

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 46  
NUMBER 1-2  
YEAR 2017

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 Mihajlović,  
prof. dr Lepša Žorić, prof. dr Radojica Stolić, prof. dr Milan Parlić,  
doc. dr Aleksandar Ćorac, doc. dr Vladimir Matvijenko,  
prof. dr Petar Jovanović, doc. dr Ljiljana Šulović,  
prof. dr 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**

- ULTRAVIOLETNO A ZRAČENJE FOTOSTARENJE KOŽE MIŠEVA** / Sladjana Savić, Mlica Mijović, Aleksandra Ilić, Predrag Mandić, Branislav Đerković ..... 1-7
- SPECIFIČNOST I SENZITIVNOST PREOPERATIVNIH VREDNOSTI UKUPNOG SERUMSKOG PROSTATA SPECIFIČNOG ANTIGENA U DIJAGNOZI NAJČEŠĆIH PATOHISTOLOŠKIH PROMENA PROSTATE** / Mijović Milica, Vukićević Danica, Đerković Branislav, Savić Slađana, Vitković Leonida, Nedeljković V. .... 7-19

**STRUČNI RADOVI**

- EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE SALMONELOZA U SRPSKIM SREDINAMA KOSOVA I METOHIJE** / Stevanović Jasmina, Milić Marija, Antonijević Aleksandar ..... 21-24
- UČESTALOST I KARAKTERISTIKE REGIONALNIH METASTAZA I NJIHOV UTICAJ NA PREŽIVLJAVANJE BOLESNIKA SA T1 i T2 LARINGEALNIM KARCINOMIMA** / Jugoslav Gašić, Rajko Jović, Slaviša Antić, Bojan Božić ..... 25-29
- UTICAJ STRESA NA IZGARANJE NA RADU KOD RUDARA** / Ljiljana Kulić, Milivoje Galjak, Rade Grbić, Jovana Jovanović, Stefan Jovanović ..... 31-34
- DETERMINANTE INICIJALNOG KRVARENJA I RECIDIVA KRVARENJA DUODENALNIH PEPTIČKIH ULKUSA** / Bratislav Lazić, Slaviša Matejić, Simon Nikolić, Jasna Gačić, Dragan Gačić, Petar Jovanović, Božidar Odalović ..... 35-42
- PROMENE NA PULPI I DENTINU NAKON INDIREKTOG I DIREKTOG PREKRIVANJA MATERIJALOM NA BAZI KALCIJUM HIDROKSIDA** / Radovan Jovanović, Ljiljana Šubarić, Milan Živković, Dejan Perić, Aleksandar Mitić ..... 43-49
- UHRANJENOST I FAKTORI RIZIKA ZA KARDIOVASKULARNE BOLESTI U POPULACIJI DECE UZRASTA 4 GODINE** / Milanko Rakonjac, Ksenija Stojković, Siniša Mašić ..... 51-56
- RASPROSTRANJENOST UPOTREBE PSIHOAKTIVNIH SUPSTANCI I NJENA POVEZANOST SA SOCIOEKONOMSKIM KARAKTERISTIKAMA STUDENATA** / Slađana Đurić, Momčilo Mirković, Danijela Ilić, Jovana Milošević ..... 57-62

**PRIKAZI SLUČAJA**

- ADHEZIVNE KERAMIČKE NADOKNADE - MINIMALNO INVAZIVNA ALTERNATIVA KOD HIPODONCIJE GORNJIH LATERALNIH SEKUTIĆA** / Lazić Dradoslav, Pavlović Jasna, Todić Jelena, Jovanović U. .... 63-67

**ISPRAVKA**

- Tehničkom greškom, prilikom obrade teksta štampan je rad **ANTIOXIDANT ACTIVITY OF LICHEN CETRARIA ACULEATA** autora Tomović J, Rančić A, Vasiljević P, Mašković P, Živanović S, Manojlović N, Sovrlić M, koji je već štampan u broju 44 (1) za 2015. godinu. .... 68



# ULTRAVIOLETNO A ZRAČENJE I FOTOSTARENJE KOŽE MIŠEVA

## AUTORI

Sladjana Savić<sup>1</sup>, Mlica Mijović<sup>2</sup>, Aleksandra Ilić<sup>3</sup>, Predrag Mandić<sup>4</sup>, Branislav Đerković<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut za Histologiju sa embriologijom, Medicinski fakultet Priština, sedište Kosovska Mitrovica, Srbija  
<sup>2</sup>Institut za Patologiju, Medicinski fakultet Priština, sedište Kosovska Mitrovica, Srbija  
<sup>3</sup>Katedra za Preventivnu medicinu, Medicinski fakultet Priština, sedište Kosovska Mitrovica, Srbija  
<sup>4</sup>Institut za Anatomiju, Medicinski fakultet Priština, sedište Kosovska Mitrovica, Srbija

## KORESPONDENT

SLADJANA SAVIĆ  
Medicinski fakultet Priština,  
Univerzitet u Prištini  
✉ sladjanasavic788@gmail.com

## SAŽETAK

**Uvod:** Ultravioletno A (UVA) zračenje sunca i veštačkih emitera je najznačajniji faktor fotostarenja kože. Cilj: Cilj našeg istraživanja bio je da se utvrdi prisustvo promena u izgledu i bojenju kolagenih i elastičnih vlakana derma kože miševa izloženih dejstvu UVA zračenju, sa ili bez upotrebe fotoprotektivne kreme. Metode: Eksperiment se sastojao u zračenju ženki BALBc soja miševa, u solarijumu UVA lampama. Životinje su bile podeljene u dve eksperimentalne i dve kontrolne grupe. Pre izlaganja zračenju životinjama eksperimentalnih i jedne kontrolne grupe je brijanjem, tri puta nedeljno odstranjivana dlaka sa leđa, a polovini eksperimentalnih životinja je pola sata pre ekspozicije nanošena fotoprotektivna krema sa širokim spektrom zaštite (UVA filterom i SPF 50). Druga kontrolna grupa nije bila podvrgavana brijanju. Eksperimentalne grupe životinja zračene su 5 puta nedeljno, po 2 sata dnevno (doza 156 J/cm<sup>2</sup>), tokom 16 nedelja, do ukupne doze zračenja od 12500 J/cm<sup>2</sup>. Ovaj deo kože je primenom različitih histohemijskih metoda bojenja korišćen za histološka ispitivanja. Rezultati: Prisustvo izraženih znakova fotoštećenja kolagenih vlakana je statistički značajno potvrđeno u nemazanoj eksperimentalnoj grupi životinja (p <0,001), početno fotoštećenje u mazanoj eksperimentalnoj grupi životinja (p <0,001), normalan izgled i bojenje kolagenih vlakana potvrđen je kod obe kontrolne grupe životinja (p <0,001). Prisustvo početnih znakova solarne elastoze zabeleženo je u nemazanoj eksperimentalnoj grupi životinja. Zaključak: Rezultati su pokazali da je primena fotoprotektivne kreme sa širokim spektrom zaštite kod polovine eksperimentalnih životinja, opravdala upotrebu i dovela do efikasnog previranja ili značajnog smanjenja promena na nivou derma kože miševa izloženih dejstvu UVA zračenja.

**Ključne reči:** derm, kolagena vlakna, elastična vlakna, BALBc, fotoprotektivna krema

## UVOD

Fotostarenje nastaje kao posledica dugotrajnog i ponavljano izlaganja kože ultravioletnom (UV) zračenju sunca i/ili veštačkih emitera. Osnovu patohistološkog supstrata ove pojave čine destruktivne promene vezivnih struktura dermisa. Solarni ultravioletni spektar koji prodire do površine zemlje čine UVB (290-320 nm) i UVA (320-400 nm) zraci, ali se UVA zraci zbog osobine da prodiru duboko u derm (20-30%), smatraju glavnim faktorom fotostarenja kože [1].

Najvažniji efekat UVA zračenja na kožu ogleda se u procesu generisanja reaktivnih kiseoničnih radikala (ROS, eng. Reactive oxygen species) koji mogu dovesti do oksidacije strukturnih elemenata ćelija. Peroksidacija lipida, oksidativna oštećenje membranskih proteina i mutacije na nukleinskoj i mitohondrijalnoj (mtDNK) uzrokuju morfološke, funkcionalne i estetske promene na koži, fotostarenje i karcinogezu [2-6]. Naročito važan aspekt oštećenja čine mutacije na mtDNK [7,8] koje se u

fotoštećenoj koži javljaju do 50 puta češće nego na nukleinskoj DNK [9].

U osnovi patogenetskog mehanizma fotostarenja je pojačana sinteza i aktivacija matriksnih metaloproteinaza (MMP, eng. Matrix metalloproteinase) enzima uključenih u proces degradacije vezivnih vlakana derma. ROS indukuju kaskadu mitogenom aktiviranih proteinskih kinaza (MARK, eng. Mitogen-activated protein kinase): p38, c-Jun N-terminalne kinaze (JNK, eng. c-Jun amino-terminal kinase) i aktivaciju transkriptornog faktora aktivator protein-1 (AP-1, eng. activator protein 1). On u humanoj koži dovodi do stimulacije i aktivacije velikog broja MMP-a [10-14] uglavnom porekla keratinocita, [15,16] uključenih u proces degradacije kolagenih i elastičnih vlakana. Sa druge strane AP-1 inhibišući efekte faktora transformacije rasta beta 2 (TGF-β2, eng. Transforming growth factor beta 2) citokina koji stimuliše proizvodnju kolagena, utiče i na smanjenje sinteze prokolagena [17,18]. Još jedan transkripcioni faktor, NF-κB (eng. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) se takođe aktivira dejstvom ROS-a, stimuliše produkciju

inflatornih citokina od strane ćelija kože koji privlače polimorfonuklearne leukocite i makrofage kao dodatni izvor MMP-a [19,20].

Kao posledica ovih procesa patohistološki se u dermu registruje gubitak zrelog kolagena (tip I), menja se kvalitativni odnos kolagenih vlakana (I/III) u korist kolagena tipa III i dolazi do međusobnog povezivanja kolagenih vlakana [13, 21-24]. Vlakna gube paralelnost, očvršćavaju i raspoređuju se nepravilno [25-27]. Izražena je i njihova bazofilna degeneracija pri čemu snopovi kolagenih vlakana bivaju zamenjeni granularnim materijalom, koji se slabo boji na hematoksilin-eozin (HE), struktura derma je narušena i praćena povećanjem količine ekstracelularnog matriksa (ECM-a). Za elastična vlakna karakteristična je pojava tzv. solarne elastoze pri čemu se bojenjem na elastin vide nakupine debelih, isprepletanih vlakana koje podsećaju na iseckane špagete ili su u vidu homogene, skoro hrskavičave mase tzv. elastozni materijal. On se akumulira u gornjem i središnjem dermisu a od epiderma je odvojen jasno definisanom grenz zonom, u kojoj su prisutna kolagena vlakna, sa ili bez elastičnih vlakana. U ognjištima solarne elastoze povećava se sadržaj glikozminoglikana i proteoglikana [13,28].

U preveniranju pojave fotostarenja kože upotreba topikalnih fotoprotektivnih - sunscreen preparata, bogatih antioksidansima, pokazala se kao „zlatni standard“. Fotoprotektivni preparati sadrže SPF faktor (zaštita od UVB zračenja) čija se vrednost kreće od 15-50+, kao i zaštitne UVA filtere i efikasno štite kožu od pojave opekotina, preranog starenja, nastanka mutacija na DNK i karcinogeneze [2, 29-32],.

## CILJ RADA

Cilj našeg ispitivanja je da primenom različitih histohemijskih metoda bojenja utvrdimo prisustvo i stepen promena u bojenju i izgledu kolagenih i elastičnih vlakana derma kože miševa izloženih UVA zračenja sa ili bez fotoprotektivne kreme.

## MATERIJAL I METODE

Izbor i priprema laboratorijskih životinja za eksperiment

Eksperiment je izveden na ženka BALBcAnNCR soja miševa, starosti 6-8 nedelja, nabavljenih sa farme za uzgoj i čuvanje laboratorijskih životinja na VMA. Životinje su 2 nedelje pre početka eksperimenta aklimatizovane na našu laboratoriju, u kojoj su pre i za vreme izvođenja eksperimenta obezbeđeni uslovi životne sredine u skladu sa vodećim principima čuvanja eksperimentalnih životinja: optimalna temperatura  $24 \pm 2^\circ\text{C}$ , kontrolisana dnevna svetlost (12 sati svetlo, 12 sati mrak), ishrana i pojenje ad libitum. U navedenom periodu nisu opservirani vidljivi znaci bolesti, niti promene ponašanja bilo koje od životinja.

Eksperimentalni postupak

Eksperiment se sastojao u zračenju životinja u solarijumu u kome su se nalazile UVA lampe tipa Independence XR, fluksa zračenja  $21.71 \text{ mW/cm}^2$ , koje se inače koriste u klasičnim solarijumima. Kako po specifikaciji proizvođača ove lampe emituju i 1,1% UVB zraka, njihovo

dejstvo je blokirano postavljanjem staklenog filtra debljine 5mm. Životinje su bile podeljene u dve eksperimentalne i dve kontrolne grupe. Pre izlaganja zračenju životinje eksperimentalnih grupa i jedne kontrolne grupe brijane su 3 puta nedeljno, radi odstranjenja dlaka sa kože leđa koja će biti korišćena za histološka ispitivanja. Jednoj grupi eksperimentalnih životinja je 30 minuta pre izlaganja zračenju mazanjem uz pomoć četkice, nanošena komercijalna fotoprotektivna krema sa širokim spektrom zaštite, zaštitnim UVA filterom i SPF 50+. Eksperimentalne grupe životinje su bile podvrgavane zračenju 5 puta nedeljno, u toku 16 nedelja, do ukupne doze zračenja od  $12500 \text{ J/cm}^2$ . Dnevna doza zračenja od  $156 \text{ J/cm}^2$  postizana je za 2 časa ekspozicije. Sve životinje su nakon završetka eksperimenta žrtvovane u etarskoj narkozi.

Sprovedeni eksperimentalni protokol bio je odobren od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta-Priština. Celokupni eksperiment izveden je u periodu od oktobra 2009. do februara 2010. godine u Laboratoriji za eksperimentalna istraživanja Medicinskog fakulteta-Priština sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici.

Eksperimentalne i kontrolne grupe životinja

Eksperimentalne i kontrolne grupe životinja podeljene su na osnovu načina tretmana na sledeći način:

Grupa ZN- (zraćene, nemazane), 12 životinja, zraćenih bez fotozaštitne kreme do ukupne doze zračenja od  $12500 \text{ J/cm}^2$ .

Grupa ZM- (zraćene, mazane), 15 životinja, zraćenih sa fotozaštitnom kremom do ukupne doze zračenja od  $12500 \text{ J/cm}^2$ .

Grupa Kt- (kontrolna, tretirana), 14 životinja koje su brijane kada i životinje eksperimentalnih grupa.

Grupa Kn- (kontrolna, netretirana), 10 životinja koje nisu brijane .

Metode

Dobijeni isečci kože, dimenzija oko  $1,5 \times 2 \text{ cm}$  fiksirani u 10% puferizovanom formalinu, standardno dehidrisani u alkoholu rastuće koncentracije, prosvetljeni u ksilolu i pakovani u parafinske blokove. Od parafinskih blokova pravljene su serijski preseći debljine  $5 \mu\text{m}$  na rotacionom mikrotomu marke Leica RM2125RP koji su korišćeni za histohemijska bojenja koja su obavljena u patohistološkoj laboratoriji Instituta za patologiju Medicinskog fakulteta- Priština.

Histohemijske metode bojenja

Za prikazivanje kolagenih vlakana dermisa primenjena je standardna HE tehnika bojenja, kao i Weigert-Van Gieson-ova metoda bojenja, izvedena pomoću „Weigert-Van Gieson- long method“ kita, proizvođača Bio-Optica (Milano, Italija).

Za prikazivanje elastičnih vlakana dermisa primenjena je Orcein metoda, izvedena pomoću „ORCEIN for elastic fibres“ kita, proizvođača Bio-Optica (Milano, Italija).

Statistička analiza podataka

Za statističku obradu dobijenih rezultata korišćen je hi-kvadrat ( $\chi^2$ ) test u softverskom programu SPSS 20. Kriterijum za statističku značajnost je bio  $p < 0.001$ .



## REZULTATI

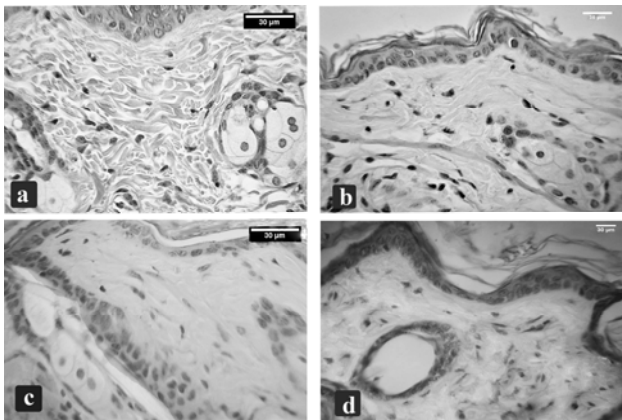
Eksperiment je izveden na 51-oj ženki BALBcAnNCR miševa starosti 6-8 nedelja, koje su bile podeljene u dve eksperimentalne i dve kontrolne grupe (tabela 1).

Tabela 1. Distribucija životinja po grupama

ZN - (zračene, nemazane)	12
ZM - (zračene, mazane)	15
Kt - (tretirana brijanjem)	14
Kn - (netretirana)	10
Ukupno	51

Dobijeni tkivni uzorci bojeni kalsičnom HE metodom bojenja su analizirani, utvrđene patohistološke promene u izgledu i bojenju kolagenih vlakana su evidentirane i rangirane po sledećim kriterijumima: a) normalan nalaz; b) početno fotooštećenje: prisustvo slabije eozinofilnih, fokalno slepljenih kolagenih vlakana; c) umereno fotooštećenje- prisustvo slabije eozinofilnih i slepljenih kolagena vlakna i d) izraženo fotooštećenje: prisustvo bazofilije i destrukcije kolagenih vlakana sa povećanje ECM-a (slika 1).

Primenom dve specifične histoheimske metode bojenja: Weigert- Van Gieson, za kolagena (slika 2) i Orcein, za elastična vlakna (slika 3) prikazali smo najreprezentativnije promene karakteristične za fotoštarenje kože u našem istraživanju.



Slika 1. Izgled i bojenje kolagenih vlakana na HE- komparativni prikaz:

a) Normalan izgled kolagenih vlakana, Kt grupa; HE-200x

Tabela 2. Izgled kolagenih vlakana derma, odnos eksperimentalnih grupa životinja (nemazanih i mazanih) i tretirane (brijane) kontrolne grupe

Grupa životinja	Izgled kolagenih vlakna derma								Ukupno	
	Normalan nalaz		Početno fotooštećenje		Umereno fotooštećenje		Izraženo fotooštećenje			
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%
ZN	0	0	0	0	2	50.0	10	100.0	12	29.3
ZM	1	6.7	12	100.0	2	50.0	0	0	15	36.6
K <sub>t</sub>	14	93.3	0	0	0	0	0	0	14	34.1
Ukupno	15	100.0	12	100.0	4	100.0	10	100.0	41	100.0

b) Slabije eozinofilna, fokalno slepljena kolagena vlakna, ZM; HE- 200x

c) Slabije eozinofilna, slepljena kolagena vlakna, ZN; HE- 200x

g) Bazofilija i destrukcija kolagenih vlakana, povećanje ECM-a, ZN; HE- 200x

Poređenjem izgleda i bojenja kolagenih vlakana derma (slika 1) između eksperimentalnih grupa životinja sa tretiranom (brijanom) kontrolnom grupom, utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike ( $x^2=70.566$ ,  $DF=6$ ,  $p<0.001$ ). Normalan izgled i bojenje kolagenih vlakana derma je statistički značajno učestaliji kod životinja Kt grupe u odnosu na ostale grupe životinja ( $p<0.001$ ). Slabije eozinofilna, fokalno slepljena kolagena vlakna derma su statistički značajno učestalija kod ZM grupe životinja ( $p<0.001$ ), bazofilija i destrukcija kolagenih vlakna sa povećanjem ECM-a je statistički značajno učestalija kod ZN grupe u odnosu na ostale grupe životinja ( $p<0.001$ ) (tabela 2).

Poređenjem izgleda i bojenja kolagenih vlakana derma između eksperimentalnih grupa životinja sa netretiranom kontrolnom grupom, utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike ( $x^2=62.844$ ,  $DF=6$ ,  $p<0.001$ ). Normalan izgled i bojenje kolagenih vlakana derma je statistički značajno učestaliji kod životinja Kn grupe u odnosu na ostale grupe životinja ( $p<0.001$ ). Slabije eozinofilna, fokalno slepljena kolagena vlakna derma su statistički značajno učestalija kod ZM grupe životinja ( $p<0.001$ ), dok je bazofilija i destrukcija kolagenih vlakna sa povećanjem ECM-a statistički značajno učestalija kod ZN12500 grupe u odnosu na ostale grupe životinja ( $p<0.001$ ) (tabela 3).

Poređenjem izgleda i bojenja kolagenih vlakana derma između eksperimentalnih grupa životinja utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike ( $p<0.001$ ). Slabije eozinofilna, fokalno slepljena kolagena vlakna derma su statistički značajno učestalija kod ZM grupe životinja ( $p<0.001$ ). Bazofilija i destrukcija kolagenih vlakna sa povećanjem ECM-a statistički je značajno učes

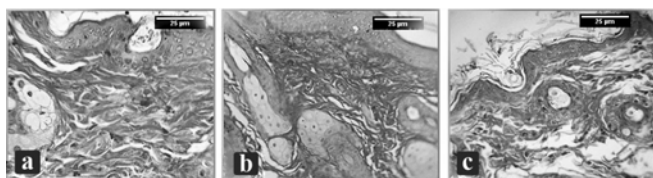
Analiziranjem preparata bojenih po Weigert-van Gieson-u, za prikaz kolagenih vlakana (slika 2), normalan izgled i bojenje kolagenih vlakana zabeležen je kod Kt grupe životinja, fokalno slepljivanje kolagenih vlakana prisutno je kod ZM grupe životinja, dok je slabije bojenje, degradacija i destrukcija kolagenih vlakana i opsežno poremećena arhitektonika derma sa značajnim povećanjem ECM-a, prisutana kod ZN grupe životinja.

**Tabela 3.** Izgled kolagenih vlakana derma, odnos eksperimentalnih grupa životinja (nemazanih i mazanih) i netretirane kontrolne grupe

Grupa životinja	Izgled kolagenih vlakna derma								Ukupno	
	Normalan nalaz		Početno fotooštećenje		Umereno fotooštećenje		Izraženo fotooštećenje			
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%
ZN	0	0	0	0	2	50.0	10	100	12	32.5
ZM	1	9.1	12	100	2	50.0	0	0	15	40.5
Kn	10	90.9	0	0	0	0	0	0	10	27.0
<b>Ukupno</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>12</b>	<b>100</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	<b>10</b>	<b>100</b>	<b>37</b>	<b>100.0</b>

**Tabela 4.** Izgled kolagenih vlakana derma u odnosu na primenu preparata (kreme) za zaštitu od sunca kod eksperimentalnih grupa životinja

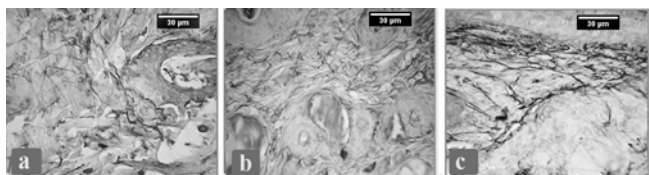
Grupa životinja	Izgled kolagenih vlakna derma								Ukupno	
	Normalan nalaz		Početno fotooštećenje		Umereno fotooštećenje		Izraženo fotooštećenje			
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%
ZN	0	0	0	0	2	50.0	10	100.0	12	44.4
ZM	1	100.0	12	100.0	2	50.0	0	0	15	55.6
<b>Ukupno</b>	<b>1</b>	<b>100.0</b>	<b>12</b>	<b>100.0</b>	<b>4</b>	<b>100.0</b>	<b>10</b>	<b>100.0</b>	<b>27</b>	<b>100.0</b>



Slika 2. Izgled i bojenje kolagenih vlakana metodom po Weigert-van Gieson-u - komparativni prikaz:

- a) Normalan izgled i bojenje kolagenih vlakana, Kt; Weigert-van Gieson- 200x
- b) Fokalno slepljivanje kolagena vlakna, ZM; Weigert-van Gieson-200x
- c) Slabije bojenje, degradacija i desrtukcija kolagenih vlakana, sa povećanjem ECM-a, ZN; Weigert-van Gieson-200x

Analiziranjem preparata bojenih Orcein metodom za prikaz elastičnih vlakana (slika 3), normalan izgled i bojenje na elastin prikazan je kod Kt i ZM grupe životinja. Početni znaci solarne elastoze prisutni su kod ZN grupe životinja.



Slika 3. Bojenje elastičnih vlakana Orcein metodom-komparativni prikaz:

- a) Normalan izgled i bojenje elastičnih vlakana, Kt grupa; Orcein- 400x
- b) Normalan izgled i bojenje elastičnih vlakana, ZM; Orcein- 400x
- v) Početni znaci solarne elastoze, zabebljala i grupisana elastična vlakna u gornjoj središnjoj trećini dermisa, ZN; Orcein- 400x

## DISKUSIJA

UVA zraci imaju sposobnost da prodiru kroz epiderm i uzrokuju veliki stepen patohistoloških promena u vezivnom tkivu derma kože. Promene strukture ovog dela kože predstavljaju osnovu procesa fotostarenja kože. Studije sa ljudima kao i eksperimentalna ispitivanja na bezdlakim miševima pokazala su da ponavljane doze UVA zračenja indukuju pojavu bora i drugih znakova fotostarenja kože, udruženih sa histološkim promenama u dermu i rastućim nivoom MMP-a. Istarživanja sprovedena na dobrovoljcima koji su profesionalni vozači, pokazala su da se promene karakteristične za fotostarenje kože, iregularne pigmentacije, premaligne i maligne lezije, učestalije javljaju na strani lica vozača koja je okrenuta prozoru [33,34]. U fotozaštićenju, smanjenje intenziteta bojenja kolagenih vlakana javlja se tek u osmoj deceniji života, u fotoekspoziranim areama ova promena registruje već u prvoj deceniji života, dok se na koži lica zapaža se i poremećaj strukturne organizacije kolagena od četvrte decenije života [35].

Kako su promene u bojenju i izgledu kolagenih vlakana derma jedna od najvažnijih karakteristika fotostarenja kože, u našem istraživanju ispitivani parametri rangirani su na sledeći način: normalan nalaz; početno fotooštećenje; umereno fotooštećenje i izraženo fotooštećenje kolagenih vlakana. Poređenja su vršena sa tretiranom (brijanom) kontrolnom grupom, netretiranom kontrolnom grupom, kao i između eksperimentalnih grupa.

