaju pravu enigmu za mnoge naučne institucije koje se njima bave. Ipak, pre nekoliko decenija, na Svetskom kongresu gerontologa, naučnici su se složili u tome, da će čovek budućnosti moći da živi u proseku 100 godina.

Ono što je definitivno je da na pojavu bolesti i starenja utiče jako mnogo faktora - od širokog spektra genetskih, preko načina ishrane, socijalnih uslova i drugih. Savremena istraživanja ne daju prednost ni spoljašnjim ni unutrašnjim činiocima, već smatraju da je poremećaj homeostaze koji nastaje u toku tog prirodnog

KORISPONDENT

TATJANA FILIPOVIĆ
Medicinski fakultet Priština,
Kosovska Mitrovica, Srbija
✉ milan.filipovic@sbb.rs

processa, rezultat genetskog programa koji determiniše odgovor organizma na spoljašnje uticaje.

Težnja da se pronađu uzroci starenja čoveka dosegla je do još jedne misterije: da li je u osnovi bolesti odumiranje ćelija ili pak starenje i odumiranje postaju supstrat oboljenju. Kao jedan od faktora koji se definitivno vezuje za starenje i starost, je pigment nazvan lipofuscin. Interesantna su pitanja kakvo je mesto ovog pigmenta u odnosu na zdravo i bolesno; kad bi se mogla sprečiti njegova akumulacija, da li bi to imalo pozitivnog efekta na jedinku, da li utiče na nastanak senilnosti, pojedinih bolesti, pa čak i smrti.

Treba naglasiti da straživanja vezana za starenje, koja sprovode čitavi timovi naučnika, nipošto ne predstavljaju težnju da se taj proces definitivno spreči, već samo odloži, što bi omogućilo i veću stvaralačku aktivnost čoveka.

TEORIJE O STARENJU

Najnovije teorije koje se bave biomehanizmima procesa starenja mogu se podeliti u dve grupe, stohastičke i razvojno-genetske.

Stohastičke teorije pretpostavljaju da tokom starenja dolazi do slučajnog oštećenja molekula, tako da kada se oštećeni molekuli nagomilaju preko određenog nivoa, dolazi do pada fizioloških funkcija i starenja. U ovu grupu spadaju: teorija katastrofalne greške (error - catastrophe) koja starenje objašnjava slučajnim oštećenjem proteinskih molekula koji učestvuju u procesima transkripcije i translacije [14]. Ovakvi molekuli pri normalnom prometu proteina bivaju zamenjeni normalnim. Ukoliko neki od defektnih molekula ne bude zamenjen normalnim, on tokom procesa koji reguliše dovodi do stvaranja novih defektnih molekula. Tako se posledice prvobitne greške umnožavaju, dolazi do remećenja funkcije ćelija i njihove smrti. Ova teorija do sada nije pot-

vrđena jer nije dokazan takav poremećaj proteina; teorija somatskih mutacija i oštećenja "repair" mehanizama DNA koja se bazira na posledicama radijacije, prvenstveno na pojavi somatskih mutacija. Oštećenje genskih lokusa dovodi do opadanja funkcija ćelija i konačno njihovog odumiranja [10]. Istraživanjima na eksperimentalnim životinjama otkriveno je da radijacija zaista skraćuje život ali i da je to skraćivanje posledica mnogobrojnih bolesti uzrokovanih pojačanim zračenjem. Teorija poremećaja "repair" mehanizama je samo modifikacija prethodne, a pretpostavlja da starenje nastaje zbog opadanja funkcije obnavljajućih mehanizama DNA sa starenjem. Eksperimentalno, ovo još nije potvrđeno; teorija modifikacije proteina koja ukazuje da tokom starenja dolazi do kvalitativnih posttranslacionih promena proteina ekstracelularnog matriksa i enzima. Ove promene se javljaju usled povezivanja proteina kovalentnim vezama, pri čemu se oni ukrštaju, a enzimi podležu glikolizaciji, sa stvaranjem AGE (advanced glycosylation end-product) i oksidacijom; teorija oksidativnog stresa slobodnim radikalima i poremećaja mitohondrijalne DNA po kojoj slobodni radikali, odnosno molekuli koji sadrže nespareni elektron (O₂⁻, OH⁻) veoma lako stupaju u reakciju sa okolnim molekulima, prouzrokujući njihovo oštećenje i pojavu novih molekula slobodnih radikala. Starenjem, dolazi do pojave sve većeg broja molekula oštećenih slobodnim radikalima, što rezultira poremećajem ćelijske funkcije i njenim propadanjem. Iz ove teorije izvedena je teorija poremećaja mitohondrijalne DNA. Ćelijska smrt je po ovoj teoriji prouzrokovana tačkastim mutacijama i delecijama mitohondrijalne DNA [7,8]. Mitohondrijalna teorija starenja je predstavljena prvi put 1972. godine od strane Derham Harman-a, "oca" teorije starenja i slobodnih radikala, a usavršio je Jaime Miguel 1980. godine. Ono što čini mitohondrije jedinstvenim u nizu drugih organela je posedovanje sopstvene DNA. Za razliku od jedarne DNA, mitohondrijalna DNA ne poseduje histonsku zaštitu, kao ni zaštitne enzime i stoga je češće izložena oštećenju nego nukleusna DNA. Oštećenja mtDNA, a s obzirom na funkciju mitohondrija, uzrokuju dramatični pad ćelijske energije. Linnane je zabeležio: "Kako tkivo stari, mutacije mtDNA se akumuliraju u ćelijama. Neke ćelije će, eventualno, biti u mogućnosti da stvore komponente mtDna, sistema koji je ozbiljno ugrožen. Ako mtDNA mutacije učestaju, funkcija tog tkiva biće kompromitovana, što će biti praćeno patološkim starenjem tkiva, neurološkim degeneracijama, popuštanjem srca, srčanim udarom i drugim oboljenjima." To je ukratko mitohondrijalna teorija starenja.

Razvojno-programске teorije podrazumevaju da je starenje proces koji je genetski determinisan, a koji je i u skladu sa razvojem i sazrevanjem organizma, odnosno da genska kontrola ima dominaciju nad ostalim mehanizmima. Ovde spadaju : teorija gena dugovečnosti, po kojoj maksimalan životni vek je determinisan genski. Utvrđeno je postojanje gena koji utiču na trajanje životnog veka (daf-2, daf-16, daf-23, SIR2, p66, epsilon 2 alel itd.). Ova teorija nalazi potporu i u postojanju sindroma koji se odlikuju fenotipskim promenama, sličnim onima koje se javljaju kod normalnog starenja. Za razliku od ovih, jedna grupa autora smatra da tokom starenja dolazi do masivnije promene genskog delovanja, što prouzrokuje poremećaj prometa materija u organizmu i starenje [5]; neuroendokrina teorija koja zastupa činjenicu da u toku života dolazi do opadanja

neuroendokrine funkcije hipotalamusa ali još uvek nije potpuno jasno da li su endokrine promene rezultat starenja ili starenje kao proces utiče na funkciju endokrinog sistema. Po autorima koji zastupaju ovu teoriju najodgovornija za promene tokom starenja je osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda [4]; imunološka teorija koja proces starenja objašnjava smanjenjem kapaciteta imunog sistema i pojavom češćih autoimunih poremećaja. Smanjuje se produkcija antitela od strane B-ćelija, a takođe i IgA i IgG sekretornih antitela. Ono što nije definitivno utvrđeno je da li su ove promene posledica ili uzroci starenja.

Postoji i teorija koja posebnu pažnju poklanja šišarčici ili pinealnoj žlezdi, a objedinjuje neuroendokrinu i imunološku teoriju. Šišarčica je odgovorna za cirkardijalni ritam fizioloških funkcija u čovečijem telu. Tokom starenja dešavaju se promene u pinealnoj žlezdi koje dovode do smanjenja noćne sekrecije melatonina. Smanjenje lučenja melatonina dovodi do smanjene sekrecije TRH i smanjenja energetskeg potencijala ćelija, što dovodi do njihovog starenja. Teorija celularnog starenja, zasniva se na pojavi replikativne starosti. Smatra se da se uzroci ove pojave nalaze u samoj ćeliji, a ne izvan nje. Utvrđeno je da, nakon određenog broja deoba, ćelije mogu da opstanu izvesno vreme u kulturi, a zatim umiru. Jedno od objašnjenja za ovu pojavu je postepeno skraćivanje telomera, što dovodi do iscrpljivanja telomerne rezerve i prestanka deobe ćelije. Tako nastaje veći broj starih ćelija, koje ne mogu da zamene nove zdrave ćelije, pa dolazi do opadanja funkcija organizma i starenja [14].

Iako sve ove teorije donekle daju objašnjenja, ostaje otvoreno pitanje da li je starenje normalno fiziološko stanje koje nastaje postepeno, tokom niza godina ili je to bolest sa značajnim promenama u morfologiji i funkciji ćelija, tkiva i organa.

Mnogi gerontolozi smatraju da je "normalna starost" jednostavno patološko stanje bez kliničkih simptoma. Prisustvo ili odsustvo funkcionalnih poremećaja ne znači da na ćelijskom nivou nema fundamentalnih izmena. Šta je patološko, a šta posledica starenja ne može se pouzdano razgraničiti i utvrditi. Mnoge promene nađene u nervnom sistemu starih ljudi mogu se smatrati specifičnim za starenje, mada mogu biti prisutne kao patološki nalaz kod pojedinih oboljenja [13]. Procesi starenja isprepliću se sa nizom degenerativnih promena kod pojedinih oboljenja i teško je izdiferencirati šta je patološko, a šta pripada, takozvanom, fiziološkom procesu starenja.

LIPOFUSCIN

Veliki broj pigmenata starenja su prepoznati i istraženi u poslednje tri decenije. To su uglavnom krajnji produkti raznih reakcija i osnovnih bioloških procesa. Iako pigment starosti može biti produkovan od različite vrste biološkog materijala, kroslinking karbonil i amino komponente je uobičajen, a smatra se da stoji u osnovi mehanizma starenja - karbonil toksifikacije [15,16]. Rezultati pojedinih autora pokazuju da oksidacija proteina slobodnim radikalima i/ili peroksidazom može igrati značajnu ulogu u akumulaciji lipofuscina [2].

Tokom poslednjeg stoleća pigmentna zrnca su posmatrana u nervnim ćelijama i kvantitet pigmenta je dovođen u korelaciju sa starenjem. Svetlosna mikroskopija je pokazala prisustvo pigmenata u ćelijama mnogih tkiva i organa, a mogli su se videti i u kulturi ćelija. Međutim

ove ćelijske komponente su detaljnije proučavane tek tokom prethodnih 25 godina korišćenjem elektronskog mikroskopa, histohemijskim i biohemijskim tehnikama, koje su pokušale da utvrde njihovo poreklo, razvoj i moguću fiziološki značaj i uticaj. Uočeno je da su oni produkt istog biohemijskog mehanizma koji uključuje: peroksidaciju zasićenih masnih kiselina ćelijskih membrana slobodnim radikalima, reakciju lipidne peroksidacije koja daje fluorescentne polimerizovane komponente i kombinaciju polimerizovanih komponenti i peroksidiranih lipida. Postoje različiti nazivi za ove pigmente, a najčešći su - pigment starenja, ceroid i lipofuscin. Skorašnje studije su potvrdile da je koncentracija ćelijskog lipofuscina definitivno srazmerna fiziološkom starenju individue. Koncentracija varira u zavisnosti od tkiva ili organa, kontrolisana je unutrašnjim regulatornim faktorima ali i uslovima sredine kao što su ishrana, fizička aktivnost, stres i higijenski uslovi [1].

Hanover je 1842. godine prvi opisao pigment žučkastomrke boje u nervnoj ćeliji, a Borast 1922. godine uvodi termin lipofuscin. Da se ovaj pigment nalazi i u drugim ćelijama, ali da je njegova akumulacija u nervnim u vezi sa starenjem prvi je ukazao Hamperi 1934. godine. Akumulacija pigmenta u neuronima posebno je izražena kod sisara. Neki autori smatraju da lipofuscin u citoplazmi izaziva disbalans ćelijskog metabolizma, pa samim tim i menja sprovodljivost kroz nerv. Postoji studija koja akumulaciju pigmenta smatra posledicom uticaja sredine. Eksperimentalno, kod mladih pacova koji su gladovali i bili izloženi hroničnom deficitu vitamina A i E ili hroničnoj hipoksiji, javlja se pojačana akumulacija pigmenta u nervnim ćelijama [11].

Nastanak pigmenta povezuje se sa faktorima rizika kao što su polusaturirani lipidi i peroksidaze, deficit antioksidativnih sredstava kao što je vitamin E i drugih [12]. Čak i kod veoma mladih ljudi javlja se pojačana akumulacija pigmenta kod primene nekih lekova, usled hormonskog disbalansa, imunih reakcija, hroničnih oboljenja. Pigment se u ovakvim stanjima smatra otpadnim produktom ćelijskog metabolizma [3].

Lipofuscin ima heterogenu hemijsku strukturu i sadrži : lipide, ugljenohidrate i proteine. Rezultati pojedinih autora ukazuju da se u lipofuscinskim granulama starih ćelija čoveka (i pacova) najčešće nalazi manoza, kao i da ovaj pigment može sadržati : acetilglukozamin, acetilgalaktozamin, salicilnu kiselinu, galaktozu i dr. [6]. Enzimi koji se nalaze u pigmentu su : kiselna fosfataza, esteraze, alkalna fosfataza, sukcinil dehidrogenaza. Ovi enzimi su detektovani prilikom ispitivanja čovečijih hepatocita. Uloga lipofuscina i njegov uticaj na funkciju ćelije nije razjašnjen. Po pojedinim autorima pigment ne oštećuje funkciju ćelije, osim ako ga ona ne sadrži u ogromnim količinama, pa mehanički onemogućava njenu funkciju. Drugi autori smatraju da je njegova akumulacija odraz smanjene aktivnosti ćelija, te njegovo gomilanje dovodi do smrti ćelija [12].

Lipofuscin je klasičan "pigment starosti" postmitotičkih ćelija, dok se recimo, ceroidi akumuliraju u toku patoloških ili eksperimentalnih procesa [16]. Ipak, smatra se da su ove supstance istog porekla, što se zasniva na činjenici da iako su dobijene iz različitih tipova biološkog materijala, kod obe se prepoznaje povezivanje karbonil-amino komponente u toku formiranja. Na osnovu elektronskog izgleda pigment je grupisan u : tip I (glomerularni), tip II (homogeni), tip III (lamelarni) i tip IV (kombinacija sva tri prethodna) [9].

Povećanje intreneuronalne akumulacije lipofuscina je u pravolinijskoj korelaciji sa procesom starenja. Ustanovljeno je da je starosni pigment solubilisan u polarnim ali i nepolarnim rastvorima. Konačno, zaključeno je da akumulacija lipofuscina u postmitotičkim ćelijama nije samo neudžna posledica, već je taj proces jedan od važnijih uzroka starenja [17]. Ostaje pitanje kako taj proces usporiti i zaustaviti.

ZAKLJUČAK

Gerontolozi i danas ne mogu da se slože oko toga kako definisati pojmove starenja i starosti. Definicija po kojoj je starost pojačana prijemčivost organizma za bolest se smatra neadekvatnom jer proces starenja izjednačava sa bolestima starenja. Starenje se može definisati i kao niz promena u strukturi i funkciji koje počinju nakon postignute reproduktivne zrelosti, a manifestuje se smanjenom sposobnošću prilagođavanja i savladavanja spoljašnjih i unutrašnjih uticaja. Četiri kriterijuma odlikuju proces starenja: univerzalnost, inheretnost, progresivnost i neminovnost. Starenje je univerzalan proces, što znači da njemu podleže sva živa bića, pri čemu jedinke iste vrste stare na isti način. Starost karakterišu: porast mortaliteta, promene biohemijske strukture tkiva (smanjuje se, recimo, težina kostiju, količinski masno tkivo ostaje na istom nivou, dok nivo biomarkera starenja, kao što je lipofuscin, raste), smanjuje se adaptacija organizma na faktore okoline, fiziološke funkcije pokazuju značajan pad kapaciteta i povećana je osetljivost prema bolestima.

U pokušaju da se proces starenja uspori primenjuju se različita sredstva. Neka istraživanja ukazuju da je vitamin E od velike koristi jer sprečava stvaranje i nagomilavanje lipofuscina i ceroida - metaboličkih otpadaka koji naposljetku uništavaju ćeliju u kojoj se nagomilaju. Zanimljivo je i da je vitamin C veoma važan, jer podstiče cirkulaciju u svim delovima nervnog sistema. Mnogi ljudi ga i dalje uzimaju u količinama većim od 1gr. dnevno, ne samo radi njegovog antivirusnog efekta, nego i zbog njegove antioksidantne uloge i vrlo verovatno radi njegovog anti-aging efekta.

Konačno, iako proces starenja za sada ostaje obavijen velom tajni, jedno je sigurno - čovek će uvek težiti da otkrije kako i koliko stari u cilju da ovaj proces uspori i produži ljudski vek.