Sumiranjem rezultata dolazimo do zaključka da je najveći stepen promena u izgledu i bojenju kolagenih vlakana derma zabeležen je u nemazanoj grupi eksperimentalnih životinja u kojoj su prisutna bazofilna, degradisana i proređena kolagena vlakana sa povećanjem

ECM-a, patohistološki supstrat karakterističan za izraženo fotooštećenje kože. Prisustvo kolagenih vlakana normalnog izgleda i bojenja zabeleženo je kod obe kontrolne grupe životinja. Dve kontrolne grupe životinja (tretirana i netretirana brijanjem) su formirane da bi se izbegle promene na koži i greške u interpretaciji rezultata, koje bi eventualno mehanička stimulacija (brijanjem) mogla izazvati. Najmanji stepen patohistoloških

promena, prisustvo slabije eozinofilnih fokalno slepljenih kolagenih vlakana- početno fotooštećenje, zabeležen u mazanoj eksperimentalnoj grupi životinja. Ovakav naš nalaz je očekivan i u skladu sa navodima iz literature, koji potvrđuju da je najveći stepen degradacije kolagenih vlakana zabeležen u fotoeksponiranim regijama kože čoveka i miševa, koja nije bila zaštićena topikalnim fotoprotektivnim preparatima prilikom ekspozicije UVA zračenju [20-23, 35]. Pojavu fokalnog slepljivanja kolagenih vlakna objašnjavamo dokazanim međusobnim povezivanjem vlakana u fotooštećenoj koži, kako kod ljudi tako i kod miševa, takođe još jednom karakteristikom fotostarenja [21-23,36]. Kako stepen oštećenja dermalnih struktura raste sa ponovljenim ekspozicijama i rastom kumulativne doze zračenja UV zračenja i kako fotoprotektivni preparati sa širokim spektrom zaštite pokazuju značajan efekat u sprečavanju oksidativnog oštećenja kože, fotostarenja i karcinogeneze, naš rezultat u mazanoj eksperimentalnoj grupi životinja kod kojih je zabeležen najmanji stepen fotooštećenja poklapa se sa nalazima drugih istraživača [13,29-32,37,38].

Specifičnim histohemijskim bojenjem metodom po Weigert-van Gieson-u, potvrđujemo da se najveći stepen patohistoloških promena vezanih za fotostarenje zapaža se nemazanoj eksperimentalnoj grupi životinja, gde su kolagena vlakna svetlije boje, izražena je destrukcija i smanjenje gustine vlakana sa izmenjenom arhitektonikom derma uz značajno povećanje ECM-a. U mazanoj eksperimentalnoj grupi životinja kolagena vlakna ne ispoljavaju promenu u intenzitetu bojenja ali je struktura derma umereno narušena zbog fokalnog slepljivanja vlakana, dok je normalan izgled i bojenje kolagenih vlakana zabeležen kod tretirane kontrolne grupe životinja, što je u skladu sa rezultatima koje smo dobili klasičnim HE bojenjem.

Još jedna promena u dermu karakteristična za fotostarenje kože je solarna elastoza, koja se javlja nakon hronične ekspozicije UV zračenju a karakteriše je pojava elastoznog materijala [28]. Primarna reakcija elastičnih vlakana na dejstvo UV zračenja je njihova hiperplazija i zavisna je od doze zračenja. Ali, u fotoostareloj koži koja je puno puta, ponovljeno izlagana zračenju dolazi do nastanka degenerativnih promena na elastičnim vlaknima, sa smanjenjem njihove elastičnosti i rezistencije. Tada je u dermu prisutna masa degradiranih elastičnih vlakana kao i amorfnog materijala koji se sastoji od neorganizovanog tropoelastina i fibrilina [8,13]. Mehanizmi koji dovode do promena na elastičnim vlaknima još uvek nisu dovoljno proučeni, ali se zna da pored elastaze u njihovoj degradaciji mogu učestvovati i MMP-2 i MMP-12 [39,40].

U našem ispitivanju solarna elastoza je ispoljena u svom početnom stadijumu. Specifičnim histohemijskim bojenjem Orcein metodom za elastična vlakna, normalan izgled i bojenje elastičnih vlakana derma prisutan je sem u tretiranoj kontrolnoj grupi još i u mazanoj eksperimentalnoj grupi životinja, kod koje je fotozaštitna krema ispoljila svoj protektivni efekat [37,38]. Najveći stepen patohistoloških promena zapaža su u nemazanoj eksperimentalnoj grupi životinja, gde su vidljive promene koje idu u prilog početnog stadijuma solarne elastoze, zabeležila i grupisana elastična vlakna u gornjoj i središnjoj trećini dermisa. Klugman navodi da su u brojnim eksperimentima sa različitim sojevima miševa bile potrebne jako visoke doze svakodnevnog, višemesecnog zračenja životinja, da bi se zabeležili znaci solarne elastoze. Efektivni rezultati u eksperimentalnom izazivanju ovih promena dobijeni tek sa uvođenjem bezdlakih miševa u isitivanja [22]. No, kako je ovaj soj miševa nedostupan kod nas, naše je isitivanje sprovedeno na BALB/c soju miševa, koji se takođe često koristi u eksperimentalnoj fotomedicini.

## ZAKLJUČAK

Patohistološke promene u dermu kože miševa karakteristične za fotostarenje prouzrokovane dejstvom UVA zračenja, izraženije su kod nemazane u odnosu na mazanu eksperimentalnu grupu životinja. Promene su izraženije na kolagenim vlaknima dermisa sa znacima izraženog fotooštećenja, što je potvrđeno i komparacijom dve histohemijske metode bojenja, dok su na elastičnim vlaknima zabeleženi početni znaci solarne elastoze. Na osnovu dobijenih rezultata zaključujemo da je primena fotoprotektivne kreme sa širokim spektrom zaštite kod mazane eksperimentalne grupe životinja, opravdala upotrebu i dovela do efekasnog preveniranja promena vezanih za fotostarenje kože, posebno na elastičnim vlaknima.

## LITERATURA

1. Battie C, Jitsukawa S, Bernerd F, Del Bino S, Marionnet C, Verschoore M. New insights in photoaging, UVA induced damage and skin types. *Exp Dermatol.* 2014;1:7-12.
2. Savić S, Ilić A, Leštarević S, Vitković L. Prisustvo „sunburn“ ćelija u epitelu kože miševa izloženih dejstvu ultravioletnog A zračenja. *Praxis medica.* 2011;39:19-22.
3. Pattison DJ, Rahmanto AS, Davies MJ. Photo-oxidation of proteins. *Photochem Photobiol Sci.* 2012;11:38-53.
4. Tewari A, Sarkany RP, Young AR. UVA1 induces cyclobutane pyrimidine dimers but not 6-4 photoproducts in human skin in vivo. *J Invest Dermatol.* 2012;132: 394-400.
5. Xia Q, Chiang HM, Yin JJ, Chen S, Cai L, Yu H et al. UVA photoirradiation of benzo[a]pyrene metabolites: induction of cytotoxicity, reactive oxygen species, and lipid peroxidation. *Toxicol Ind Health.* 2015;31:898-910.

6. Karran P, Brem R. Protein oxidation, UVA and human DNA repair. *DNA Repair*. 2016;44:178-85.
7. Berneburg M, Gattermann N, Stege H, Grewe M, Vogelsang K, Ruzicka T et al. Chronically ultraviolet-exposed human skin shows a higher mutation frequency of mitochondrial DNA as compared to unexposed skin and the hematopoietic system. *Photochem Photobiol*. 1997;66:271-275.
8. Yaar M, Gilchrist BA. Photoageing: mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol*. 2007;157:874-87.
9. Scheffler IE. *Mitochondria*. 2nd ed. Wiley Liss; NY, USA; 2007.
10. Fisher GJ, Choi HC, Bata-Csorgo Z, Shao Y, Datta S, Wang ZQ et al. Ultraviolet irradiation increases matrix metalloproteinase-8 protein in human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2001;117:219-226.
11. Ramos MC, Steinbrenner H, Stuhlmann D, Sies H, Brenneisen P. Induction of MMP-10 and MMP-1 in a squamous cell carcinoma cell line by ultraviolet radiation. *Biol Chem* 2004; 385: 75-86.
12. Wang F, Garza LA, Cho S, Kafi R, Hammerberg C, Quan T et al. Effect of increased pigmentation on the antifibrotic response of human skin to UV-A1 phototherapy. *Arch Dermatol*. 2008;144:851-8.
13. Battie C, Verschoore M. Cutaneous solar ultraviolet exposure and clinical aspects of photodamage. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78:59-514.
14. Zhang J, Bowden GT. Activation of p38 MAP kinase and JNK pathways by UVA irradiation. *Photochem Photobiol Sci*. 2012;11:54-61.
15. Overall CM. Matrix metalloproteinase substrate binding domains, modules and exosites. Overview and experimental strategies. *Methods Mol Biol* 2001;151:79-120.
16. Quan T, Qin Z, Xia W, Shao Y, Voorhees JJ, Fisher GJ. Matrix-degrading metalloproteinases in photoaging. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2009;14: 20-4.
17. Quan T, He T, Kang S, Voorhees JJ, Fisher GJ. Ultraviolet irradiation alters transforming growth factor beta/smad pathway in human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2002;119: 499-506.
18. Rittié L, Fisher GJ. UV-light-induced signal cascades and skin aging. *Ageing Res Rev*. 2002;1:705-20.
19. Reelfs O, Tyrrell RM, Pourzand C. Ultraviolet a radiation-induced immediate iron release is a key modulator of the activation of NF-kappaB in human skin fibroblasts. *J Invest Dermatol*. 2004;122:1440-1447.
20. Ichihashi M, Ando H, Yoshida M, Niki Y, Matsui M. Photoaging of the skin. *Anti-Aging Med*. 2009;6:46-59.
21. Kligman LH, Gebre M, Alper R, Kefalides NA. Collagen metabolism in ultraviolet irradiated hairless mouse skin and its correlation to histochemical observations. *Invest Dermatol*. 1989;913:210-212.
22. Kligman LH. The hairless mouse model for photoaging. *Clin Dermatol*. 1996;14:183-195.
23. Ou-Yang H, Stamatas G, Kollias N. Dermal contributions to UVA-induced Oxidativ stress in skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2009; 25: 65-70.
24. Quan T, Little E, Quan H, Qin Z, Voorhees JJ, Fisher GJ. Elevated matrix metalloproteinases and collagen fragmentation in photodamaged human skin: impact of altered extracellular matrix microenvironment on dermal fibroblast function. *J Invest Dermatol*. 2013;133:1362-6.
25. Farage Miranda A, Miller Kenneth W, Maibach Howard I. *Textbook of Aging Skin*. Springer; 2010.
26. Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, Szeimies RM. Skin ageing. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:873-84.
27. Savić S, Smiljić S, Leštarević S, Ilić A. Fotostarenje kože. *Praxis medica*. 2012; 40:7-10.
28. Ma W, Wlaschek M, Tancheva-Poor I, Schneider LA, Naderi L, Razi-Wolf Z et al. Chronological ageing and photoageing of the fibroblasts and the connective tissue. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:592-99.
29. Fournanier A, Moyal D, Seité S. Sunscreens containing the broad-spectrum UVA absorber, Mexoryl SX, prevent the cutaneous detrimental effects of UV exposure: a review of clinical study results. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008;24:164-74.
30. Ralf PL, Berneburg M, Trelles M, Friguet B, Ogden S, Esrefoglu M et al. How best to halt and/or revert UV-induced skin ageing: strategies, facts and fiction. *Experimental Dermatol*. 2008;17:228-229.
31. Fournanier A, Moyal D, Seité S. UVA filters in sun-protection products: regulatory and biological aspect. *Photochem Photobiol Sci*. 2012;11:81-9.
32. Burnett ME, Hu JY, Wang SQ. Sunscreens: obtaining adequate photoprotection. *Dermatol Ther*. 2012;25:244-51.
33. Butler ST, Fosko SW. Increased prevalence of left-sided skin cancers. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:1006-10.
34. Mac-Mary S, Sainthillier JM, Jeudy A, Sladen C, Williams C, Bell M, Humbert P. Assessment of cumulative exposure to UVA through the study of asymmetrical facial skin aging. *Clin Inter Aging*. 2010;5:277-284.
35. El-Domyati M, Attia S, Saleh F, Brown D, Birk DE, Gasparro F et al. Intrinsic aging vs. photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin. *Exp Dermatol*. 2002;11:398-405.
36. Silva IS, Higgins CD, Abramsky T, Swanwick MA, Frazer J, Whitaker LM et al. Overseas sun exposure, nevus counts, and premature skin aging in young English women: a population-based survey. *Invest Dermatol*. 2009;129:50-59.
37. Knor T. Roles of reactive oxygen species in photoaging process and topical treatment with antioxidants. *Medicinski žurnal* 2008; 14(1-2): 43-48.
38. Burke KE. Photodamage of the skin: protection and reversal with topical antioxidants. *J Cosmet Dermatol*. 2004; 3(3): 149-55.

39. Chung JH, Seo JY, Lee MK, Eun HC, Lee JH, Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Ultraviolet modulation of human macrophage metalloelastase in human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 2002; 119 : 507-512.
40. Tewari A, Grys K, Kollet J, Sarkany R, Young AR. Upregulation of MMP12 and Its Activity by UVA1 in Human Skin: Potential Implications for Photoaging. *J Invest Dermatol*. 2014;134:2598-609.

## ENGLISH

## ULTRAVIOLET A IRRADIATION AND PHOTOAGING OF THE MOUSE SKIN

Sladjana Savic<sup>1</sup>, Mlica Mijovic<sup>2</sup>, Aleksandra Ilic<sup>3</sup>, Predrag Mandic<sup>4</sup>, Branislav Djerković<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Histology and embriology, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>2</sup>Department of Pathology, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>3</sup>Department of Public Health, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>4</sup>Department of Anatomy, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

## SUMMARY

**Introduction:** Solar or artificial UVA radiation play a major role in photoaging of the skin. **Objective:** The aim of our study was to determine the presence of morphological changes in the dermis of mouse skin exposed to UVA radiation, with or without the usage of photoprotective cream. **Methods:** This experiment involved the exposure of female BALBc mice, to solarium UVA lamps. The animals were divided into 2 experimental and 2 control groups. Before the radiation exposure, the hair on the backs of the experimental animals and one kontrol group was removed by shaving 3 times a week, and a half an hour before the exposure a broad spectrum photoprotective cream (UVA filter and SPF 50) was applied on half of the experimental animals. The animals were exposed to radiation 5 times a week, 2 hours a day (the dosage of 156 J/ cm<sup>2</sup>), for 16 weeks, up to a total radiation of 12500 J/cm<sup>2</sup>. **Results:** The presence of impaired collagen fibril network was the most pronounced in the experimental group of animals exposed to radiation without the usage of photoprotective cream (p<0.001). The presence of normal collagen fibril network was observed in the both control groups (p<0.001). The presence of incipient solar elastosis was observed in the experimental group of animals exposed to radiation without the usage of photoprotective cream. **Conclusions:** The results showed that the usage of a photoprotective cream provided an efficient protection against the effects of UVA radiation and dermal photoaging.

**Key words:** dermis; collagen fibers, elastic fibers, BALB, photoprotective cream

---



# SPECIFIČNOST I SENZITIVNOST PREOPERATIVNIH VREDNOSTI UKUPNOG SERUMSKOG PROSTATA SPECIFIČNOG ANTIGENA U DIJAGNOZI NAJČEŠĆIH PATOHISTOLOŠKIH PROMENA PROSTATE

## AUTORI

Mijović Milica<sup>1</sup>, Vukićević Danica<sup>1</sup>, Đerković Branislav<sup>1</sup>, Savić Slađana<sup>2</sup>, Vitković Leonida<sup>2</sup>, Nedeljković V.1

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

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

## SAŽETAK

Određivanje preoperativnih vrednosti serumskog prostata specifičnog antigena (PSA) predstavlja primarnu proceduru u dijagnozi različitih patoloških promena u prostati (karcinoma prostate-KP, prostatične intraepitelne neoplazije-PIN i benigne hiperplazije prostate-BHP), nakon čega sledi digitorektalni pregled i biopsija prostate kao zlatni standard. Međutim, visoka senzitivnost i niska specifičnost PSA testa u dijagnozi karcinoma prostate (KP) predstavlja problem u kliničkoj praksi. Cilj rada je utvrditi dijagnostičke performanse serumskog PSA u dijagnozi KP, PIN i BHP. Ispitivanjem je obuhvaćeno 100 pacijenata podeljenih u tri grupe: 70 sa KP, 20 sa PIN i 10 sa BHP. Pacijenti sa PIN i BHP činili su kontrolnu grupu. Preoperativne vrednosti PSA određene su metodom Tandem-R, a na osnovu dobijenih rezultata pacijenti su podeljeni u grupe: 4-10, 11-20, 21-30, 31-40 i >40. Definitivna patohistološka dijagnoza postavljena je na rutinskim hematoksilin-eozin preparatima. Za svaku vrednost PSA kod KP određena je area ispod ROC krivulje, senzitivnost-SE i specifičnost-SP. Preoperativne vrednosti serumskog PSA kod pacijenata sa KP (medijan-35,82 ng/ml, min-6 ng/ml, max-960,40 ng/ml) značajno su veće u odnosu na PIN (medijan-9,15 ng/ml, min-3,16 ng/ml, max-27,61 ng/ml) i BHP (medijan-8,68 ng/ml, min-0,80 ng/ml, max-31,20 ng/ml). Najbolje dijagnostičke karakteristike PSA pokazuju se pri graničnoj vrednosti koncentracije od 10 ng/ml (AUC=0,781; SE=92,9%; SP=63,3%; p<0,0001). Vrednost PSA je od velike pomoći u dijagnostici manifestnog, ali i početnih formi KP. Sve vrednosti PSA iznad 10 ng/ml svakako treba da pobude značajnu sumnju na postojanje karcinoma prostate, pre nego na bilo koju drugu patohistološku promenu.

Ključne reči: karcinom prostate, prostata specifični antigen, senzitivnost, specifičnost.

## UVOD

Prostata predstavlja složenu žlezdu muškog reproduktivnog sistema čiju stromu čini vezivno tkivo, a parenhim epitel, sastavljen od žlezdanih i skvamoznih ćelija [33]. Ona ima egzokrinu funkciju i proizvodi vodenasto-beličastu, blago kiselu, semenu tečnost, koja sadrži preko 100 proteina, od kojih su najzastupljeniji prostatična kiselina fosfatasa (eng. prostate acid phosphatase-PAP), prostata specifični antigen (eng. prostate specific antigen-PSA) i prostata vezujući protein (eng. prostate binding protein-PBP). Pored proteina, tečnost sadrži lipide, fruktozu, limunsku kiselinu, jone cinka i druge komponente [58]. Semena tečnost potpomaže kretanje spermatozoida i istovremeno ih štiti od kiselog okruženja ženskog polnog sistema [10]. Sekret prostate sadrži i materije koje štite reproduktivne i mokraćne puteve od infekcije.

Sa kliničkog aspekta, bolesti prostate mogu se svrstati u dve osnovne grupe, zapaljenske i tumorske. Tumori prostate dele se na benigne i maligne. Najučestalije bolesti prostate su prostatitisi, benigna hiperplazija prostate (BHP) i karcinom prostate (KP) [68]. Sa patohistološkog aspekta, prostatitis je čest pratilac tumorskih promena, i tada nije neophodno čak ni naglašavanje njegovog prisustva. Sve navedeno tumorskim promenama daje nesumnjivo veći značaj. Takođe, za potpuno razumevanje svih patohistoloških promena u prostati, neophodno je i poznavanje svih karakteristika premaligne lezije, tzv. prostatične intraepitelne neoplazije (PIN), kao prekursora karcinoma prostate.

Karcinom prostate je drugi najčešće dijagnostikovani maligni tumor muškaraca u svetu, i šesti po broju smrtnih slučajeva [30]. Ovaj karcinom čini 9,7% svih karcinoma muškaraca (15,3% u razvijenim i 4,3% u zemljama u razvoju). Prema podacima Instituta za javno zdravlje Republike Srbije „Milan Jovanović Batut“, KP u Srbiji

## KORESPONDENT

MILICA MIJOVIĆ

Medicinski fakultet Priština,  
Univerzitet u Prištini

✉ milicavancetovic@yahoo.com

pokazuje rastući trend novodijagnostikovanih slučajeva, od 662 u 1999. godini, do 1.673 u 2009. godini [11]. U Srbiji je karcinom prostate oko 30% češći nego prethodnih deset godina i posle karcinoma pluća i kolona, nalazi se na trećem mestu po učestalosti. U našoj zemlji od ovog maligniteta godišnje oboli oko 500 muškaraca.

To je malignitet muškaraca pretežno starijih od 50 godina. Oko 75% KP dijagnostikuje se između 60-e i 80-e godine života. Svega 1% KP u SAD-u dijagnostikuje se kod muškaraca mlađih od 50 godina, ali se može javiti i kod mladih osoba, čak u dece i adolescenata [17]. Prevalenca ovog karcinoma u autopsijskim studijama progresivno raste sa godinama starosti i kreće se od manje od 10% kod muškaraca između 40-e i 50-e godine do između 30% i 50% kod muškaraca starijih od 80 godina, ali se tada radi o klinički neprepoznatljivim, tzv. latentnim karcinomima [31]. Visoka incidenca beleži se, osim u SAD-u, i u Australiji i Skandinaviji, što se objašnjava organizovanim skriningom [8], zatim delovima Južne Amerike (Brazilu), Karibima, delovima sub-Saharske Afrike. Najređe se javlja u Meksiku, Grčkoj i Japanu. Rasna distribucija karcinoma prostate najizraženija je u SAD-u, u kojima je incidenca među Crncima čak oko 70% veća nego u Belaca i Azijata [31]. Sličan odnos nalazi se i u Brazilu [7]. Incidenca u Evropi varira, ali pokazuje tendenciju porasta u severnim i zapadnim zemljama, dok je u istočnim i južnim evropskim zemljama relativno niska. Češće se javlja kod osoba čiji bliski srodnici imaju dijagnostikovan karcinom prostate [64].

Većina klinički palpabilnih KP potiče iz posteriornog režnja, tj. najčešće nastaje u perifernom delu prostate (75%), zatim u prelaznoj (tranzicionoj) zoni, a izuzetno retko u centralnim delovima prostate [25, 43, 44]. Mikroskopski, KP pokazuje različitu patohistološku sliku, koja je u direktnoj zavisnosti od stepena diferencijacije tumora, tj. od Gleason score-a (GS). Slika varira od pojedinačnih neoplastičnih žlezda međusobno sličnih oblika i veličine, raspoređenih u vidu nodulusa (GS: 2-4, dobro diferentovan), preko neoplastičnih žlezda različite veličine, manjih i angularnih sa infiltrativnim rastom (GS: 5-7, srednje diferentovan), sve do solidne forme rasta sa veoma retkim prisustvom lumena (GS: 8-10, slabo diferentovan).

Klinički, u početku razvoja karcinoma nema simptoma bolesti, a zatim se javljaju znaci koji su posledica uvećanja i promena u prostati ili su posledica metastaza. Kao pokazatelj ekstrakapsularnog širenja KP u novije vreme smatra se i povećanje serumskih vrednosti endotelina-1 (ET-1), koje se na tkivnim uzorcima može dokazati i imunohistohemijskim bojenjima [45]. Zato se u cilju terapije KP potencijalno mogu koristiti antagonisti ET-1, iako su dobro i pažljivo dizajnirane kliničke studije potrebne za verifikaciju terapijskih potencijala novih klasa lekova u onkologiji [62]. Najčešći rani simptomi bolesti su iritativni znaci, kao što su: polakiurija, nikturija, imperativne mikcije, osećaj punoće bešike, slab mokraćni mlaz koji se prekida pri mokrenju, inkompletna ili kompletna retencija urina [42]. Hematurija je ređa nego kod BHP, a posledica je dilatacije krvnih sudova na vratu bešike ili urastanja tumora u urinarni put. Ako se javi bol, on je načešće posledica zahvatanja pubokocigealnog ligamenta tumorom, a opstipacija i stolice sa tenezmima, kao i rektalno krvavljenje se sreću kod velikih tumora koji

obstruiraju rektum [60]. Simptomi metastaza se javljaju u vidu edema donjih ekstremiteta, genitalija, pojave tumefakcije u levom supraklavikularnom predelu kao posledica zahvatanja limfnog sistema, ili jaki koštani bolovi, patološke frakture kostiju, anemija, znaci insuficijencije jetre ili neurološki ispadi kod hematogenih metastaza ili kompresije usled patoloških fraktura [29]. Veoma retko metastaze u kostima mogu biti i asimptomatske [63].

Prostatična intraepitelna hiperplazija (PIN) predstavlja prisustvo displastičnih promena u sekretornom epitelu postojećih žlezda i duktusa prostate. Deli se na 2 gradusa: PIN lakog stepena (eng. low grade PIN, LG PIN) i PIN teškog stepena (eng. high grade PIN, HG PIN). Klinički je od većeg značaja HG PIN lezija jer se ona u prostati veoma često nalazi udružena sa karcinomom. LG PIN lezija ima ograničen praktični značaj, ali i pored toga ovakve pacijente treba klinički pratiti. Prostatična intraepitelna hiperplazija može da nastane u svim delovima prostate, ali se ipak najčešće nalazi u u perifernoj, ređe u prelaznoj, a najređe u centralnoj zoni prostate.

Mikroskopski u LG PIN nalazi se stratifikacija zadebljalog displastičnog epitela acinusa i duktusa, koji postaje bazofilan i hiperhromatičan zbog poremećenog nukleo-citoplazmatskog odnosa. Jedra su u ćelijama LG PIN lezija uvećana, duguljastog ili ovalnog oblika, različite veličine. Jedarca u ovim ćelijama nisu istaknuta ili se retko jasnije uočavaju. Sloj bazalnih ćelija u žlezdanim strukturama ovih lezija je intaktan. Bazalna membrana je, takođe, očuvana.

Mikroskopski u HG PIN jasno se uočava displastičan epitel, koji je hiperhromatičan i bazofilan. Arhitektonika displastičnih epitelnih ćelija je u HG PIN lezijama poremećena kao i kod LG PIN lezija, ali su zgomilavanje ćelija i njihova stratifikacija značajnije izraženi. Jedra u ćelijama HG PIN lezija uvećana su u većini ćelija, a postoje i manje varijacije u veličini i obliku. Hromatin u jedrima je više zgusnut, a naglašena je i jedarna atipija. Jedarca su u većini ćelija HG PIN lezija istaknuta i jasno vidljiva, prominentna, dok se kod pojedinih ćelija nalazi i po nekoliko jedaraca u jedrima. Bazalni ćelijski sloj je očuvan, ali njegov kontinuitet na pojedinim mestima može biti prekinut. Opisano je oko 15 različitih tipova, ali prema Bostwick-u postoje 4 histološka oblika HG PIN lezija: resičast (eng. tufting), mikropapilarni, kribri-formni i zaravnjen (eng. flat). Prva dva navedena oblika su češća od druga dva. Generalno u PIN lezijama nema arhitekturne, tj. histološke atipije, dok je citološka atipija evidentna.

Prostatična intraepitelna neoplazija je premaligna lezija koja predstavlja deo jednog kontinuiranog morfološkog procesa ćelijskih promena iz koga vremenom može da nastane invazivni KP, što ovoj promeni daje veliki klinički značaj. Do danas nije utvrđeno da li PIN lezije ostaju kao takve ili vremenom može da dođe do njihove regresije, kao i da li vremenom obavezno progrediraju u karcinom. Većina autora smatra da će PIN ako se ostavi bez kontrole, progredirati u karcinom u narednih 10 godina [20]. Ono što se sa sigurnošću zna je da se PIN lezije i KP veoma često javljaju udruženo, kao i to da je učestalost PIN lezija signifikantno češća u prostatama sa karcinomom, nego u onima bez njega, čak u 38 do 100% slučajeva [70]. I PIN lezije, kao i KP češće nastaju u perifernim zonama prostate. Ne dovodi uvek i obavezno do porasta serumskog PSA [2, 35, 58]



Benigna hiperplazija prostate (BHP) predstavlja nodularno uvećanje prostate, koje dovodi do suženja prostatičnog dela uretre. Javlja se veoma često posle 50-e godine života, dok je pre toga veoma retka. Učestalost se povećava sa starenjem, tako da se BHP nalazi kod oko 75% muškaraca srarosti od 70-80 godina, a na autopsiji u čak oko 90% muškaraca iste starosti. Kod Korejanaca i Japanaca BHP nije tako česta. Uzrok još uvek nije poznat, ali smatra se da nastaje kao rezultat hormonskog disbalansa, tj. kao posledica relativnog viška estrogena ili dejstva dihidrotosterona.

Makroskopski, prostata je uvećana, obično je 2 do 4 puta veća nego normalna. Obično je težine do 200 grama, a ređe može biti i teža. Opisan je slučaj prostate težine 820 grama. Uvećana prostata je srednje čvrste, gumaste konzistencije, nodularno i često mikrocistično i cistično izmenjena. Nodusi su prečnika od 0,5-1 cm, pri čemu su jasno međusobno odvojeni.

Mikroskopski, umnožene su i žlezde i stroma prostate, pri čemu je hiperplazija žlezdanih elemenata dominantniji nalaz. Umnožene žlezde su okruglastog ili ovalnog oblika, mada mogu biti i nepravilne. Obložene su uvek dvorednim, nekada pseudostratifikovanim epitelom bez atipije. Pojedine žlezde mogu biti cistično proširene i ispunjene amorfnim sadržajem ili ćelijskim detritusom, a nekada i sa tipičnim papilarnim ekscencijama prema lumenu, pri čemu papilarni izdanci u svom središnjem delu uvek imaju stromu. Sekretorne epitelne ćelije koje se nalaze prema lumenu su PSA pozitivne, dok bazalni ćelijski sloj pokazuje imunoreaktivnost na keratin visoke molekularne mase. U lumenu umnoženih žlezda mogu se naći i corpora amylacea. Stroma je, takođe, umnožena i često prožeta mononuklearnim zapaljenskim infiltratima.

Klinički, komplikacije zbog postojanja BHP nastaju zbog suženja lumena prostatičnog dela uretre. Zbog navedenog, pražnjenje mokraćne bešike može biti i značajno otežano. Da bi se savladalo suženje uretre dolazi do hipertrofije glatkih mišićnih ćelija mokraćne bešike, koje je u početnoj fazi dovoljno da nadomesti suženje. Međutim, sa progresijom bolesti dolazi do dekompenzacije, odnosno insuficijencije ovako nastale hipertrofične muskulature, zbog čega se javlja osećaj nepotpuno isparžnjene mokraćne bešike sa retencijom urina, što dodatno stvara izvrstan medijum za razmnožavanje bakterija i urinarnu infekciju. Povećan pritisak u mokraćnoj bešici prenosi se na uretere i bubrežne karlice i u njima, takođe, nastaje dilatacija. Retko hiperplazija prostate može biti praćena i hematurijom. Neophodno je naglasiti da BHP nije premaligna lezija i da ne postoji signifikantna povezanost sa KP.

Dijagnoza promena u prostati. Za dokazivanje bilo kakve patološke promene u prostati najznačajniji su: digitorektalni pregled prostate ili rektalni tuše, određivanje serumskog PSA, EHO pregled prostate, najbolje transrektalnim pristupom i biopsija prostate, koja se izvodi na kraju, na osnovu prethodno navedenih pregleda. Drugi pregledi, laboratorijski, radiografski, endoskopski, kompjuterizovana tomografija ili magnetna rezonanca od pomoći su i primenjuju se po potrebi kao dopunska metoda, prvenstveno za određivanje kliničkog stadijuma KP.

Od svih biohemijskih analiza najznačajnija je preoperativna vrednost ukupnog serumskog PSA, čiji je prvi test za određivanje iz uzoraka priferne krvi muškaraca uveden u kliničku praksu osamdesetih godina prošlog veka [37], što je omogućilo da se KP dijagnostikuju u ranoj fazi bez obzira na starost bolesnika [36]. PSA je

glikoprotein veličine oko 33 kDa, koga sekretuju epitelne ćelije prostate. To je kalikreinu slična serinska proteaza i ima ulogu u utečnjavanju (likvefakciji) semene tečnosti [67], što je neophodan uslov za oslobađanje progresivno pokretljivih spermatozoida. Sastoji se od jednog lanca, a čine ga aminokiseline (93%) i ugljeni hidrati (7%). Gen koji kodira PSA je identifikovan u potpunosti i nalazi se na 19. hromozomu i ima 6 kilobaza [57]. U neposrednoj blizini, na istom ovom lokusu nalaze se i geni koji kodiraju pankreasni i žlezdani kalikrein. Gen koji kodira PSA pokazuje visoku homologiju sa genom za pankreasni kalikrein, čak 82%. Osnovna aktivnost PSA je proteolitička i usmerena je na glavne proteine koji formiraju gel u sveže ejakuliranoj spermi, a to su semenogelin I i II i fibronektin. Dejstvo PSA podseća na dejstvo tripsina i himotripsina. To je proteaza koja razdvaja jedan od faktora rasta (insulinu sličan faktor rasta 3) od njegovog proteinskog nosača u prostati.

Dakle, PSA je organ specifičan, a ne tumor specifičan i može biti povišen ne samo kod karcinoma prostate. Porast nivoa PSA u cirkulaciji posledica je oštećenja bazalnih membrana žlezda i povećane vaskularizacije tkiva prostate, te nije isključivo uslovljena povećanom aktivnošću sekretornih ćelija [14]. Sve ove promene za posledicu imaju pojavu PSA u vanćelijskom prostoru žlezdanog tkiva odakle putem limfe dospevaju u krvotok. Povišena serumska vrednost PSA predstavlja biohemijski pokazatelj kako trauma, tako i bolesti prostate (prostatitis, BPH, KP) [55]. Takođe, povišeni nivoi PSA u serumu detektovani su i kod retencije urina, nakon ejakulacije, prekomerne fizičke aktivnosti i stresa. U serumu se nalazi u vezanoj i slobodnoj formi [13, 39, 40, 65] što je važno jer se ovaj odnos menja kod karcinoma prostate. U serumu se nalazi vezan za  $\alpha$ -1-anti-himotripsin (AHT) ili za  $\alpha$ -2-makroglobulin (AMG). Glavna forma PSA u tkivu prostate je slobodni PSA, koji čini više od 98% ukupne količine PSA [32].

Fiziološke vrednosti ukupnog PSA u serumu menjaju se tokom života. Do 50-e godine one su do 2,5 ng/ml, a zatim se ova granica povećava i za muškarce preko 70-e godine iznosi 6,5 ng/ml [47]. Tako je primećeno da vrednosti ukupnog serumskog PSA visoko koreliraju sa godinama starosti [4, 16, 19, 21, 47, 51, 56]. Od strane nekih autora predloženo je da vrednosti normalnog ukupnog serumskog PSA budu relativne i da zavise od godina starosti: za osobe mlađe od 50 godina-PSA<2,5 ng/ml, za osobe od 50-60 godina-PSA<3,5 ng/ml, za osobe od 60-70 godina-PSA<4,5 ng/ml i za osobe od 70-80 godina-PSA<6,5 ng/ml. Ovakva raspodela vrednosti PSA u serumu prema godinama nije striktno prihvaćena te se više vrednosti PSA od 4 ng/ml za osobe između 50-e i 70-e godine smatraju indikativnim za opravdanu sumnju na karcinom prostate. Međutim, čak i kod pacijenata sa PSA manjim od 4 ng/ml, može se nalaziti karcinom prostate u preko 35% kao intraprostatični, što pokazuje da PSA ne može realno biti idealno sredstvo za skrining i rano otkrivanje karcinoma [12, 50]. Kod KP vrednosti PSA ne zavise od stepena maligniteta tumora, ali zavise od stadijuma patoanatomskog razvoja. Ipak kod izrazite dediferencijacije ćelija, kod najvišeg malignog potencijala i produkcija PSA je smanjena. U tom slučaju nalazi se jako agresivan tumor sa niskim vrednostima PSA u serumu. Mogu se javiti i lažno povišene vrednosti PSA (veliki adenomi, infarkt prostate, posle nekih dijagnostičkih procedura i terapijskih postupaka), ali i lažno negativni rezultati u oko 20% obolelih. Vrednosti PSA su utoliko veće, ukoliko

je više narušena arhitektonika tkiva. I pored toga što povećanje serumske vrednosti PSA nije specifična samo za KP, njegovo određivanje ima veliki značaj, pre svega u praćenju progresije KP [72].

U cilju povećanja specifičnosti, uvedene su modifikacije PSA testa koje uključuju određivanje koncentracije inaktivnih prekursora PSA i odnosa slobodnog i ukupnog PSA u serumu. Što je manja količina slobodnog PSA to je veća verovatnoća da je povećana serumska vrednost PSA biohemijski marker KP a ne neke druge bolesti prostate [54]. Pored toga, vrše se i merenja: brzine porasta koncentracije PSA i udvostručenja koncentracije PSA u serumu (PSAD), gustine PSA-PSAD (odnos količine PSA i volumena prostate) i gustine PSA u prelaznoj zoni (odnos količine PSA i volumena prelazne zone). Porast vrednosti PSAD smatra se važnim pokazateljem progresije KP [48], naročito onih sa GS do 7, dok slabija tumorska diferencijacija s aporastom GS značajno smanjuje prediktorsku vrednost PSAD [18]. Predlaže se i korišćenje dobnog prilagođenih graničnih vrednosti PSA [6, 34]. U novije vreme koristi se još jedan parametar: vreme za koje se PSA dvostruko uveća (eng. PSA doubling time, PSA<sub>dt</sub>).

Testovi za dokazivanje PSA u današnje vreme su brojni. Jedan od najčešćih je Tandem-R, po čijoj specifikaciji 100% zdravih ljudi mlađih od 40 godina i 97% zdravih ljudi starijih od 40 godina, imaju vrednost PSA do 4,0 ng/ml, a nijedan zdrav ispitanik stariji od 40 godina nema PSA veći od 10 ng/ml. Sličan je Tandem-E, sa istim opsegom vrednosti, ali se razlikuje u tome što umesto radioaktivno-obeženo antitela, upotrebljava enzim alkalnu fosfatazu [1]. Od najnovijih testova treba spomenuti Immulite DPD esej treće generacije. Testovi za dokazivanje slobodne i vezane forme PSA baziraju se na upotrebi različitih monoklonskih antitela, koja se razlikuju prema tome da li su specifična za slobodni molekul PSA, ili za kompleks PSA-AHT, a dele se na pet kategorija, prema epitopima [69].

## CILJ RADA

Cilj rada je utvrditi karakteristike preoperativnih vrednosti ukupnog serumske PSA u različitim patohistološkim promenama prostate, sa posebnim osvrtom na utvrđivanje njegove specifičnosti i senzitivnosti u dijagnostici najčešćih prostatičnih promena.

## MATERIJAL I METODE

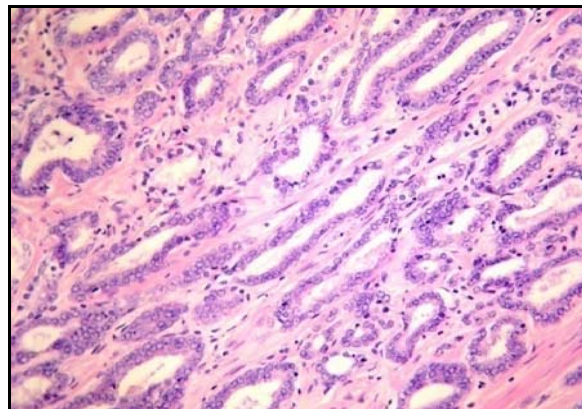
U istraživanju je korišćen biopsijski materijal Instituta za patologiju Medicinskog fakulteta u Prištini i Odeljenja za patologiju i sudsku medicinu KC Kragujevac, kao i klinički i biohemijski podaci Klinike za urologiju KBC Priština, Odeljenja za urologiju ZC Kosovska Mitrovica i Klinike za urologiju KC Kragujevac. Istraživanje je obuhvatilo 100 muškaraca lečenih i biopsiranih na Klinici za urologiju KBC Priština, Odeljenju za urologiju ZC Kosovska Mitrovica i Klinici za urologiju KC Kragujevac. Materijal za histopatološku analizu dobijen je iglenom biopsijom ili radikalnom prostatektomijom. Ispitanici su podeljeni u 3 grupe: sedamdeset pacijenata sa patohistološkom dijagnozom karcinoma prostate, dvadeset pacijenata sa patohistološkom dijagnozom prostatične intraepitelne neoplazije i deset pacijenata sa patohistološkom dijagnozom benigne hiperplazije prostate.

Pacijenti sa PIN i BHP činili su kontrolnu grupu. Patohistološka dijagnoza KP, PIN i BHP postavljena je na rutinskim mikroskopskim preparatima. U tu svrhu tkivo je fiksirano u 10% formalinu, kalupljeno u parafinskim blokovima, rezano na mikrotomu u više preseka i bojeno metodom hematoksilin-eozin. Preoperativne vrednosti ukupnog serumske PSA određene su metodom Tandem-R. Svi dobijeni rezultati su statistički obrađeni metodom deskriptivne statistike (apsolutni brojevi, mere centralne tendencije - srednja vrednost, kao i mere varijabiliteta - standardna devijacija), univarijantnom statističkom analizom, ROC (Receiver Operating Characteristic) analizom i testovima za statističko testiranje rezultata (Studentov t-test,  $\chi^2$  test, Mann-Whitney, Kruskal Wallis-test). Granica statističke značajnosti je na nivou  $p < 0,05$ .

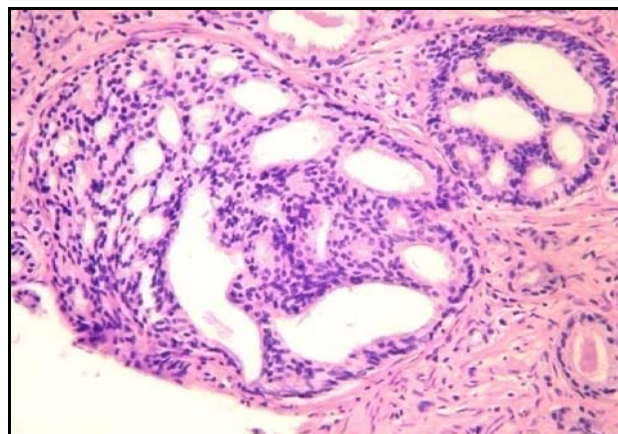
## REZULTATI

Svim ispitanicima su nakon klinički pobuđene sumnje na neku od promena u prostati određene preoperativne vrednosti ukupnog serumske PSA, nakon čega su podvrgnuti metodi iglene biopsije prostate ili radikalne prostatektomije. Nakon adekvatne pripreme patohistoloških preparata, dijagnoza je postavljena na tzv. rutinskim, odnosno HE preparatima, što je dokumentovano originalnim mikrofotografijama.

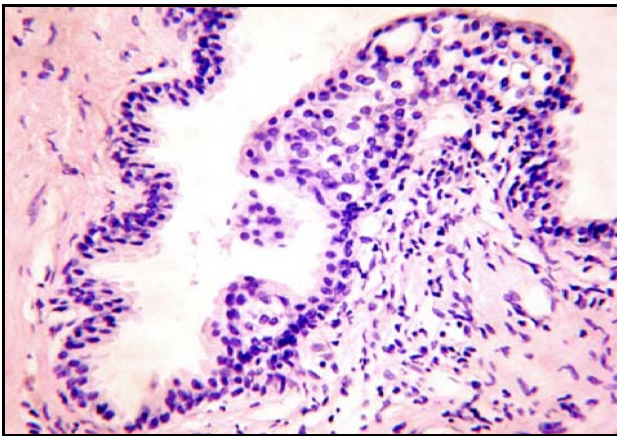
Dijagnoza KP (slike 1 i 2) postavljena je kod 70, PIN (slike 3 i 4) kod 20 i BHP (slika 5) kod 10 pacijenata. Ispitanici sa dijagnozama PIN i BHP činili su kontrolnu grupu.



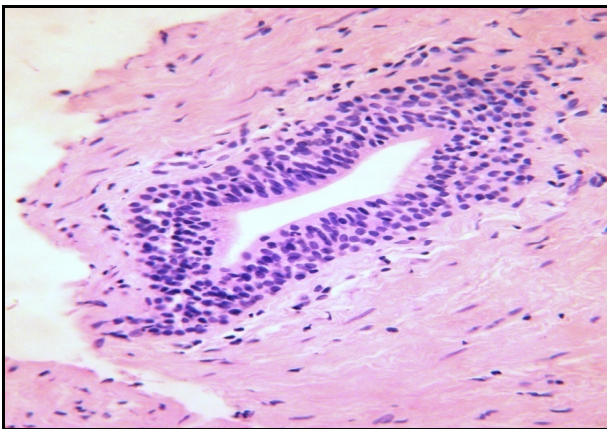
Slika 1. Karcinom prostate, Gleason gradus 3 (HE, 200x).



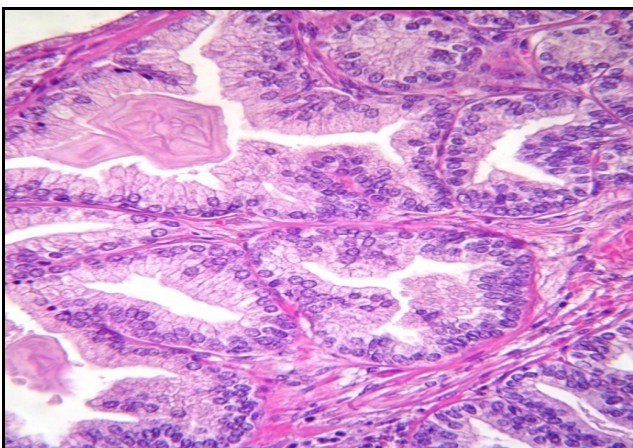
Slika 2. Karcinom prostate, Gleason gradus 4 (HE, 200x).



Slika 3. LG PIN (HE, 400x).



Slika 4. HG PIN (flat tip) (HE, 400x).

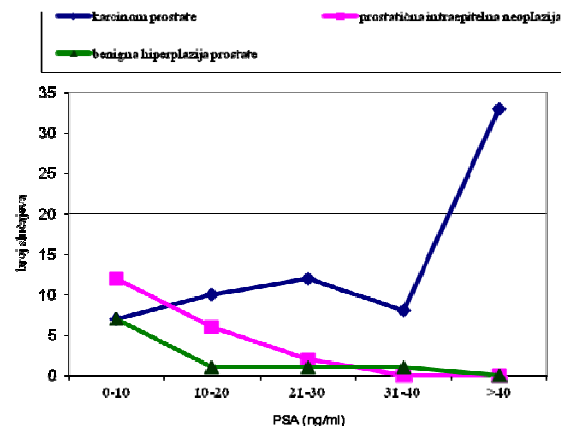


Slika 5. Benigna hiperplazija prostate (HE, 400x).

Preoperativne vrednosti ukupnog serumskog PSA. Kao jedna od primarnih dijagnostičkih procedura, kod svih ispitivanih pacijenata pre iglene biopsije ili prostatektomije, određena je preoperativna vrednost ukupnog serumskog PSA (ng/ml). Raspodela pacijenata u ispitivanim grupama po intervalnim vrednostima PSA prikazana je na tabeli 1 i grafikonu 1. Testiranjem značajnosti razlika utvrđuje se da se raspodele preoperativnih vrednosti ukupnog serumskog PSA razlikuju između grupa

(Kruskal Wallis test,  $p < 0,0001$ ). Njegova raspodela kod pacijenata sa KP bila je značajno različita u odnosu na grupu sa PIN i grupu sa BHP. Međutim, kada se uporede raspodele između poslednje dve grupe utvrđuje se da razlike nema. Sličnost raspodela potiče od približno jednake i značajne učestalosti broja pacijenata sa vrednostima PSA do 10 ng/ml, u grupi sa PIN (12 slučajeva ili 60%) i grupi sa BHP (7 pacijenata ili 70%, Mann-Whitney U test,  $U=96,00$ ;  $r=0,880$ ).

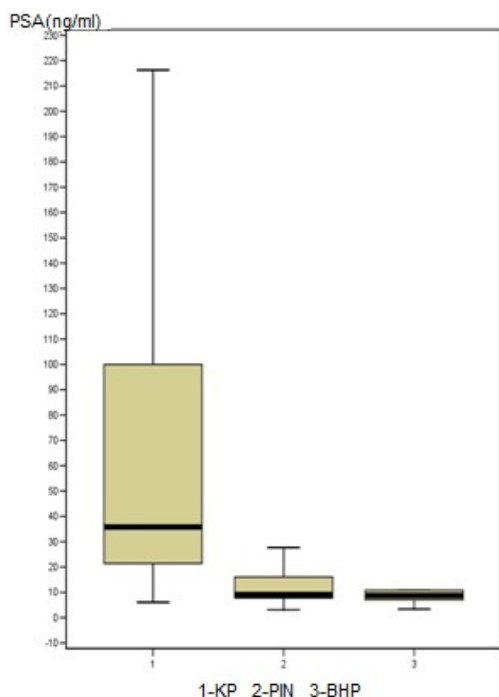
Raspodela preoperativnih vrednosti serumskog PSA u okviru grupe sa KP pokazuje da je vrednost do 10 ng/ml zastupljena u 10% slučajeva, i približno jednako u svakom sledećem desetojediničnom intervalu do 40 ng/ml vrednosti serumskog PSA. Skoro jedna polovina pacijenata sa KP (47,1%) imala je vrednost serumskog PSA >40 ng/ml, što se ne razlikuje značajno u odnosu na broj pacijenata u ostalim intervalnim grupama (Studentov t-test,  $t=0,49$ ;  $r=0,314$ ). Zbog toga se ova raspodela značajno razlikuje i u odnosu na pacijente sa PIN i pacijente sa BHP. U ovim grupama sa signifikantnom verovatnoćom vrednosti koncentracija PSA su od 0-10 i 11-20 u odnosu na ostale intervale (Studentov t-test,  $t=5,96$ ;  $r < 0,001$ ).



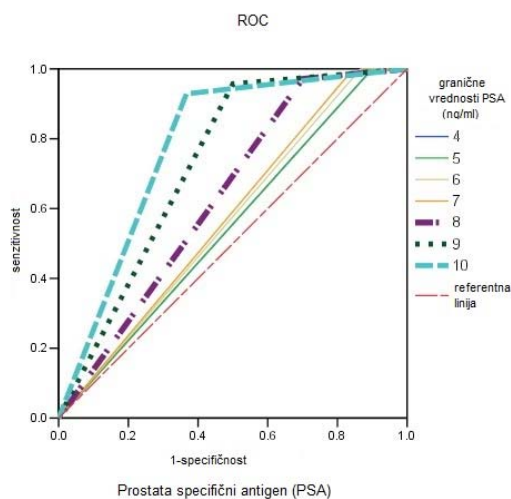
Grafikon 1. Raspodela preoperativnih vrednosti ukupnog serumskog prostata specifičnog antigena - PSA (ng/ml).

Prethodno utvrđena različitost raspodela vrednosti PSA u odnosu na prisustvo KP potvrđena je i preko ostalih statističkih pokazatelja prikazanih na tabeli 2 i grafikonu 2. Preoperativne vrednosti serumskog PSA kod pacijenata sa KP, po svim pokazateljima, značajno su veće u odnosu na PIN i BHP (medijan 35,82 ng/ml). Medijani preoperativnih vrednosti ukupnog serumskog PSA slični su u grupi sa PIN (9,15 ng/ml) i BHP (8,68 ng/ml).

Performanse serumskog PSA. U cilju utvrđivanja dijagnostičke vrednosti i tačnosti primenjenog testa (vrednosti serumskog PSA) određivane su performanse za različite granične vrednosti. Na grafikonu 3 dat je prikaz ROC krive koja predstavlja odnos senzitivnosti i specifičnosti za različite granične vrednosti (cut off) dijagnostičkog testa. Što je linija za različite granične vrednosti bliža gornjem levom uglu, test ima bolju dijagnostičku tačnost, odnosno tada se senzitivnost približava jedinici, a stopa lažno pozitivnih rezultata je bliža nuli. Povećanje senzitivnosti praćeno je padom specifičnosti testa pa je kriterijum testa blaži i obrnuto: ako kriterijum na testu postaje strožiji, raste specifičnost, a smanjuje se senzitivnost testa odnosno vrh linije pomera se nadole i uljevo.



Grafikon 2. Prostata specifični antigen - medijan (tamna linija u okviru pravougaonika), 25.-ti kvartil i 75.-kvartil (ili 50% podataka) donja i gornja stranica pravougaonika i ekstremi po ispitivanim grupama (KP-karcinom prostate, PIN-prostatična intraepitelna neoplazija, BHP- benigna hiperplazija prostate).



Grafikon 3. ROC kriva.

Konačnu karakteristiku vrednosti dijagnostičkog testa pružaju numerički pokazatelji sa tabele 3. Posebnu vrednost u efikasnosti primene dijagnostičkog testa ima veličina površine ispod ROC krive - AUC (area under curve) koja se odnosi na verovatnoću predikcije na osnovu optimalne kombinacije senzitivnosti i specifičnosti testa. Statistička signifikantnost veličine ove površine, kao što se vidi sa tabele, utvrđuje se već pri graničnoj

vrednosti testa od 8 ng/ml, ali se dalje poboljšanje karakteristika testa dobija sa višim vrednostima cut off-a. Najbolje dijagnostičke karakteristike PSA pokazuju se pri graničnoj vrednosti koncentracije od 10 ng/ml, što se vidi i sa prethodnog grafičkog prikaza (AUC=0,781;  $p<0,0001$ ).

## DISKUSIJA

Kod svih pacijenata koji su učestvovali u ovom istraživanju, određene su preoperativne vrednosti ukupnog serumskog PSA. Njegove normalne vrednosti menjaju se tokom života. Do 50-e godine iznose do 2,5 ng/ml, a zatim se ova granica povećava i za muškarce preko 70-e godine iznosi 6,5 ng/ml [47]. Tako je primećeno da vrednosti ukupnog serumskog PSA visoko koreliraju sa godinama starosti [4, 16, 19, 21, 47, 51, 56]. Od strane nekih autora predloženo je da vrednosti normalnog ukupnog serumskog PSA budu relativne i da zavise od godina starosti. Tako je predloženo da normalne vrednosti ukupnog serumskog PSA za osobe mlađe od 50 godina iznose <2,5 ng/ml, za osobe od 50-60 godina: <3,5 ng/ml, za osobe od 60-70 godina: <4,5 ng/ml i za osobe od 70-80 godina: <6,5 ng/ml. Osim toga, navode se i podaci da su vrednosti serumskog PSA uvek više kod Crnaca nego Belaca iste starosti [52]. Ovakva raspodela vrednosti PSA u serumu prema godinama nije striktno prihvaćena te se više vrednosti serumskog PSA od 4 ng/ml za osobe od 50-70. godine smatraju indikativne za opravdanu sumnju na karcinom prostate. Upravo ta granična vrednost bila je naše opredeljenje za sumnju na karcinom prostate. Međutim, čak i kod pacijenata sa serumskim PSA manjim od 4 ng/ml, nalazi se karcinom prostate u preko 35% kao intraprostatični, što pokazuje da serumski PSA ne može realno biti idealno sredstvo za skrining i rano otkrivanje karcinoma [12, 50].