LITERATURA

1. Durand G, Desnoyers F. Polyunsaturated fatty acids and aging. Lipofuscins: structure, origin and development, *Ann Nutr Aliment.* 1980; 34 (2): 317-32
2. Kato Y, Maruyama W, Naoi M, Hashizume Z Ozawa T - Immunohistochemical detection of dityrosine in lipofuscin pigments in the aged human brain, Himeji Institute of Technology, Japan, *FEBS-Lett.* 1998 Nov 20; 439(3): 231-4
3. Kormendy C.G. and Bender A.N.D. Chemical interference with aging.1971,*Gerontolog* 77: 52-64
4. Lamberts S.W.J., Van den Beld A.W., Van der Lely A.J. The Endocrinology of Aging, 1997, *Science* 278, 419-424
5. Lee C.K, Wiendrich R, Prolla T.A. Gene-expression profile of the aging brain in mice, 2000, *Nat.genet.*, 25; 294-297
6. Monserrat AJ, Benavides SH, Berra A, Farina S, Vicario SC. Lectin histochemistry of lipofuscin and certain ceroid pigments.1995, *Histochem Cell Biol.*: 103(6) : 435-445
7. Nicholls D, Brand MD, Gerencser AA. Mitochondrial bioenergetics and neuronal survival modelled in primary neuronal culture and isolated nerve terminals. *J Bioenerg Biomembr.* 2015 Apr;47(1-2):63-74. doi: 10.1007/s10863-014-9573-9. Epub 2014 Aug 30
8. Ozawa T. Genetic and functional changes in mitochondria associated with aging,1997,*Phisol.Rev.*, 77; 425-464
9. Pauli Helen: Fine structure and degenerative features in adult and aged human sympathetic ganglion cells.1983, *Mech of Aging and Develop.*23: 161-175
10. Rubin E, Farber J.L. Cell Injury in Rubin E.,Farber JL, in *Pathology*,2nd edition, JB>Lippincott Company,1998, Philadelphia, London, Mexico City, New York, St.Louis, Sao Paolo, Sydney; 30-33
11. Sulkin N. M. and Kunttz A.: Histochemical alteration in autonomic ganglion cells associated with aging, 1952. *J. Gerontol* 7: 533-549.
12. Tappel A. I. Biological antioxidant protection against lipid peroxidation damage. 1970, *Am J Clin Nutr.*, 23: 1137-1139
13. Terry R.D. and Wisniewski H.M. Structural and chemical changes of the aged human brain, *Psychopharmacol bull*, 1975 Oct.11(4); 46,
14. Troen B.R. *The Biology of Aging*, 2003, Mt.Sinai.J.Med.;70,3-22
15. Yin D. Biochemical basic of lipofuscin, ceroid and age pigment- like fluorophores, 1996. *Free Radic Biol Med.* 21(6): 871-888
16. Yin D. Studies on age pigments evolving into a new theory of biological aging. *Gerontology.*1995;41Suppl 2; 2:159-72
17. Von Zglinicki T, Nilsson E, Docke WD, Brunk UT. Lipofuscin accumulation and ageing of fibroblasts, *Gerontology* 1995; 41 Suppl 2: 95-108

ENGLISH

THEORIES OF AGING AND LIPOFUSCIN AS CELLULAR MAEKER OF AGING

Filipović Tatjana

Institute of Anatomy, Faculty of Medicine, Pristina- Kos.Mitrovica

SUMMARY

Aging begins at the moment of birth and it is inevitable part of our lives. Statistical data obtained in recent years, indicate that the average human lifespan is significantly prolonged compared to the previous century, which is likely to come as a result of technological progress and consequently the development of medicine. Whole teams of scientists are constantly trying to clarify the process of aging and in some ways make it slower. Attempts to find the causes of aging is present for the purpose of extending the creative activity of man.

Keywords: theories of aging, aging pigments

ELEMENTI MENTALNE HIGIJENE I DIJETA KAO FAKTOR KONTROLE HRONIČNE BUBREŽNE INSUFICIJENCIJE

AUTORI

Jović Jelena¹, Knežević Marinela², Ilić Danijela¹, Ristić Miodrag³, Krstić Ristić Marija⁴, Ignjatović Ristić Dragana^{5,6}

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

² Vojska Srbije, VP 4219, Šabac, Srbija

³ Centar za radiologiju - KC Niš, Srbija

⁴ Dom zdravlja Aleksinac, Aleksinac, Srbija

⁵ Fakultet Medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija

⁶ Psihijatrijska klinika, KC Kragujevac, Kragujevac, Srbija

KORISPONDENT

JELENA JOVIĆ

Medicinski fakultet Priština,
Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ jovic.jelena@gmail.com

SAŽETAK

Hronična bubrežna insuficijencija (HBI) je sindrom koji nastaje kao posledica postepenog, progresivnog i ireverzibilnog smanjenja bubrežne funkcije. HBI je postala globalni javno zdravstveni problem. Sa aspekta mentalne higijene cilj ovog rada je prikaz najznačajnijih stresora kod pacijenata sa HBI. Poznavanje i prepoznavanje svega što utiče na povećanje stresa kod obolelih sa jedne strane doprinosi razumevanju od strane okoline a sa druge strane daje mogućnosti i da se utiče na sprečavanje ili bar ublaženje štetnih efekata stresa. Takođe, kod ovih pacijenata često se simptomi anksioznosti i depresije preklapaju sa kliničkom simptomologijom bolesti bubrega, uglavnom uremičnog porekla. Prateći neka ranija istraživanja u radu smo dali predlog za rano otkrivanje depresije kod pacijenata sa HBI. Što se preporuke za ishranu tiče istraživanja govore u prilog činjenice da pacijentima sa HBI treba propisati niskoproteinsku dijetu koja dovodi do odlaganja progresije HBI, smanjuje metabolički dizbalans i odlaže potreba za dijalizom. Preporučene su tradicionalna ishrana u kojoj se ne vrši poseban izbor namirnica već se samo vodi računa o unosu proteina. Sledeće preporučene su veganska ishrana kao i veganska ishrana sa suplementima. Onda dijeta bez proteina koja podrazumeva testenine bez proteina, hleb i druge ugljene hidrate. Na kraju postoji preporuka za niskoproteinsku ishranu sa suplementima u kojoj se preporučuje unos 0,3 g/kg TT/ proteina dnevno uz dodatak proteina iz povrća, amino i keto kiselina. Na kraju treba pomenuti da uvek kada se propisuje dijeta pacijentima sa HBI treba imati u vidu i prisutni komorbiditet. Neophodno je i da se pacijent pridržava preporučene dijetete.

Ključne reči: stresori kod bolesti bubrega, depresija, dijetetika

UVOD

Hronična bolest bubrega (HBI) postala je globalni javno zdravstveni problem. Nju prati niz različitih nepovoljnih ishoda, uključujući posledična pridružene bolesti, visok stepen mortaliteta, i povećanje troškova zdravstvene zaštite. [1,2,3,4] Posebno je potrebno obratiti pažnju na završni stadijum hronične slabosti bubrega koja izdvojeno predstavlja veliki zdravstveni, socijalni i ekonomski problem, rasprostranjen širom sveta. Broj bolesnika u ovom stadijumu pokazuje tendenciju stalnog porasta. Zbog toga je rano i pravovremeno otkrivanje bolesti bubrega i otklanjanje svih faktora rizika koji doprinose njenom napredovanju, od najvećeg značaja za sprečavanje razvoja terminalne bubrežne insuficijencije. [5,6]

Veliki napredak u razumevanju i lečenju bolesnika sa HBI naročito je postignut u proteklih dvadesetak godina. Iako je većina istraživanja bila usmerena na čisto medicinske faktore, pažnja se sve više usmerava i na socijalno stanje bolesnika, njegov doživljaj i poimanje

bolesti, interakciju zdravstvenih radnika i pacijenta, ulogu supružnika i porodice u ishodu bolesti i lečenja. [7] Činjenica je da su ovi pacijenti pored svakodnevnog, izloženi i dodatnom stresu koji je posledica same prirode bolesti. Sa druge strane često su prateći psihički poremećaji kod ovih pacijenata neprepoznati, ili pak neadekvatno prepoznati. I stres i dodati neadekvatno lečeni psihijatrijski komorbiditet vode često progresiji HBI ka terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji. Povezanost između poremećaja mentalnog i fizičkog zdravlja može biti višestruka: poremećaji mentalnog zdravlja mogu biti jedan od faktora za pojavu poremećaja fizičkog zdravlja, ili obrnuto. Sa druge strane, istovremena pojava utiče na to da poremećaji mentalnog zdravlja utiču na lošu prognozu poremećaja fizičkog zdravlja. [8] Poseban osvrt u novijim istraživanjima je stavljen na dijetetski režim kao poseban faktor u sprečavanju progresije hronične bubrežne bolesti.

U skladu sa navedenim, sa aspekta mentalne higijene cilj ovog rada je prikaz najznačajnijih stresora kod pacijenata sa HBI. Ovo je značajno jer se na osnovu nji-

h ovog poznavanja može osmisliti strategija za njihovo uklanjanje ili bar ublažavanje njihovog štetnog efekta na obolelog. Sledeće, u radu smo dali predlog za rano otkrivanje depresije kod ovih pacijenata na osnovu ranijeg istraživanja. [9] Na kraju na osnovu dosadašnjih istraživanja dat je pregled preporučenih higijensko dijetetskih režima.

HRONIČNA BUBREŽNA INSUFICIJENCIJA, DEFINICIJA I PRINCIPI SKRININGA

Hronična bubrežna insuficijencija je sindrom koji nastaje kao posledica postepenog, progresivnog i ireverzibilnog smanjenja bubrežne funkcije. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) američke fondacije za bubrege definiše hroničnu bubrežnu insuficijenciju bilo kao:

- oštećenje bubrega koje traje duže od tri meseca, prouzrokovano strukturnim ili funkcionalnim poremećajima bubrega koje se manifestuje:

- histološkim abnormalnostima ili

- poremećajima u karakteristikama krvi, urina ili izgledu bubrega sa ili bez pada jačine glomerularne funkcije i/ili

- pad jačine glomerularne funkcije (JGF) <60 ml/min/1,73m² koje traje duže od tri meseca sa ili bez oštećenja bubrega.

Mnogi oblici bubrežnog oštećenja neomoljivo progrediraju kroz različite stadijume HBI konačno dovodeći do terminalne bubrežne insuficijencije. [10,11]

U početnim stadijumima pacijenti su bez simptoma ili su prisutni simptomi osnovne bolesti. Smanjenje funkcionalne mase bubrežnog tkiva uzrokuje strukturnu i funkcionalnu hipertrofiju preostalih nefrona. Simptomi i znaci hronične bubrežne slabosti obično se javljaju kad klirens endogenog kreatinina padne ispod 30 ml/min, tj u četvrtom i petom stadijumu. Postavljanje dijagnoze u ranim stadijumima i lečenje osnovnog uzroka je imperativ kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom a u cilju da se odloži ili eventualno zaustavi progresija bolesti. Bez obzira na uzrok bubrežnog oštećenja, konačna posledica teškog smanjenja mase nefrona je promena u funkciji skoro svakog organskog sistema. [10,11,12]

DIJAGNOSTIKOVANJE I OSNOVNI PRINCIPI SKRININGA HBI I SKRINING

Za rano otkrivanje HBI neophodno je definisati kriterijume za njenu dijagnozu, klasifikovati stadijume bolesti, napraviti skrining za rano dijagnostikovanje bolesti bubrega, utvrditi povezanost između JGF i pojave komplikacija, utvrditi faktore rizika za progresiju bolesti bubrega i razvoj kardiovaskularnih bolesti.

Skrining treba da obuhvati sve osobe sa povećanim rizikom, a to su osobe sa arterijskom hipertenzijom i/ili kardiovaskularnim bolestima, sa dijabetes melitusom i drugim sistemskim bolestima, starije od 60 godina, sa pozitivnom porodičnom anamnezom bolesti bubrega, sa učestalim infekcijama mokraćnih puteva i izložene dejstvu nefrotoksičnih lekova i kontrastnih sredstava. [12]

Prema smernicama NKF (National Kidney Foundation), svi bolesnici kod kojih je povećan rizik za bolesti bubrega treba redovno da kontrolišu JGF, nivo proteinurije i visinu krvnog pritiska. Bolesnici koji imaju hroničnu bolest bubrega treba da pored kontrole krvnog pritiska,

klirensa endogenog kreatinina (serumski kreatinin), mikroalbuminurije/ proteinurije, kontrolišu i profil lipida i glikemiju (glukoza u krvi natašte, glukoza u krvi postprandijalno, glikozilovani hemoglobin - HbA1c). [14,15]

MENTALNA HIGIJENA I HBI

Psihički problemi kod pacijenata sa terminalnom bubrežnom insuficijencijem već dugo zaokupljaju zdravstvene radnike. Široko je prihvaćeno da oboleli od HBI ispoljavaju različite psihološke probleme koji dalje imaju negativan uticaj na ishod bolesti ali i troškove lečenja i zdravstvene nege. Anksioznost i depresija su najčešći psihijatrijski poremećaji koji idu paralelno sa HBI. [16,17,18,19] Levy je 80-ih godina prošlog veka uveo termin „psihonefrologija“ da bi ukazao na psihijatrijske probleme osoba sa bubrežnim oštećenjem a posebno onih na hroničnoj dijalizi i sa transplantiranim bubregom. [20]

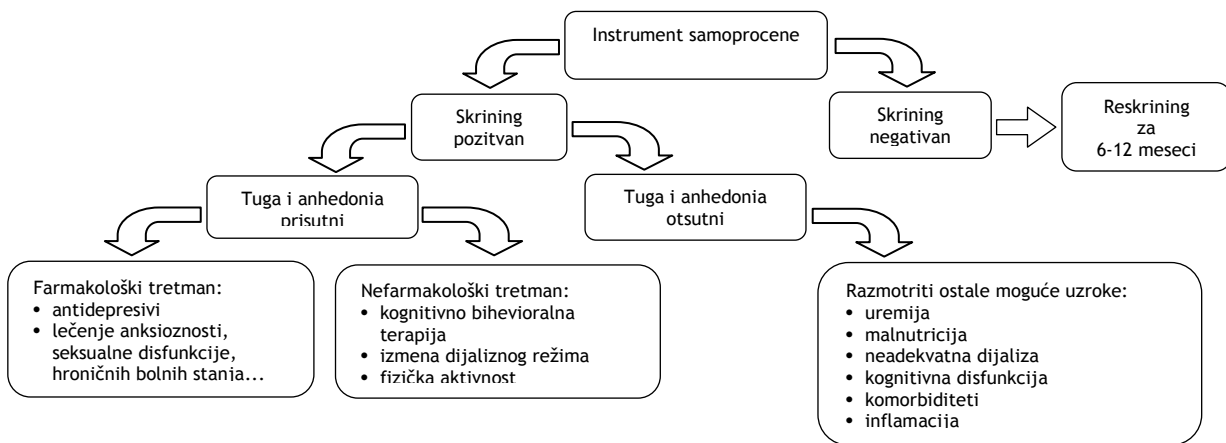
Prema literaturi, mnoštvo faktora pokreće ili pogoršava već uspostavljenu anksioznost i/ili depresiju. Dokazano je i u istraživanjima koja su sprovedena u našoj zemlji da poremećaj sna, tj. higijene sna i odmora, [21] kao i sindrom nemirnih nogu [22] koji je jedan od posledica HBI, dovode do pogoršanja psihičkog statusa pacijenta. Broj pacijenata sa psihijatrijskim bolestima je mnogo veći od poznatog jer se pacijenti najčešće ne obraćaju za pomoć. Jedna studija je pokazala da čak 70% pacijenata na hemodijalizi koji su imali simptome depresije i anksioznosti nisu ih kao takve prepoznavali i nisu shvatali da im je potrebna terapija. [23]

Zanimljivo, zdravstveni radnici se fokusiraju na upravljanje biološkom dimenzijom bolesti i obično potcenjuju simptome iz mentalne dimenzije. Često se simptomi anksioznosti i depresije preklapaju sa kliničkom simptomologijom bolesti bubrega, uglavnom uremičnog porekla. Na primer, komponente depresije, kao što su anoreksija, umor, seksualni i poremećaj sna dele zajedničke karakteristike sa uremičnim sindromom. Neadekvatno prepoznate a time i nelečene anksioznost i depresija dalje pogoršavaju fizičko i kognitivno oštećenje pacijenta. Novija istraživanja pokazuju i da je depresija povezana sa povećanim rizikom od smrti kod ovih pacijenata. [24]

Sa druge strane rana intervencija u lečenju depresije ima pozitivan efekat na klinički ishod bolesti, čak može i da smanji smrtnost kod obolelih. Zato je logično izvesti zaključak da evaluacija anksioznosti i depresije u vezi sa kvalitetom života u bolesnika na hemodijalizi treba da bude sastavni deo terapijskog režima. [25] Ipak jednostavno rečeno da bi bolest mogla da se leči potrebno je da se na pravi način dijagnostikuje. Tako da je jedan od zadataka koji ovde može da se stavi pred mentalnu higijenu upravo ukazivanje na metode skrininga mentalnih poremećaja kod pacijenata sa HBI. Sledeći korak bi bila evaluacija dobijenih rezultata, čime bi dobili tačan uvih u stanje u Srbiji i u skladu sa tim pristupiti adekvatnim merama prevencije.

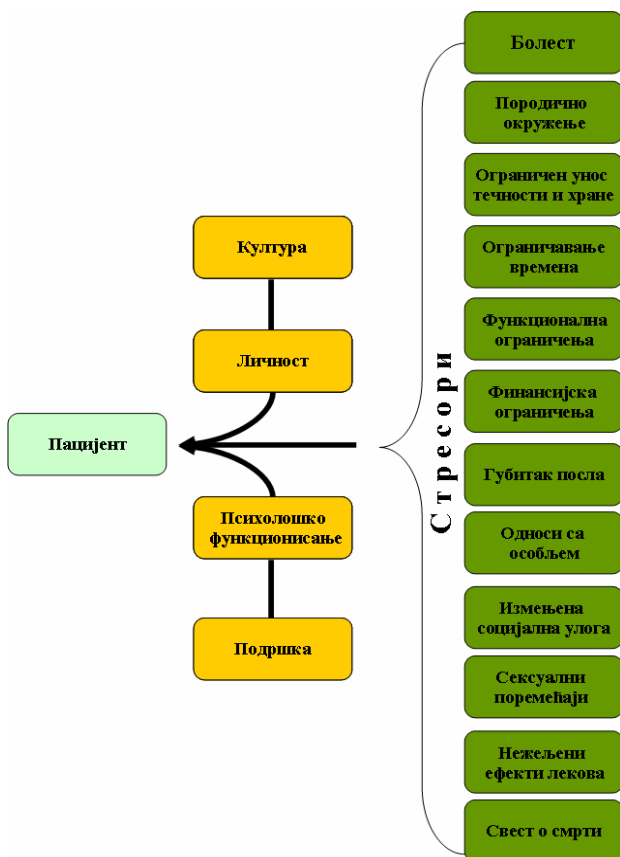
Šema po kojoj bi moglo da se uradi procena psihičkog stanja pacijenta data je na Grafikonu br.1 Pod skriningom se podrazumeva ispitivanje svakog pacijenta skalama Beck depression Inventory (BDI) i dva pitanja od ukupno 36 na The Short Form 36 Health Survey (SF-36). [26,27] Pozitivan skrining je ako pacijent na oba pitanja sa SF-36 (Koliko vremena ste se osećali tako utučeno da ništa nije moglo da vas razveseli?; Koliko vremena ste se osećali potišteno i depresivno?), odgovori pozitivno i ako

Grafikon 1. Demografske i osnovne karakteristike bolesnika



ima skorove na BDI koji ukazuju na depresiju. Ovakvim pristupkom omogućilo bi se i razlikovanje simptoma koji su posledica uremije od simptoma koji su zaista posledica prave depresije. Naša preporuka je da se umesto Beck depression Inventory (BDI) skale kod pacijenata starijih od 60 godina koristi Geriatric Depression Scale - short version (GDS-15). Ova skala je usko prilagođena praćenju depresije kod starih. Bitna napomena da su obe skale validirane u Srbiji. [28,29] Ideja za neko buduće istraživanje je svako da se ova naša pretpostavka proveri u praksi.

Grafikon br. 2 Uticaj različitih stresora na pacijente sa HBI



STRES I HBI

Stres je stanje organizma uslovljeno odgovorom na delovanje činioca (stresori) koji ugrožavaju i remete njegovu homeostazu. Stresori mogu biti biološke, psihološke i socijalne prirode i mogu predstavljati ozbiljnu pretnju fizičkom, psihičkom i socijalnom integritetu individue. Homeostatski mehanizmi koji uključuju strukturne i funkcionalne promene u organizmu, omogućuju individui da održi fiziološku i bihevioralnu stabilnost uprkos izmenama uslova sredine. Postoje razlike u odgovoru organizma na različite vrste stresora kao i individualne razlike među jedinkama u reakciji na isti stresor. Postoji uzajamna povezanost psiholoških i fizioloških procesa u stresu. Složeni neuroendokrini sistemi reaguju na psihosocijalne stresore okoline, prevodeći psihičke draži u biološke odgovore. Obrnuto, biohemijske i fiziološke promene leže u osnovi određenog psihičkog stanja individue i manifestuju se kroz različite psihičke reakcije. Pacijenti sa HBI su izloženi brojnim biopsihosocijalnim stresorima koji mogu igrati ulogu u nastanku mentalnih bolesti. Njihov život je obeležen mnogobrojnim ograničenjima i zavisnostima (ograničenja u izboru hrane i pića, svakodnevnim aktivnostima, izboru posla, potreba za uzimnjem velike količine različitih medikamenata, zavisnost od mašine kod obolelih od terminalnog stadijuma HBI) (Grafikon br. 2). Poznavanje i prepoznavanje svega onog što utiče na povećanje stresa kod ovih pacijenata je jako bitno. To sa jedne strane doprinosi razumevanju ovih pacijenata od strane okoline, a sa druge strane daje mogućnosti i da se utiče na sve to što im dodatno izaziva stres.

SPECIFIČNOSTI NEUROANATOMSKE I NEUROFIZIOLOŠKE OSNOVE STRESA KOD OBOLELIH OD HBI

Neuroendokrину osnovu odgovora organizma na delovanje stresora čine neuroni kortikotropin rilizing hormona u hipotalamusu (paraventrikularno jedro) preko osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg i neuroni sistema mesto coeruleus koji luče noradrenalin i deluju periferno putem autonomnog nervnog sistema. Primarne moždane strukture uključene u fiziološke odgovore tokom stanja psihološkog stresa su proširena amigdala (centralno jedro amigdala i koritasto jedro strije terminalis) koja su u bliskom kontaktu sa NC. accumbens-om i

septalnim regionom. Obe ove strukture su bogato povezane sa prednjim delom girusa cinguli i nekoliko područja prefrontalnog korteksa. To omogućuje da se u većem ili manjem stepenu događaji obrađuju svesno, pa zahvaljujući fronto-limbičkim interakcijama i afektivnoj prebojenosti osoba može motivisano odgovarati. Tri sistema velikog mozga se aktiviju stresnim sistemom i povratno utiču na njegovu aktivnost:

- 1) Mezokortikali i mezolimbički dopaminski sistemi
- 2) Kompleks amigdala-hipokampus
- 3) Aktivnost neurona kortikotropin rilizing hormona u hipotalamusu.

Koncept stresa sa biološkog aspekta kod pacijenata sa HBI posebno je naglašen činjenicom da se kod njih medijatori stresa teže vraćaju na svoje bazične vrednosti. Ovi peptidi i steroidni hormoni koji na svom metaboličkom putu prolaze kroz bubrege, često se javljaju u povišenim vrednostima u pacijenata sa bolestima bubrege pa se može smatrati da kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom postoji određeni biohemijski milje sličan hroničnom stresnom odgovoru

DIJETA I HBI

Dijaliza, transplantacija i farmakološke terapije obično se smatraju ključnim u lečenju HBI. Ipak i dijetetska terapija je jako bitna. Još su 1960. godine, Giovannetti i Maggiore pokazali da dijeta sa niskim sadržajem proteina može usporiti progresiju HBI. [30].

Prve studije o niskoproteinskim dijetama kod pacijenata sa uremijom kao posledicom HBI, dovele su do zaključka da je ishrana uz ograničen unos proteina bila efikasna u smanjenju simptoma "uremične toksičnosti" i da je čak ovom dijetom moguće produžiti život [21,32,33]. Danas je u skladu sa najnovijim FDA preporukama došlo je do promena u definiciji "odgovarajućeg" unosa proteina koji je ranije bio 1-1,2 g / kg TT /na dan [34,35]. Pacijenti koji imaju klirens endogenog kreatinina < 60 ml/min treba da unose 0,8 g/kgTT/dan proteina (ili 0,6 g/kgTT/dan bolesnici sa klirensom endogenog kreatinina < 25 ml/min/1,73 m²). Dnevno treba uneti 30-35 kilokalorija na kilogram telesne mase. [15]

Danas istraživači postavljaju pitanja kako se uopšte došlo do ovih zvaničnih preporuka? U eri personalizovane medicine, možemo se zapitati da li je randomizirano, kontrolisano ispitivanje najbolji način da se pokaže efekat promene u navikama u ishrani i, više od toga - da li je etički zdravo randomizirati takvu nametljivu promenu životnog stila [36,37,38,39]. Problem randomizacije je samo jedan od onih sa kojima se istraživači sreću u istraživanju ove problematike. Ipak istraživanja govore u prilog činjenice da pacijenatima sa HBI treba propisati niskoproteinsku dijetu. [40,41] Time se dovodi do odlaganja progresije HBI, [42] smanjuje se metabolički dizbalans [43,44] i odlaže se potreba za dijalizom. [45]

Neki osnovni princip ovih dijeta je da izbalansiran smanjen unos proteina za cilj ima da ostatku nefrona u oštećenim bubrežima pruži "funkcionalni odmor". Iako zvanične preporuke postoje, postavlja se pitanje kako ih implementirati u praksi. Sam izbor namirnica prirodno energetski bogatih a bez proteina (topioka, maslac, šećer, voće, povrće) void u jednoličnu ishranu koja može biti izuzetno naporna, posebno za pacijente koji su već iskusili štetne efekte uremije i acidoze. Dalje preporučuje se tradicionalna ishrana u kojoj se ne vrši

poseban izbor namirnica već se samo vodi računa o unosu proteina. Sledeće preporučene su veganska kao i veganska sa suplementima (dodatak amino kiselina). Onda dijeta bez proteina koja podrazumeva testenine bez proteina, hleb i druge ugljene hidrate. Na kraju postoji preporuka za niskoproteinsku ishranu sa suplementima (sa ili bez hrane bez proteina), gde je preporuka unosa 0,3 g/kgTT/ na dan proteina dnevno uz dodatak proteina iz povrća, amino i keto kiselina. [40]

Bitno je i pitanje da li će se pacijent pridržavati preporučene dijete. Neki komentari u vezi sa MDRD studijom, najvećom randomiziranom kontrolisanom studijom o niskoproteinskoj ishrani kod HBI tvrde da je MDRD zapravo pokazala da prepisivanje dijete nije dovoljno, jer pacijenti imaju tendenciju da se oslone na način ishrane koji odgovara njihovom izboru [46,47,48,48,50]. Zato je ovde potrebna i intervencije u smislu edukacije pacijenta, njegovog preciznog informisanja o bolesti. Bitno je da on shvati koliko je bitno da se pridržava preporuka, da mu se ukaže na eventualne rizike do kojih može da dovede nepridržavanje ishrane koja je propisana. Osnovna preporuka da se svakom pacijentu propiše dijeta koja će odgovarati njegovom stadijumu bolesti, godinama, prisutnim komorbiditetima, pa i finansijskoj situaciji. Takođe pored dijete savetuje se ukoliko je potrebna i promena životnog stila (vežbanje, gubitak težine). [51]

Na kraju treba pomenuti da uvek kada se propisuje dijeta pacijentima sa HBI treba imati u vidu i pridružene bolesti kao što je šećerna bolest, visok pritisak, neregulirani lipidi, anemija. Posebno zbog toga sto su ova komorbidna stanja i najznačajniji faktori rizika koji doprinose napredovanju hronične slabosti bubrege. [52] Svako od ovih oboljenja se leči odgovarajućom medikamentoznom terapijom, ali i higijensko dijetetski režim je jako bitan. Tako rezultati kliničke studije MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) pokazuju da nizak pritisak (SAP ≤ 92 mmHg ~ ≤ 125/75 mmHg) i mali dijetetski unos proteina (0,6- 0,8 g/kgTT/dan) usporavaju progresiju HBI. [53,54] Poseban je problem kako pacijentu koji ima HBI i šećernu bolest, propisati niskoproteinsku dijetu a da se pri tome ograniči i unos ugljenih hidrata.

Sledeće što je bitno je kontrola unosa natrijuma, jer se time sprečava zadržavanje vode, kontrola krvnog pritiska i smanjenje proteinurije. [55]

Na posletku, ali ne i najmanje važno, ishrana kod pacijenata sa HBI nije samo pitanje ograničenja. Veoma je bitno i da se osigura dovoljan energetski unos ovim pacijentima, kako bi se sprečio katabolizam proteina, održavao nivo azota ali i da se omogući održavanje adekvatnog sastava tela. [56]

Takođe pravilan dijetetski režim je bitan i kod pacijenata na dijalizi kod kojih je doslo do progresije HBI do terminalnog stadijuma. Kod njih je posebno bitno pored svega navedenog ograničiti unos namirnica bogatih kalijumom i fosfatima.[57]

ZAKLJUČAK

Izazovi koji se postavljaju pred mentalnu higijenu i dijetetiku u cilju usporavanja progresije HBI su veliki. Mi smo se u ovom radu dotakli nekih osnovnih i po nama najbitnijih faktora mentalne higijene i dijetetike, za koje opet smatramo da se odgovarajućim preventivnim merama mogu sprovesti i na kraju postati deo svakodnevnih prakse. Pre svega mislimo na sprovođenje is-

traživanja koje bi imalo za cilj skrining depresije i anksioznosti kod obolelih od HBI. Sledeće je ukazivanje na stresore iz okoline koji bitno ugrožavaju zdravlje pacijenta. Na kraju tu je i definisanje odgovarajućeg načina ishrane. Propisivanje dijeta siromašne proteinima zahteva sveobuhvatan nutricionistički pristup, gde polazimo od preporučenih dijetetskih režima, a onda uzimamo u obzir stadijum HBI, eventualni komorbiditet, njegove životne navike, dotadašnji način ishrane i svakako ekonomski status.

Na samom kraju, naš je zaključak da je su mogućnosti delovanje higijene na ovom području velike ali još nedovoljno primenjene.

LITERATURA

1. Eknayan G, Lameire N, Barsoum R, Eckardt KU, Levin A, Levin N, et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int* 2004; 66: 1310-314.
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
3. Lina CY, Wei Lina J. Association of Framingham Risk Score with chronic kidney disease: insight from National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006. *Kidney Res Clin Pract* 2012; 31: A52.
4. Oh, Y. J., Cha, R., Lee, S. H., Yu, K. S., Kim, S. E., Kim, H., et al. Validation of the Korean coefficient for the modification of diet in renal disease study equation. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2016; 31(2) : 344-56.
5. Locatelli F, Vecchio LD, Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (11): 2-7.
6. Fogo AB. Progression versus regression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(2): 281-4.
7. Cukor D, Cohen SD, Peterson RA, Kimmel PL. Psychosocial aspects of chronic disease: ESRD as a paradigmatic illness. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3042-55.
8. Mirković M., Đurić S., Milošević J., Ilić D., Milić M. Javno-zdravstveni aspekti poremećaja mentalnog zdravlja. *Praxis Medica* 2012: 41 (3-4): 73-7.
9. Hedayati SS, Yalamanchili V, Finkelstein FO. A practical approach to the treatment of depression in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2012;81(3):247-55
10. KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative). Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Available et: http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p4_class_g1.htm [Last visit 11 July 2016]
11. Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL. Harrison principles of internal medicine. The 16th edition. Dennis L Kasper, McGraw-Hill; 2004.
12. Davison AM, Cameron SJ, Grunfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, Ypersele C (Eds): Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 3rd Edition. Oxford University Press; 2005.
13. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1): S1-266.
14. Bolton WK, Klinger AS. Chronic renal insufficiency: current understandings and their implications. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(6): S4-12.
15. Stojimirović B, Petrović D. Clinical significance of risk factors control in prevention of chronic renal failure progression. *Vojnosanit Pregl.* 2006; 63(6):585-91.
16. Turkistani I, Nuqali A, Badawi M, Taibah O, Alserihy O, Morad M, et al. The prevalence of anxiety and depression among end-stage renal disease patients on hemodialysis in Saudi Arabia. *Ren Fail.* 2014;36(10):1510-5.
17. Grigoriou SS, Karatzaferi C, Sakkas GK. Pharmacological and Non-pharmacological Treatment Options for Depression and Depressive Symptoms in Hemodialysis Patients. *Health Psychol Res.* 2015; 3(1):1811.
18. Knežević M, Jović J, Đorđević V, Ignjatović Ristić D, Đorđević V. Depresivnost kod pacijenata na hroničnoj hemodijalizi. *Medicinski časopis* 2012; 46: S38.
19. Knežević M, Analiza faktora koji utiču na mentalno zdravlje pacijenata na hemodijalizi, [disertacija]. Kragujevac: Univerzitet u Kragujevcu; 2014.
20. Levy NB. What is psychonephrology? *J Nephrol* 2008; 21: S51-3.
21. Knezevic M, Djordjevic V, Bivolarevic I, Jovic J, Djordjevic V. Insomnia severity in chronic kidney disease patients with various therapies. *Central European Journal of Medicine* 2012; 7(1): 112-17

22. Sladojević N, Knežević M, Jović J, Đorđević V. Sindrom nemirnih nogu kod pacijenata na hemodijalizi - učestalost, težina i faktori rizika. *Medicinski časopis* 2012; 46(3), 138-44.
23. Johnson S, Dwyer A. Patient perceived barriers to treatment of depression and anxiety in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2008; 69: 201-6.
24. Palmer SC, Vecchio M, Craig JC, Tonelli M, Johnson DW, Nicolucci, A et al. Association between depression and death in people with CKD: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62(3):493-505.
25. Vasilopoulou CH, Bourtsi E, Giaple S, Koutelekos I, Theofilou P, Polikandrioti M. *Global Journal of Health Science* 2016; 8 (1); 45-55.
26. Čorac A, Zdravstveno stanje osoba u izbegličkim kampovima sa nepovoljnim ekološkim uslovima životnog i radnog okruženja, [disertacija]. Kosovska Mitrovica: Univerzitet u Prištini; 2007.
27. Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. The RAND 36-Item Health Survey 1.0. *Health Econ.* 1993; 2 (3): 217-27.
28. Ignjatović Ristić D, Hinić D, Jović J. Evaluation of the beck depression inventory in nonclinical student sample. *West Indian Med J* 2012; 61 (5): 489-93.
29. Stolić D, Jović J, Bukumirić Z, Rančić N, Stolić M, Ignjatović-Ristić D. The Serbian version of the geriatric depression scale: reliability, validity and psychometric features among the depressed and non-depressed elderly. *Engrami* 2015; 37 (4): 51-64.
30. Giovannetti S, Maggiore Q. A low nitrogen diet with proteins of high biological value for severe chronic uremia. *Lancet.* 1964;1:1000-3.
31. Addis T. *Glomerular nephritis: Diagnosis and treatment.* London, UK: Macmillan; 1949.
32. Piccoli GB. Patient-based continuum of care in nephrology: why read Thomas Addis' "Glomerular Nephritis" in 2010? *J Nephrol.* 2010;23:164-7.
33. Borst JG. Protein katabolism in uraemia; effects of protein-free diet, infections, and blood-transfusions. *Lancet.* 1948;1:824-9.
34. Millward DJ, Jackson AA. Protein/energy ratios of current diets in developed and developing countries compared with a safe protein/energy ratio: implications for recommended protein and amino acid intakes. *Public Health Nutr.* 2004;7:387-405.
35. Volpi E, Campbell WW, Dwyer JT, et al. Is the optimal level of protein intake for older adults greater than the recommended dietary allowance? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68:677-81.
36. Kitsios GD, Kent DM. Personalised medicine: not just in our genes. *BMJ* 2012;e2161
37. Basch E. Toward patient-centered drug development in oncology. *N Engl J Med.* 2013; 369: 397-400.
38. Lin GA. Patient education: one size does not fit all. *JAMA Intern Med.* 2013; 173:1376.
39. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ.* 1996;312:1215-8.
40. Piccoli GB, Capizzi I, Vigotti FN, Leone F, D'Alessandro C, Giuffrida D. et al. Low protein diets in patients with chronic kidney disease: a bridge between mainstream and complementary-alternative medicines? *BMC Nephrol* 2016;17:76.
41. Bellizzi V, Cupisti A, Locatelli F, Bolasco P, Brunori G, Cancarini G. et al. Low-protein diets for chronic kidney disease patients: the Italian experience. *BMC Nephrol.* 2016 Jul 11;17(1):77.
42. Kanazawa Y, Nakao T, Ohya Y, Shimomitsu T. Association of socio-psychological factors with the effects of low protein diet for the prevention of the progression of chronic renal failure. *Intern Med.* 2006;45(4):199-206.
43. Cianciaruso B, Pota A, Pisani A, et al. Metabolic effects of two low protein diets in chronic kidney disease stage 4-5-a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:636-44.
44. Garneata L, Stancu A, Dragomir D, Stefan G, Mircescu G. Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Jul;27(7):2164-76.
45. Brunori G, Viola BF, Parrinello G, et al. Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:569-80.
46. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330:877-84.
47. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: What have all of the results of the MDRD study shown? *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:2426-39.
48. Kopple JD, Greene T, Chumlea WC, et al. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. *Kidney Int.* 2000;57:1688-703.
49. Viberti G, Bognetti E, Wiseman MJ, Dodds R, Gross JL, Keen H. Effect of protein-restricted diet on renal response to a meat meal in humans. *Am J Physiol.* 1987;253(3 Pt 2):F388-93.
50. Bernhard J, Beaufre B, Laville M, Fouque D. Adaptive response to a low protein diet in predialysis chronic renal failure patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(6):1249-54.
51. Marinela K, Vladimir Đ, Žilijeta K, Jelena J, Vidojko Đ, Fizička aktivnost i mentalno zdravlje kod pacijenata na hemodijalizi, *Medicinski časopis* 2013; 47
52. Schmitz PG. Progressive renal insufficiency. Office strategies to prevent or slow progression of kidney disease. *Postgrad Med* 2000; 108(1): 145-8, 151-4.