U našem istraživanju prosečna preoperativna vrednost ukupnog serumskog PSA kod osoba sa KP bila je 97,49 ng/ml (maks=960,4 ng/ml; min=6 ng/ml), kod osoba sa PIN bila je 10,65 ng/ml (maks=27,61 ng/ml; min=3,16 ng/ml) i kod osoba sa BHP bila je 11,65 ng/ml (maks=31,2 ng/ml; min=0,8 ng/ml). Prosečne vrednosti serumskog PSA kod obolelih od KP u ovom istraživanju u skladu su sa podacima iz literature [53]. Prosečne vrednosti serumskog PSA kod obolelih od PIN-a znatno su niže od prethodnih, što je, takođe, u skladu sa podacima iz literature, koji navode da PIN, kada postoji samostalno, ne dovodi do značajnog uvećanja vrednosti serumskog PSA [2, 35, 58]. Testiranjem značajnosti razlika utvrđuje se da se raspodele vrednosti PSA razlikuju između grupa (Kruskal Wallis test,  $p<0,0001$ ). Dobijeni rezultati iz ovog istraživanja govore da se određivanje preoperativnih vrednosti ukupnog serumskog PSA, može smatrati vrlo indikativnom biohemijskom analizom, koja ukazuje na postojanje karcinoma u prostati. Pojedini autori [66] navode da vrednosti serumskog PSA imaju ograničenu vrednost kada su u pitanju tzv. „mali” karcinomi prostate. Raspodela preoperativnih vrednosti serumskog PSA kod pacijenata sa KP je različita u odnosu na grupu sa PIN i grupu sa BHP, što je svakako bilo u domenu očekivanog i što je u skladu sa literaturnim podacima [3, 5, 15, 24, 26, 27, 28, 49, 59, 61, 71].

Tabela 1. Preoperativne vrednosti ukupnog serumskog prostata specifičnog antigena - PSA (ng/ml).

PSA (ng/ml)	Karcinom prostate		Prostatična intraepitelna neoplazija		Benigna hiperplazija prostate	
	N	%	N	%	N	%
4-10	7	10,0	12	60,0	7	70,0
11-20	10	14,3	6	30,0	1	10,0
21-30	12	17,1	2	10,0	1	10,0
31-40	8	11,4	-	-	1	10,0
>40	33	47,1	-	-	-	-
<b>UKUPNO</b>	<b>70</b>	<b>100,0</b>	<b>20</b>	<b>100,0</b>	<b>10</b>	<b>100,0</b>

Tabela 2. Karakteristike preoperativnih vrednosti serumskog prostata specifičnog antigena (PSA) u ng/ml.

Histopatološka dijagnoza	N	min.	maks.	medijan	Percentil	
					10.	90.
karcinom prostate	70	6,00	960,40	35,82	10,54	266,97
prostatična intraepitelna neoplazija	20	3,16	27,61	9,15	5,44	20,80
benigna hiperplazija prostate	10	0,80	31,20	8,68	1,05	30,90

Tabela 3. Performanse vrednosti serumskog PSA za različite granične vrednosti u dijagnostici karcinoma prostate.

Cut off PSA(ng/ml)	AUC	p	SE	SP
7	0,576	0,229		
8	0,636	0,032*	97,1%	30,0%
9	0,729	0,000*	95,7%	50,0%
10	0,781	0,000*	92,9%	63,3%

SE - senzitivnost, SP-specifičnost Cut off - granična vrednost testa, AUC-površina ispod krive, \*p<0.05 - signifikantna površina

U ispitivanih pacijenata sa KP najniža preoperativna vrednost serumskog PSA bila je 6 ng/ml i u tom slučaju dijagnostikovao je Gleason score 4 (2+2), što nije u skladu sa podacima iz literature [46]. I kod ostalih KP sa nižim vrednostima serumskog PSA dijagnostikovao je Gleason score nižih vrednosti. Ovi podaci nisu u skladu sa podacima iz literature [22, 23, 46], prema kojima je produkcija PSA smanjena kod KP čije ćelije pokazuju veću dediferencijaciju, tj. kod onih tumora koji imaju veći maligni potencijal, odnosno veći Gleason score. Međutim, kada se uporede raspodele vrednosti serumskog PSA između PIN i BHP, razlike nema. Sličnost raspodela potiče od približno jednake i značajne učestalosti broja pacijenata sa vrednostima PSA do 10 ng/ml, u grupi sa PIN (12 slučajeva ili 60%) i grupi sa BHP (7 pacijenata ili 70%, Mann-Whitney U test, U=96,00; r=0,880). Raspodela koncentracija serumskog PSA u okviru grupe sa KP pokazuje da je koncentracija do 10 ng/ml zastupljena u 10% slučajeva, i približno jednako u svakom sledećem desetojediničnom intervalu do 40 ng/ml koncentracija serumskog prostata specifičnog antigena. Skoro jedna polovina pacijenata sa KP (47,1%) ima vrednost ukupnog serumskog PSA>40 ng/ml. Zbog toga se ova raspodela značajno razlikuje i u odnosu na pacijente sa PIN i pacijente sa BHP. Koncentracija serumskog PSA kod pacijenata sa KP, po svim pokazateljima, značajno je veća u odnosu na PIN i BHP (medijan 35,82 ng/ml). Medijani preoperativnih koncentracija serumskog PSA su slični u grupi sa PIN (9,15 ng/ml) i BHP (8,68 ng/ml). Svaki visok nivo PSA u

serumu, uz odsustvo nalaza na UZ, treba da pobudi sumnju na lokaciju tumora u centralnoj zoni [9].

Nakon svih dobijenih rezultata određena je i specifičnost i senzitivnost graničnih vrednosti serumskog PSA. Obzirom na širok dijapazon preoperativnih vrednosti ukupnog serumskog PSA kod KP, ispitivanje njihove specifičnosti i senzitivnosti pokazalo je da se za KP kao granična vrednost najbolje pokazala vrednost PSA od 10 ng/ml. Sve vrednosti PSA iznad ove vrednosti sa velikom verovatnoćom ukazuju na postojanje karcinoma, pre nego vrednosti ispod 10 ng/ml. Ovo svakako treba da pobudu sumnju na postojanje maligniteta, ali je zlatni standard u postavljanju dijagnoze KP i dalje njena biopsija. Drugi autori navode da je šansa da se postavi dijagnoza KP mnogo veća ako su vrednosti PSA iznad 20 ng/ml [41]

## ZAKLJUČAK

1. Preoperativne vrednosti serumskog PSA kod pacijenata sa KP (medijan-35,82 ng/ml, min-6 ng/ml, max-960,40 ng/ml) značajno su veće u odnosu na PIN (medijan-9,15 ng/ml, min-3,16 ng/ml, max-27,61 ng/ml) i BHP (medijan-8,68 ng/ml, min-0,80 ng/ml, max-31,20 ng/ml). Zato bi se dodatno moglo zaključiti da je ova biohemijska analiza od velike pomoći u dijagnostici manifestnog, ali i početnih formi KP.

2. Najbolju dijagnostičku graničnu vrednost za KP ima dijagnostički test preoperativni vrednosti ukupnog serumskog PSA od 10 ng/ml.

## LITERATURA

---

1. Abbou CC, Lobel B: Prostate specific antigen in the management of prostate cancer. Rousesel Uclaf Romainville 1993, 12.
2. Alexander EE, Qian J, Wollan PC, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia does not appear to raise serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1996; 47: 693-698.
3. Amling CL, Blute ML, Lerner SE, Bergstralh EJ, Bostwick DG, Zincke H: Influence of prostate-specific antigen testing on the spectrum of patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy at a large referral practice. *Mayo Clin Proc* 1998, May; 73(5): 401-6.
4. Anderson JR, Strickland D, Corbin D, Byrnes JA, Zweiback E: Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Urology* 1995, 46: 54-57.
5. Augustin H, Hammerer PG, Graefen M, Palisaar J, Daghofer F, Huland H, Erbersdobler A: Characterisation of biomolecular profiles in primary high-grade prostate cancer treated by radical prostatectomy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003, Nov;129(11): 662-8.
6. Borley N, Feneley MR. Prostate cancer: diagnosis and staging. *Asian J Androl* 2009; 11(1):74-80.
7. Bouchardy C, Mirra AP, Khlal M, Parkin DM, de Souza JM, Gotlieb SL: Ethnicity and cancer risk in Sao Paulo, Brazil. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1991, 1: 21-27.
8. Brawley OW: Prostate carcinoma incidence and patient mortality: the effects of screening and early detection. *Cancer* 1997, 80: 1857-1863.
9. Brendler ChB: Advances in research, diagnosis and treatment of cancer of the prostate. *The Prostate* 1995, suppl 5.3, 4:50-60.
10. Burden HP, Holmes CH, Persad R, Whittington K. Prostatosomes-their effects on human male reproduction and fertility. *Hum Reprod Update*. 2006; 12 (3):283-92.
11. Cancer Registry of Central Serbia, Institute of Public Health of the Republic of Serbia 1999-2009. Available at: <http://www.batut.org.rs/> Accessed: March 2, 2012.
12. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL et al: Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995, 274, 1214-20.
13. Catalona WJ: Clinical utility of measurements of free and total PSA: a review. In: First International Consultation on Prostate Cancer, G Murphy, L Denis, C Chatelain, K Griffiths, S Khoury, AT Cockett, eds. Scientific Communication International Ltd: London, pp. 104-111, 1997.
14. Cerović S. Parametri agresivnosti karcinoma prostate. In: Cerović S, Brajušković G, Vukotić V, eds. Premaligne Lezije i Karcinom Prostate. Beograd: IP Beograd d.o.o.; 2009. pp. 8-22.
15. Chan LW, Stamey TA: Calculating prostate cancer volume preoperatively: the D'Amico equation and some other observations. *J Urol* 1998 Jun;159 (6):1998-2003.
16. Collins GN, Lee RJ, McKelvie GB, Rogers AC, Hehir M: Relationship between prostate specific antigen, prostate volume and age in the benign prostate. *Br J Urol* 1993, 71: 445-450.
17. Cook PJ, Doll R, Fellingham SA: A mathematical model for the age distribution of cancer in man. *Int J Cancer* 1969, 4:93-112.
18. Corcoran NM, Casey RG, Hong MK, Pedersen J, Connolly S, Peters J, Harewood L, Gleave ME, Costello AJ, Hovens CM, Goldenberg SL: The ability of prostate-specific antigen (PSA) density to predict an upgrade in Gleason score between initial prostate biopsy and prostatectomy diminishes with increasing tumour grade due to reduced PSA secretion per unit tumour volume. *BJU Int*. 2012 Jul;110(1): 36-42.
19. Dalkin BL, Ahmann FR, Kopp JB: Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic carcinoma. *J Urol* 1993, 150: 1837-1839.
20. David G. Bostwick and Junqi Qian: High - grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Modern Pathology* (2004) 17, 360-379.
21. DeAntoni EP, Crawford ED, Oesterling JE, Ross CA, Berger ER, McLeod DG, Staggers F, Stone NN: Age- and race-specific reference ranges for prostate-specific antigen from a large community-based study. *Urology* 1996, 48: 234-239.
22. Epstein JI, Carmichael MJ, Partin AW, Walsh PC: Small high grade adenocarcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable disease: pathogenetic and clinical implications. *J Urol* 1994, 151: 1587-1592.
23. Epstein JI, Walsh PC, Carter HB.: Dedifferentiation of prostate cancer grade with time in men followed expectantly for stage T1c disease. *J Urol* 2001, 166: 1688-1691.
24. Gonzalez CM, Roehl KA, Antenor JV, Blunt LW, Han M, Catalona WJ: Preoperative PSA level significantly associated with interval to biochemical progression after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2004, Oct;64(4):723-8.
25. Greene DR, Wheeler TM, Egawa S, Weaver RP, Scardino PT: Relationship between clinical stage and histological zone of origin in early prostate cancer: morphometric analysis. *Br J Urol* 1991, 68: 499-509.

26. Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR: Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. *J Urol* 2003 Jan;169(1):157-63.
27. Haukaas SA, Halvorsen OJ, Daehlin L, Hostmark J, Akslen LA: Is preoperative serum prostate-specific antigen level significantly related to clinical recurrence after radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer? *BJU Int* 2006 Jan;97(1):51-5.
28. Horiguchi A, Nakashima J, Horiguchi Y, Nakagawa K, Oya M, Ohigashi T, Marumo K, Murai M: Prediction of extraprostatic cancer by prostate specific antigen density, endorectal MRI, and biopsy Gleason score in clinically localized prostate cancer. *Prostate* 2003 Jun 15;56(1):23-9.
29. Huddart RA, Rajan B, Law M, Meyer L, Dearnaley DP: Spinal cord compression in prostate cancer: treatment outcome and prognostic factors. *Radiother Oncol* 1997, 44: 229-236.
30. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(8):1893-907.
31. Juan Rosai MD: *Ackerman's Surgical Pathology*, eight edition, Mosby St. Louis Baltimore, Boston, Philadelphia, 1996, 1221-1256.
32. Jung K, Brux B, Lein M, Rudolph B, Kristiansen G, Hauptmann S, Schnorr D, Loening SA, Sinha P: Molecular forms of prostate specific antigen in malignant and benign prostatic tissue: biochemical and diagnostic implications. *Clin Chem* 2000, 46: 1; 47-54.
33. Juretić A, Marušić A, Ježek D, Šarić N, Bašić-Koretić M, Bišof V. Anatomija, histologija, embriologija i fiziologija prostate. In: Šamija M ed. *Rak prostate - najvarijabilniji zloćudni tumor*. Zagreb: Medicinska naklada i hrvatsko onkološko društvo. 2010. pp.1-20.
34. Katz A, Katz A. The top 13: what family physicians should know about prostate cancer. *Can Fam Physician* 2008; 54 (2):198-203.
35. Kilic S, Kukul E, Danisman A, et al. Ratio of free to total prostate-specific antigen in patients with prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1998; 34: 176-180.
36. Klein EA, Platz EA, Thompson IM. Epidemiology, etiology and prevention of prostate cancer. In: Kavoussi LR, Novic AC, Partin AW, Peters CA, eds. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia: Saunders; 2007. pp.2854-73.
37. Kouriefs C, Sahoyl M, Grange P, Muir G. Prostate specific antigen through the years. *Arch Ital Urol Androl*. 2009; 81(4):195-8.
38. Li R, Guo Y, Han BM, Yan X, Utleig AG, Li W, Tu LC, Wang J, Hood L, Xia S, Lin B. Proteomics cataloging analysis of human expressed prostatic secretions reveals rich source of biomarker candidates. *Proteomics Clin Appl*. 2008; 2 (4):543-55.
39. Lilja H: Significance of different molecular forms of serum PSA. The free, noncomplexed form of PSA versus that complexed to alpha 1-antichymotrypsin. *Urol Clin North Am* 1993, 20: 681-686.
40. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, Lovgren T: Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991, 37: 1618-1625.
41. Lojanapiwat B, Anutrakulchai W, Chongruksut W, Udomphot C: Correlation and diagnostic performance of the prostate-specific antigen level with the diagnosis, aggressiveness, and bone metastasis of prostate cancer in clinical practice. *Prostate Int*. 2014 Sep; 2(3): 133-139.
42. Mai KT, Isotalo PA, Green J, Perkins DG, Morash C, Collins JP: Incidental prostatic adenocarcinomas and putative premalignant lesions in TURP specimens collected before and after the introduction of prostate-specific antigen screening. *Arch Pathol Lab Med* 2000, 124: 1454-1456.
43. McNeal JE, Price HM, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA: Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate: morphological comparison and biological significance. *J Urol* 1988, 139: 61-65.
44. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA: Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988, 12: 897-906.
45. Menard J, Durlach A, Barbe C, Joseph K, Lorenzato M, Azemar MD, Perez T, Birembault P, Staerman F. Endothelin-1: a predictor of extracapsular extension in clinically localized prostate cancer? *BJU Int*. 2011 Jul;108(2 Pt 2):E104-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09879.x. Epub 2010 Nov 23.
46. Nikolić J, Mičić S: *Tumori urogenitalnih organa*, Radunić, Beograd, 2005, 3-140.
47. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993, 270: 860-864.
48. Oh JJ, Hong SK, Lee JK, Lee BK, Lee S, Kwon OS, Byun SS, Lee SE: Prostate-specific antigen vs prostate-specific antigen density as a predictor of upgrading in men diagnosed with Gleason 6 prostate cancer by contemporary multicore prostate biopsy. *BJU Int*. 2012 Dec;110(11 Pt B): E494-9.
49. Ou YC, Chen JT, Yang CR, Cheng CL, Ho HC, Kao YL, Ko JL, Hsieh YS: Preoperative prediction of extracapsular tumor extension at radical retropubic prostatectomy in Taiwanese patients with T1c prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2002 May; 32(5):172-6.
50. Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al.: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997, 277: 1445-51.
51. Partin AW, Criley SR, Subong EN, Zincke H, Walsh PC, Oesterling JE: Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: A pathological analysis. *J Urol* 1996, 155: 1336-1339.
52. Pettaway CA, Troncoso P, Ramirez EI, Johnston DA, Steelhammer L, Babaian RJ: Prostate specific antigen and pathological features of prostate cancer in black and white patients: a comparative study based on radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1998 Aug; 160(2):437-42.

53. Ramos CG, Carvahal GF, Mager DE, Haberer B, Catalona WJ: The effect of high grade prostatic intraepithelial neoplasia on serum total and percentage of free prostate specific antigen levels. *J Urol* 1999, 162: 1587-1590.
54. Reissigl A, Klocker H, Pointner J, Fink K, Horninger W, Ennemoser O, Strasser H, Colleselli K, Höttl L, Bartsch G. Usefulness of the ratio free/total prostate-specific antigen in addition to total PSA levels in prostate cancer screening. *Urology*. 1996; 48 (6A):62-6. 116.
55. Reljić A. Klinička slika i dijagnostika raka prostate In: Šamija M. ed. Rak prostate - najvarijabilniji zloćudni tumor. Zagreb: Medicinska naklada i hrvatsko onkološko društvo. 2010. pp 69-74.
56. Richardson TD, Oesterling JE: Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997, 24: 339-351.
57. Robel P: Prostate-specific antigen: present and future. In: Local Prostatic Carcinoma, M Bolla, JJ Rambeaud, F Vincent, eds. Karger: Basel, 1994, pp. 46-56.
58. Ronnett BM, Carmichael MJ, Carter HB, et al. Does high grade prostatic intraepithelial neoplasia result in elevated serum prostate specific antigen levels? *J Urol* 1993; 150: 386-389.
59. San Francisco IF, Regan MM, Olumi AF, DeWolf WC: Percent of cores positive for cancer is a better preoperative predictor of cancer recurrence after radical prostatectomy than prostate specific antigen. *J Urol* 2004 Apr; 171(4):1492-9.
60. Scott RJr, Mutchnik DL, Laskowski TZ, Schmalhorst WR: Carcinoma of the prostate in elderly men: incidence, growth characteristics and clinical significance. *J Urol* 1969, 101: 602-607.
61. Sebo TJ, Bock BJ, Chevillie JC, Lohse C, Wollan P, Zincke H: The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. *J Urol* 2000 Jan; 163(1):174-8.
62. Smiljić S, Radović D, Nestorović V, Milanović Z, Biševac B. Endotelini kao medijatori u modulaciji srčanih performansi. *Praxis medica*, vol. 43, br. 4, str. 79-84, 2014
63. Stattin P, Bergh A, Karlberg L, Tavelin B, Damber JE: Long-term outcome of conservative therapy in men presenting with voiding symptoms and prostate cancer. *Eur Urol* 1997, 32: 404-409.
64. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC.: Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990, 17: 337-347.
65. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O: A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991, 51: 222-226.
66. Thomas J, Gupta M, Grasso Y, Reddy CA, Heston WD, Zippe C, Dreicer R, Kupelian PA, Brainard J, Levin HS, Klein EA: Preoperative combined nested reverse transcriptase polymerase chain reaction for prostate-specific antigen and prostate-specific membrane antigen does not correlate with pathologic stage or biochemical failure in patients with localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2002 Aug 1; 20(15): 3213-8.
67. Tosoian J, Loeb S. PSA and beyond: the past, present, and future of investigative biomarkers for prostate cancer. *ScientificWorldJournal* 2010; 10: 1919-31.
68. Vukotić V. Dijagnostičkih proces premalignih lezija i karcinoma prostate. In: Cerović S, Brajušković G, Vukotić V eds. Premaligne lezije i karcinom prostate. Beograd: IP Beograd doo. 2009. pp. 103-23.
69. Wang TJ, Hill T, Norton K, Sokoloff R: Specific immunoassay for free PSA and its clinical relevance. *J Urol* 153; 4 (suppl): 295a, 1995.
70. Wiley EL, Davidson P, McIntire DD, Sagalowsky AI: Risk of concurrent prostate cancer in cystoprostatectomy specimens is related to volume of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 1997, 49: 692-696.
71. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC: Prostate cancer and radiation therapy--the message conveyed by serum prostate-specific antigen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, Aug 30; 33(1): 23-35.
72. Zhang HF, Wang HL, Xu N, Li SW, Ji GY, Li XM, Pan YZ, Zhang L, Zhao XJ, Gao HW. Mass screening of 12,027 elderly men for prostate carcinoma by measuring serum prostate specific antigen. *Chin Med J (Engl)*. 2004; 117(1): 67-70.

## ENGLISH

### PECIFICITY AND SENSITIVITY OF PREOPERATIVE TOTAL SERUM PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN IN DIAGNOSIS MOST COMMON HISTOPATHOLOGICAL CHANGE OF PROSTATE

Mijovic M.1, Vukicevic D.1, Djerkovic B.1, Savic S.2, Vitkovic L.2, Nedeljkovic V.1

1 Institute of Pathology, Medical school, Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

2 Institute of Histology and Embryology, Medical school, Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

#### SUMMARY

---



Determination of preoperative prostate-specific antigen (PSA) value is primary procedure in diagnosis of different pathological prostate changes (prostate cancer-PC, prostatic intraepithelial neoplasia-PIN and benign prostatic hyperplasia-BPH), followed by digital rectal examination and prostate biopsy as gold standard. Disadvantage of high sensitivity and low specificity of PSA testing in diagnosis of PC is a problem in clinical practice. Aim was to determine the diagnostic performance of PSA in diagnosis of PC, PIN and BPH. The study included 100 patients divided into three groups: 70 with PC, 20 with a PIN and 10 with BPH. Patients with PIN and BPH were control group. Preoperative PSA values were determined by Tandem-R, The patients were divided into subgroups by baseline PSA level as follows: 4-10, 11-20, 21-30, 31-40 and > 40. The definitive histopathological diagnosis was made on routine hematoxylin-eosin slides. The area under the receiver operating characteristic curve (ROC), sensitivity-SE and specificity-SP of each PSA level were evaluated for PC. Preoperative serum PSA levels in patients with PC (median-35.82 ng/ml, min-6 ng/ml, max-960.40 ng/ml) were significantly higher than with PIN (median-9.15 ng/ml, min-3.16 ng/ml, max-27.61 ng/ml) and BPH (median-8.68 ng/ml, min-0.80 ng/ml, max-31.20 ng/ml). The best diagnostic characteristics of the PSA are on limit value 10 ng/ml (AUC=0.781, SE=92.9%; SP=63.3%;  $p < 0,0001$ ). PSA is of great help in diagnosis of advanced and initial form of PC. The chance of PC diagnosis was greater than that for other pathological changes when PSA level was higher than 10 ng/ml.

Keywords: Prostate cancer, Prostate specific antigen, Sensitivity, Specificity.

---



# EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE SALMONELOZA U SRPSKIM SREDINAMA KOSOVA I METOHIIJE

## AUTORI

Stevanović Jasmina 1, Milić Marija 1, Antonijević Aleksandar 2  
1Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica  
2Zavod za javno zdravlje Priština, Kosovska Mitrovica

## SAŽETAK

Salmoneloze su alimentarne toksiinfekcije koje protiču pod kliničkom slikom akutnog enterokolitisa, a izazvane su netifusnim salmonelama (salmonele trovači hrane). Osnovni cilj rada je identifikacija najvažnijih epidemioloških karakteristika salmoneloza 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 250 slučajeva salmonele. Prosečna incidencija u posmatranom periodu je 12,35/100000. Analiza uzrasne distribucije pokazala je da su najčešće obolevale osobe uzrasta od 20-29 godina, a najređe osobe uzrasta 15-19 godina. Salmoneloze se javljaju tokom čitave godine pokazujući sezonske varijacije. Trend incidencije salmoneloza je u opadanju na teritoriji Kosova i Metohije. Na osnovu rezultata našeg istraživanja može se zaključiti da su salmoneloze značajan kako javnozdravstveni i veterinarski već i ekonomski problem. Epidemiološka situacija u pogledu salmoneloza zahteva intenzivnije aktivnosti u oblasti bezbednosti namirnica ne samo zdravstvene službe, nego i veterinar i veterinarske i sanitarne inspekcije. Ključne reči: salmoneloze, epidemiološke karakteristike, Kosovo i Metohija

## UVOD

Salmoneloze su alimentarne toksiinfekcije koje protiču pod kliničkom slikom akutnog enterokolitisa, a izazvane su netifusnim salmonelama (salmonele trovači hrane) (1). U epidemiološkom smislu javljaju se sporadično ili u vidu manjih ili većih epidemija. Salmonele se smatraju vodećim uzrokom bakterijskog gastroenteritisa širom sveta. (1)

Salmoneloze predstavljaju važan globalno javno-zdravstveni problem koji izaziva značajan morbiditet. Procenjuje se da širom sveta svake godine od salmoneloze oboli oko 93,8 miliona ljudi sa 155.000 letalnih ishoda, a od tog broja oko 80,3 miliona gastroenteritisa izazvanih salmonelama je povezano sa trovanjem hranom 86% (2). Procene su da u Sjedinjenim Američkim Državama godišnje oboli oko 5 miliona ljudi usled trovanja hranom, a od toga više od 1 milion otpada na salmoneloze. U zemljama članicama Evropske unije oboli oko 6,2 miliona ljudi, a u Africi oko 2,5 miliona ljudi. (3)

Širom sveta se sa većom ili manjom učestalošću registruju epidemije salmoneloza. U Sjedinjenim Američkim Državama u periodu 1998-2008. godine registrovano je 1.491 epidemija salmoneloza. (2) U 2012. Godini u zemljama članicama Evropske unije prijavljeno je ukupno 1.533 epidemije salmoneloza, što čini 28,6% od ukupnog broja svih epidemija koje su povezane sa konzumiranjem hrane. (3)

U studiji sprovedenoj u Beogradu u periodu 1994-2013. godine registrovane su 224 epidemije salmoneloze, od kojih skoro dve trećine predstavljaju epidemije nastale nakon porodičnog slavlja (63,4%). Incidencija epidemijskog javljanja salmoneloza je iznosila 0,87 na 100.000 stanovnika. Najčešći put prenosa salmoneloza u epidemijama je bio putem hrane (94,5%). U 89,1% svih epidemija uzročnik je bila *Salmonela enteritidis*. (4)

Pokrajina Kosovo i Metohija, prema Ustavu Republike Srbije je sastavni deo teritorije Republike Srbije. Tokom devedesetih godina dvadesetog veka, Kosovo i Metohija je bilo poprište oružanih sukoba između dela etničkih Albanaca i oružanih snaga Republike Srbije, a marta 1990. godine snage NATO alijanse su bombardovale tadašnju Saveznu Republiku Jugoslaviju. Sa juga Kosova i Metohije proterano je više od 200.000 Srba i nealbanaca. Multietnički karakter Pokrajine nakon ovih događaja je narušen.