53. Rossert JA, Wauters JP. Recommendations for the screening and management of patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 1: 19-28.
54. Praga M. Slowing the progression of renal failure. *Kidney Int Suppl* 2002; (80): 18-22.
55. Locatelli F, Del Vecchio L. Protein restriction: a revisited old strategy with new opportunities? *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:1624-7.
56. Tom K, Young VR, Chapman T, Masud T, Akpele L, Maroni BJ. Long-term adaptive responses to dietary protein restriction in chronic renal failure. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1995;268:E668-77.
57. Available et <https://dijaliza.wordpress.com/tag/ishrana/> [Last visit 16 july 2016]

ENGLISH

ELEMENTS OF MENTAL HYGIENE AND DIET AS FACTOR OF CONTROL CHRONICAL RENAL DISEASE

Jović Jelena¹, Knežević Marinela², Ilić Danijela¹, Ristić Miodrag³, Krstić Ristić Marija⁴, Ignjatović Ristić Dragana^{5,6}

¹ School of Medicine, University of Prishtina-Kosovska Mitrovica, Department of Preventive Medicine, Kosovska Mitrovica, Serbia

² The Armed Forces of Serbia, VP 4219, Šabac, Srbija

³ Radiology center - KC Niš, Srbija

⁴ Community health center, Aleksinac, Srbija

⁵ Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

⁶ Psychiatric clinic, Clinical Center "Kragujevac"

SUMMARY

Chronic kidney disease (CKD) is a syndrome which is caused by gradual progressive and irreversible reduction of kidney function. CKD has become a global health care problem. From a mental hygiene point of view, the aim of this study is to present the most important stressors in patients with CKD. Knowledge and recognition of everything that influences the increase of stress in people with CKD, on one hand leads to an improvement of understanding, and on the other gives us possibilities to prevent or at least reduce the negative effects of stress. Furthermore, patients with CKD often have anxiety and depressive symptoms which overlap with the clinical symptomatology of kidney disease, which is mostly caused by uremia. We have given certain suggestions for early depression screening in patients with CKD by analyzing previously conducted research. As far as diet is concerned, research suggests that patients with CKD should be prescribed a low protein diet which delays the progression of CKD, reduces the metabolic disbalance and delays the need for dialysis. A traditional diet focused on protein intake without a special selection of meals is recommended. Other recommendations are vegan diet as well as vegan diet with supplements. Furthermore, a diet without proteins with pastas without proteins, bread and other carbohydrates. There are also recommendations for a low protein diet with supplements with an intake of only 0.3 g/kg BM/protein a day with an addition of proteins from vegetables, amino and keto acids. Finally, it should be mentioned that comorbidities should be taken into consideration when prescribing a diet for patients with CKD. It is necessary for the patient to be compliant with the recommended diet.

Key words: stressors in kidney disease, depression, dietetics

KARCINOM PARATIROIDNE ŽLEZDE

AUTORI

Odalović Božidar^{1,2}, Jovanović Milan², Zorić Goran², Mitić Javorka³,
Tabaković Dejan¹, Pajović Slavica¹, Novaković Tatjana¹

¹ Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica

² Klinički Centar Srbije - Centar za Endokrinu Hirurgiju

³ KBC Priština - Gračanica

KORESPONDENT

BOŽIDAR ODALOVIĆ

Medicinski fakultet Priština,
Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ odalovicb@gmail.com

SAŽETAK

Paratiroidne žlezde su male endokrine žlezde u vratu čoveka koje sekretuju paratiroidni hormon ili parathormon (PTH) koji zajedno sa kalcitoninom i D-vitaminom ima primarnu ulogu u regulaciji koncentracije kalcijuma i fosfata u organizmu [1]. Najčešće oboljenje paratiroidnih žlezdi predstavlja povećano i nekontrolisano lučenje PTH koje se može definisati kao primarni hiperparatiroidizam, ako nastaje kao posledica pojačane funkcije jedne ili više paratiroidnih žlezdi ili kao sekundarni hiperparatiroidizam koji se javlja najčešće u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji ili kao posledica deficita vitamina D [2]. U našem prikazu slučaja smo opisali pacijenta sa karcinomom paratiroidnih žlezdi koje je veoma retko oboljenje i predstavlja najređi maligni endokrini tumor.

Cljučne reči: parotidna žlezda, karcinom, hirurški tretman

UVOD

Karcinom kao uzrok hiperparatiroidizma je veoma redak i nađen je kod 0,5 - 2% operisanih od primarnog HPT. Veoma se često i makroskopski može prepoznati gde se karakteriše sivkastom prebojenošću, debelom kapsulom, tvrdom konzistencijom i infiltrativnim rastom u okolno tkivo, a često i uvećanim regionalnim limfnim čvorovima [3].

Karcinomi paratiroidnih žlezdi se javljaju sa približnom učestalošću kod oba pola i uglavnom u petoj i šestoj deceniji života, mada se mogu javiti u svim uzrastima. Od dijagnostičkih procedura najčešće se radi ultrasonografski pregled i scintigrafija, a po potrebi i CT ili NMR.

Primarni vid lečenja karcinoma paratiroidnih žlezdi je hirurško lečenje, kome treba posvetiti maksimalnu pažnju, jer su svi drugi načini lečenja neuspešni.

Karcinom paratiroidnih žlezdi spada među neoplazme srednjeg stepena malignosti, a kod većine bolesnika neposredni uzrok smrti je hiperkalcemija a ne maligna priroda tumora [4].

PRIKAZ SLUČAJA

U ambulanti Endokrine hirurgije, Kliničkog Centra Srbije, po uputu lekara iz Doma Zdravlja, pregledan je pacijent Ž.B. rođen 1953. godine sa povećanim vrednostima ukupnog kalcijuma u krvi 3,27 mmol/L, bolovima u ekstremitetima i gubitkom mišićne mase, što se naročito primećuje na nadlakticama (slika 1), anamnestičkom podatku o prisutnosti nefrolitijaze i čestim

bolovima u epigastrijumu, kao i nižim vrednostima krvne slike (HG-95, Er- 3,01). Palpacijom se nalazi tumefakcija na vratu.

Na osnovu kliničkih manifestacija posumnjalo se na postojanje oboljenja paratiroidnih žlezdi te je naloženo pacijentu da uradi ultrazvučni i scintografski (MIBI) pregled vrata, laboratorijske analize parathormona, kalcijuma i fosfata, RTG pluća, obe nadlaktice, šake i UZ abdomena.



Slika 1. Deformitet nadlaktice

Na zakazani kontrolni pregled pacijent donosi tražene rezultate, na osnovu kojih je jasno uočljivo da postoji oboljenje paratiroidnih žlezdi. Laboratorijske vrednosti ukazuju na kalcemiju 3,31 mmol/l, hipofosfatemiju 0,7mmol/l i visoke vrednosti PTH 740 pg/mL. Na rentgenskim snimcima je uočljiva demineralizacija kostiju šake i humerusa (slika 2 i 3).



Slika 2. Demineralizacija humerusa



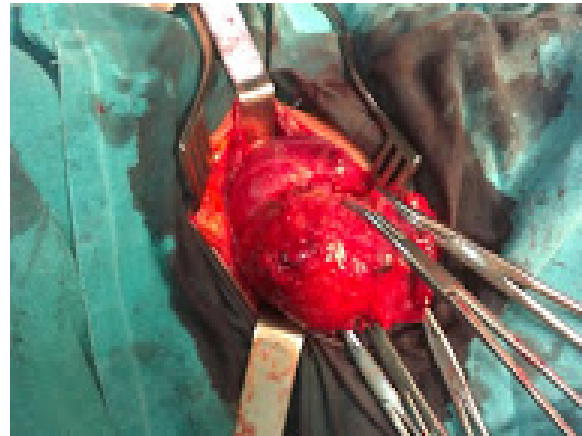
Slika 3. Demineralizacija falangi kostiju šake

Mibi scintigrafija: u loži desnog režnja tiroidne žlezde, kaudalno od samog režnja, dva nejednaka ovalna polja intenzivne akumulacije, kaudalno veće.

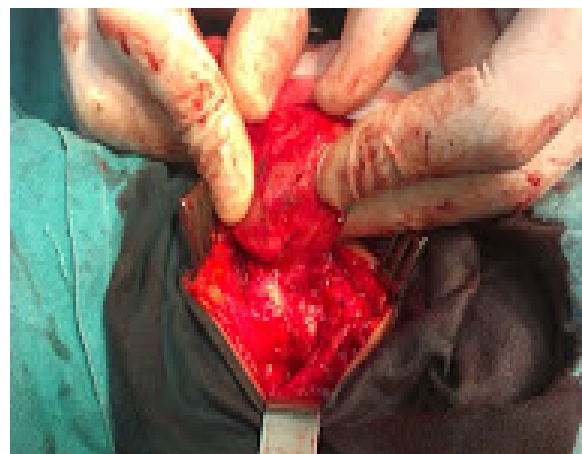
Ultrazvuk: tiroidna žlezda uredne veličine, desni lobus potisnut naviše izmenjenom paratiroidnom žlezdom heteroehogene strukture 6x3x3cm.

Na osnovu kliničkog pregleda, laboratorijskih rezultata i rezultata lokalizacione dijagnostike postavljena je indikacija za operativnim tretmanom, koji se nakon opšte preoperativne pripreme u uslovima OET anestezije i učini. Koherovim rezom na bazi vrata, razdvajanjem pothoidne muskulature, duž bele linije pristupljeno viscelarnoj loži vrata. Identifikovana uvećana gornja-desna paratiroidna žlezda, čvrste konzistencije, 6 cm u promeru.(slika 4 i 5) U jednom delu nejasno ograničena

prema desnom lobusu tiroidne žlezde. Učinjena gornje-desna paratiroidektomija i desna tiroidektomija. Na preseku u donjem delu promene paratiroidne nodus čvrste, slatinaste konzistencije, 3 cm. (slika 6). Kontrola hemostaze, drenaža i rekonstrukcija rane po anatomskim slojevima.



Slika 4. Intraoperativno uvećana paratiroidna žlezda



Slika 5. Intraoperativno uvećana paratiroidna žlezda

PH nalaz: Uz štitastu žlezdu se uočava deo paratiroidne. U jednom fokusu se uočava raslojavanje kapsule tumorskim ćelijama ka štitastoj žlezdi. Uočava se tumor paratiroidne žlezde, sačinjen od glavnih ćelija u najvećem delu uniformnog izgleda, a manjim delom od izraženo pleomorfnih ćelija koje imaju džinovska hiperhromatična jedra. U tumoru se uočava hemoragična pseudocista u okvirima čijeg zida su hemosiderofagi, penušavi makrofagi holesterolski kristali, kao i limfocitni agregati. Prisutno raslojavanje kapsule, invazija vaskularnog prostora (CD34+endotelne ćelije), kao i fokalno postojanje debelih vezivnih pregrada unutar tumora.

U postoperativnom periodu vršena je kontrola kalcemije, fosfatemije i nivoa PTH u krvi. Na otpustu, pacijent u dobrom opštem i lokalnom stanju, sa vrednostima kalcemije 2,01 mmol/l, te je otpušten uz odgovarajuću supstituciju kalcijumom i aktivnim metabolitima vitamina D. Vrednosti PTH 38 pg/mL.



Slika 6. Presek paratiroidne žlezde

poparatiroidizam se javio kod 3,4% bolesnika u Uppsala seriji, dok kod 91% bolesnika u istoj seriji nije bilo recidiva. Postoperativni mortalitet po Goteborg seriji u prvoj godini nakon operacije iznosi 1,56%. U svim studijama utvrđen je porast mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti.(7)

ZAKLJUČAK

Zbog male učestalosti karcinomi paratiroidnih žlezdi su nedovoljno poznati i proučeni maligni tumori za čije lečenje i praćenje nema jasno definisanih opšte prihvaćenih vodiča. Mogu biti hormonski aktivni i neaktivni, čija dijagnoza nije jednostavna, a vrlo česti i nepouzdana. Osnovni vid lečenja je operativni tretman.

DISKUSIJA

Karcinom paratiroidnih žlezdi je veoma retka pojava, te je ovaj maligni tumor danas gotovo pravi raritet, u strukturi obolelih od svih malignih tumora učestvuju sa svega 0,003%. Zbog male učestalosti i dalje su nedovoljno poznati i proučeni maligni tumori te zbog toga nema jasno definisanih i opšte prihvaćenih vodiča za njihovo lečenje i praćenje. U studiji Sandelinija i saradnika u seriji pacijenata operisanih od primarnog hiperparatiroidizma -1650, bilo je samo 6 pacijenata sa karcinom paratiroidnih žlezdi (0,3%), dok su Wang i Gaz u svojoj seriji od 1200 pacijenata sa pHPT, pacijenata sa karcinomom bilo 28 (2,3%).

Još je davne 1925. godine bečki hirurrg Felix Mandl uradio prvu operaciju tumora paratiroidnih žlezdi. Od tada su se značajno promenili stavovi i principi lečenja ovog retkog oboljenja. Zahvaljujući lako dostupnom laboratorijskom testu merenja kalcijuma u serumu, javlja se sve veći broj bolesnika od primarnog hiperparatiroidizma.(5,6)

Klinička slika kod karcinoma paratiroidne žlezde je veoma varijabilna i zavisi, pre svega od toga da li je tumor funkcionalan (kalkuloza bubrega, promene na kostima, ulkus želuca, hiperkalcemijska kriza) ili afunkcionalan (disfonija, dispneja, disfagija).

Hirurške komplikacije se kreću od lezije n. recurrensa do hipoparatiroidizma. Postoperativni hi-

LITERATURA

1. Rodgers SE, Perrier ND. Parathyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2006, 18: 16-22.
2. Paul RG, Elston MS, Gill AJ, Conaglen JV, Meyer-Rochow GY. Hypercalcaemia due to parathyroid carcinoma presenting in the third trimester of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012, 52: 204-207.
3. Živaljević V. Hirurgija paratiroidnih žlezdi. Medicinski fakultet Beograd 2015, 9: 193-220.
4. Pelizzo MR, Pioto A, Bergamasco A, Rubello D, Casara D. parathyroid carcinoma. Therapeutic strategies derived from 20 years of experience. *Minerva Endocrinol* 2001, 26:23-29.
5. Shane E. Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 485-493.
6. Filipović A, Paunović I, Savjak D, Živković T. Parathyroid carcinoma. *Vojnosanit Pregl* 2006, 63: 765-769.
7. Sillero Sanchez A, Atienza Iglesias MA. Diagnostic-therapeutic management of parathyroid carcinoma. *An Med Interna* 2002, 19:644-648.

CANCER OF THE PARATHYROID GLANDS

Odalović Božidar^{1,2}, Jovanović Milan², Zorić Goran², Mitić Javorka³, Tabaković Dejan¹, Pajović Slavica¹, Novaković Tatjana¹

¹ Medical Faculty Priština - Kosovska Mitrovica

² Clinacal Center Serbia - Center for Endocrine Surgery

³ CHC Priština - Gračanica

SUMMARY

Parathyroid glands are small endocrine gland in the neck that men secrete parathyroid hormone , or PTH (PTH) , which together with calcitonin and vitamin - D has a primary role in regulating the concentration of calcium and phosphate in the body. The most common disease of the parathyroid gland presents increased and uncontrolled secretion of PTH , which can be defined as primary hyperparathyroidism, if occurs as a result of enhanced functions of one or more of the parathyroid glands , or secondary hyperparathyroidism, which occurs most often in chronic renal failure or as a result of the deficiency of vitamin D. In our case report we describe a patient with cancer paratioidnih gland , which is a very rare disease and is the rarest malignant endocrine tumor.

Key words: parotid gland, carcinoma, surgical treatment

THE IMPORTANCE OF FUNCTIONAL HEMISPHERIC ASYMMETRY IN THE ASSESSMENT OF COGNITIVE EVOKED POTENTIALS AND REACTION TIME

AUTHORS

Dejanović Mirjana¹, Ivetić Vesna², Nestorović Vojkan¹, Milanović Zvezdan¹, Parlić Dragica¹, Smiljić Sonja¹, Miletić Milanka¹.

¹ Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Priština, Serbia

² Laboratory of Neurophysiology, Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Serbia

CORRESPONDENT

MIRJANA DEJANOVIĆ

Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia

✉ mirjana.dejanovic@gmail.com

SUMMARY

The aim of this study was to determine whether there is a correlation of latency and amplitude of P300 cognitive potential and the degree of lateralization of brain hemispheres. The study included 60 subjects whose age was between 45 and 56 years. Bioelectric brain activity was recorded using argentum chloride (AgCl) electrodes that were placed at central line of the scalp (over Fz and Cz regions) according to the international 10-20 standard. P300 was generated using "oddball" paradigm with randomized stimuli: A frequent 1000 Hz tone with an occurrence of 80 % and a 2000 Hz tone (target) with a 20 % occurrence. The measurement is done with the right hand (first recording) and left hand (second recording). All subjects in this study were tested for usage lateralization and showed that they are right-handed. Based on the results of gestural lateralization subjects are divided in three groups. In the group with high degree of lateralization latencies of P300 were significantly lower when dominant hand was used in comparison to non-dominant hand, on Fz electrode ($t = 4,162$, $p < 0,01$) and Cz electrode ($t = 5,302$, $p < 0,01$) ($p < 0,01$) and amplitudes of P300 were significantly higher, on Fz electrode ($t = -2,725$, $p < 0,05$), on Cz electrode ($t = 2,527$, $p < 0,05$). However, there were no statistically significant differences ($p > 0,05$) for latencies and amplitudes of P300 between dominant and non-dominant hand for the group of subjects with weak and average degree of lateralization. In both subject groups, significantly faster RT was measured when dominant hand was used. The P300 cognitive potential and reaction time can contribute to the study of indicators of the functional hemispheric asymmetry of the brain.

Keywords: P300, ERP, Reaction time, functional asymmetry

INTRODUCTION

The functional asymmetry of the hemispheres implies that there are differences in the organization of the left and right cerebral hemispheres, as well as in the types of function for which they are specialized [1]. Modern neurophysiological studies have replaced the concept of cerebral dominance and superiority of one hemisphere with the concept of a complementary hemispheric specialization [2]. It is well known that there are different divisions in hemispheric specialization of functions. It is believed that the left hemisphere is more successful on language, phonetic analysis and motor functions, the so called categorical hemisphere, while the right one is more successful in processing on the visuo-spatial functions, prosody and attention components non-verbal and visual-spatial information, and is thus called representative hemisphere [3]. The left hemisphere processes the information sequentially, by seeking differences among things, breaking the whole into separate parts and observing details, which makes it characteristically analytic. The right hemisphere processes the information simultaneously, by seeking similarities between

things, synthesizing, and considering the whole, which makes it characteristically synthetic. Also, the right hemisphere plays an important role in face recognition. Most of the functions of the brain is based on cooperation between the two hemispheres. Despite the differences, it is important to emphasize that the majority of brain function is based on the cooperation between the two hemispheres [4]. In other words, one hemisphere is dominant in certain aspects of a single function, and the other is dominant in the other forms of the same function. For example, the left hemisphere in most individuals is dominant in speech comprehension and verbal expression programming. On the other hand, the right hemisphere is dominant in prosody (melody, rhythm of speech) and in the understanding of the affective and emotional components of speech.

An indispensable way of exploring the hemisphere laterality is the measurement of brain activity during a spontaneous or task-oriented activity. Some of these methods are electroencephalography (EEG) and evoked potentials. Different modalities of evoked potentials are important in the analysis of cerebral asymmetry but their true value can be seen in combination with the results of

clinical and other complementary tests. More recent research in methodology includes the P300 component of the cognitive evoked potentials. The numerous clinical P300 studies [5-9], clearly indicate that this component can serve as an indicator of cognitive function. However, the results of a few previous ERP studies that have examined the relationship hemispheric lateralization and cognitive status have shown controversial results.

Some studies suggested that a larger degree of hemispheric lateralization is associated with better performance [10,11]. On the other hand, some studies found negative correlations or no correlation between the degree of laterality and performance [12,13].

However, these studies did not evaluate the effects of the degree of laterality on the P300 wave and reaction time. It remains unclear whether is advantageous to be strongly or weakly lateralized, when one considers actual performance of cognitive tasks?

STUDY OBJECTIVE

The purpose of this study was to investigate the influence of the degree of laterality on the amplitude and latency of the P300 component and reaction time. The aim of the research is in line with current interest in neurophysiology, which is focused on testing the P300 ERP parameters as one of the possible indicators of functional asymmetry of the cerebral hemispheres.

MATERIAL AND METHODS

The study included 60 healthy right-handed subjects (30 men and 30 women, mean age 51 ± 2.7 years, range 45-56 years). The health condition of the subjects was anamnestically assessed to rule out the possible existence of neurological and other disorders, as well as the consumption of drugs or any other substances that could affect brain function. All the tests were conducted in the morning hours, in the neurophysiological laboratory of the Department of Physiology, the Faculty of Medicine in Novi Sad, on the well rested subjects. Prior to participating in the trial the subjects did not take any psychoactive substances such as coffee, tea or alcohol. The usage and gesture laterality was defined in all the subjects.

Čordić and Bojanin test, with 10 separate testings, was used for the evaluation of the usage laterality. The subjects demonstrated the activities they perform everyday - writing, combing hair, eating, striking a match, holding a broom, etc.

Gestural laterality was assessed by Berges trials. The dominant hand is always the upper one. The right-handedness is clearly manifested if the right-hand side prevailed in more than six trials (R/L = 9:0, 8:1, 7:2). It is a highly pronounced degree of laterality. If it manifests in the 6:3 and 5:4 ratio, then it is a low or moderately pronounced degree of laterality. An informed consent was obtained from all subjects, before they were enrolled into the study.

ERP MEASUREMENT

P300 ERPs were recorded using the classic auditory oddball paradigm [14] with 20% of target and 80% of non-

target stimuli. Tones with the frequency of 2000Hz and 1000Hz and strength of 90dB were used as a target and non-target stimuli. Tones were presented to the subject through binaural phones. The subjects were instructed to react as fast as possible to the target tones (2000Hz) by pressing the button on the special handle they were holding in their dominant hand first registration, nondominant hand second registration and at the same time to ignore rhythmical non-target tones (1000Hz). The subjects were sitting on the chair in the comfortable position in the silent darkened room with their eyes open.

Bioelectrical activity of the brain was recorded using Ag/AgCl electrodes fastened on the scalp of the subject with the colodium. Two active electrodes were positioned at the central line of the scalp frontally (Fz) and centrally (Cz) according to the international 10-20 system. Reference electrodes were placed at the mastoids while the ground electrode was positioned at the subject forearm. Impedance of all electrodes in all recordings was under 5 k Ω . Tone order is determined by a random number generator individually for each recording. The signal was averaged during the recording. The cortical activity signal averaging was done separately for target and non-target stimuli. At the end of the recordings P300 latency was identified as the largest positive peak at range 250-450 ms occurring after the N1, P2 and N2 ERP components obtained from the "target" stimulus presentation. The peak amplitudes (μ V) were evaluated as the differences between P300 peak and the mean baseline automatically calculated by a computer.

STATISTICAL ANALYSIS

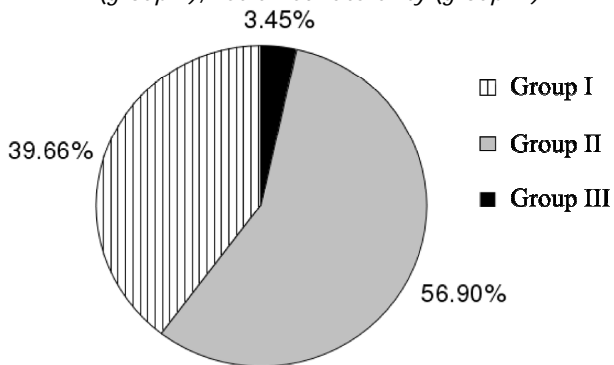
In statistic analysis the following parameters of descriptive statistics were used: arithmetic mean, standard deviation, minimal and maximal values. For testing the significant of arithmetic mean difference the Student's t test was used. Kolmogorov-Smirnov test was used for assessing normality. In the interpretation of data, probability values of $p < 0.05$ (two tailed) were considered statistically significant. The statistical analysis was performed, using R version 3.1.0 [15].

RESULTS

All subjects in this study were tested for usage lateralization and showed that they are right-handed. Based on the results of gestural lateralization subjects are divided in three groups (Graph 1): Group I - the group with the highly pronounced degree of laterality. Group II - the group with low and moderately pronounced degree of laterality and Group III - the group with retrained laterality. Kolmogorov test did not show that the distribution of the obtained values significantly differs from the normal (Gaussian) distribution and the results were analysed by parametric methods.

We compared the latencies and amplitudes of P300 in subjects between the first recording (the handle is held in the dominant hand) and the second recording (the handle is held in the non-dominant hand). With the usage of the dominant hand P300 latencies were significantly shorter over the Fz electrode ($t = 4.162$, $p < 0.01$), as well as on Cz electrode ($t = 5.302$, $p < 0.01$). See Graph 2a.

Graph 1. Subject distribution based on gestural lateralization: highly pronounced degree of laterality (group I), low and moderately pronounced degree of laterality (group II), retrained laterality (group III)



By analysing the results of P300 amplitudes in the group with a highly developed degree of laterality, it was observed that there was a statistically significant difference between first recording and the second recording on the Fz electrode ($t = -2.725, p < 0.05$), and Cz electrode ($t = 2.527, p < 0.05$). See Graph 3a.

The subjects with high degree of lateralization had the mean RT and standard deviation of 283.5 ± 4 ms when dominant hand was used and 309.1 ± 6 ms when non-dominant hand was used. The mean value of reaction time was statistically shorter with the usage of the dominant hand compared to the non-dominant (Graph 4a).

We analysed the P300 latency and amplitudes in the second (II) group with low and moderately pronounced level of laterality and compared the dominant and non-dominant hand (Table 2).

The results of P300 latency in the group with the low and moderately pronounced level of laterality showed that there was no statistically significant difference between first and second recording in either of the observed distribution areas ($t = 0.381, p > 0.05, t = 0.818, p > 0.05$). See Graph 2b. P300 amplitudes of the cognitive waves did not significantly differ in relation to the hand that was used, on Fz electrode ($t = -0.464, p > 0.05$), as well as on Cz electrode ($t = -1.406, p > 0.05$). See Graph 3b.

The subjects with low and moderately pronounced level of laterality had the mean RT and standard deviation of 303.3 ± 6 ms when dominant hand was used and 324.6 ± 8 ms when non-dominant hand was used. The reaction time was significantly lower with the usage of the left hand. (Graph 4b).

By analyzing the results of the P300 parameters in the group with a highly developed degree of laterality we observed that there was statistically significant difference in the values of P300 latencies ($p < 0.01$) and P300 amplitude ($p < 0.05$) in relation to the hand that was used. On the other hand, no statistically significant difference was observed in the P300 latencies and amplitudes between the dominant and non-dominant hand in the group with the low and medium pronounced degree of laterality, or in the group with retrained laterality.

Table 1. Values of P300 latencies and amplitudes and reaction time in group I

Electrode	Latency P300 [ms]				Amplitude P300 [μ V]				RT [ms]	
	Fz		Cz		Fz		Cz		right	left
	right	left	right	left	right	left	right	left	right	left
\bar{X}	314	335,96	320,26	345	15,11	11,87	12,69	10,64	283,52	309,09
SD	24,46	26,9	26,80	30,68	6,64	8,02	7,18	6,29	47,38	60,74

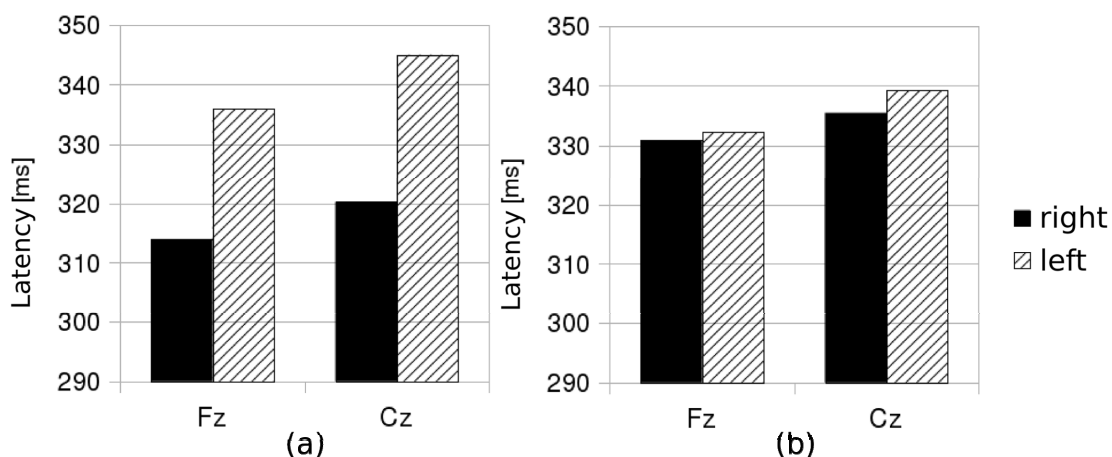
(RT- reaction time, \bar{X} - mean value, SD - standard deviation)

Table 2. Values of P300 latencies and amplitudes and reaction time in group II

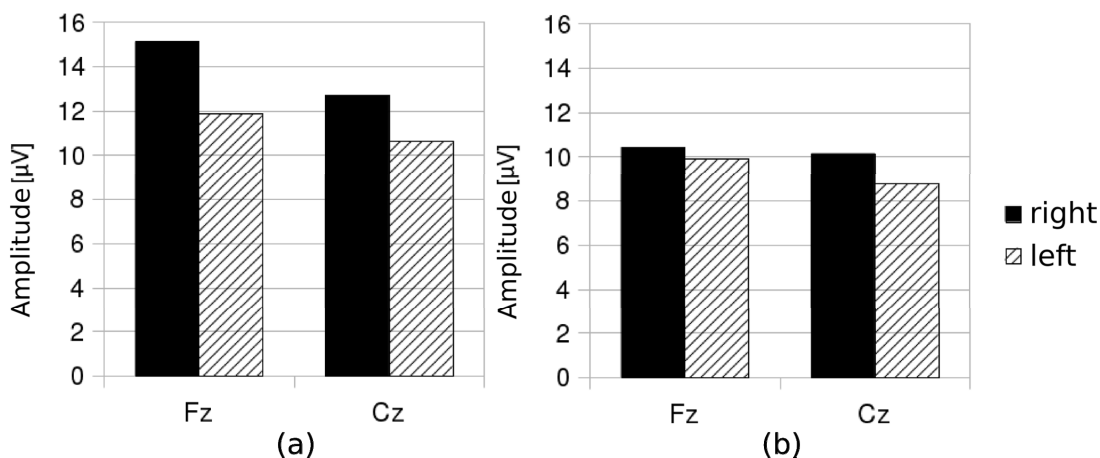
Electrode	Latency P300 [ms]				Amplitude P300 [μ V]				RT [ms]	
	Fz		Cz		Fz		Cz		right	left
	right	left	right	left	right	left	right	left	right	left
\bar{X}	330,94	332,33	335,52	339,3	10,43	9,9	10,15	8,76	303,33	324,6
SD	22,45	22,82	24,3	26,51	6,05	8,45	5,88	6,03	53,19	56,13

(RT- reaction time, \bar{X} - mean value, SD - standard deviation)

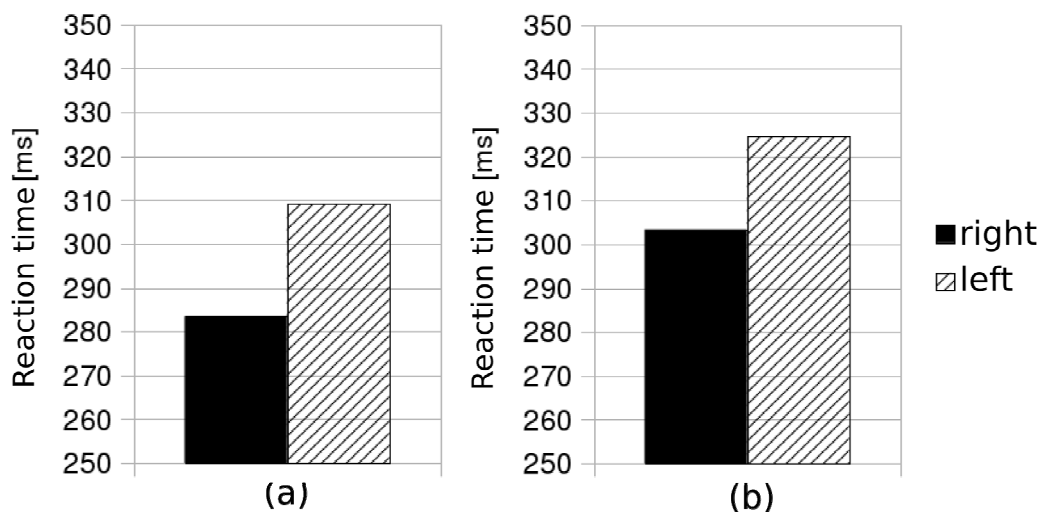
Graph 2. Average P300 latency values using dominant and non-dominant hand on Fz and Cz electrode in group I (a) and group II (b)



Graph 3. Average P300 latency values using dominant and non-dominant hand over frontal (Fz) and central (Cz) brain areas in group I (a) and group II (b)



Graph 4. Average values of reaction time with dominant and non-dominant hand in group I (a) and group II (b)



DISCUSSION

Dominant laterality is an important indicator of the integrative activity of the cerebral cortex in terms of dominance of one hemisphere. The dominance of a cerebral hemisphere is predetermined by the biological structure of the central nervous system, which is considered to be genetically determined [16]. Today the mosaic dominance function of the cerebral cortex is only partially discovered, as some of the functions are organized through the dominance of the left and some through the dominance of the right hemisphere.

In this study, the registration of P300 evoked potentials and the analysis of its variables, latency and amplitudes was used in an attempt to test manifestations of functional asymmetry of the cerebral cortex in subjects who are, according to their usage laterality, right-handed, but with different levels of gestural laterality. It is well known that the hemispheric laterality in right-handed people is much more pronounced, and that the side of the body that is more frequently used is usually more developed. This is evident for the right-handed subjects while for the left-handed subjects the two sides of the body are more symmetrical [17, 18]. The results

obtained in this study clearly showed that the mean latency of the P300 cognitive potential is dependent on the degree of laterality manifested by gestural laterality. The comparison of the P300 latencies in subjects from different groups indicates that the subjects with a highly pronounced degree of laterality had significantly shorter P300 latencies, compared to the subjects with moderately pronounced degree of laterality as well as to the subjects with retrained left-handedness.