Trenutno je sever Pokrajine pretežno naseljen Srbima, a južni, izuzev srpskih enklava u centralnom delu Kosova, pretežno Albancima. Granica između ova dva dela pokrajine postala je reka Ibar.

Kosovo i Metohija je najsiromašnije područje u regionu, sa nedovoljno razvijenim industrijskim sektorom, visokom stopom nezaposlenosti, slabim elektoenergetskim kapacitetima, zabrinjavajućim socijalnim stanjem stanovništva i čestim etničkim sukobima. Život u srpskim enklavama odvija se pod stresnim uslovima i sa niskim

## KORESPONDENT

JASMINA STEVANOVIĆ  
Medicinski fakultet Univerziteta u  
Prištini, Kosovska Mitrovica  
✉ jaska.stevanovic@gmail.com

socio-ekonomskim mogućnostima, što bitno utiče na zdravlje stanovnika. Ovo istraživanje odnosi se na srpske sredine jer su druge sredine, nakon oružanih sukoba, ostale nedostupne našoj zdravstvenoj službi.

## UVOD

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

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

## MATERIJAL I METODE

Kao materijal za izradu rada i izvođenje zaključaka 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) (5,6)

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 250 slučajeva salmonela. Prosečna incidencija u posmatranom periodu je 12,35/100000.

Najveći broj obolelih zabeležen je 2009. godine, 61 oboleli sa incidencom 39,21/100000, a najmanji broj obolelih bio je 2008. godine, 2 obolela sa incidencom 1,29/100000. U zemljama EU se od 2008. god se beleži kontinuirani pad oboljevanja od salmoneloza, i broj obolelih smanjen za oko 25%. Glavni uzrok ovako značajnog opadajućeg trenda oboljevanja su intenzivno sprovođenje programa suzbijanja salmoneloza kod živine i bolje sprovođenje higijenske prakse u lancu proizvodnje hrane. (9)

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

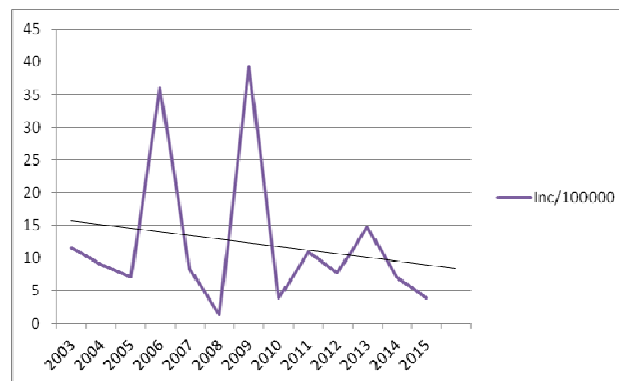
Jednacina trenda  $y = 1139.94 - 0.56x$ . U posmatranom trinaestogodisnjem period nije nadjena statistički značajna promena oboljevanja od Salmonela ( $p = 0.543$ )

Pracenjem kretanja obolelih u posmatranom periodu uočavamo da je broj obolelih muškaraca veci u svim dobnim grupama izuzev u dobi 40-49 godina gde je više obolelih žena, a najveći broj obolelih je dobi 20-29 oba

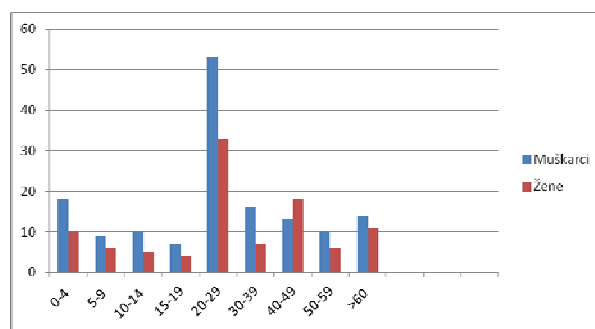
pola. Ono što zabrinjava je veliki broj obolelih uzrasta 0-4 godine

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

Godine	Broj obolelih	Stopa incidencije na 100000
2003	18	11.57
2004	14	8.99
2005	11	7.07
2006	56	35.99
2007	13	8.36
2008	2	1.29
2009	61	39.21
2010	6	3.86
2011	17	10.93
2012	12	7.71
2013	23	14.78
2014	11	7.07
2015	6	3.86
UKUPNO	250	12.35

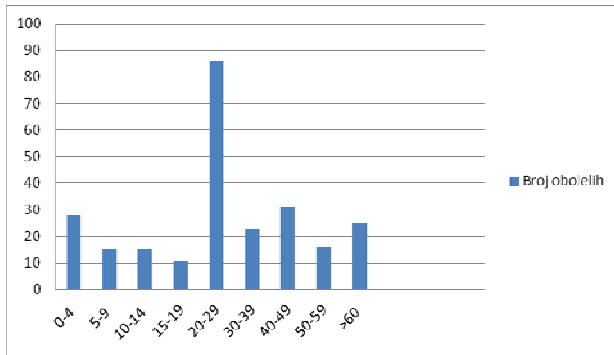


Grafikon 1. Trend stopa incidencije salmoneloza u srpskim sredinama Kosova i Metohije u periodu 2003 - 2015. Godine



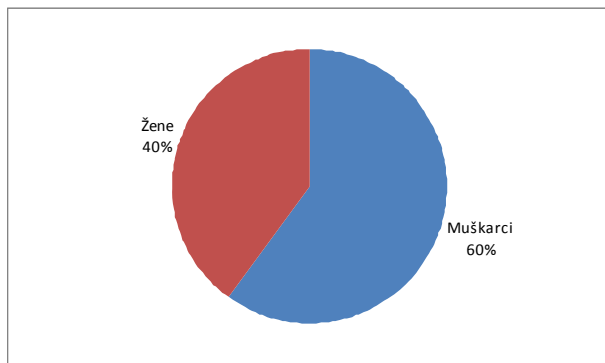
Grafikon 2: Broj obolelih od salmonela u srpskim sredinama Kosova i Metohije u periodu 2003 - 2015. godine po polu i dobnim grupama

Analiza uzrasne distribucije pokazala je da su najčešće obolevale osobe uzrasta od 20-29 godina, a najređe osobe uzrasta 15-19 godina. U centralnoj Srbiji prema podacima Instituta za javno zdravlje "Batut" najčešće obolevaju u uzrastu 0-4, a najmanje u uzrasnoj grupi 60 i više. (10).



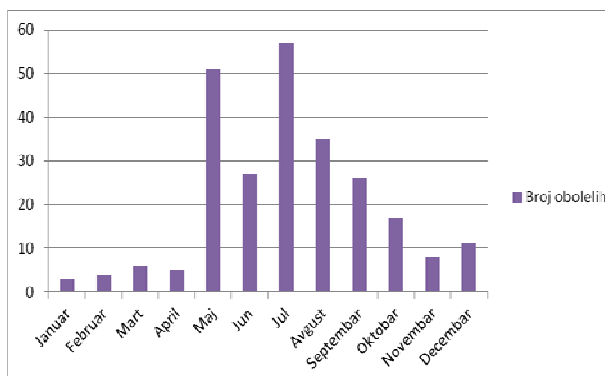
Grafikon 3: Broj obolelih od salmonela u srpskim sredinama Kosova i Metohije u periodu 2003 - 2015. godine po i dobnim grupama

U posmatranom periodu muškarci(60%) su češće obolevali od žena(40%)



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

Salmoneloze se na teritoriji Kosova i Metohije(srpske sredine) javljaju 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 maju, julu i avgustu.



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

Ovi rezultati su u saglasnosti sa jasnim sezonskim trendom salmoneloza u zemljama EU, gde broj obolelih raste tokom letnjih meseci, sa pikovima u avgustu i septembru a onda naglo padaju (3). I na teritoriji centralne Srbije najveći broj salmoneloza se registruje leti sa pikovima u maju i septembru (10).

Kod obolelih od salmonela prema topografskoj distribuciji, zapaža se najveći broj registrovanih obolelih u opštini Kosovska Mitrovica sa prosečnom incidencom za posmatrani period od 48,83/100000, zatim Goraždevac 15,38/100000, pa Zvečan 13,67/100000, dok je najmanji broj zabeležen u Lipljanu sa prosečnom incidencijom 0,70/ 100 000.

Tabela 2. Topografska distribucija obolelih od salmonela 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	48,83
Zvečan	13,67
Leposavić	7,81
Zubin Potok	9,79
Lipljan	0,70
Priluzje	12,31
Gračanica	8,97
Gnjilane, Kosovska Kamenica, Vitina, Novo Brdo	3,27
Kosovo Polje	0
Štrpce	4,49
Goraždevac	15,38

Tabela 3. Epidemije salmoneloza 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	3	15	14
Porodična slavlja	2	40	38
Ugostiteljski objekti	2	77	55
Restoran društvene ishrane- studentska menza	3	115	45
Radnici civilne zaštite	1	3	3
<b>UKUPNO</b>	<b>11</b>	<b>250</b>	<b>155</b>

U period od 13 godina u srpskim sredinama Kosova i Metohije zabeleženo je ukupno 11 epidemija, samo kod 2 epidemije imamo utvrđen put prenošenja uzročnika infekcije, u prvom slučaju to je bila torta služena u krugu porodice i u drugom kontakt (dokazano kliconoštvo). Prema našim podacima najveći broj epidemija se desio u domaćinstvima(.porodica,,porodična slavlja), što je u saglasnosti sa rezultatima u Francuskoj gde je većina registrovanih epidemija salmoneloza bila povezana sa ishranom kod kuće. I u centralnoj Srbiji tokom 2002.godine najveći broj salmoneloza bile su porodične epidemije(8)

## ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata našeg istraživanja može se zaključiti da su salmoneloze značajan kako javnozdravstveni i veterinarski već i ekonomski problem. Realan broj obolelih je verovatno veći od broja registrovanih, jer se oboleli sa blažom kliničkom slikom ne javljaju lekaru. Salmoneloze se najčešće javljaju u obliku porodičnih epidemija sa manjim brojem obolelih. Epidemije uzrokovane kontaminiranim namirnicama iz javnog prometa (studentske menze, restorani) mogu biti velikih razmera. Salmoneloze se javljaju tokom čitave godine ali se u letnjim mesecima registruje najveći broj obolelih.

## PREDLOG MERA

U cilju potpunijeg sagledavanja značaja salmoneloza potrebno je intenzivnije sprovesti mere prevencije i suzbijanja salmoneloza, kao i bolja saradnja svih subjekata koji učestvuju u proizvodnji, pripremi i distribuciji hrane. Epidemiološka situacija u pogledu salmoneloza zahteva intenzivnije aktivnosti u oblasti bezbednosti namirnica ne samo zdravstvene službe, nego i veterinarstva i veterinarske i sanitarne inspekcije.

## LITERATURA

1. Benenson AS ed. Control of Communicable disease in man. 16th ed. 2000 (preveo Marko Kovačević) 2000:432
2. Center for Disease Control and Prevention. CDC Estimates of foodborne illness in the United States 2014 feb 10
3. Annual epidemiological report, Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. ECDC, European Center for disease prevention and control 2013.
4. Nevenka Pavlović, Slavica Maris, Branislava Zlatar, Danka Purčić-Kljajić: Hrana izvor zaražavanja u epidemijama salmoneloza - istraživanje jačine dokaza, Simpozijum bezbednost i kvalitet namirnica animalnog porekla, Zbornik radova Beograd 2014. god. (13-25).
5. Samardžić Svetomir, Metodologija naučnih istraživanja u medicini. Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mirtivica 2010. god
6. Parlić Milan, Svetomir Samardžić, Bašić Slobodanka i saradnici: Javno zdravlje, Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mirtivica 2011. god
7. Zavod za javno zdravlje Priština, Kosovska Mitrovica: Izveštaji o kretanju zaraznih bolesti na Kosovu i Metohiji (srpske sredine) 2003-2015. Godine
8. Petrović V., Stefanović S., Đurić P.: Epidemiološke karakteristike salmoneloza u Vojvodini. Medicinski pregled, 2005; 58(3-4):136-141.

## ENGLISH

### EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTIC OF SALMONELLOSIS IN SERBIAN AREAS OF KOSOVO AND METOHIA

Jasmina Stevanovic 1 Milic Milic 1, Aleksandar Antonijevic 2  
1Medical faculty University of Pristina, Kosovska Mitrovica  
2Department of Public Health Pristina, Kosovska Mitrovica

#### SUMMARY

Salmonellosis are food-borne toxoinfections flowing with the clinical picture of acute enterocolitis, and are caused by non-typhoid salmonella (Salmonella food poisoners).

The main objective of the study was to identify the most important epidemiological characteristics of salmonellosis 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 Public Health Pristina in Kosovska Mitrovica. In our research we used epidemiological Studies of cross-section (cross-sectional)

Between 2003-2015. god. Kosovo and Metohija (Serbian middle) registered 250 cases of salmonella. The average incidence in the reporting period was 12.35 / 10,000. Analysis of age distribution revealed that the most common incidence in people aged 20-29 years, and the rarest people ages 15-19 godina. salmoneloze occur throughout the year showing seasonal variations. The trend in the incidence of salmonellosis is decreasing in the territory of Kosovo and Metohija

Based on the results of our study we can conclude that a significant salmonellosis both public health and animal health but also economic problem. Epidemiological situation with regard to salmonella requires intense activity in the field of food safety not only medical services, but also veterinarians and veterinary and sanitary inspection.

Key words: salmonellosis, epidemiological features, Kosovo and Metohija.

# UČESTALOST I KARAKTERISTIKE REGIONALNIH METASTAZA I NJIHOV UTICAJ NA PREŽIVLJAVANJE BOLESNIKA SA T1 i T2 LARINGEALNIM KARCINOMIMA

## AUTORI

Jugoslav Gašić<sup>1</sup>, Rajko Jović<sup>2</sup>, Slaviša Antić<sup>1</sup>, Bojan Božić<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Medicinski fakultet Kosovska Mitrovica-Priština  
<sup>2</sup>ORL Klinika, Klinički centar Novi Sad

## SAŽETAK

Prisustvo regionalnih metastaza laringealnih karcinoma se razlikuje u odnosu na lokalizaciju tumora i ima uticaja na ukupno preživljavanje. Cilj rada je analiza učestalosti i karakteristika regionalnih metastaza T1 i T2 laringealnih karcinoma u odnosu na primarnu lokalizaciju tumora i njihov uticaj na ukupno preživljavanje. Retrospektivna studija sprovedena u periodu 2002.-2012. godine, kojom je analizirano 445 bolesnika operisanih zbog laringealnog karcinoma T1 i T2 kategorije. Prvu grupu sačinjavalo je 397 bolesnika bez regionalnih metastaza, drugu grupu sačinjavalo je 48 bolesnika sa regionalnim metastazama. Praćeno je trogodišnje preživljavanje i metodama regresije ispitivanje potencijalnih prediktora ishoda. Regionalne metastaze su bile prisutne kod 3.1% bolesnika sa glotisnim karcinomom T1 i T2 kategorije, dok je 43.5% bolesnika sa T1 i T2 karcinomom supraglotisa imalo regionalne metastaze. U grupi sa regionalnim metastazama ne postoji statistički značajna razlika u pojavi ekstrakapsularnog širenja u odnosu na lokalizaciju tumora,  $p=0,7027$ . Trogodišnje preživljavanje bolesnika bez regionalnih metastaza je 93,95%, preživljavanje bolesnika sa regionalnim metastazama je 68,75%,  $p=0,000$ . Multifaktorijalnom analizom su lokalizacija tumora (95%CI -1,4716 to -0,0497,  $p=0,0369$ ) i prisustvo regionalnih metastaza (95%CI -1,6300 to -0,0253,  $p=0,0443$ ) identifikovani kao prediktori ishoda. Regionalne metastaze su kod T1 i T2 karcinoma larinksa zastupljenije kod supraglotisnih karcinoma. Prisustvo regionalnih metastaza značajno smanjuje ukupno trogodišnje preživljavanje.

KLJUČNE REČI: Regionalne metastaze, trogodišnje preživljavanje, laringealni karcinom

## UVOD

Karcinomi glave i vrata spadaju u najučestalije karcinome i predstavljaju peti karcinom po učestalosti u svetu[1]. Laringealni karcinom predstavlja posle karcinoma usne duplje najčešći karcinom glave i vrata sa skromnim udelom od 1% od svih novodijagnostikovanih malignih bolesti u 2008. godini i 0,95% u 2016. godini u SAD-u[2,3]. Ukupno preživljavanje je sa 49% kod svih maligniteta 1975/77. podignuto na 69% u periodu 2005/2011. Iako je evidentan porast ukupnog preživljavanja ostalih maligniteta, laringealni karcinomi beleže pad ukupnog preživljavanja. U periodu 1975-1977 i 1987-1989 ukupno preživljavanje je iznosilo 66%, u periodu 2005-2011 ukupno preživljavanje je iznosilo 63%. Siegel nalazi pad u preživljavanju od 4,54%[3]. Hoffman i sar. navode da je praćenjem petogodišnjeg preživljavanja bolesnika sa laringealnim karcinomom registrovan pad i to sa 68,1% 1980-82 na 64,7% 1992-99.[4] Regionalne metastaze predstavljaju karakteristiku laringealnih karcinoma sa uticajem na konačni ishod lečenja. Prisustvo regionalnih metastaza laringealnih karcinoma određuje pristup lečenju takvih bolesnika i ima uticaja na ukupno preživljavanje.[2,5] Laringealni karci-

nomi se predstavljaju različitim stepenom lokalne uznapređovalosti koja određuje i verovatnoću metastaziranja. Specifičnost embrionalnog razvoja glotisa i supraglotisa utiče na posebnosti metastaziranja karcinoma ovih lokalizacija. [6] Početni supraglotisni karcinomi daju regionalne metastaze znatno ranije i često se dijagnostikuju u unapređovalom stadijumu bolesti. Prisustvo metastaze na vratu predstavlja nekada jedini znak bolesti. Glotisni karcinomi u početnom stadijumu dugo ostaju bez metastaza i rana simptomatologija omogućava dijagnostiku i tretman u početnom stadijumu bolesti.[7] Glotisni karcinomi, T1 i T2 kategorije su uglavnom predstavljeni bez regionalnih metastaza sa dobrim ishodom lečenja i visokim procentom preživljavanja. Supraglotisni karcinomi T1 i T2 kategorije su često predstavljeni sa već prisutnim regionalnim metastazama i imaju značajno slabije preživljavanje u odnosu na glotisne karcinome.[2,5] Regionalne metastaze se razlikuju po veličini, broju pozitivnih limfnih čvorova, njihovoj lokalizaciji i prisustvu neželjenih nalaza histopatološkog pregleda. Ekstrakapsularno širenje u limfnim čvorovima vrata, kao karakteristika histopatološkog nalaza, iako determinišući faktor u odabiru tretmana, suprotno očekivanom, nije prediktor konačnog ishoda.[5]

## KORESPONDENT

JUGOSLAV GAŠIĆ  
Medicinski fakultet Univerziteta u  
Prištini, Kosovska Mitrovica  
✉ jugogasic@gmail.com

## CILJ RADA

Cilj ovog rada je analiza učestalosti i karakteristika regionalnih metastaza T1 i T2 laringealnih karcinoma u odnosu na lokalizaciju tumorskog procesa. Analiza utičaja regionalnih metastaza na ukupno preživljavanje.

## MATERIJAL I METODE

Studija je sprovedena kao retrospektivna analiza operisanih bolesnika zbog laringealnog karcinoma u periodu od 2002. do 2012. godine na Klinici za bolesti uva, grla i nosa, Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu. U posmatranom periodu ukupno je operisano 989 bolesnika zbog laringealnog karcinoma. Uvidom u onkološki protokol operisanih bolesnika i njihovo redovno javljanje na zakazane onkološke kontrole je selektovano 445 bolesnika koji su praćeni u trogodišnjem periodu nakon hirurškog lečenja. Prisustvo regionalnih metastaza je određivalo pripadnost grupi ispitanika. Prva grupa ispitanika je bila bez regionalnih metastaza, a drugu grupu su sačinjavali ispitanici sa regionalnim metastazama. Primarna lokalizacija tumora (glotis/supraglotis) je određivala pripadnost podgrupi. Svi ispitanici su bili T1 i T2 kategorije lokalne proširenosti bolesti. Redovnim onkološkim kontrolama praćeno je opšte stanje bolesnika, pojava lokalnog i regionalnog recidiva, udaljenih metastaza i postojanje eventualnog smrtnog ishoda.

U statističkoj obradi podataka su korišćeni  $\chi^2$  test i Fišerov test za ispitivanje razlike učestalosti jedinica posmatranja, studentov t test za ispitivanje razlike numeričkih kontinuiranih podataka, Kaplan Meier-univarijantna analiza radi izračunavanja trogodišnjeg ukupnog preživljavanja i Cox-ova multifaktorijalna analiza određivanja potencijalnih prediktora konačnog ishoda.

## REZULTATI

Ukupno je analizirano 445 bolesnika u posmatranom periodu. Prvu grupu, bolesnici bez regionalnih metastaza, je sačinjavalo 397/445 (89,21%) a drugu grupu je činilo 48/445 (10,79%) bolesnika. Ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji bolesnika među grupama po polu.  $\chi^2=0,023$ ,  $p=0,879$ . U grupi I odnos bolesnika po polu je 7,3:1 u korist muškaraca a u grupi II 7:1. Studentovim t testom je ispitana razlika u godinama starosti među grupama i rezultati su predstavljeni tabelom 1. Prosečna starost ispitanika obe grupe je bila 60,8 godina. Najmlađi je imao 38 godina a najstariji 88.

Tabela 1. Starost ispitanika po grupama

	N	X	SD	min	max	t	p
Grupa I	397	60.8413	8.9799	38	88	-0.238	0.8122
Grupa II	48	60.5208	7.3629	44	79		
Ukupno	445	60.8067	8.8130	38	88		

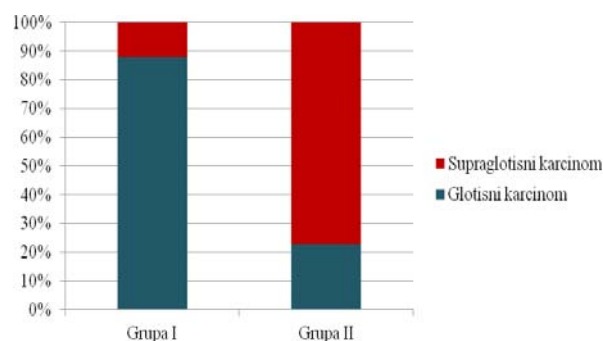
Tabela 2. Distribucija ispitanika po grupama i primarnoj lokalizaciji karcinoma i T kategoriji

	T kategorija	Grupa I N0	Grupa II N+	Ukupno	$\chi^2$	p
Glotis	T1	242	2	244 (54,83%)	112.889	0.000
	T2	107	9	116 (26.07%)		
Supraglotis	T1	26	18	44 (9,89%)		
	T2	22	19	41 (9,21%)		
Ukupno		397 (89,21%)	48 (10,79%)	445 (100,0%)		

Analiza razlike u distribuciji ispitanika po lokalizaciji tumora i prisustvu regionalnih metastaza je pokazala statistički visoko značajnu razliku u distribuciji ispitanika,  $\chi^2=112.889$ ,  $p=0,000$ . Fišerovim testom je nađena statistički visoko značajna razlika u učestalosti regionalnih metastaza kod bolesnika sa glotisnim karcinomom u odnosu na T kategoriju. Bolesnici sa T2 karcinomom glotisa imaju značajno više regionalnih metastaza u odnosu na bolesnike sa T1 kategorijom glotisnog karcinoma. Kod bolesnika sa supraglotisnim karcinomom ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti bolesnika sa regionalnom metastazom u odnosu na T kategoriju tumora  $\chi^2=0,082$ ,  $p=0,775$ .

Distribucija ispitanika u odnosu na primarnu lokalizaciju tumora, T kategoriju i prisustvo regionalnih metastaza je dato u tabeli 2.

Zastupljenost bolesnika po prisustvu regionalnih metastaza i lokalizaciji tumorskog procesa je predstavljeno grafikonom 1. U grupi bolesnika bez regionalnih metastaza učešće bolesnika sa supraglotisnim karcinomom iznosi 12,1%. Grupa sa regionalnim metastazama ima značajno više onih sa supraglotisnim karcinomom 77,1%.

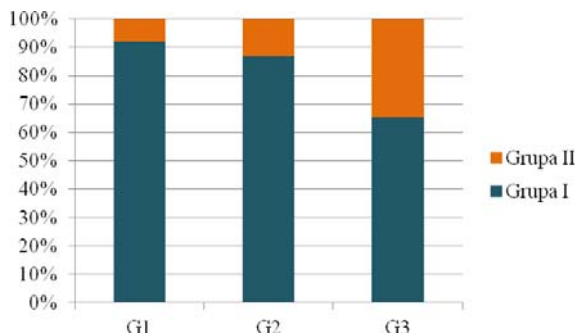


Grafikon 1. Zastupljenost bolesnika po grupama u odnosu na lokalizaciju tumorskog procesa

Bolesnici koji su imali regionalnu metastazu imaju sledeću učestalost pojedinih N kategorija: N1 15/48 (31,25%), N2a 3/48 (6,25%), N2b 12/48 (25,0%), N2c 16/48 (33,33%), N3 2/48 (4,17%). Učestalost N kategorija regionalnih metastaza u odnosu na T kategoriju ne pokazuje statistički značajnu razliku u distribuciji ispitanika  $\chi^2=4,344$ ,  $p=0,1139$ . Zastupljenost različitih modaliteta stepena diferentovanosti tumora (G kategorija) kod ispitanika sa i bez regionalnih metastaza pokazuje značajnu statističku razliku. Grupa sa regionalnim metastazama ima procentualno značajno više bolesnika sa slabije

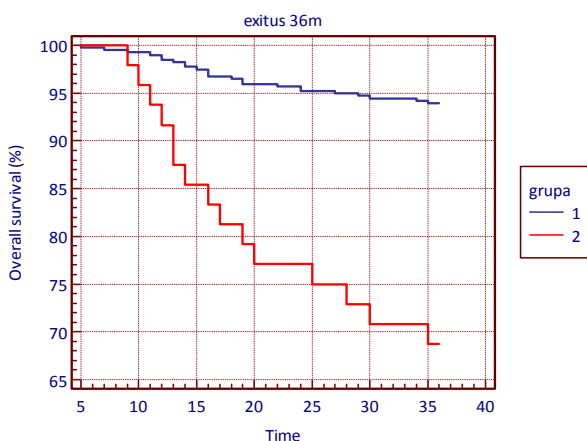


diferentovanim karcinomima u odnosu na grupu bez regionalnih metastaza,  $x^2=18,375$ ,  $p=0,0001$ , grafikon 2. Histopatološki nalaz ekstrakapsularnog širenja u metastatskom limfnom čvoru imalo je 9/48 (18,75%) bolesnika. Prisustvo ekstrakapsularnog širenja u odnosu na T kategoriju laringealnog karcinoma nije statistički značajno  $x^2=0,022$ ,  $p=0,8819$ . Takođe, ne postoji statistički značajna razlika u ekstrakapsularnom širenju u limfnom čvoru i lokalizaciji tumora  $x^2=0,146$ ,  $p=0,7027$ . Ispitivanjem broja pozitivnih limfnih čvorova, među bolesnicima druge grupe, po lokalizaciji tumora nije nađena statistički značajna razlika  $t=0,593$ ,  $p=0,5566$ . Bolesnici sa glotisnom lokalizacijom tumora imaju prosečno 2,22 pozitivna limfna čvora (min. 1, maks. 4), bolesnici sa supraglotisnom lokalizacijom tumora imaju prosečno 2,66 pozitivna limfna čvora (min. 1, maks. 9).