These results suggest that the latency of the cognitive P300 wave could be considered as an indicator of functional asymmetry of hemispheres. In support of this view, the results show that the latencies of the P300 waves for the strongly right-handed subjects were significantly shorter when using the right rather than the left hand. On the other hand, this difference was not significant in subjects with moderate and retrained laterality. This means that with the higher degree of functional hemispheric asymmetry, i.e. when the gestural laterality is more pronounced, latency of P300 waves becomes shorter and there are more significant differences in P300 latencies between the left and the right hand. The fact that the differences between the P300 latencies of the right and the left hand are positively correlated with the increase in the degree of dominance of the

cerebral hemispheres, speaks in favor of the influence of the dominant cerebral hemisphere on the P300 latencies.

In the interpretation of these results we must take into account that it is now considered that the P300 latency reflects the speed of the stimulus classification based on the differentiation between two events when there is an accommodation (or the adjustment) of the mental model of structure and the stimulus to the current state, and the variations of P300 amplitude are related to the amount of information the given stimulus carries [19].

The current literature has accepted the hypothesis that the variations in the amplitudes of the P300 waves reflect the redirection of attention capacity, while the variations in the latencies of the P300 waves reflect the rate at which these capacities are redirected. It should be noted that the P300 latency is independent of the response selection process and is not directly and necessarily linked to the behavioral indicators such as the reaction time.

From all this we can conclude that with a higher degree of dominance the specialized hemisphere demonstrates the higher speed of stimuli classification, the faster reorientation of attention (P300 latency) and the more significant differences between left and right. On the other hand, the attention capacity and the speed of the redirection of this attention, which are reflected in the P300 amplitude and latency, are positively correlated with the degree of hemispheric dominance that is there are fewer or no differences between the right and the left side when the degree of hemispheric dominance is lower.

The attention process itself consists of two levels that interact with the hemispheric specialization. One of them is the selection process that manages the distribution of cognitive capacities, and other is the activation process (arousal), which determines the amount of the available capacity. These two factors are interdependent and affect one another. A higher degree of laterality and the variability of asymmetry result from the fluctuation of attention, so that the hemisphere with the increased level of attention becomes perceptually selective re-

garding the stimuli coming from the contralateral side of the body and increases its capacity for processing them. The subjects directed their attention when the stimulus was unpredictable (the "oddball paradigm"), and prior knowledge of the type of the stimuli can activate the hemisphere responsible for their processing. The expectation of a certain kind of stimulus can enable a preselection of the appropriate processing strategies, or increase the level of general activity (arousal) of the appropriate hemisphere.

The results of the reaction time in our study show that the reaction time (RT) was shorter in all of the observed groups in the usage of the right hand, which is consistent with the results of the other studies on healthy subjects which analyzed the RT as a parameter that reflects the flow velocities of neurophysiological, cognitive and information processes that occur due to the effect of the stimulus on the subjects' sensory system.

CONCLUSION

The components of the P300 cognitive potential can contribute to the study of indicators of the functional hemispheric asymmetry of the brain. The subjects with a highly pronounced degree of laterality had statistically significant differences in P300 latencies and amplitudes in relation to whether the dominant or non-dominant hand was used, but these differences could not be found in subjects with moderate and low levels of hemispheric dominance.

The reaction times were significantly shorter when the dominant hand was used, in all of the subjects.

REFERENCES

1. Bourne VJ. Lateralised processing of positive facial emotion: sex differences in strength of hemispheric dominance. *Neuropsychologia*. 2005; 43(6): 953-6.
2. Cai Q, Van der Haegen L, Brysbaert M. Complementary hemispheric specialization for language production and visuospatial attention. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110(4): E322-30.
3. Davidson R.J. (1984). Affect, cognition, and hemispheric specialization. In: C.E. Izard, J. Kagan, & R. Zajonc (Eds.), *Emotions, cognition and behavior*. Cambridge University Press. 1984; 320-365.
4. Kosslyn SM, Gazzaniga MS, Galaburda AM, Rabin C. Hemispheric Specialization. In Zigmund M.J, Bloom FE, Landis S.C, Roberts J.L, Squire L.R. *Fundamental Neuroscience*. Academic press. 1999; 1521-42.
5. Bennys K, Portet F, Touchon J, Rondouin G. Diagnostic value of event-related evoked potentials N200 and P300 subcomponents in early diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Clin Neurophysiol*. 2007; 24: 405-412.
6. Frodl T, Hampel H, Juckel G, Bürger K, Padberg F, Engel RR, Möller HJ, Hegerl U. Value of event-related P300 subcomponents in the clinical diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease. *Psychophysiology*. 2002; 39(2): 175-181.
7. Golob EJ, Irimajiri R, Starr A. Auditory cortical activity in amnesic mild cognitive impairment: relationship to subtype and conversion to dementia. *Brain*. 2007; 130: 740-752
8. Golob EJ, Johnson JK, Starr A. Auditory event-related potentials during target detection are abnormal in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol*. 2002; 113: 151-161.

9. Irimajiri R, Golob EJ, Starr A. Auditory brain-stem, middle- and long-latency evoked potentials in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol.* 2005; 116: 1918-1929.
10. Bach S, Brandeis D, Hofstetter C, Martin E, Richardson U, Brem S. Early emergence of deviant frontal fMRI activity for phonological processes in poor beginning readers. *Neuroimage.* 2010; 53(2): 682-693.
11. Chiarello C, Welcome SE, Halderman LK, Leonard CM. Does degree of asymmetry relate to performance? An investigation of word recognition and reading in consistent and mixed handers. *Brain Cogn.* 2009; 69(3): 521-530.
12. Lust JM, et al. Driving performance during word generation—testing the function of human brain lateralization using fTCD in an ecologically relevant context. *Neuropsychologia.* 2011; 49(9): 2375-2383.
13. Van Ettinger-Veenstra HM, Ragnehed M, Hällgren M, Thomas Karlsson T, Landtblom AM, Lundberg P, Engström M. Right-hemispheric brain activation correlates to language performance. *Neuroimage.* 2010; 49(4): 3481-3488.
14. Duncan C, Barry R, Connolly J, Fischer C, Michie P, Näätänen R, Polich J, Reinvang I, Petten C. Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol* 2009; 1883-908.
15. R Core Team R. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Version 3.1.0 (2014-04-10). URL <http://www.R-project.org/>
16. Annett M. Hand preference observed in large healthy samples: classification, norms and interpretations of increased non-right-handedness by the right shift theory. *Br J Psychol.* 2004; 95: 339-53.
17. Pulves D, White LE, Andrews TJ. Manual asymmetry and handedness, *Proceedings of the National Academy of Science USA.* 1994; 91(11): 5030-2.
18. Sommer IE, Aleman A, Somers M, Boks MP, Kahn RS. Sex differences in handedness, asymmetry of the planum temporale and functional language lateralization. *Brain Res* 2008; 1206: 76-88.
19. Fjell AM, Walhovd K: P300 and neuropsychological tests as measures of aging: scalp topography and cognitive changes. *Brain Topog.* 2001; 14(1): 25-40.

SRPSKI

ZNAČAJ FUNKCIONALNE ASIMETRIJE HEMISFERA MOZGA U PROCENI KOGNITIVNO EVOCIRANIH POTENCIJALA I VREMENA REAKCIJE

Dejanović Mirjana¹, Ivetić Vesna², Nestorović Vojkan¹, Milanović Zvezdan¹, Parlić Dragica¹, Smiljić Sonja¹, Miletić Milanka¹

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Srbija

² Laboratorija za neurofiziologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Srbija

SAŽETAK

Cilj istraživanja je bio da se utvrdi da li postoji povezanost stepena lateralizovanosti moždanih hemisfera i vrednosti latence i amplitude P300 kognitivnog potencijala. U istraživanje je uključeno 60 ispitanika starosne dobi od 45 do 56 godina (51 ± 2,7 godina). Bioelektrična aktivnost mozga registrovana je pomoću srebro-hlorid elektroda koje su postavljane na centralnoj liniji skalpa, frontalno (Fz) i centralno (Cz) prema standardnom "10-20 međunarodnom sistemu". Za dobijanje P300 KEP korištena je "oddball" paradigma sa 80% standardnih stimulusa visine 1000 Hz i 20% ciljnih stimulusa visine 2000 Hz. Obavljene su dve registracije, u prvoj registraciji su ispitanici reagovali desnom a u drugoj registraciji levom rukom. Svi ispitanici procenom upotrebne lateralizovanosti gornjih ekstremiteta su bili desnoruki. Na osnovu procene gestualne lateralizovanosti svi ispitanici su podeljeni u 3 grupe prema stepenu izražene desnorukosti. U grupi ispitanika sa snazno izraženim stepenom lateralizovanosti pri reagovanju sa dominantnom rukom vrednosti latenci P300 su statistički značajno kraće nad Fz elektrodom ($t = 4,162, p < 0,01$) i nad Cz elektrodom ($t = 5,302, p < 0,01$), a vrednosti amplituda P300 statistički značajno veće nad Fz elektrodom ($t = -2,725, p < 0,05$) kao i nad Cz elektrodom ($t = 2,527, p < 0,05$). S druge strane nema statistički značajne razlike u vrednostima latencija i amplituda P300, između dominantne i nedominantne ruke u grupi sa slabo i srednje izraženim stepenom lateralizovanosti kao ni u grupi sa prevežbanom lateralizacijom. U obe posmatrane grupe zabeleženo je kraće reakciono vreme dominantnom rukom. P300 kognitivni potencijal i vreme reakcije mogu da doprinesu proučavanju pokazatelja funkcionalne asimetrije hemisfera mozga.

Ključne reči: P300, KEP, vreme reakcije, asimetrija hemisfera

CARDIOVASCULAR COMORBIDITIES IN HOSPITALIZED PSYCHIATRIC PATIENTS WITH DIAGNOSES OF SCHIZOPHRENIC AND AFFECTIVE DISORDERS

AUTHORS

Djokić Pješčić Katarina^{1,2}, Gutović Jasmina¹, Tesić Jelica¹, Đukić Dejanović Slavica^{1,3}, Grbić Igor^{1,2}, Cvetković Jovana²

¹ Clinic for psychiatric disorders "Dr Laza Lazarević", Belgrade, Serbia

² Faculty of Medicine, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

³ Faculty of Medicine, University of Kragujevac, Serbia

ABSTRACT

A cardiovascular comorbidity (CVC) in psychiatric patients represents a simultaneous occurrence of a cardiovascular and a mental illness in the same patient regardless of the order of occurrence or of the cause and effect relationship that conjoins them. The objective was to determine the frequency and sort of the CVC in previously hospitalized patients with diagnoses of schizophrenic and affective disorders along with the differences in distribution of said disorders between the two groups of patients. Design-wise this is a retrospective study of intersections. It is based on the analytics of medical data (the history of disease along with the internal medicine consultant reviews) of the hospitalized patients in the Clinic for psychiatric disorders "Dr. Laza Lazarević" in Belgrade during the period between November 2014 and February 2015. Patients who were involved were older than 18 and they had diagnoses of schizophrenic disorders (F20-F29) and affective disorders (F30-F39), according to diagnostic criteria in the International classification of diseases 10 (ICD-10). CVC which were previously diagnosed or registered during the examination we separated into the following groups according to ICD-10: hypertension (HTA) I10, cardiac arrhythmia (CA) I47-I49, chronic cardiomyopathy (CMP) I42-I43 and ischemic heart disease (IHD) I20-I25. The two groups of patients were analyzed according to socio-demographic characteristics (gender and age range) and CVC diagnosed according to MKB-10 classification. CVC were registered in 66% of the patients diagnosed with schizophrenia and 34% of the patients with affective disorders. Hypertension was most common in both groups of patients following with cardiac arrhythmia. Cardiac arrhythmias were statistically significantly more common in patients diagnosed with schizophrenic disorders ($p < 0.001$) compared to patients with affective disorders. The frequency of hypertension, ischemic heart disease and chronic cardiomyopathy rises with age in both groups of patients. The results of this research confirm a high degree of CVC in hospitalized patients with diagnoses of schizophrenic and affective disorders (especially cardiac arrhythmia and hypertension). A multidisciplinary team is the key for diagnosing and monitoring patients with schizophrenic and affective diseases in both primary and secondary preventions.

Key words: comorbidity, cardiovascular diseases, schizophrenic disorders, affective disorders.

INTRODUCTION

Numerous studies have shown that the mortality of patients with psychiatric disorders is two to three times higher compared to the general population [1]. People who suffer from psychiatric disorders live 15-25 years less than the general population, mostly due to the heightened mortality rate from cardiovascular diseases [2].

Cardiovascular comorbidities (CVC) in psychiatric patients represent a simultaneous occurrence of cardiovascular and mental disorders in the same patient regardless of the order of occurrence or the cause and effect relationship that conjoins them [3].

While the mortality rate from cardiovascular diseases decreases worldwide, patients suffering from disorders within the schizophrenic spectrum show a rising

mortality rate, mostly due to the under-recognition of risk factors [4]. Important factors in patients who suffer from diseases within the schizophrenic spectrum that contribute to the occurrence of CVC follow a basic psychiatric disorder and are related to specific life habits, a poor diet, a deficiency in physical activity, smoking and the substances abuse. The latest studies suggest the existence of intersections between pathophysiological mechanisms in the occurrence of schizophrenia and cardiovascular diseases [5,6]

The effects of antipsychotics should not be ignored when calculating cardiovascular risk factors. Undesired cardiovascular effects of psychotropic drugs are common and potentially very harmful [7]. Atypical antipsychotics can trigger unexpected cardiovascular effects such as arrhythmia, abnormality in blood pressure, congestive

CORRESPONDENT

KATARINA ĐOKIĆ PJEŠČIĆ

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

✉ katarina.djokic.pjescic@gmail.com

heart insufficiency, myocarditis, even a sudden cardiac death [8].

Likewise, the results in numerous studies show that these patients have limited access to primary prevention of cardiovascular diseases on the primary level of health care [9]. Patients with bipolar disorders and who already are diagnosed with CVC (hypertension and ischemic heart disease) receive poorer treatment compared to the general public [10].

STUDY OBJECTIVE

The objective of this study was to determine the frequency and type of CVC in hospitalized patients with diagnoses that include schizophrenic and affective disorders and to check the differences in occurrence between the two groups of patients.

MATERIAL AND METHODS

Design-wise, this is a retrospective study of inter-sections. It is based on the analyses of medical data (the history of disease along with internist reviews) of hospitalized patients from The Clinic for psychiatric disorders "Dr. Laza Lazarevic" in Belgrade during the period between November 2014 and February 2015. The criteria consist of: diagnostic category F20-F29 (schizophrenic disorders) and F30-F39 (affective disorders), according to diagnostic criteria in the International classification of diseases 10 (ICD-10), as well as the age range of 18+.

The differences in the two groups of patients were analyzed in accordance with socio-demographic charac-

teristics (gender and age) and CVC were diagnosed in accordance with MKB-10 classification. CVC which were previously diagnosed or registered during the examination we separated into the following groups according to ICD-10: hypertension (HTA) I10, cardiac arrhythmia (CA) I47-I49, chronic cardiomyopathy (CMP) I42-I43 and ischemic heart disease (IHD) I20-I25.

For the analysis of primary data descriptive methods and methods for testing statistical hypotheses were used. From descriptive statistical methods were used measure of central tendency (mean), a measure of variability (standard deviation), and relative numbers. Statistical hypotheses were tested by Hi-square test and Fisher exact test. For statistical analysis we used the statistical software package SPSS 21. The criterion for statistical significance was $P < 0.05$.

RESULTS

During the observation time period, the Clinic for psychiatric disorders "Dr. Laza Lazarevic" in Belgrade, has hospitalized a total of 421 psychiatric patients with diagnoses that include schizophrenic and affective disorders. The characteristics of the patients are presented in table 1.

The entire sample consisted of 40,9% male and 59,1% female patients. The average age of the patients was $48,54 \pm 12,87$. In the group of patients suffering from psychiatric disorders, most patients had the F29 diagnosis - unspecified inorganic psychosis (19,5%), following with F20 - schizophrenia (18,3%). The group of patients suffering from affective disorders, most patients had the F32 diagnosis - a depressive episode (18,1%).

Table 1. Characteristics of patients

Variable	N=421
Gender, n (%)	
Male	172 (40.9)
Female	249 (59.1)
Age, mean \pm sd	48.54 \pm 12.87
F category, n (%)	
Schizophrenic disorders	278 (66)
Affective disorders	143 (34)
F diagnosis, n (%)	
F20	77 (18.3)
F22	34 (8.1)
F23	48 (11.4)
F25	37 (8.8)
F29	82 (19.5)
F30	1 (0.2)
F31	37 (8.8)
F32	76 (18.1)
F33	29 (6.9)
CMP ^a , n (%)	10 (2.4)
CA ^a , n (%)	83 (19.7)
IHD ^a , n (%)	29 (6.9)
HTA ^a , n (%)	226 (53.7)

CMP - chronic cardiomyopathy (I42-I43); HTA - hypertension (I10), CA - cardiac arrhythmia (I47-I49); IHD - ischemic heart disease (I20-I25)

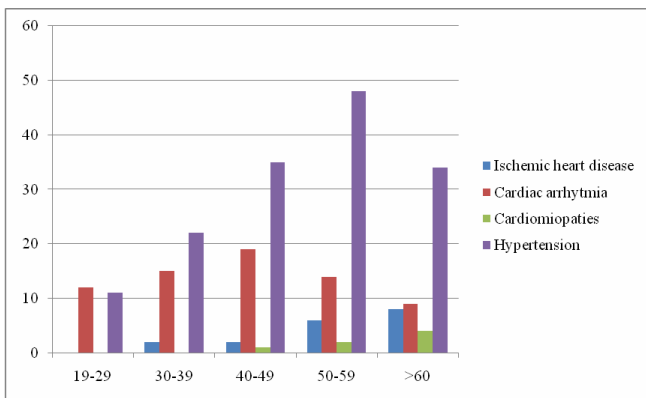
Table 2. Distribution of schizophrenic and affective disorder by gender

	Schizophrenic disorders		Affective disorders		Total	
	n	%	n	%	n	%
Men	111	39.9	61	42.7	172	40.9
Women	167	60.1	82	57.3	249	59.1
Total	278	100	143	100	421	100

A statistically significant difference in distribution of occurrences between schizophrenic and affective disorders according to gender was non-existent (chi square=0,291, DF=1, p=0.590) (Table 2). However, a statistically significant difference in distribution of occurrences between schizophrenic and affective disorders according to patients age groups was present (chi square=20,080, DF=4, p<0,001). The oldest patients (over 60) have a much higher frequency of occurrence when it comes to affective disorders than schizophrenic disorders (32,9%) (Table 3).

In the entire sample, CVC was found in 278 patients (66%) from the schizophrenic disorder group and 143 patients (34%) from the affective disorder group. The most frequent CVC were hypertension (53,7% of the patients), following with CA (19,7 of the patients), while the less frequent disorders included IHD (6,9% of the patients) and CMP (2,4% of the patients).

Graph 1. Frequency of CVC according to age groups of the patients with schizophrenic disorders



Cardiac arrhythmia have been found much more often (p<0.001) in patients suffering from schizophrenic disorders (24,8%) compared to patients suffering from affective disorders (9,8%), however, significant statistical differences between the two groups of patients have not been registered regarding HTA, IHD, CMP (table 4).

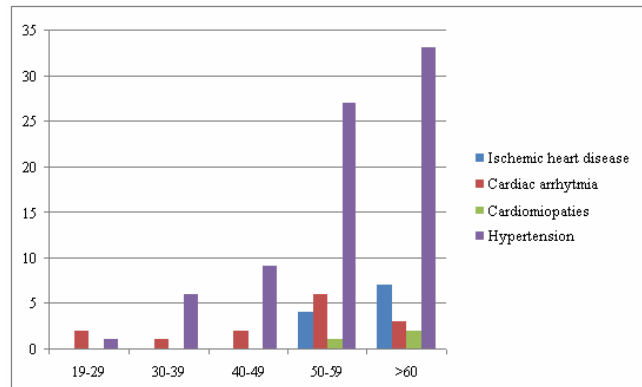
Table 3. Distribution of schizophrenic and affective disorders by age of the patients

	Schizophrenic disorders n (%)	Affective disorders n (%)
19-29	31 (11.2)	5 (3.5)
30-39	52 (18.7)	25 (17.5)
40-49	71 (25.5)	24 (16.8)
50-59	76 (27.3)	42 (29.4)
above 60	48 (17.3)	47 (32.9)

Table 4. Distribution of CVC in examined groups of patients

	Schizophrenic disorders (n=278)	Affective disorders (n=143)	p
CMP, n (%)			
No	271 (97.5)	140 (97.9)	1.000
Yes	7 (2.5)	3 (2.1)	
CA, n (%)			
No	209 (75.2)	129 (90.2)	<0.001
Yes	69 (24.8)	14 (9.8)	
IHD, n (%)			
No	260 (93.5)	132 (92.3)	0.640
Yes	18 (6.5)	11 (7.7)	
HTA, n (%)			
No	128 (46)	67 (46.9)	0.875
Yes	150 (54)	76 (53.1)	

Graph 2. Frequency of CVC according to age groups of the patients with affective disorders



The group of patients suffering from schizophrenic disorders has shown an expectedly rising frequency of IHD with the rise of patients' ages, and IHD has most commonly been registered with the oldest patients (44,4%). CMP has also been most frequent in the oldest of examinees (57,1%). HTA was mostly found in patients who were 50-59 years old (32%) and in the oldest of examinees (22,7%) (chi square=15,812, DF=4, p=0.003). However, the frequency of CA has been registered in a relatively equal amount with all age groups of patients who suffer from schizophrenic disorders (chi square=6,416, DF=4, p=0.170) (Graph 1).

IHD was most commonly registered in the oldest patients who suffer from affective disorders (63,6%), CMP(66,7%) and HTA (43,4%). Cardiac arrhythmia in this group of patients were most frequent in patients between the ages of 50 and 59 (42,9%) (Graph 2).

DISCUSSION

According to the results of this research, a significant percentage of patients from our sample has had CVC: 66% patients diagnosed with schizophrenic disorders

and 34% patients diagnosed with affective disorders. These results are in compliance with the results of the latest researches of foreign authors [11,12,13,14,15].

In the genesis of CVC in patients with severe psychiatric disorders, factors related to life habits generated by the disease itself (smoking, bad dieting, lack of physical activity, etc.) and factors related to side-effects from psychopharmacological drugs, especially the atypical ones (obesity, hyperlipidemia and diabetes mellitus) play an equally important role [16]. The explanation of the relationships between affective disorders and comorbidities of the cardiovascular system (CVS) also implies different reactions to chronic stress with multifactorial influence of the biological, psychosocial and socio-structural factors. A CVS comorbidity can be the consequence of a dysfunctional autonomous nervous system or a hypothalamic-pituitary-adrenal shaft (axle) which is present due to prolonged or chronic stress. The most important psychosocial factors are dysfunctional mechanisms of Ego defense, a greater sensibility in interpersonal conflicts, which lead to harder transcendence over interpersonal conflicts, namely reduced resilience, etc. [17]. The domination of compulsive personality traits and the need to control aggressive impulses in a socially acceptable way can likewise play a role in the creation of CVS comorbidities.

In our sample, the most commonly registered was HTS, followed by CA; while CMP and IHD occurred in a much lower number of patients. With the increase of patients' age, the frequency of occurrence of HTA, IHD and CA also increases, which is characteristic for the general population, henceforth in compliance with the result of this research. CA has been recorded in an equal great amount with schizophrenic patients across all age groups.

In both groups of examined patients, hypertension was the most frequent comorbidity. Psychoanalytically, negative emotions, such as rage, anger, tension, anxiety, if inadequately handled, can cause psychophysiological disorders of the CVS with hypertension and other cardiovascular diseases [18]. Concluded from the previous reasons, the group of patients suffering from schizophrenic disorders was expected to show a high frequency of HTA. A paranoid processing of reality can generate a high degree of aggression, hostility, enmity, hence in compliance with the previous, can lead to hypertension. A significant degree of CVC in patients with affective disorders in this study is in compliance with the results of researches by foreign authors [3, 17]. The bipolar affective disorder and the form of agitated depression both show a higher frequency in HTA and that can further be explained by realizing that the psychiatric phenomenology, dominant in the clinical background (restlessness induced by a psychomotor, high levels of anxiety, dysphoria, etc.) can generate the previously mentioned HTA. An important statement should be made related to depressed patients, aggressiveness which is a base for the development of psychosomatic disease. This type of aggressiveness can lead to chronic hypertension, which further makes its repercussions on the functioning of the CVS. Also, the very use of atypical antipsychotics can lead to the appearance of hypertension. Antipsychotics of the second generation which most commonly lead to hypertension are clozapine, olanzapine and ziprasidone. Quetiapine and risperidone seldom cause hypertension [8].

According to the results of this research, the second most common CVC were cardiac arrhythmias. CA has been significantly more common in patients with diagnoses of schizophrenic disorders compared to patients with affective disorders. The most common disorder of heart rhythm was tachycardia. The dysfunction of the autonomous nervous system was expected in these patients, especially in phases of high anxiety and psycho-motoric agitation which generated a hauntingly hallucinatory experience. These results are in compliance with the findings of foreign authors who were researching dysfunctions of the autonomous nervous system in patients suffering from schizophrenia, especially during the phase in which positive symptoms were dominant [19]. In the group of patients suffering from schizophrenic disorders, undesired side effects of antipsychotics, incisive and atypical, can also lead to disturbed heart rhythm, and for these reasons, special caution is required when these psychopharmacological are used in combination with patients who are in an agitated state [20]. Mechanisms which have the ability to cause CA in combination with antipsychotics are their unwanted effects, a direct cardio-toxic effect or metabolic change which leads to consequential disturbance of the heart rhythm. According to data from literature, 25% of patients treated with clozapine tend to develop a persistent tachycardia with the average rise of cardiac frequency of 10-15 compared to normal values. Antipsychotics lead to prolonging of the QTc period and studies have shown that patients with a prolonged QTc period have greater risk of developing cardiac arrhythmia, especially polymorphous ventricular tachycardia - Torsades de pointes, which can be the cause of sudden cardiac death [21].

According to results from our research, the frequency of IHD did not differ in patient groups with schizophrenic and affective disorders. Numerous studies have shown the existence of a cause and effect relationship when it comes to the development of depression and IHD [6]. There are many different pathogenic mechanisms which may have significant roles in the development of IHD with depressed patients: pathophysiological mechanisms (dysfunction of the autonomous nervous system or the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, an increased activation of the sympathetic-adrenaline system, inflammation, endothelial dysfunction and genetic predisposition), behavioral mechanisms (inadequate therapeutic adherence, obesity, smoking, inadequate lifestyle with a lot of inactivity and a poor physical activity) [17]. Coronary disease is a common disease in depressed patients who feel inferior, who have frustrated ambitions and who are exposed to chronic stress due to the impossibility to achieve their ambitions. Chronic stress leads to heightened secretion of catecholamine and it rises the level of cholesterol in the serum, which has significance in the genesis of coronary disease [18,22]. When choosing the suitable antidepressant, one should have in mind that tricyclic antidepressants have unwanted side effects on the CVS. It is a good thing that today, in modern protocols for medical treatment of depression, the most common drugs are SSRI which are safer for use with patients with cardiac disease [17,20,22]. A possible explanation for the absence of differences in frequency of IHD in patients suffering from schizophrenic and affective disorders in our research lay in the more frequent use of SSRI on patients who suffer from depression..

CONCLUSION

The results of this research confirm a high degree of CVC in hospitalized patients diagnosed with schizophrenic and affective disorders (especially CA and HTA). CA more commonly appears in the group of patients who suffer from schizophrenic disorders and taking into consideration the possibility that malign heart rhythm disorders could develop, said patients require a strict electrocardiographic monitoring and evaluation. A multidisciplinary team is key in order to correctly diagnose and monitor patients with schizophrenic and affective disorders, both in primary and secondary prevention.

REFERENCES

1. De Hert M, Correll HU, BoBes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I. et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*, 2011; 10:52-77.
2. Gardner-Sood P, Lally J, Smith S, Atakan Z, Ismail K, Greenwood KE et al. Cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in people with established psychotic illnesses: baseline data from the IMPACT randomized controlled trial. *Psychological Medicine*, 2015; 45, 2619-29.
3. The Robert Wood Johnson Foundation, Research Synthesis Report No. 21. Mental disorders and medical comorbidity, 2011
4. Ignaszewski MJ, Yip A, Fitzpatrick S. Schizophrenia and coronary artery disease. *BCM J*, 2015; 57(4):154-7.
5. Ringen PA, Engh JA, Birkenaes AB, Dieset I, Andreassen OA. Increased Mortality in Schizophrenia Due to Cardiovascular Disease - A Non-Systematic Review of Epidemiology, Possible Causes, and Intervention. *Front Psychiatry*, 2014; 5: 137. doi: 10.3389/fpsy.2014.00137
6. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The Relationship of Depression to Cardiovascular Disease. *Epidemiology, Biology, and Treatment. Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55:580-92
7. Girardin F. Cardiac adverse reactions associated with psychotropic drugs. *Dialogues Clin Neurosci*, 2007; 9(1): 92-5.
8. Fadi T. Khasawneh and Gollapudi S. Shankar, "Minimizing Cardiovascular Adverse Effects of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Schizophrenia," *Cardiology Research and Practice*, vol. 2014, Article ID 273060, 8 pages, 2014. doi:10.1155/2014/273060
9. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry*. 2009; 24(6):412-24.
10. Smith DJ, Martin D, McLean G, Langan J, Guthrie B, Mercer SW. Multimorbidity in bipolar disorder and under treatment of cardiovascular disease: a cross sectional study. *BMC Med*. 2013; 11:263. doi: 10.1186/1741-7015-11-263.
11. Beutel ME & Schulz H. Comorbid psychological disorders in patients with chronic somatic diseases. *Bundes. Gesund. Geseund*. 2011; 54(1): 15-21.
12. Juckel G. Psychiatric disorders and their effects on mortality and morbidity. *Versicherungsmedizin*. 2014; 66(4): 184-7.
13. Friedrich F, Litvan Z, Freidl M. Comorbid somatic illness in psychiatric inpatients- an analysis of administrative data. *Neuropsychiatr*. 2015; 29 (2):71-6.
14. Holt R. The prevention of diabetes and cardiovascular disease in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2015; 132(2):86-96.
15. Munoz-Calero Franco P, Sanchez Sanchez B, Rodriguez Criado N, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular risk in patients with schizophrenia, bipolar disorder and schizoaffective disorder. *Nutr hosp*. 2015; 32(6): 2715-7.
16. Lambert TJR, Velakoulis D, Pantelis C. Medical comorbidity in schizophrenia. *MJA* 2003; 178: 67-70.
17. Pizzi C, Santarella L, Manfrini O, Chiavaroli M, et al. Ischemic heart disease and depression: an underestimated clinical association. *G Ital Cardiol (Romme)*. 2013; 14(7-8): 526-37.
18. Marić J. Klinička psihijatrija- XI prerađeno i dopunjeno izdanje. Beograd: Megraf; 2005.
19. Bar KJ. Cardiac autonomic dysfunction in patients with schizophrenia and their healthy relatives- a small review. *Front Neurol*. 2015; 6:139.
20. Stahl SM. *The Prescriber's Guide. Stahl's Essential Psychopharmacology. Third Edition. Cambridge University Press, 2009.*
21. Graylands Hospital Drug Bulletin. Cardiac Adverse Effects of Psychotropic Medication in Schizophrenia. North Metropolitan Area Mental Health Service November 2010 Volume 2 ISSN 1323-125110 (assessed online on April, 10th, 2016)
22. Đukić-Dejanović S, urednik. Psihijatrija. Kragujevac: Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu; 2011.

KARDIOVASKULARNI KOMORBIDITETI KOD HOSPITALNO LEČENIH PSIHIJATRIJSKIH PACIJENATA IZ DIJAGNOSTIČKIH KATEGORIJA SHIZOFRENIH I AFEKTIVNIH POREMEĆAJA

Djokić Pješčić Katarina^{1,2}, Gutović Jasmina¹, Tesić Jelica¹, Đukić Dejanović Slavica^{1,3}, Grbić Igor^{1,2}, Cvetković Jovana²

¹ Klinika za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“, Beograd, Srbija

² Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

³ Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu, Srbija

SAŽETAK

Kardiovaskularni komorbiditet (KVK) kod psihijatrijskih bolesnika predstavlja istovremenu pojavu kardiovaskularne i mentalne bolesti kod istog pacijenta bez obzira na redosled javljanja ili uzročno posledični odnos koji ih povezuje. Cilj ovog rada bio je da utvrdi frekventnost i vrste KVK kod hospitalno lečenih pacijenata iz dijagnostičkih kategorija shizofrenih i afektivnih poremećaja, kao i razlike u distribuciji ovih poremećaja u ove dve grupe bolesnika. Po dizajnu ovo je retrospektivna studija preseka. Bazirana je na analizi medicinske dokumentacije (istorija bolesti sa protokolom internističkih pregleda) hospitalno lečenih pacijenata u Klinici za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“ u Beogradu u periodu od novembra 2014.godine do februara 2015.godine. Uključeni su pacijenti stariji od 18 godina sa dijagnozama shizofrenih poremećaja (F20-F29) i afektivnih poremećaja (F30-F39), prema dijagnostičkim kriterijumima Međunarodne klasifikacije bolesti 10 (MKB-10). KVK koji su bili dijagnostikovani ranije ili registrovani pri pregledu, bili su podeljeni u sledeće grupe prema MKB-10: hipertenzija (HTA) I10, poremećaji srčanog ritma (PSR) I47-I49, hronična kardiomiopatija (CMP) I42-I43 i ishemijska bolest srca (IBS) I20-I25. Analizirane su razlike u dve grupe bolesnika u odnosu na sociodemografske karakteristike (pol i starosna dob) i KVK dijagnostikovane prema MKB-10 klasifikaciji. KVK su registrovani kod 66% pacijenata iz grupe shizofrenih i 34% pacijenata iz grupe afektivnih poremećaja. Hipertenzija je bila najzastupljenija u obe grupe pacijenata, a potom su sledili poremećaji srčanog ritma. PSR su se statistički značajno češće javljali u grupi pacijenata sa shizofrenim poremećajima ($p < 0.001$) u odnosu na pacijente sa afektivnim poremećajima. Učestalost HTA, IBS i CMP je u obe grupe rasla sa starošću pacijenata. Rezultati ovog istraživanja potvrđuju visok stepen KVK kod hospitalno lečenih pacijenata iz dijagnostičkih kategorija shizofrenih i afektivnih poremećaja (posebno PSR i HTA). Multidisciplinarni tim je ključna karika za dijagnozu i praćenje pacijenata sa shizofrenim i afektivnim poremećajima, kako u primarnoj, tako i u sekundarnoj prevenciji.

Ključne reči: komorbiditet, KVS oboljenja, shizofreni poremećaji, afektivni poremećaji

ORTHODONTICS TREATMENT OPEN BITE WITH FIXED DAMON TECHNIQUE

AUTHORS

Pavlović Jasna, Simić Sanja, Vujačić Amila, Vukićević Vladanka
Clinic of Orthodontics, Medical Faculty-Dentistry, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

CORRESPONDENT

JASNA PAVLOVIĆ
Faculty of Medicine, University of
Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia
✉ drjaspavlovic@gmail.com

SUMMARY

The complexity of the open bite is attributed to the combination of the skeletal, dental and soft tissue elements. Depending on the etiology there are different approaches in their solution from conventional to surgical orthodontic treatment. In boys, aged 15 years, was found anterior open bite. After diagnostic procedures and growth assessment, the Damon nonsurgical orthodontic treatment technique was performed. The use of mild force, low friction and early use of intraoral elastics, anterior vertical and class II in the area of the side teeth, have enabled us to take advantage of favorable growth type maxillofacial complex by which we have achieved a satisfactory therapeutic effect and close the open bite.