Grafikon 2. Zastupljenost stepena diferentovanosti tumora među ispitivanim grupama

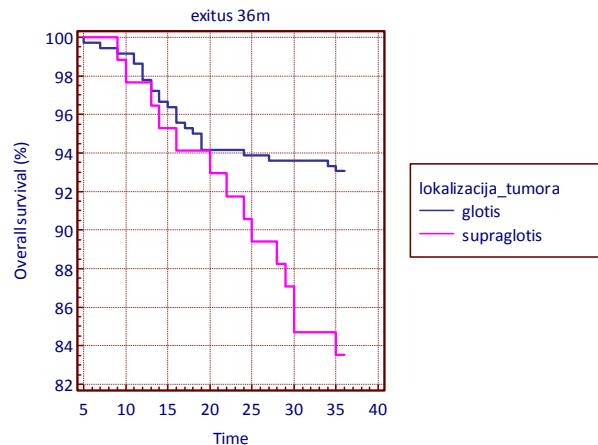
Ispitivanjem ukupnog preživljavanja, univarijantnom analizom je nađena značajna statistika razlika u ukupnom preživljavanju bolesnika sa i bez regionalnih metastaza,  $HR=0,1687$ ,  $95\%CI$  0,0119 to 0,1008,  $p=0,000$ . Trogodišnje preživljavanje bolesnika bez regionalnih metastaza (grupa 1) je 93,95%, preživljavanje bolesnika sa regionalnim metastazama (grupa 2) je 68,75%, grafikon 3.



Grafikon 3. Ukupno trogodišnje preživljavanje ispitanika po grupama

Coxovom multifaktorijalnom analizom, regresionim modelom, su ispitivane varijable pol, lokalizacija tumora, T kategorija, N kategorija, G kategorija i ekstrakapsularno širenje. Prediktivni uticaj na konačni ishod

imaju lokalizacija tumora ( $p=0,0369$ ,  $95\%CI$  -1,4716 to -0,0497) i prisustvo regionalnih metastaza ( $p=0,0443$ ,  $95\%CI$  -1,6300 to -0,0253). Ukupno trogodišnje preživljavanje glotisnih karcinoma se značajno razlikuje od preživljavanja bolesnika sa supraglotisnim karcinomima,  $HR=0,4123$   $95\%CI$  0,1447 to 0,7240,  $p=0,006$ , grafikon 4. Trogodišnje preživljavanje bolesnika sa glotisnom lokalizacijom tumora iznosi 93,05%, bolesnika sa supraglotisnom lokalizacijom 83,53%.



Grafikon 4. Ukupno trogodišnje preživljavanje u odnosu na lokalizaciju tumora

## DISKUSIJA

Karcinom larinksa je bolest sa nepromenjenom incidencom morbiditeta iako je u zemljama zapadne Evrope i SAD-u registrovan je pad u morbiditetu, prevashodno zbog mera na smanjenju pušenja.[4,8] U zemljama u okruženju morbiditet je nepromenjen.[9] Od svih malignih bolesti 1% čine karcinomi larinksa.[10] Kako je najznačajniji etiološki faktor u nastanku laringealnog karcinoma pušenje, karcinomi larinksa su češći kod muškaraca, prevashodno zbog učestalije štetne pušačke navike. Poslednjih godina je registrovan trend povećanja učestalosti laringealnih karcinoma kod žena zbog sve većeg procenta žena koje su aktivni pušači.[11] Rezultat ove studije pokazuje da je odnos među polovima 7:1 u korist muškaraca. Ovakva incidenca laringealnog karcinoma odgovara rezultatu drugih autora o učestalosti laringealnog karcinoma u Evropi među polom. Prosečna starost ispitanika ove studije je 60.8 godina. Karcinom larinksa je bolest starije životne populacije, mada ima i slučajeva laringealnih karcinoma kod mlađih osoba. U studiji je najmlađi imao 38 godina. Spector nalazi u studiji od 2550 ispitanika prosečnu starost 59.8 godina gde je najmlađi imao 21 a najstariji 94 godina.[12] Laringealni karcinom je bolest 6. i 7. decenije života (citat Jović).[10] Lokalna uzapredovalost tumorskog procesa ali i njegova regionalna uzapredovalost i prisustvo udaljenih metastaza utiču na pristup lečenju i konačni ishod. Kako se ponašanje karcinoma larinksa razlikuje u odnosu na deo larinksa na kome se razvio karcinom, analizirane su specifičnosti u pojavi regionalnih metastaza početnih laringealnih karcinoma glotisa i supraglotisa. Glotisni karcinomi su zastupljeni u ovoj studiji sa 80.9%, supraglotisni sa 19.1%. Spector navodi 67% glotisnih, 31% su-

praglotisnih i 1.7% subglotisnih karcinoma.[12] Razlika u rezultatima je posledica analize samo ranih laringealnih karcinoma. Kako je prvi znak bolesti glotisnih karcinoma promuklost, isti se dijagnostikuju u ranoj fazi i često u kategoriji T1 ili T2. Kod supraglotisnih karcinoma simp-tomatologija se kasnije javlja i često se u trenutku dijagno-ze nalaze u uznapređovalom stadijumu bolesti sa pris-utnim metastazama na vratu. Specifičnost embrionalnog razvoja čini da su limfatične mreže ova dva odeljka larinksa podeljene. Kako glasne žice nemaju limfnih su-dova pojava limfogenih metastaza je karakteristična za uznapređovale lokalne karcinome. Supraglotis poseduje bogatu limfnu mrežu i metastaziranje ovih tumora se rano javlja i često je bilateralna obzirom na lokalizaciju tumorskog procesa blizu medijalne linije. Rezultat ovog rada ukazuje na značajnu razliku u distribuciji bolesnika sa regionalnim metastazama u odnosu na lokalizaciju tu-morskog procesa. Kod 3.1% bolesnika sa glotisnim karci-nomom T1 i T2 kategorije su bile prisutne regionalne me-tastaze, dok je 43.5% bolesnika sa T1 i T2 karcinomom supraglotisa imalo regionalne metastaze. Ovaj rezultat je komparativan sa rezultatima drugih autora.[13] Uočljiv je rezultat da postoji značajna razlika u učestalosti re-gionalnih metastaza u odnosu na T kategoriju i locali-zaciju tumora. Porast T kategorije glotisnih karcinoma prati i povećano učešće bolesnika sa regionalnim me-tastazama. Kod supraglotisnog karcinoma ne postoji sta-tistički značajna razlika u distribuciji ispitanika sa re-gionalnim metastazama u odnosu na T kategoriju. Na-jzastupljenije regionalne metastaze su N2c kategorije sa 33.3%, potom N1 sa 31.3%. Kako N2c kategorija podra-zumeva bilateralne metastaze ovakav rezultat je posle-dica metastaziranja supraglotsnih karcinoma koji svojim položajem blizu medijalne linije omogućavaju limfogenu diseminaciju metastatskih ćelija obostrano i u manjoj meri glotisnih karcinoma gde je zahvaćena prednja ko-misura. Učestalost stepena diferentovanosti tumora je različit kod bolesnika ispitivanih grupa. Kod bolesnika sa regionalnim metastazama je procentualno značajno više slabije diferentovanih karcinoma u odnosu na iste kate-gorije bolesnika bez regionalnih metastaza. Markou i sar., takođe, navode u studiji različitu učestalost bolesnika po stepenu diferentovanosti tumora u odnosu na lokalizaciju tumora.[8] Pezier nalazi značajnu razliku u stepenu diferentovanosti tumora i prisutnih me-tastaza.[5] Histopatološke karakteristike regionalnih me-tastaza po pitanju ekstrakapsularnog širenja nisu identi-fikovane kao varijabla po kojoj se razlikuju ispitanici. Pezier navodi da pojava ekstrakapsularnog širenja u od-nosu na stepen uznapređovalosti tumora pokazuje statis-tičku značajnost ali iako ekstrakapsularno širenje utiče na definitivni tretman u smislu neophodnosti postopera-tivne zračne terapije, postojanje ovog nalaza nije prediktor konačnog ishoda.[5] Bolesnici sa glotisnim i su-praglotisnom karcinomom kod kojih je došlo do razvoja regionalnih metastaza se ne razlikuju po pitanju prisutnog ekstrakapsularnog širenja i broja pozitivnih limfnih čvo-rova u disekatu vrata. Ovaj rezultat upućuje da histopa-tološki nalaz ekstrakapsularnog širenja tumora predstavlja karakteristiku tumora koja se ne razlikuje kod tu-mora različite T kategorije i lokalizacije. Kod bolesnika kod kojih je došlo do metastaziranja broj pozitivnih limfnih čvorova se ne razlikuje u odnosu na primarnu lo-kalizaciju tumora. Kako su činioci koji utiču na me-tastaziranje kompleksni i multifaktorijski, oni utiču na metastaziranje nezavisno od mesta primarnog razvoja

karcinoma. Broj pozitivnih limfnih čvorova veći od 2 uka-zuje na uznapređovali stepen regionalne proširenosti sa značajnim uticajem na ukupno preživljavanje. Poslednjih decenija je evidentan pad u preživljavanju bolesnika sa laringealnim karcinomom. Taj pad iznosi 4.54% u odnosu na preživljavanje 70 tih i 80tih godina prošlog veka.[3] Hoffman i sar. u svom radu iznose sumnju da pad u preživljavanju treba tražiti u velikoj popularizaciji nehi-rurških metoda lečenja laringealni karcinoma, prvenstveno hemoradioterapije koja je u mnogim cen-trima jedini vid lečenja laringealnog karcinoma.[4] Kako je u Srbiji primarna terapija laringealnih karcinoma hi-rurška, obrađeni bolesnici u ovoj studiji su primarno op-erisani. Praćenjem operisanih bolesnika u trogodišnjem periodu nakon hirurške intervencije omogućilo je analizu ukupnog preživljavanja. Univarijantnom analizom je nađena značajna razlika u ukupnom trogodišnjem preživljavanju bolesnika sa i bez regionalnih metastaza. Bolesnici glotisnih i supraglotisnih karcinoma T1 i T2 kategorije bez regionalnih metastaza imaju preživljavanje od 93,95%, oni sa prisutnim metastazama imaju značajno niže trogodišnje preživljavanje 68,75%. Rezultat ovog rada je komparabilan rezultatu ob-javljenom od strane drugih autora, MacKenzie i sar., Am-brosch i sar., dok su Chera i sar. naveli petogodišnje preživljavanje za primarno tretirane laringealne karci-nome, glotisne regije T1 i T2, zračnom terapijom od 82%, i 76%.[14-16] Rezultat ove studije je očekivano bolji zbog kraćeg perioda posmatranja. Cox proportional hazards regression metoda je korišćena u analizi potencijalnih prediktora krajnjeg ishoda u obe grupe ispitanika. Anal-iziran je prediktivni potencijal varijabli pol, lokalizacija tumora, T kategorija, N kategorija, G kategorija i ekstra-kapsularno širenje. Prediktivni uticaj na konačni ishod imaju lokalizacija tumora ( $p=0,037$ , 95%CI -1,471 to -0,049) i prisustvo regionalnih metastaza ( $p=0,044$ , 95%CI -1,630 to -0,025). Ukupno trogodišnje preživljavanje glotisnih karcinoma se značajno razlikuje od preživljavanja bolesnika sa supraglotisnim karcinomima, grafikon 4. Trogodišnje preživljavanje bolesnika sa glotisnom lokalizacijom tumora iznosi 93,05%, a bolesnika sa supraglotisnom lokalizacijom 83,53%. Pezier i sar. su takođe našli prediktivni uticaj statusa vrata na konačni ishod, dok su pojave ekstrakapsularnog širenja bez prediktivnog uticaja na konačni ishod.[5] Kako tu-mori niže T kategorije supraglotisne lokalizacije daju značajno češće regionalne metastaze u odnosu na glotisnu lokalizaciju, ova karakteristika supraglotisnih karcinoma je značajna za konačni ishod.

## ZAKLJUČAK

Regionalne metastaze su kod T1 i T2 karcinoma larinksa zastupljenije kod supraglotisnih karcinoma. Glotisni karcinomi sa porastom T kategorije daju veću učestalost regionalnih metastaza umereno i slabije difer-entovanog karcinoma. Prisustvo regionalnih metastaza značajno smanjuje ukupno trogodišnje preživljavanje. Glotisni karcinomi T1 i T2 kategorije imaju značajno bolje trogodišnje preživljavanje u odnosu na suprag-lotisne karcinome iste kategorije.

## LITERATURA

- Hörmann K., Sadick H., Role of surgery in the management of head and neck cancer: a contemporary view of the data in the era of organ preservation *J Laryngol Otol* 2013;127(2):121-7 doi 10.1017s0022215112002988
- Ferlito A., Haigentz M., Bradley P., Suarez C., Strojanić P., et al. Causes of death of patients with laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:425-434
- Siegel RL., Miller KD., Jemal A., Cancer Statistics 2016. *Ca Cancer Clin* 2016;66:7-30
- Hoffman HT., Porter K., Karnell L., Cooper JS., Weber RS et al. In Laryngeal Cancer in the United States: Changes in Demographics, Patterns of Care, and Survival. *The Laryngoscope* 2006;116:1-13.
- Pezier TF, Nixon IJ, Joshi A, Guerrero-Urbano T, Oakley R, et al. Factors predictive of outcome following primary total laryngectomy for advanced squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271(9):2503-9. doi:10.1007/s004505-013-2779-3
- Piazza C, Ribeiro J. Anatomy and physiology of the Larynx and Hypopharynx. In: Anniko M, Bradley P, Weerner A editors. *Otorhinolaryngology, Head & Neck Surgery.* Springer Verlag; 2010:461-471.
- Mumović G, Terapija disfonije posle parcijalnih laringektomija primenom kompresije larinksa. doktorska disertacija. Novi Sad; Medicinski fakultet: 2008.
- Markou K, Christoforidou A, Karasmanis I, Tsiropoulos G, Triaridis S, Constantinidis I, et al. Laryngeal cancer: epidemiological data from Northern Greece and review of the literature. *Hippokratia* 2013;17(4):313-318
- Chatenoud L, Garvello W, Pagan E, Bertuccio P, Gallus S, Vecchia CL et al. Laryngeal cancer mortality trends in European countries. *Int J Cancer* 2016;138(4):833-842
- Jović R, Miladinov MM, Čanji K, Mitrović S. Some epidemiological characteristics of laryngeal cancer in the province of Vojvodina from 1985 to 1996. *Arch Oncology* 2001;9(1):17-19
- Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Levi F, Negri E et al. Laryngeal Cancer in Women. Tobacco, Alcohol, Nutritional and Hormonal Factors. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention.* 2003;12(6):514-517
- Spector GJ, Sessions DG, Lenox J, Newland D, Simpson J, Haughey BH. Management of stage IV glottis carcinoma: therapeutic outcomes. *Laryngoscope* 2004;114(8):1438-46
- Van Dijk BAC, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Marres HAM, de Vries E. Progress against laryngeal cancer in The Netherlands between 1989 and 2010. *Epidemiology* 2013;Vol134(3):674-681
- Mckanzie RG., Fgransen E., Balogh JM., et al. Comparing treatment outcomes of radiotherapy and surgery in locally advanced carcinoma of the larynx: a comparison limited to patient eligible for surgery. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:65-71
- Ambrosch P, Fasel A, Functional organ preservation in laryngeal and hypopharyngeal cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2012;10:1-31. doi: 10.3205/cto000075
- Chera BS, Amdur RJ, Morris CG, Kirwan JM, Mendenhall WM. T1N0 to T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(2):461-6

## ENGLISH

THE FREQUENCY AND CHARACTERISTICS OF REGIONAL METASTASES AND THEIR IMPACT ON THE SURVIVAL OF PATIENTS WITH T1 AND T2 LARYNGEAL CANCER.

Jugoslav Gašić<sup>1</sup>, Rajko Jović<sup>2</sup>, Slaviša Antić<sup>1</sup>, Bojan Božić<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Medicine, Clinic of Otorhinolaryngology, Kosovska Mitrovica, Serbia.

<sup>2</sup> Clinic of Ear, Nose and Throat Diseases, Novi Sad, Serbia.

## SUMMARY

The presence of regional metastases of laryngeal cancer differs depending on the location of the tumor and has an influence on the overall survival. The aim of this work is to analyze the frequency and characteristics of regional metastases T1 and T2 of laryngeal carcinoma in relation to the primary tumor location, and their effect on the overall survival. A retrospective study, conducted in the period between 2002 and 2012, that analyzed 445 patients who were surgically treated for laryngeal cancer of T1 and T2 category. The first group consisted of 397 patients without regional metastases, while the second group consisted of 48 patients with regional metastases. A three-year survival is followed, as well as the testing of potential predictors of outcomes by methods of regression. Regional metastases were present in 3.1% of patients with glottic carcinoma of T1 and T2 category, while 43.5% of patients with T1 and T2 supraglottis carcinoma had regional metastases. In the group with regional metastases, there is no statistically significant difference in the occurrence of extracapsular extension in relation to the tumor location,  $p = 0.7027$ . The three-year survival rate of patients without regional metastasis is 93.95%, while the survival of patients with regional metastases is 68.75%,  $p = 0.000$ . The tumor location (95% CI -1.4716 to -0.0497,  $P = 0.0369$ ), and the presence of regional metastases (95% CI -1.6300 to -0.0253,  $P = 0.0443$ ), were identified as predictors of outcomes by multifactorial analysis. Regional metastases in T1 and T2 laryngeal cancer are more common in patients with supraglottic carcinoma. The presence of regional metastases significantly reduces the three-year overall survival.

KEY WORDS: Regional metastases, three-year survival, laryngeal carcinoma



# UTICAJ STRESA NA IZGARANJE NA RADU KOD RUDARA

## AUTORI

Ljiljana Kulić<sup>1</sup>, Milivoje Galjak<sup>1</sup>, Rade Grbić<sup>1</sup>, Jovana Jovanović<sup>2</sup>, Stefan Jovanović<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica  
<sup>2</sup> Medicinski fakultet Niš

## KORESPONDENT

LJILJANA KULIĆ  
 Medicinski fakultet Univerziteta u  
 Prištini, Kosovska Mitrovica  
 ✉ ljiljana.kulic@yahoo.com

## SAŽETAK

Postojanje stresa na radnom mestu dovodi do pojave izgaranja na radu kod zaposlenih. Cilj rada je ispitivanje uticaja stresa na izgaranje na radu kod rudara. Istraživanje je dizajnirano kao studija preseka i njime je obuhvaćeno 345 ispitanika, koji su svrstani u tri grupe: dve ispitivane grupe, koju su činili Rudari A (142), Rudari B (147) i Kontrolna grupa (56) koju su činili administrativni radnici. Istraživanje je sprovedeno u Domu zdravlja Zvečan, u Službi medicine rada u Zvečanu i u Institutu za medicine rada u Nišu. U istraživanju su korišćeni: Upitnik o osnovnim sociodemografskim pokazateljima ispitanika, Copenhagen Burnout Inventory - CBI i Upitnik o stresorima na radnom mestu (Occupational stress assesment questionnaire). Analiza podataka vršena je programskom paketu SPSS 16.0. Ispitivanje prisutnosti stresora na radnom mestu u odnosu na ispitivane grupe pokazalo je da je evidentan veliki broj stresora, pri čemu je prosečna vrednost svih stresora kod rudara  $2,60 \pm 1,02$ , što je značajno iznad prosečne vrednosti svih stresora u kontrolnoj grupi  $1,85 \pm 1,02$ . Iznad ukupnog proseka svih stresora  $2,60 \pm 1,02$  se nalazi veliki broj stresora. Svi stresori statistički značajno veći kod rudara u odnosu na kontrolnu grupu ( $p < 0,001$ ) i vrednosti svakog pojedinačnog stresora u kontrolnoj grupi je ispod prosečne vrednosti svih stresora kod rudara ( $2,60 \pm 1,02$ ). Visoko izgaranje je prisutno kod 50,70% rudara rudnika A, 46,90% rudara rudnika B i 16,10% ispitanika kontrolne grupe. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u učestalosti visokog izgaranja u odnosu na ispitivane grupe ( $p < 0,001$ ). Postoji veliki broj stresora kod rudara i njihova prosečna vrednost je je značajno iznad prosečne vrednosti svih stresora u kontrolnoj grupi. Stresori su i kvantitativno i kvalitativno različiti u odnosu na kontrolnu grupu. Veliki broj stresora velike jačine značajno povećava verovatnoću nastanka stresa kod obe grupe rudara i doprinosi pojavi izgaranja na poslu. Kod rudara postoji velika izloženost stresu, a uticaj stresa na izgaranje na radu je dokazan u velikom broju istraživanja u različitim profesijama. Ovo je potvrđeno i kod rudara kod kojih je velika izloženost stresu dovela do pojave visokog izgaranja na radu, što je statistički značajno u odnosu na kontrolnu grupu. Rezultati ispitivanja su pokazali da u grupama rudara postoji veliki broj stresora, da je prosečna vrednost svih stresora kod rudara značajno iznad prosečne vrednosti svih stresora u kontrolnoj grupi, da postoji veliki broj stresora koji su po jačini iznad ukupnog proseka svih stresora rudara i da su svi stresori statistički značajno veći kod rudara u odnosu na kontrolnu grupu. Najjači stresori su i najznačajniji za nastanak stresa, a prisustvo velikog broja stresora iznad ukupnog proseka svih stresora ne samo da povećava verovatnoću nastanka stresa i dokazuje veliku izloženost stresu, već i doprinosi intenzivnoj pojavi izgaranja na poslu. Rezultati istraživanja su pokazali da visoko izgaranje prisutno kod oko 50% rudara u oba rudnika i da postoji statistički značajna razlika u učestalosti visokog izgaranja u odnosu na kontrolnu grupu. Profesionalni stres utiče na izgaranje na radu kod rudara.

KLJUČNE REČI: rudari, profesionalni stres, stresogeni faktori, izgaranje na radu.

## UVOD

. Postojanje stresa na radnom mestu dovodi do pojave izgaranja na radu kod zaposlenih. Ustanovljeno je da se faktori od kojih zavisi profesionalno sagorevanje mogu podeliti na dve grupe i to su faktori povezani sa radom (gde radi, šta radi i sl.) i individualni faktori (demografske karakteristike, karakteristike ličnosti, odnos prema radnom mestu i sl.). Postoje i druge podele faktora od kojih zavisi profesionalno sagorevanje (1-4).

## CILJ RADA

Cilj rada je ispitivanje uticaja stresa na izgaranje na radu kod rudara

## MATERIJAL I METODE

Sprovedeno je istraživanje kojim je obuhvaćeno 345 ispitanika, koji su svrstani u tri grupe: dve ispitivane grupe, koju su činili Rudari A (142), Rudari B (147) i Kontrolna grupa (56) koju činili administrativni radnici firme koja se bavi uvođenjem standarda kvaliteta, tj. administrativci koji nemaju kontakt sa rizicima koje imaju rudari i rade miran posao bez stresa. Istraživanje je dizajnirano kao studija preseka. Kriterijumi za uključivanje u studiju su bili: za prvu ispitivanu grupu Rudari A, rudari rudnika olova, za drugu ispitivanu grupu Rudari B, rudari Rudnika cinka, a za kontrolnu grupu administrativni radnici i usmena saglasnost svih ispitanika da učestvuju u istraživanju.

Kriterijumi za isključivanje iz studije su bili: ispitanici koji su odbili da učestvuju u studiji. Ispitanicima su nakon dobijanja saglasnosti da učestvuju u studiji objašnjeni ciljevi i svrha istraživanja. Nakon podele upitnika i kratkog objašnjenja ispitanici su popunjavali upitnik sami ili uz pomoć medicinske sestre ili istraživača. Ispitanicima je zagarantovana privatnost kroz njihovo anonimno i dobrovoljno učešće. Istraživanje je sprovedeno u Domu zdravlja Zvečan, u Službi medicine rada u Zvečanu i u Institutu za medicinu rada u Nišu. U istraživanju su korišćeni: Upitnik o osnovnim

sociodemografskim pokazateljima ispitanika; Copenhagen Burnout Inventory (CBI) i Upitnik o stresorima na radnom mestu (Occupational stress assesment questionnaire).

Upitnik o osnovnim sociodemografskim pokazateljima ispitanika - sadrži generalije, osnovne podatke o polu, dobnoj grupi (starosti), bračnom statusu, načinu stanovanja, vrsti posla, eventualnoj upotrebi alkohola, cigareta i sedativa i dr.