Key words: open bite, orthodontic therapy, etiology of malocclusion

INTRODUCTION

Open bite - irregularity of occlusion in the vertical direction, is generally separated dentoalveolar and skeletal type of the open bite. Dentoalveolar is commonly located in the region of incision and premolar, and is joined with the normal craniofacial skeleton, vestibular-inclined and intruded teeth in the front and irregular function of the tongue. Skeletal open bite characterises an increased vertical growth of dentoalveolar complex, especially in the molar region and very often is joined with the changes, as well on the basis of the skull. As an open bite is ordinarily a combination of dental and skeletal orofacial bite, it is difficult to classify them separately.

In majority of definitions found in literature [1,2], the frontal open bite is defined as malocclusion where in central occlusion a contact between front teeth does not exist. Its frequency varies between 1.5% to 11%. [3]

Despite the little procuration, the necessity of healing this malocclusion is relatively large. Out of the amount of all orthodox patients, nearly 17% have frontal open bite [3] which binds us therapists binds to find effective and stable way of healing.

Etiology of open bite is a multifactorial and includes genetic, anatomical and environmental outer-area factors.

Concoction of orofacial functions and the presence of bad habits affected that 4.2% of open bite with six year olds drops to 2% with 14-year olds. [2] That confirms that oral functions, bad habits, presence of adenoid vegetation, breathing through mouth, irregular swallowing and pressing of the tongue can be a possible factor of creating this malocclusion.

Orofacial functions, power and pressure of muscles that take part in it highly influence on alveolar bone and the position of teeth [5]. Balancing forces from the reverse direction which affect in calmness contribute to the correct position of teeth. On the other side, the affected orofacial functions can be the cause to an irregular position of teeth and the open bite. Usually derived from: breathing habit, breathing through mouth, improper swallowing and tongue pressing. [6]

Depending on etiology, these malocclusions and different therapeutic approaches exist, from conventional to orthodox surgical therapy. Orthodox therapy of the open bite includes intraoral and extraoral appliances as well functional appliances which have a task through intrusion of molars change back in forward rotation of the lower jaw. [7, 8, 9]

Same effect achieved in fixed therapy is achieved in use of intraoral elastic which through intrusion of molars and extrusion of incisors change the rotation of occlusal plane to forward. [10]

Damon system of fixed orthodox technique uses passive self-ligating locks and specifically designed wires of high technology, which secures low vibrations and very mild forces. This technique enables simple and effective therapy in rather complicated cases through application of small numbers of arch wire, and through shorter amount of therapy and less visits to the orthodontist.

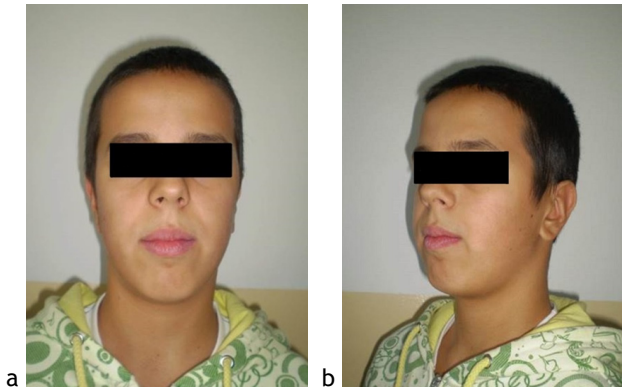
Therapy of the open bite is a difficult challenge for the orthodontist: careful diagnosis and timed intervention with adequate therapeutic procedure, and choice of appliances will improve the outcomes of treatment and long-lasting stability.

CASE REPORT

Through clinical examination of a 15-year old it is concluded that is it a case of a frontal open bite. Oral hygiene went perfectly, teeth without cavities, soft tissues without alterations. Because of the open bite, the patient cannot bite food and pronounce particular consonants.

DIAGNOSIS AND ETIOLOGY

Photographs of the face prior to treatment show long face, convex profile with potential competent lips (Picture 1). Intraoral photographs and study model show sagittal relation of the jaws in Class II, 3mm frontal open bite between incisors, protrusion of upper and lower incisors and shifted middle of the lower dental arch 2mm to the right (Picture 2). Patient pressed his tongue in that intermaxillary space.

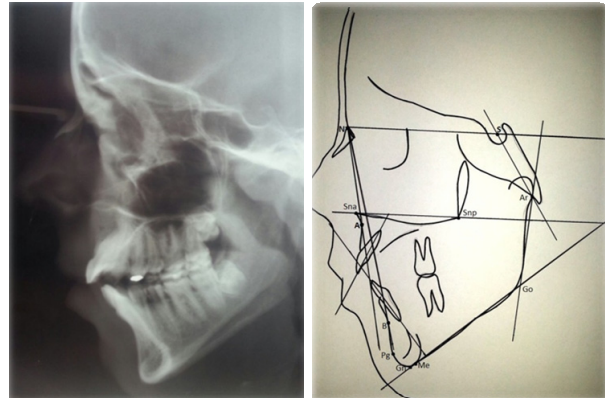


Picture 1: Photographs of the patient before treatment



Picture 2. Intraoral photographs before treatment

Cephalometric analysis show the skeletal Class II, angle SNA is $81,5^\circ$, angle SNB is 78° and angle ANB is $3,5^\circ$. Intermaxillary angle SpP/MP is 40° which points to skeletal open bite. Upper incisors from maxillar plane fold an angle of 64° , and lower incisors with mandibular plane 91° . Bjork's analysis shows horizontal type of growth (sum of angles is 392°).



Picture 3. Teleroentgenogram snapshot before treatment

THERAPY PLAN (AIM)

Primary aim of treatment is the mesial moving of the lower jaw, reducing the incisal step and achievement of incisal overbite whilst improving enhancing the aesthetic profile.

Specific aims of the treatment are:

- Achieving the skeletal class I
- Avoiding the extrusion of molars
- Extruding and retruding upper and lower incisors
- Close the frontal open bite, straighten the middle of the jaw, and provide a correct overbite and overjet
- Retract the upper and lower lip
- Achieve the correct function of tongue

A non-extraction plan of therapy, with both fixed appliances with early application of elastic traction in the frontal area and with everyday tongue exercises to reexamine manner of swallowing is recommended. After removal of appliance due to preserve of occlusion and retainers that are mutually bind are handed.

ALTERNATIVE THERAPY

Due to skeletal characteristics of this anomaly (SpP/MP is 40°), an orthodontic chirurgical treatment was discussed, though the patient and parents consider it as too aggressive.

DURATION OF TREATMENT

The upper and lower fixed appliances Damon 3MX (Ormco Corporation) is set up. Already during the following check up, instructions are given to the patient of how he should place the elastics (II class) in the shape of an inverted trapeze. Along with them, explanations of swallowing exercises are given, lying the tip of the tongue to the hard palate. Patient cooperated well. After six months clear improvements are noticed, the right intercuspation (molars in first class) reached and reduced interincisal distance.

Therapy is handled in the following phases:

1. Brackets of 7 to 7 and set 0.14 CuNiTi arch wire bow on both jaws. The patient was instructed to early wear intermaxillary elastics class II, the weak force, are affixed all the time.

2. After ten weeks, an arch wire 0,14 x,25 CuNiTi is changed. In addition elastics class II are included and elastics to close the frontal open bite.

3. At the next control after 12 weeks, a .016 v .025 CuNiTi arch wire is placed in the upper jaw and the lower jaw continued with the .014 x .025 NiTiSe arch wire to commence the leveling of tooth's arch.

4. Working phase is continued with placing the .017 x .025 arch wire in the upper and .016 x .025 arc in the lower to secure flow and vertical hyper-correction.

5. Final phase in therapy is enabled with placing the .019 x .025 SS arch in the upper and .017 x .025 SS arc in lower jaw. Patient continued wearing the elastics II class for frontal open bite from the lower to the upper incisors and canines.



a



b



c

Picture 4. The initial phase of leveling bite with Cu-NiTi arc of little diameter



a



b



c

Picture 5. The final phase of closing the frontal open bite and mesialisation of lower jaw

Photographs after treatment portray harmony of the face and competent lips.

Upper and lower fixed appliances are removed after 24-month therapy. To stabilise results mobile retainers are placed in both jaws.

TREATMENT RESULTS

Compiled results are acceptable, partly thanks to the excellent cooperation with the patient, regular exercise, proper carrying of elastics and optimal oral hygiene. On intraoral photographs class I is achieved around molars and canines. An ideal overbite and overjet of 2mm are accomplished.

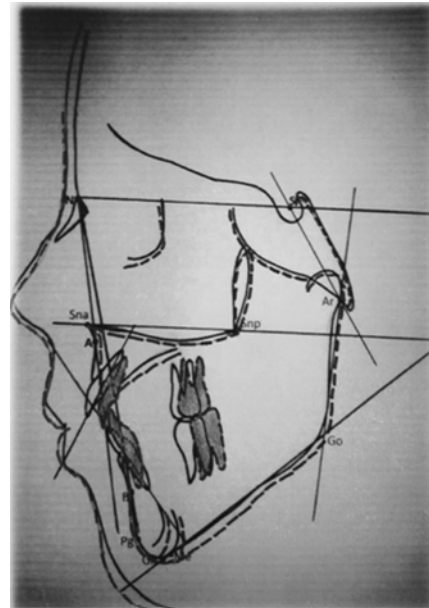
Facial photographs after the treatment show harmony in the face and competent lips.



Picture 6. The final results after therapy of the open bite: a, b and c (intraoral status)



Picture 7. Profile photographs of the face a) before and b) after therapy



Picture 8. Cephalometric superimpositions comparing the beginning and end of the treatment.

Cephalometric analysis show I skeletal class (angle ANB = 3°); incisal angle of upper incisors was 64° and now is 72° ; angle of lower incisors to the mandibular plane is from 91° changed to 95° . The interincisal distance was 3 mm before treatment; now overbite is 2mm and overjet is 2mm, too.

DISCUSSION

Open bite represents malocclusion which is very differently interpreted, from the incisal overbite less than what is considered normal (2-3mm.) to complete lack of contact of incisors in the vertical direction. Our patient has been diagnosed with lack of incisors contact in the frontal area from 3mm and it is reduced through orthodontic therapy, and an ideal overbite of 2mm achieved.

Complexity of the open bite is attributed to the combination of the skeletal, dental and soft tissue elements [11]. As well the etiology of this malocclusion is complex and very oftenly combined with genetic predisposition and adding of local etiological factors. Hence why is considered as one of the biggest challenges of dentofacial deformities to be treated. This includes understanding the etiology, orofacial morphology and finding ways to most correct treatment. Depending on the acquired analysis results, therapy can be orthodontic and combined as orthodontic-chirurgical. In our case, the age of the patient and the incomplete growth of craniofacial complex made a decision to opt for an orthodontic treatment. Success of this non-chirurgical plan complicates facts that majority of orthodontic mechanic therapies extrudes teeth, which resulted in rotation of the lower jar clockwise and continuation of face height [12]. Auspicious growth rate with our patient gave us an excuse to close the frontal open bite with extrusion of front teeth [13].

Simultaneously in our case, the intrusion of lateral teeth allowed for a positive, forward rotation of a maxillofacial complex that contributed to a very rapid clo-

sure of the open bite and contact among the front teeth [14]. Rectification of class II was also an auspicious effect of forward rotation. That is supported by the early usage of intermaxillary class II elastics and simultaneously bands to close the frontal open bite.

Another risk to solving this malocclusion with extrusion of frontal teeth is excessive disclosure of incisors and gingival tissue [12]. As this is a consequence of therapy in patients with an anterior vertical growth of the maxilla, affordable type of growth in our case did not lead to it. Another problem is the stability of results [8, 9, 10]. More than one third of cases that are handled by conservative correction of the open bite show a significant post-treatment relapse [15]. Relapse is most probable with younger patients, who most often manifest post-treatment vertical growth and eruption of the back teeth, which in our scenario is not the case. A non-surgical treatment due to stabilising results often demands a longer retention period. Particular attention must be focused on eliminating habit of tongue pressing [16]. A study of orofacial miofunctional activity to conserve results of therapy of the open bite show that the double-access application and orthodontic and functional therapy more effective in comparison to orthodontic treatment without miofunctional exercises [17]. Our patients was advised to continue exercises of swallowing and pressing lateral teeth. Ofocacial miofunctional therapy is recommended after the therapy and only to elimi-

nate incorrect tongue position, and with that to reduce vertical dimension [18]. The patient and parents are satisfied with the final results. A challenge for this case will of course be long-lasting stability. Out of that reason, regular examinations with accompanying evaluations of the current situation in the mouth are advised.

CONCLUSION

Due to the complexity of the open bite its therapy remains controversial. Therapy with fixed Demon orthodontic technique allows us to take advantage of favourable growth type maxillofacial complex and correct this anomaly without surgery and extraction therapy. Application of slight forces, weak friction and early-applied elastic bands in the frontal area and lateral teeth helped us in accomplishing the set up therapeutical goals. Key of successful treatment of the open bite and stabilisation of achieved results is along with the adequate active orthodontic therapy and correction of the infantile swallowing habit during and after therapy.

REFERENCES

1. Shapiro PA. Stability of open bite treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2002 June;121(6):566-8.
2. Cozza P, Mucedero M, Baccetti T, Franchi L. Early orthodontic treatment of skeletal open bite malocclusion: a systematic review. *Angle Orthod.* 2005 Sept;75(5):707-13.
3. Zuroff JP, Chen SH, Shapiro PA, Little RM, Joondeph DR, Huang GJ. Orthodontic treatment of anterior open-bite malocclusion: stability 10 years postretention. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010 Mar;137(3):302.e1-302.e8.
4. Justus R. Correction of anterior open bite with spurs: longterm stability. *World J Orthod.* 2001;2(3):219-31.
5. Proffit WR. Equilibrium theory revisited: factors influencing position of the teeth. *Angle Orthod.* 1978 July;48(3):175-86.
6. Justus R. Correction of anterior open bite with spurs: longterm stability. *World J Orthod.* 2001;2(3):219-31.
7. Lopez-Gavito G, Wallen T, Little RM, Joondeph DR. Anterior open-bite malocclusion: a longitudinal 10-year postretention evaluation of orthodontically treated patients. *Am J Orthod.* 1985 Mar;87(3):175-86.
8. Greenlee GM, Huang GJ, Chen SS, Chen J, Koepsell T, Hujoel P. Stability of treatment for anterior open-bite malocclusion: a meta-analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011 Feb;139(2):154-69.
9. Denison TF, Kokich VG, Shapiro PA. Stability of maxillary surgery in openbite versus nonopenbite malocclusions. *Angle Orthod.* 1989 Spring;59(1):5-10
10. Kim YH, Han UK, Lim DD, Serrao ML. Stability of anterior openbite correction with multiloop edgewise archwire therapy: a cephalometric follow up study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2000 July;118(1):43-54.
11. Greenlee GM, Huang GJ, Chen SS, Chen J, Koepsell T, Hujoel P. Stability of treatment for anterior open-bite malocclusion: a meta-analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011;139:154e69
12. Linder-Aronson S, Woodside D. Excess facial height malocclusion etiology, diagnosis, and treatment. Chicago: Quintessence; 2000. p. 1-24.
13. Isaacson RJ, Lindauer SJ. Closing anterior open bites: the extrusion arch. *SeminOrthod* 2001;7:34e41.
14. Pearson LE. Case report KP. Treatment of a severe openbite excessive vertical pattern with an eclectic non-surgical approach. *Angle Orthod* 1991;61:71e6
15. Denison TF, Kokich VG, Shapiro PA. Stability of maxillary surgery in open bite versus nonopen bite malocclusions. *Angle orthod* 1989;59:5-10

16. Hiller ME. Nonsurgical correction of Class III open bite malocclusion in an adult patient. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2002;122:210-6.
17. Smithpeter J, Covell D. Relapse of anterior open bites treated with orthodontic appliances with and without orofacial myofunctional therapy. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2010;137:605-14.
18. Glenn G. An American Board of Orthodontics case report: the orthodontic-surgical correction of a Class II malocclusion with anterior open bite. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1996;110:81-7.

SRPSKI

ORTODONTSKA TERAPIJA OTVORENOG ZAGRIŽAJA FIKSNOM DEMON TEHNIKOM

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

SAŽETAK

Kompleksnost otvorenog zagrižaja pripisuje se kombinaciji skeletnih, dentalnih i mekotičnih elemenata. Zavisno od etiologije postoje različiti pristupi u njihovom rešavanju od konvencionalne do ortodontsko hirurške terapije. Kod dečaka, starog 15 godina konstatovan je frontalno otvoren zagrižaj. Nakon dijagnostičke procedure i procene rasta pristupilo se nehirurškoj ortodontskoj terapiji Demon tehnikom. Primena blagih sila, slabog trenja i rano korišćenje elastičnih gumica u predelu fronta i bočnih zuba, omogućilo nam je da iskoristimo povoljan tip rasta maksilofacijalnog kompleksa, čime smo postigli zadovoljavajući terapijski efekat i zatvaranje otvorenog zagrižaja.

Ključne reči: otvoreni zagrižaj, ortodontska terapija, etiologija malokluzija

UPUTSTVO AUTORIMA

OPŠTA UPUTSTVA

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

PRVA STRANICA

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

POSEBNA STRANICA

Kratak sadržaj (100-250 reči)

Originalan rad:

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

Prikaz bolesnika:

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

Ostali tipovi radova:

- nema segmenata

TEKST RADA

Originalan rad (do 5.000 reči):

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

Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):

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

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

(do 5.000 reči):

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

POSEBNA STRANICA

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

POSEBNA STRANICA

Summary (100-250 words)

Original article:

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

Case report:

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

Articles for other columns:

- nema segmenata

PRILOZI

Tabele (Word):

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

Grafikoni (Excel, link u Word):

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

Slike (original, skenirano)

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

Sheme (CorelDraw ili Adobe Illustrator)

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

OSTALO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Propratno pismo. Uz rukopis obavezno priložiti:

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

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

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

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

Predaja radova: <http://aseestant.ceon.rs/index.php/pramed/login>

FOTO: 14. JUN - SVETSKI DAN DOBROVOLJNIH DAVALACA KRVI