Copenhagen Burnout Inventory (CBI) - je upitnik norveških autora koji je u upotrebi od 2004.god. Sastoji se od 19 stavki i uključuje tri skale: personalno izga-

Tabela 1. Stresori u odnosu na ispitivane grupe (mean±SD)

Stresori	Mine A	Mine B	Controls	p-value
Neadekvatna primanja	4,26±0,76	3,85±1,19	1,73±1,36	<0,001
Neadekvatna materijalna sredstva za primeren rad	3,83±1,02	2,80±1,31	1,92±1,43	<0,001
Neadekvatan radni prostor	3,98±1,02	2,80±1,31	1,92±1,43	<0,001
Mala mogućnost napredovanja	2,79±1,11	2,53±1,22	1,73±1,07	<0,001
Oskudna komunikacija sa nadređenima	2,51±1,02	2,10±0,96	1,65±1,05	<0,001
Nedovoljan broj radnika	2,65±0,97	2,17±1,00	2,12±1,12	<0,001
Loša organizacija posla	2,94±1,08	2,27±1,04	2,19±1,19	<0,001
Svakodnevne nepredviđene situacije	3,30±1,30	3,46±1,31	2,31±1,08	<0,001
Administrativni poslovi	1,51±0,90	1,50±0,86	2,08±1,18	<0,001
Preopterećenost poslom	3,43±1,19	3,08±1,27	2,65±1,12	0,001
Pretnja sudskom tužbom	1,46±0,96	1,43±0,82	1,80±1,24	0,217
Neadekvatna očekivanja od strane klijenata	1,30±0,65	1,40±0,72	2,35±0,88	<0,001
Izloženost neprimerenoj kritici	2,08±1,05	1,86±0,96	1,96±1,27	0,165
Pogrešno informisanje klijenata od strane medija	1,23±0,51	1,35±0,65	1,2±0,93	<0,001
Sukobi klijenata	1,16±0,42	1,29±0,55	2,27±1,10	<0,001
Nemogućnost odvajanja profesionalnog od privatnog	2,16±1,13	2,24±1,26	1,85±1,07	0,123
24h odgovornost	1,66±1,05	1,78±1,11	2,12±1,20	0,029
Strah od nejon.zračenja	1,92±1,61	2,54±1,19	1,42±0,80	<0,001
Strah od respiratornih štetnosti	4,01±0,91	4,14±1,04	1,58±1,05	<0,001
Strah od prof.oboljenja	4,11±1,00	4,10±1,10	1,73±1,17	<0,001
Strah od zaraze	3,72±1,72	3,45±1,41	1,73±1,10	<0,001
Strah od povrede	4,28±0,77	4,28±1,04	1,62±0,97	<0,001
Suočavanje sa opasnostima	4,34±0,77	4,25±1,06	1,32±0,79	<0,001
Sukobi sa kolegama	2,23±0,90	2,26±0,88	1,96±1,07	0,033
Sukobi sa drugim saradnicima	2,14±0,92	2,09±0,79	2,04±0,98	0,589
Oskudna komunikacija sa kolegama	2,09±0,88	2,03±0,88	1,65±0,74	0,006
Sukobi sa nadređenima	2,47±1,00	2,29±1,18	1,96±1,14	0,002
Noćni rad	3,67±1,15	3,79±1,40	1,25±1,14	<0,001
Smenski rad	3,44±1,13	3,79±1,38	1,17±0,48	<0,001
Prekovremeni rad	2,94±1,34	2,75±1,33	1,52±0,76	<0,001
24h dežurstva	1,73±1,06	1,68±1,16	1,48±0,89	0,196
Uvođenje novih tehnologija	1,88±0,83	1,72±0,93	1,71±0,99	0,052
Bombardovanje novim informacijama	1,52±0,81	1,62±0,88	1,88±1,02	0,082
Nedostatak odgovarajuće edukacije	1,49±0,80	1,54±0,72	1,71±0,85	0,143
Nedostupnost literature	1,38±0,58	1,43±0,70	1,62±0,91	0,515
Pritisak vremenskih rokova	3,42±1,23	2,98±1,37	2,33±1,12	<0,001
Vremensko ograničenje za zadatak	3,45±1,29	3,04±1,36	2,17±0,91	<0,001

<sup>1</sup> vs Mine B, <sup>2</sup> vs Controls (p<0,001),

Tabela 2. Demografske karakteristike i izgaranje na radu u odnosu na ispitivane grupe

Characteristic	Mine A	Mine B	Controls	p-value
Pol (M/F)	142/0	147/0	38/18	<0,001
Age	45,37±11,66	42,51±10,58	46,19±8,89	0,067
URS	16,17±7,35 <sup>1</sup>	13,92±10,32 <sup>2</sup>	18,21±11,62	0,009
ERS	14,67±7,71 <sup>1,2</sup>	10,11±7,93	8,57±7,19	<0,001
Dece				
Bez dece	18 (12,70) <sup>1,2</sup>	48 (32,70)	14 (25,00)	<0,001
Sa decom	124 (87,30)	99 (67,30)	42 (75,00)	
Bračni status				
Single	40 (28,20)	60 (40,80)	14 (25,00)	0,028
Married	102 (71,80)	87 (59,20)	42 (75,00)	
Stanovanje				
Kod roditelja	22 (15,80)	37 (25,30)	6 (10,70)	<0,001
U svom stanu	49 (35,30)	49 (35,30)	58 (39,70)	
U iznajmljenom stanu	68 (48,90)	51 (34,90)	6 (10,70)	
Izgaranje na poslu				
Malo (<50)	70 (49,30)	78 (53,10)	47 (83,90)	<0,001
Visoko (≥50)	72 (50,70)	69 (46,90)	9 (16,10)	

<sup>1</sup> vs Mine B, <sup>2</sup> vs kontrola,

ranje, izgaranje na radu i klijent izgaranje. U ovom istraživanju će biti korišćen deo skale koji se odnosi na izgaranje na radu i on se sastoji od 7 pitanja, na koja ispitanici mogu izabrati jedan od 5 ponuđenih odgovora: za prva tri ispitanici biraju jedan od sledećih mogućih odgovora: veoma visokog stepena, visokog stepena, tu i tamo, niskog stepena i veoma niskog stepena, a za preostala četiri pitanja su ponuđeni sledeći odgovori: uvek, često, povremeno, retko i nikad/skoro nikad.

Upitnik o stresorima na radnom mestu (Occupational stress assesment questionnaire) - Pomoću ovog upitnika se procenjuju uzročnici stresa na odgovarajućem radnom mestu, odnosno traži se izjašnjavanje ispitanika za 37 ponuđenih, najčešće zastupljenih stresora. Na pitanja se odgovara zaokruživanjem broja ponuđenog odgovora, koji najbolje opisuje mišljenje ispitanika o postojnjoj odgovarajućeg stresora i pojedinačno se stresori ocenjuju na Likertovoj skali od 1 do 5. Pri tome 1 označava da nije uopšte stresno, 2 da je retko stresno, 3 označava da je ponekad stresno, 4 da je stresno i 5 da je izrazito stresno.

Statistička analiza podataka - Podaci su prikazani u vidu aritmetičke sredine i standardne devijacije, odnosno u vidu apsolutnih i relativnih brojeva. Ukoliko je distribucija podataka normalna, vrednosti kontinuiranih varijabli između dve grupe su poređivanje t testom, a između tri grupe ANOVA. Ukoliko je distribucija podataka nije zadovoljila normalnost, upoređivanje vrednosti kontinuiranih varijabli između dve grupe je vršeno Mann-Whitney testom, a između tri grupe Kruskal-Wallis testom. Učestalost obeležja je upoređivana Hi-kvadrat testom. Povezanost starosti, urs i ers sa stresorima je ispitivana Spirmanovom rang korelacijom. Hipoteza je testirana sa pragom značajnosti  $p < 0,05$ . Analiza podataka je vršena u programskom paketu SPSS 16.0.

## REZULTATI

U rudnicima rade samo muški ispitanici, što je zastupljeno i u kontrolnoj grupi. Grupe su ujednačene prema starosti ( $p=0,067$ ). URS se statistički značajno razlikuje između grupa ( $p=0,009$ ) i to: rudnik A vs rudnik B ( $p=0,008$ ), rudnik B vs kontrola ( $p=0,018$ ). Na tabeli 1 su prikazani svi stresori (37) prisutni na radnom mestu u odnosu na ispitivane grupe i evidentan je veliki broj stresora, pri čemu je prosečna vrednost svih stresora kod rudara  $2,60 \pm 1,02$ , što je značajno iznad prosečne vrednosti svih stresora u kontrolnoj grupi  $1,85 \pm 1,02$ .

Iznad ukupnog proseka svih stresora  $2,60 \pm 1,02$  se nalazi veliki broj stresora, gde se izdvajaju najjači i najslabiji stresori. Najjači stresori su i najznačajniji za nastanak stresa, a prisustvo velikog broja stresora iznad ukupnog proseka svih stresora ne samo da povećava verovatnoću nastanka stresa, već i doprinosi pojavi izgaranja na poslu. Svi stresori statistički značajno veći kod rudara u odnosu na kontrolnu grupu ( $p < 0,001$ ) i vrednosti svakog pojedinačnog stresora u kontrolnoj grupi je ispod prosečne vrednosti svih stresora kod rudara ( $2,60 \pm 1,02$ ).

Visoko izgaranje je prisutno kod 50,70% rudara rudnika A, 46,90% rudara rudnika B i 16,10% ispitanika kontrolne grupe. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u učestalosti visokog izgaranja u odnosu na ispitivane grupe ( $p < 0,001$ ) (Tabela 2).

## DISKUSIJA

Da bi se i ispitaio uticaj stresa na izgaranje na radu kod rudara, sprovedeno je istraživanje kojim je obuhvaćeno 345 ispitanika, koji su svrstani u tri grupe. Dve ispitivane grupe su činili Rudari A (142) i Rudari B (147) iz dva različita rudnika jamskog kopa, a Kontrolnu grupu (56) su činili administrativni radnici, odnosno administrativci koji nemaju kontakt sa rizicima koje imaju rudari i rade miran posao bez stresa. Sve tri navedene grupe su ujednačene prema starosti i prema polu, odnosno u rudnicima rade samo muški ispitanici, što je zastupljeno i u kontrolnoj grupi. Ispitanici su popunjavali Upitnik o stresorima na radnom mestu (Occupational stress assesment questionnaire) pomoću koga se procenjuju uzročnici stresa na odgovarajućem radnom mestu, odnosno traži se izjašnjavanje ispitanika za 37 ponuđenih, najčešće zastupljenih stresora. Ispitanik potvrđuje postojnje odgovarajućeg stresora, a zatim se stresori pojedinačno ocenjuju na Likertovoj skali od 1 do 5. Rezultati ispitivanja su pokazali da u grupama rudara postoji veliki broj stresora i da je prosečna vrednost svih stresora kod rudara  $2,60 \pm 1,02$ , što je značajno iznad prosečne vrednosti svih stresora u kontrolnoj grupi ( $1,85 \pm 1,02$ ). Pored toga, veoma je značajan podatak o postojanju velikog broja stresora koji su po jačini iznad ukupnog proseka svih stresora. Najjači stresori su i najznačajniji za nastanak stresa, a prisustvo velikog broja stresora iznad ukupnog proseka svih stresora ne samo da povećava verovatnoću nastanka stresa, već i doprinosi pojavi izgaranja na poslu. Veoma je značajno i to što je dokazano da su svi stresori statistički značajno veći kod rudara u odnosu na kontrolnu grupu. Ako se posmatraju pojedinačno, vrednost svakog pojedinačnog stresora u kontrolnoj grupi je ispod prosečne vrednosti svih stresora kod rudara, što potvrđuje da kod rudara postoji velika izloženost stresu. Uticaj stresa na izgaranje na radu je dokazana u velikom broju istraživanja u različitim profesijama (5-7). Rezultati istraživanja su pokazali visoko izgaranje prisutno kod 50,70% rudara rudnika A, 46,90% rudara rudnika B i 16,10% ispitanika kontrolne grupe. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u učestalosti visokog izgaranja u odnosu na ispitivane grupe ( $p < 0,001$ ). Uticaj stresa na zdravlje rudara i izgaranje na radu je takođe dokazano u velikom broju istraživanja i rezultati su slični sa rezultatima ovog istraživanja (8-10).

## ZAKLJUČAK

Rezultati ispitivanja su pokazali da u grupama rudara postoji veliki broj stresora, da je prosečna vrednost svih stresora kod rudara značajno iznad prosečne vrednosti svih stresora u kontrolnoj grupi, da postoji veliki broj stresora koji su po jačini iznad ukupnog proseka svih stresora i da su svi stresori statistički značajno veći kod rudara u odnosu na kontrolnu grupu. Najjači stresori su i najznačajniji za nastanak stresa, a prisustvo velikog broja stresora iznad ukupnog proseka svih stresora ne samo da povećava verovatnoću nastanka stresa i dokazuje veliku izloženost stresu, već i doprinosi intenzivnoj pojavi izgaranja na poslu. Rezultati istraživanja su pokazali da visoko izgaranje prisutno kod oko 50% rudara u oba rudnika i da postoji statistički značajna razlika u učestalosti visokog izgaranja u odnosu na kontrolnu grupu. Profesionalni stres utiče na izgaranje na radu kod rudara.

## LITERATURA

---

1. Dmitrović I, Grubić-Nešić L. Stress and stressors in the working environment, Zbornik radova Fakulteta tehničkih nauka, Novi Sad, 2011; 9/11.
2. Visser MR, Smits EM, Oort FJ, De Haes MG. Stress, satisfaction and burnout among Dutch medical specialist. *CMAJ* 2003;168(3):271-85.
3. Chong A, Killeen O, Clarke T. Work-related stress among paediatric non consultant hospital doctors. *Ir Med J* 2004;97(7):203-5.
4. Finset KB, Gude T, Hem E, Tyssen R, Ekeberg O, Vaglum P. Which young physicians are satisfied with their work prospective nationwide study in Norway. *BC Med educ*, 2005; 5:19.
5. Stafyla A, Spyridis N. Gender differences in work stress, related to organizational conflicts and organizational constraints: An empirical research. *International Journal of Economic Sciences and Applied Research*, 2013; 1:91-101.
6. Stefanović V, Jovanović J, Jovanović M. Uticaj profesionalnog stresa na lipidni status vozača u drumskom saobraćaju. *Med Pregl*. 2010;62(1-2):57-61.
7. Veličković D, Mladenović P, Jovanović J, Profesionalni stresori u javnim preduzećima, *Studentski Medicinski Glasnik* 2010;1(1):1-5.
8. Weyman AK, Clarke DD. Investigating the influence of organizational role on perceptions of risk in deep coal mines. *Journal of Applied Psychology*, 2003; 88:404-412.
9. Edwards, A. Workplace stress in South African mineworkers. *INRS Occupational Health Research Conference: Health risks associated with mixed exposures*, 2012.
10. Kishore K, Khan NA. A Report on GIT Disorders and Related Complications in Coal Miners of Shaktinagar, Sonbhadra, Uttar Pradesh. *Archives of Applied Science Research*, 2010; 2(3):231-237.

## ENGLISH

### THE IMPACT OF STRESS ON OCCUPATIONAL BURNOUT AMONG MINERS

Ljiljana Kulić<sup>1</sup>, Milivoje Galjak<sup>1</sup>, Rade Grbić<sup>1</sup>, Jovana Jovanović<sup>2</sup>, Stefan Jovanović<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Medical faculty, Niš

**INTRODUCTION** Existence of stress at workplace leads to the occurrence of occupational burnout among miners. **OBJECTIVE** is testing of influence of stress on occupational burnout among miners. **METHODS** The research was designed as a cross-sectional study and covered 345 subjects, which were classified into three groups: two investigated groups, consisting of Miners A (142), Miners B (147) and Control group (56) consisting of administrative workers. The research was conducted in the Health Center Zvečan, in the Medical Laboratory Service in Zvečan and at the Institute of Occupational Medicine in Niš. The following questionnaires were used in the study: Questionnaire on basic sociodemographic indicators of respondents, Copenhagen Burnout Inventory (CBI), and Occupational stress assessment questionnaire. Data analysis was performed using the SPSS 16.0 software package. **RESULTS** The study of the presence of stressors in the workplace compared to the examined groups showed that a large number of stressors were evident, with the average value of all stressors at miners  $2.60 \pm 1.02$ , which is significantly above the average value of all stressors in the control group  $1.85 \pm 1.02$ . Above the total average of all stressors  $2.60 \pm 1.02$ , there is a large number of stressors. All stressors statistically significantly higher in miners compared to the control group ( $p < 0.001$ ) and the values of each individual stressor in the control group are below the average values of all stressors in miners ( $2.60 \pm 1.02$ ). High burnout level is present in 50.70% of Miners A, 46.90% of Miners B and 16.10% of Control group subjects. It was found that there is a statistically significant difference in the incidence of high burnout in relation to the investigated groups ( $p < 0.001$ ). **DISCUSSION** There is a large number of stressors among miners and their average value is significantly above the average value of all stressors in the control group. The stressors are both quantitatively and qualitatively different in relation to the control group. A large number of high-strength stressors significantly increases the probability of stress in both groups of miners and contributes to the occurrence of occupational burnout. There is a high exposure to stress among miners, and the impact of stress on occupational burnout has been proven in a large number of research in different professions. This was also confirmed in miners, among whom high exposure to stress led to high occupational burnout, which is statistically significant in relation to the control group. **CONCLUSION** The results of the study showed that there are a large number of stressors in the miner groups, that the average value of all stressors in miners is significantly above the average value of all stressors in the control group, that there are a large number of stressors that are in strength above the total average of all mining stressors and that all stressors are statistically significantly higher in miners than in the control group. The strongest stressors are most important for stress, and the presence of a large number of stressors above the total average of all stressors not only increases the probability of stress, but also proves a great deal of stress, but also contributes to the intense occurrence of occupational burnout. The results of the study have shown that high burnout is present in about 50% of miners in both mines and that there is a statistically significant difference in the incidence of high burnout in relation to the control group. Occupational stress affects occupational burnout among miners.

**KEYWORDS:** miners, occupational stress, stress factors, occupational burnout.

---



# DETERMINANTE INICIJALNOG KRVARENJA I RECIDIVA KRVARENJA DUODENALNIH PEPTIČKIH ULKUSA

## AUTORI

Bratislav Lazić<sup>1</sup>, Slaviša Matejić<sup>1</sup>, Simon Nikolić<sup>2</sup>, Jasna Gačić<sup>3</sup>, Dragan Gačić<sup>3</sup>,  
Petar Jovanović<sup>1</sup>, Božidar Odalović<sup>1</sup>  
1 Hirurška klinika, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica  
2 Klinika za Radiologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica  
3 Hirurška klinika, KBC Bežanijska Kosa, Beograd

## KORISPONDENT

BRATISLAV LAZIĆ  
Medicinski fakultet Univerziteta u  
Prištini, Kosovska Mitrovica  
✉ bratislav.lazic@yahoo.com

## SAŽETAK

Akutna krvarenja iz gornjeg dela gastrointestinalnog trakta su urgentna stanja sa velikim morbiditetom, i još uvek značajnim mortalitetom uprkos unapređenoj dijagnostici i terapiji. Cilj rada je ispitivanje determinanti težine krvarenja duodenalnih peptičkih ulkusa. Istraživanje je obuhvatilo 304 bolesnika hospitalizovanih zbog akutnog krvarenja iz gornjeg dela gastrointestinalnog trakta u petogodišnjem periodu. Lečeni su u Kliničko - bolničkom centru Bežanijska Kosa u Beogradu. Dijagnoza je postavljena gastroduodenoskopijom. Od 304 bolesnika krvareći peptički ulkus imalo je 197/65% bolesnika. Krvareći duodenalni ulkus imalo je 144/73,1% bolesnika, sa najčešćom bulbarnom lokalizacijom 124/86,12%; 78/62,9% sa lezijom na zadnjem zidu bulbusa. 48/35,1% krvarećih duodenalnih ulkusa bilo je u Forrest Ib stadijumu; 68/47,2% imalo je veličinu ulkusne lezije 1,1-2,0 cm. Utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija između veličine ulkusne duodenalne lezije i intenziteta krvarenja ( $p < 0,005$ ). Kod 68/79/86,1% bolesnika lečenih endoskopski hemostaza je bila uspešna, pri čemu se kod 13/19,1% dogodio recidiv krvarenja. Recidiv je kod 11/84,6% bio lokalizovan na zadnjem zidu bulbusa duodenuma.

Ključne reči: duodenum, ulkus, hemoragija

## UVOD

Akutna krvarenja iz gornjeg dela gastrointestinalnog trakta (GITa) su jedno od najčešćih i najurgentnijih stanja u medicini. Porast primene nesteroidnih antiinflamatornih lekova u opštoj populaciji, kao i porast primene antitrombotičnih i antikoagulantnih lekova u cilju prevencije cerebrovaskularnih događaja i lečenja ishemijske bolesti srca perkutanom kardiovaskularnim intervencijama, sa značajnim su uticajem na povećanje učestalosti i težine akutnih krvarenja iz gornjeg dela gastrointestinalnog trakta.

Krvarenja iz gornjeg dela gastrointestinalnog trakta se definišu kao krvarenja proksimalno od Treitz-ovog ligamenta. Prezentuju se hematemezom, melenom, hematohezijom, a često su praćena hemodinamskom nestabilnošću. Masivne hemoragije su izazvane ulkusom boležću, variksimama, Dienlafou lezijama, Mallory-Weiss rascepima, neoplazmama.

Ezofagogastroduodenoskopija je dijagnostički modalitet izbora za akutna krvarenja iz gornjeg dela gastrointestinalnog trakta, a često i terapijski izbor.[1] Laine L i saradnici 1994. godine nalaze da su peptički ulkusi najčešći uzrok krvarenja iz gornjeg dela GITa, sa učešćem od 30-50%.[2] Slični rezultati publikovani su i u drugim studijama. [3] Lau JY i saradnici prezentuju peptičke uzroke hemoragija iz gornjeg dela GIT u odnosu

na ostale uzroke u rasponu od 19,4-57% na 100 000 stanovnika godišnje. [4]

Studija Vreeburg EM nalazi učešće krvarenja iz gornjeg dela GITa u čak 80% svih krvarenja. [5] Literaturno su prisutne razlike u učešću gastrične i duodenalne hemoragije. Enestvedt BK i saradnici navode krvarenja iz gastričnog ulkusa u 54,4%, a iz duodenalnog u 37,1% slučajeva u odnosu na sve druge uzroke krvarenja iz gornjeg dela GITa. [3]

Stopa mortaliteta zbog krvarenja iz gornjeg GIT-a varira u evropskim zemljama od 3,4-14%, a razlog je nedovoljno poznat. [6] U dijagnostici kao i prognozi krvarenja iz gornjeg GIT-a u širokoj upotrebi je Forrest-ova endoskopska klasifikacija na osnovu koje se vrši procena aktivnosti i karakteristika krvarenja iz peptičke lezije što se vidi na sledećoj tabeli.

Forrest klasifikacija aktivnosti krvarenja	
Akutna hemoragija	
Forrest I a	arterijsko krvarenje u mlazu
Forrest I b	slivajuće krvarenje
Znaci nedavne hemoragije	
Forrest II a	vidljiv krvni sud
Forrest II b	adherentni koagulum
Forrest II c	hematinom pokrivena lezija
Lezije bez aktivnog krvarenja	
Forrest III	Nema znakova skorašnje hemoragije

## CILJ RADA

- Utvrditi najčešći uzrok krvarenja iz gastroduodenuma
- Utvrditi odnos lokalizacije i veličine krvarećih peptičkih ulkusa sa težinom krvarenja definisanom Forrestovom klasifikacijom
- Utvrditi pojavu inicijalnog krvarenja i recidiva krvarenja kao i njihov odnos sa lokalizacijom duodenalnog peptičkog ulkusa

## MATERIJAL I METODE

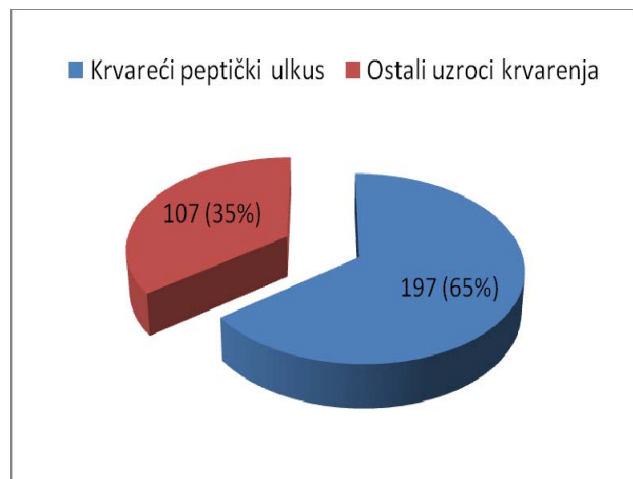
Retrospektivno je analizirano 304 uzastopna bolesnika hospitalizovana u jedinici Intenzivne nege na Hirurškoj klinici KBC-a Bežanijska kosa u petogodišnjem periodu. Svi bolesnici su klinički prezentovani akutnim krvarenjem iz gornjeg dela GIT-a.

Dijagnoza je svim bolesnicima postavljena gastro-duodenoskopijom. Endoskopske karakteristike su uključile: lokalizaciju ulkusa, veličinu ulkusa i znake hemoragije. Diametar ulkusa je meren primenom endoskopskog bioptičkog forcepsa.

Za klasifikovanje hemoragije primenjena je Forrestova klasifikacija. [7]

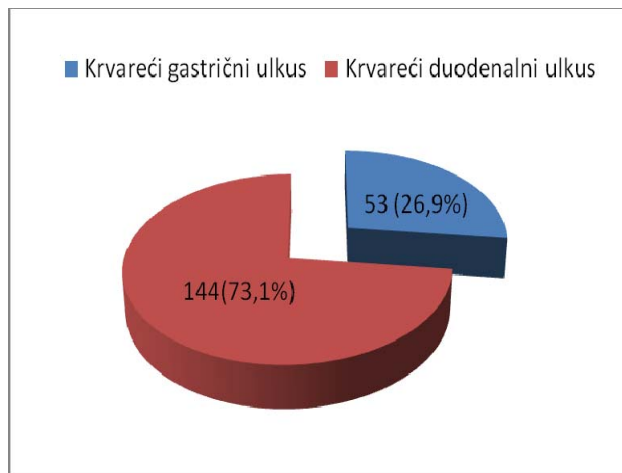
Rezultati rada prikazani su tabelarno i grafički nakon odgovarajuće statističke obrade, uz primenu nivoa značajnosti od  $p < 0,05$ .

## REZULTATI



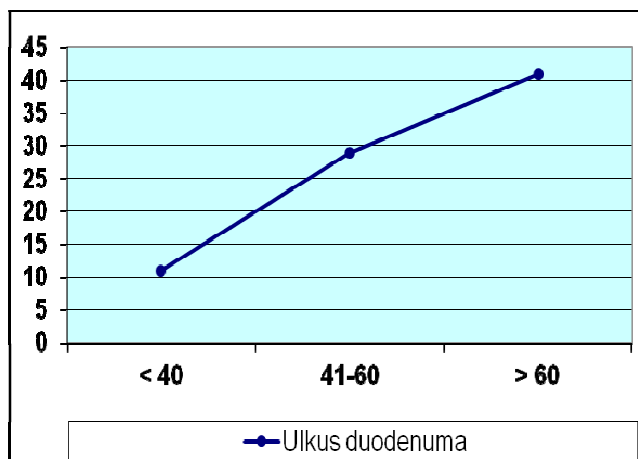
Grafikon 1. Zastupljenost krvarećeg peptičkog ulkusa u ukupnom krvarenju iz gastroduodenuma

U pogledu zastupljenosti krvarećeg peptičkog ulkusa i ostalih uzroka krvarenja iz gornjeg GIT-a evidentna je visoko značajna statistička razlika 197 (65%) vs. 107 (35%),  $p < 0,005$ .



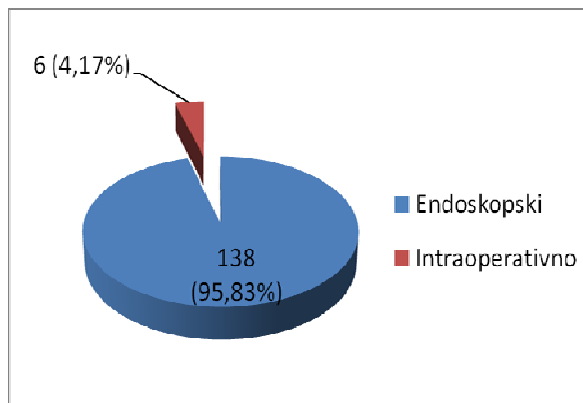
Grafikon 2. Odnos duodenalnog i gastričnog krvarećeg ulkusa

Odnos duodenalnog i gastričnog krvarećeg ulkusa pokazuje visoko statistički značajnu razliku u korist duodenalne lokalizacije 144 (73,1%) vs. 53 (26,9%),  $p < 0,005$ .



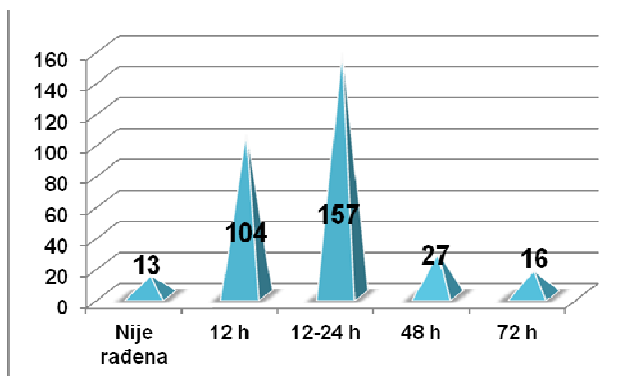
Grafikon 3. Starosna distribucija bolesnika sa krvarećim duodenalnim ulkusom

Uočava se porast broja bolesnika sa krvarećim duodenalnim ulkusom sa starenjem.



Grafikon 4. Način dijagnostikovanja ulkusnog duodenalnog krvarenja

Evidentno je da je kod najvećeg broja bolesnika sa krvarećim duodenalnim ulkusom dijagnoza postavljena endoskopskom metodom.



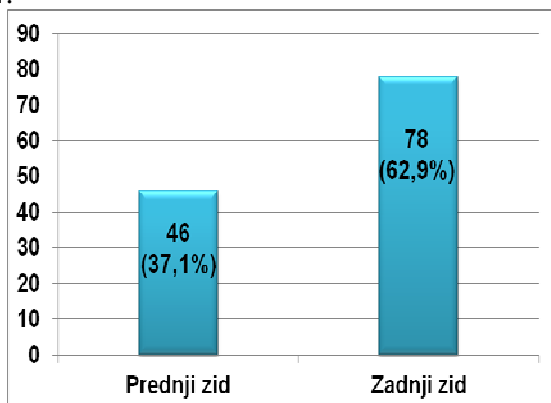
Grafikon 5. Vreme primene urgentne gornje endoskopije

Evidentno je da je najvećem broju bolesnika sa krvarećim peptičkim ulkusom 157 (51,6%) dijagnostička rana EGD (ezofagogastroduodenoskopija) realizovana u periodu od 12 - 24 sata od inicijalne prezentacije. Urgentna EGD realizovana je unutar 12 sati od prijema kod 104 (34,2%) bolesnika. Najveći broj bolesnika endoskopisan je u periodu do 24 sata od prijema 261 (85,8%).

Tabela 1. Lokalizacija krvarećeg duodenalnog ulkusa

LOKALIZACIJA	Krvareći duodenalni ulkus	
	Broj	%
Pilorični	7	4,86 %
Bulbarni	124	86,12 %
Prednji zid	46	37,1 %
Zadnji zid	78	62,9 %
Apikalni	4	2,77 %
Postbulbarni	7	4,86 %
Parapapilarni	2	1,39 %
UKUPNO	144	100 %

Krvareći duodenalni ulkus je u najvećem broju slučajeva 124/86,12% bio lokalizovan na bulbusu duodenuma u odnosu na sve ostale lokalizacije 20/13,88%,  $p < 0,001$ .



Grafikon 6. Lokalizacija krvarećeg duodenalnog ulkusa u okviru bulbosa duodenuma

78 (62,9%) bolesnika imalo je lokalizaciju krvarećeg ulkusa na zadnjem zidu bulbosa duodenuma, a 46 (37,1%) na prednjem zidu bulbosa duodenuma ( $p < 0,001$ ).

Tabela 2. Forrest-ova klasifikacija krvarećih duodenalnih ulkusa

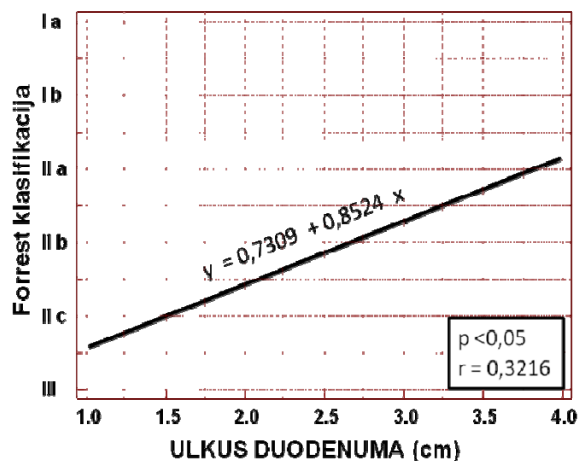
FORREST KLASIFIKACIJA	Duodenalni ulkus	
	broj	%
I - a stadijum	11	8,03%
I - b stadijum	48	35,1%
II - a stadijum	21	15,32%
II - b stadijum	24	17,5%
II - c stadijum	19	13,1%
III stadijum	15	10,92%
UKUPNO	138	100%

Najveći broj bolesnika sa krvarećim duodenalnim ulkusom bio je u Forrest I b stadijumu 48/35,1%; zatim u Forrest II b stadijumu 24/17,5%. Najmanji broj bolesnika bio je u Forrest I a stadijumu 11/8,03%. Postoji visoko statistički značajna razlika između broja bolesnika u I b, II b stadijumu u odnosu na druge stadijume pojedinačno ( $p < 0,05$ ).

Tabela 3. Veličina ulkusne lezije kod bolesnika sa krvarećim duodenalnim ulkusom

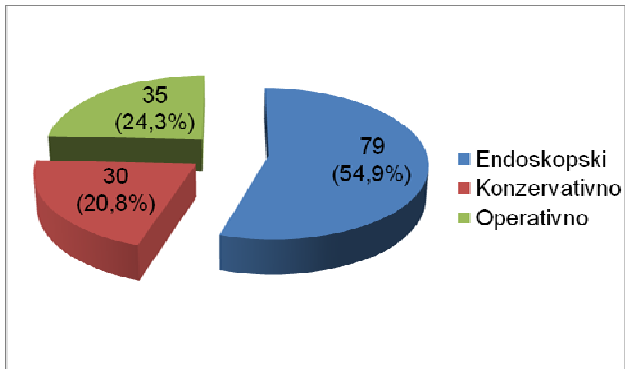
VELIČINA ULKUSNE LEZIJE	Broj	%
Do 0,5 cm	11	7,6 %
Od 0,6 - 1,0 cm	51	35,4 %
Od 1,1 - 2,0 cm	68	47,2 %
Od 2,1 - 3,0 cm	9	6,3 %
3,1 cm i više	5	3,5 %
UKUPNO	144	100 %

Krvareću duodenalnu ulkusnu leziju veličine 1,1 - 2 cm imao je najveći broj bolesnika 68/47,2%, a leziju veličine  $\geq 3,1$  cm imalo je 5/3,5% bolesnika. Statistička razlika između najveće veličine ulkusne lezije i svih ostalih dimenzija je visoko značajna ( $p < 0,05$ ).



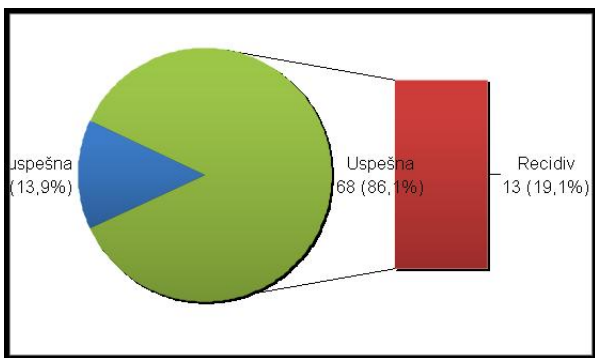
Grafikon 7. Odnos veličine ulkusne duodenalne lezije i intenziteta krvarenja

Uočava se pozitivan trend linearne korelacije između veličine duodenalne ulkusne lezije i intenziteta krvarenja determinisanog Forrest - ovom klasifikacijom ( $p < 0,05$ ).



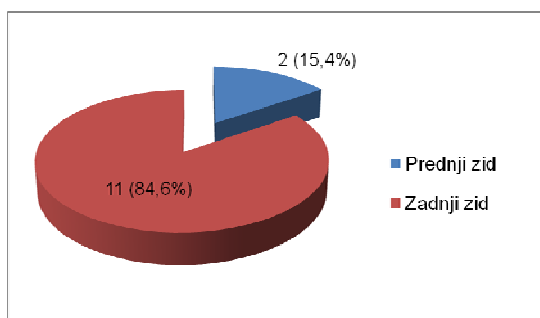
Grafikon 8. Način lečenja krvarećih duodenalnih ulkusa

Od 144 bolesnika sa krvarećim duodenalnim ulkusom, 109 je lečeno endoskopski i konzervativno, a 35 operativno.  $p < 0,0001$



Grafikon 9. Uspešnost endoskopske hemostaze i pojava recidiva krvarenja

Kod 68/79 (86,1%) hemostaza je bila uspešna, a kod 11/79 (13,9%) bila je neuspešna,  $p < 0,0001$ . Recidiv krvarenja se javio kod 13/68 (19,1%) bolesnika.



Grafikon 10. Lokalizacija recidiva krvarenja duodenalnog peptičkog ulkusa

Zadnji zid duodenuma je bio predilekciono mesto recidiva krvarenja peptičkog duodenalnog ulkusa (11/84,6% vs. 2/15,4%;  $p < 0,005$ ).

## DISKUSIJA

Peptička ulkusna bolest asocira sa potencijalno životno ugrožavajućim komplikacijama uključujući

krvarenje, perforaciju, penetraciju i obstrukciju, sa krvarenjem kao najučestalijom komplikacijom. [8] Patogeneza peptičke ulkusne bolesti je multifaktorijalna, uključujući efekte *Helicobacter pylori*, gastrične kiseline, pepsina, gastroduodenalnog motiliteta, nikotina, alkohola, kao i neravnotežu protektivnih i agresivnih faktora. Od svih slučajeva akutnih nevarikoznih krvarenja iz gornjeg dela GIT-a smatra se da krvarenje zbog peptičkog ulkusa čini najveći deo, i da je sa značajnim morbiditetnim i mortalitetnim potencijalom po rezultatima Gralnek i saradnika. [9] Duodenalni ulkusi se definišu kao mukozni defekti većeg dijametra od 3 mm. [10] U našoj studiji sa 304 bolesnika, kod 197(65%) uzrok krvarenja je bio gornji deo GIT-a, dok su kod 107(35%) bolesnika identifikovani drugi uzroci. Rezultat prethodne studije o većinskom udelu peptičkih ulkusnih hemoragija u ukupnom broju hemoragija iz gornjeg dela GIT-a je podudaran sa rezultatom naše studije.

U našoj studiji duodenalni krvareći ulkus je dijagnostikovao kod 144 (47,33%) bolesnika, a gastrični kod 53 (17,46%) bolesnika, sa većinskim udelom krvarećih duodenalnih ulkusa.

Church NI i koautori veliku incidencu peptičkih ulkusnih krvarenja pripisuju upravo učestalosti duodenalnih ulkusnih krvarenja što je podudarno sa rezultatima naše studije. [11] Il-Kwun Chung i koautori u studiranoj grupi od 246 bolesnika sa blagim do umerenim krvarenjem iz gornjeg dela GIT-a nalaze gastrični ulkus u 15% slučajeva, a duodenalni u 30% slučajeva sa evidentnom predominacijom duodenalne hemoragije što je podudarno sa našim rezultatom. U grupi od 140 bolesnika sa teškim oblikom krvarenja iz gornjeg dela GIT-a nalaze sličnu zastupljenost gastričnog i duodenalnog ulkusa (14% vs 15%). [12] Andersen IB navodi da je povećanje mortaliteta kod ulkusne peptičke bolesti predominantno bilo udruženo sa krvarenjem i perforacijom duodenalnog ulkusa što nije ni malo ohrabrujuće ako posmatramo naše studirane bolesnike. [13] Langman MJS ističe da je početkom 20. veka prevalenca duodenalnog ulkusa bila nekoliko puta češća od gastrične lokalizacije, sve dok nije počela da opada u drugoj polovini 20. veka. [14] Sedmogodišnju incidencu hospitalizacije udruženu sa krvarenjem iz gornjeg GIT-a u dva regiona (Split i Zagreb) nedavno su proučavali Neven Ljubičić i saradnici. Od 760 000 hemoragija iz gornjeg GIT-a, 4571 bolesnik je krvario zbog peptičkog ulkusa. Incidencija akutnih duodenalnih hemoragija se nije u oba regiona menjala tokom observacionog perioda, dok je incidencija gastričnih hemoragija bila u porastu. U našoj studiji je bila predominacija duodenalnih peptičkih hemoragija, s tim što nije analizirana eventualna promena godišnje incidence krvarenja. [15] A Rigopoulos i saradnici takođe u svojoj studiji sa 256 bolesnika sa krvarenjem iz gornjeg dela GIT-a nalaze duodenalnu lokalizaciju kod 212 bolesnika, a gastričnu kod 44 što je podudarno sa našim rezultatom. [16] Marcel JM Groenen i saradnici su 2009. godine publikovali studiju u kojoj su analizirali 20006 endoskopija tokom perioda praćenja od 10 godina. Duodenalni ulkus je dijagnostikovao kod 696 bolesnika (3,5%), sa znacima akutnog krvarenja kod 158 (22,7%). Gastrični ulkus je dijagnostikovao kod 487 bolesnika (2,4%) sa znacima hemoragije 60 (12,3%). Ovi rezultati su podudarni sa našim rezultatima po pitanju dominacije duodenalnih krvarenja. 45/158 (6,5%) duodenalnih hemoragija klasifikovano je u Forrest I klasu po rezultatima studije Marcel JM. [17] Ovaj rezultat je takođe podudaran sa pre-

dominacijom Forrest Ib klase kod najvećeg broja naših bolesnika sa duodenalnom lokalizacijom hemoragije.

Starosna distribucija bolesnika sa krvarećim duodenalnim ulkusom je u našem istraživanju pokazala porast broja krvarenja sa starenjem.

Kod starije populacije težu kliničku prezentaciju, lošiji klinički ishod, neuspeh terapijskih procedura potenciraju malnutricija, hipoalbuminemija, oslabljena bubrežna funkcija, često konkomitantna anemija, Helicobacter kolonizacija, hronična upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova, antitrombotičnih i antiokoagulantnih lekova zbog pratećih komorbiditeta. Gubi se mukozna gastrična protekcija i slabe kompenzatorni mehanizmi. Steffen Christensen i saradnici su analizirali 7232 bolesnika sa krvarećim peptičkim ulkusom, 5146 (71,2%) je bilo starije od 65 godina, a 2372 (33%) bolesnika bilo je starije od 80 godina. Prevalenca komorbiditeta procenjena Charlsonovim skorom je rasla od 31,5% kod mlađih od 65 godina do 51,6% kod starijih od 80 godina. 30. dnevni mortalitet mlađih od 65 godina je bio 4,3% u poređenju sa 17,0% kod bolesnika starijih od 80 godina. [18] Van Leerdam ME i saradnici navode da je starosna doba nezavisan prediktor mortaliteta kod krvarenja iz gornjeg GIT-a. [19] Segal WN nalazi sličnu mortalitetnu stopu zbog krvarenja iz gornjeg GIT-a nezavisno od starosne dobi. Ograničenje ove studije je što je uključila sve uzroke krvarenja iz gornjeg GIT-a, a ne samo peptički ulkus. [20] Po rezultatima Bardhan KD stopa hospitalizacije i mortalitet zbog perforiranog duodenalnog ulkusa su bili u značajnom porastu u populaciji starijih žena od 1970-1980 godine. [21] U našoj studiji najvećem broju bolesnika sa krvarećim duodenalnim ulkusom 138 (95,83%) vs 6 (4,17%) dijagnoza je postavljena ezofagogastroduodenoskopijom (EGD), kod svega šest bolesnika intraoperativno.

Najveći broj bolesnika 157 (51,6%) od svih bolesnika sa krvarenjem iz gornjeg GIT-a u našem istraživanju bio je podvrgnut ranoj endoskopiji unutar 12-24h od prijema. Znatno manji broj bolesnika 104 (34,2%) bio je podvrgnut urgentnoj endoskopiji unutar 12 h od prijema. Najveći broj bolesnika sa krvarenjem iz gornjeg GIT-a, nezavisno od lokalizacije ulkusne lezije, gastroskopisan je u periodu do 24 h od inicijalne prezentacije 261 (85,8%).

Barkun AN, kao i većina istraživača, ističe da se rana endoskopija realizuje unutar 24 h nakon inicijalne kliničke prezentacije, i da se preporučuje većini bolesnika sa krvarenjem iz gornjeg GIT-a. [22] Ova preporuka utemeljena Internacionalnim konsenzusom za krvarenja iz gornjeg GIT-a primenjena je u našoj studiji i potvrda je praćenja savremenih dijagnostičkih preporuka. Istraživanja pokazuju da rana endoskopija redukuje primenu transfuzije i broj dana hospitalizacije. [23] Mnoge studije su poredile rezultate urgentne endoskopije realizovane unutar 6 - 12 h od prijema sa ranom endoskopijom. Bjorkman DJ i saradnici navode da urgentna endoskopija smanjuje broj hospitalnih dana i primenu transfuzije, ali ne utiče na ishod vezan za rekurentnu hemoragiju, hirurgiju i mortalitet. [24] Hearnshaw SA i saradnici su analizirali 6750 bolesnika primljenih zbog akutnog krvarenja iz gornjeg GIT-a. Kod 74% je urađena endoskopija, pri čemu je 50% endoskopisano 24 h od prijema što je daleko ispod broja naših bolesnika sa akutnim GIT krvarenjem. Od ukupnog broja visoko rizičnih (Rockall skor  $\geq$  5) svega 55% je endoskopisano unutar 24 h, a 14% nakon 72 h. Od 74% endoskopisanih bolesnika, visoko rizične lezije su evidentirane kod 28% bolesnika. Reku-

rentno krvarenje se dogodilo kod 13%, a mortalitet 7,4%. Zaključak ove studije je da odložena gastroskopija nakon 24 h ima loš prognostički ishod. [25] U našem istraživanju krvareći duodenalni ulkus je u najvećem broju slučajeva 124 (86,12%) bio lokalizovan na bulbosu duodenuma u odnosu na sve ostale lokalizacije 20 (13,88%), uz visoko značajnu statističku razliku ( $p < 0,001$ ).

Najveći broj bolesnika imao je krvareću ulkusnu leziju na zadnjem zidu bulbosa duodenuma 78 (62,9%), dok je 46 (37,1%) bolesnika imalo lokalizaciju krvarećeg ulkusa na prednjem zidu uz postojanje visoko značajne statističke razlike ( $p < 0,001$ ).

Lokalizacija duodenalnog ulkusa i povezanost sa kliničkom prezentacijom istraživana je od strane mnogih autora. U studiji Waquar Uddin Ahmed i saradnika analizirano je 245 bolesnika sa krvarećim duodenalnim ulkusom, pri čemu je 75% bilo lokalizovano na prednjem i zadnjem zidu u odnosu na ostale lokalizacije duodenuma što je podudarno sa našim rezultatom. Prednja lokalizacija ulkusa je bila zastupljena u 42% slučajeva, a zadnja u 33% slučajeva što nije podudarno sa našim rezultatom. Stopa inicijalnog krvarenja je kod obe lokalizacije duodenalnog ulkusa u ovoj studiji bila bez statistički značajne razlike, dok je ponovljeno krvarenje unutar 4-6 nedelja prezentovano kod većeg broja bolesnika sa zadnjom duodenalnom lokalizacijom. Ovaj rezultat potencira rizični potencijal zadnje lokalizacije duodenalnog ulkusa. [26] U našem istraživanju najveći broj bolesnika sa krvarećim duodenalnim ulkusom 48/138 (35,1%) bio je u Forrest klasi Ib. Zatim po učestalosti sledi Forrest klasa IIb, 24/138 (17,5%). Ustanovljena je značajna statistička razlika između broja bolesnika u Ib i IIb Forrest stadijumu u odnosu na druge stadijume pojedinačno ( $p < 0,05$ ). Dominacija broja bolesnika u stadijumu Ib se može objasniti najčešćom prezentacijom ulkusa na bulbosu duodenuma, posebno na zadnjem zidu, kao i starijom životnom dobi.

U studiji Barkun A 11-16% bolesnika sa ulkusnim lezijama u stadijumu Forrest Ia do IIb ponovo prokrvare nakon inicijalne endoskopske hemostaze. [27] U našem istraživanju najveći broj bolesnika sa krvarećim duodenalnim ulkusom 68/144 (47,2%) imao je ulkusnu leziju veličine 1,1 - 2,0 cm. Zatim po učestalosti sledi 51/144 (35,4%) bolesnika sa ulkusnom lezijom veličine 0,6 - 1,0 cm. Najmanji broj bolesnika 5/144 (3,5%) je imao "gigantski" ulkus veličine iznad 3,1 cm. Utvrđena je visoko značajna statistička razlika između broja bolesnika sa ulkusnom lezijom dijametra 1,1 - 2,0 cm i svih ostalih veličina pojedinačno ( $p < 0,0001$ ).

Udeo krvarećih „gigantskih“ duodenalnih ulkusa u našoj studiji (3,5%) prevazilazi njihovo učešće koje se literaturno saopštava što bi se možda promenilo da je studiran veći broj bolesnika. Inicijalno su gigantski ulkusi bili dijagnostički problem primenom barijumske rendgenografije. [28] Danas je endoskopija esencijalna metoda u vizualizaciji ovog entiteta i definiše ovakve ulkusne lezije kao ulkuse najmanjeg dijametra 2 cm koji su najčešće pozicionirani na bulbosu duodenuma. Rath P navodi da ovaj entitet krvarećih duodenalnih ulkusa čini 1-2% svih krvarećih duodenalnih ulkusa. [29] Gigantski duodenalni ulkusi su deo duodenalnih ulkusa koji istorijski rezultiraju većim morbiditetom nego duodenalni ulkusi manjih dimenzija. Prvi opis gigantskog duodenalnog ulkusa datira iz 1931 godine od strane Brdiczka JG. [30] U našem radu je dokazana pozitivna linearna korelacija između veličine ulkusne lezije duodenuma i

težine krvarenja determinisane Forrest-ovom klasifikacijom ( $p < 0,05$ ).

U studiji Dimple Patel i saradnika publikovane 2015. godine analizirani su preoperativni faktori sa predikcijom morbiditeta i mortaliteta kod 35 bolesnika hospitalizovanih zbog akutnog krvarenja iz gornjeg GIT-a. 10 (28,57%) imalo je duodenalnu lokalizaciju, a 25 (71,42%) gastričnu što nije podudarno sa našim rezultatom. Međutim, iako je gastrična ulkusna lezija bila češća mortalitet je kod duodenalne hemoragije bio veći. Kod 18 (51,42%) bolesnika veličina ulkusne lezije je bila  $< 0,5$  cm pri čemu je čak 16,66% umrlo što upravo "ne garantuje" uvek dobru prognozu kod malih ulkusnih lezija. 10 (28,57%) bolesnika imalo je ulkusnu leziju od 0,6 - 1 cm, pri čemu je mortalitet bio 30%. 7 (20%) bolesnika imalo je ulkusnu leziju  $> 1$  cm i 28,57% je umrlo. U ovoj studiji loš klinički ishod je bio u pozitivnoj korelaciji sa veličinom ulkusne lezije. [31] Sanjau Gupta i saradnici su proučavali incidencu, terapijski menadžment i komplikacije na uzorku od 162 bolesnika podvrgnutih urgentnoj laparotomiji. 25% bolesnika ove studirane grupe imalo je akutno krvarenje zbog perforacije duodenalnog ulkusa. Ovi bolesnici su svrstani u tri grupe u odnosu na veličinu ulkusne lezije: „mali“ ulkusi do 1 cm, „veliki“ ulkusi od 1-3 cm, i „gigantski“ ulkusi većeg dijametra od 3 cm. Bolesnici sa ulkusnim lezijama većim od 1 cm imali su veći morbiditet, teži stepen hemoragije i dužu hospitalizaciju. Prezentovani rezultat o linearnoj pozitivnoj korelaciji veličine ulkusne lezije i težine krvarenja u ovoj studiji je podudaran sa našim istraživanjem. [32] Rajesh V saopštava da su ulkusne lezije veće od čak 5 mm praćene težim oblicima krvarenja i asociraju sa značajnim postoperativnim mortalitetom. [33] Literaturni podaci o prediktivnom modelu veličine ulkusne lezije na težinu krvarenja i ishod su ipak neusaglašeni i verovatno su zavisi od brojnih faktora kao što su starosna dob, prethodna epizoda hemoragije iz gornjeg GIT-a, telesna težina, komorbiditeti, koagulopatije, pravovremeni dolazak lekaru, pravovremena endoskopska dijagnostika i adekvatan terapijski pristup.

Lunevicius R i saradnici su sumirali rezultate šest retrospektivnih studija i devet prospektivnih studija o hemoragiji zbog perforiranog duodenalnog ulkusa i saopštili da su neadekvatna lokalizacija ulkusa, ulkusna lezija iznad 6 mm dijametra, kao i ulkusna lezija trošnih ivica nezavisni rizični faktori lošeg ishoda i rekurentne hemoragije. [34] Ovi rezultati su u dobroj meri u skladu sa našim istraživanjem po pitanju veličine ulkusne duodenalne lezije i lokalizacije na zadnjem zidu što potencira Forrestovu klasifikaciju težine krvarenja. Prognostički skor rekurentnih krvarenja iz gornjeg dela GIT-a u studiji A Guglielmi i saradnika objedino je veličinu ulkusne lezije ( $< 1$  cm, 1-2 cm,  $> 2$  cm), lokalizaciju ulkusa (želudac, duodenum) i Forrest klasu. Lokalizacija ulkusa nije determinisala rekrvaranje, međutim duodenalni ulkusi su u 25% slučajeva ponovo prokrvarili. Takođe je

dokazano da bolesnici u stadijumu Forrest Ia i Ib imaju deset puta veći rizik da rekurentno prokrvare od onih u stadijumu Forrest III. [35] Ovaj rezultat potencira veliki rizični potencijal najvećeg broja naših bolesnika koji su bili u stadijumu Forrest Ib. Ljubičić N i saradnici su u svom istraživanju dokazali da ulkus duodenalne lokalizacije dijametra većeg od 2 cm doprinosi hemodinamskoj nestabilnosti i rekurentnom krvarenju. [36] Rezultati koji su podudarni sa našim prezentovani su u studiji Jensen D. Prateći specifičan endoskopski nalaz u ovoj studiji dokazani su loš prognostički ishod i teže forme krvarenja klasifikovane Forrestovom podelom u slučajevima duodenalnog ulkusa lokalizovanom na zadnjem zidu / ili donjem bulbosa duodenuma, u slučajevima ulkusne lezije dijametra  $>$  od 1,5 cm, kao i dubokih ulkusnih lezija ( $> 3-4$  mm). [37] U našem radu 79/54,9% krvarećih duodenalnih ulkusa lečeno je endoskopski, 30/20,8% konzervativno, dok je 35/24,8% lečeno hirurški. Kod 11 (13,9%) bolesnika hemostaza je bila neuspešna, a kod 68/86,1% uspešna, pri čemu je kod 13/19,1% bolesnika evidentiran recidiv krvarenja. Predominantno mesto recidiva krvarenja bio je zadnji zid bulbosa duodenuma, kod 11/84,6% bolesnika.

Zadnji zid bulbosa duodenuma je mesto gde su prisutni krvni sudovi dijametra koji uslovljava recidivno krvarenje, što je potvrđeno i u našem istraživanju, gde je recidivno krvarenje upravo iz ulkusa lokalizovanih u ovom segmentu. [38]

U studiji Barkun A recidiv krvarenja je bio prisutan kod 11-16% bolesnika. [27] Rezultati A Guglielmi dokazuju recidiv krvarenja duodenalnih ulkusa kod čak 25% bolesnika, što je iznad broja bolesnika sa ovom kliničkom prezentacijom u našoj studiji. [35] Dokazana visoko značajna pozitivna korelacija između veličine ulkusne lezije sa Forrest klasom u našem radu potencira lediranje dubljih i bogatih vaskularnih elemenata što dobrim delom i objašnjava recidiv krvarenja kod 19,1% naših bolesnika.

## ZAKLJUČAK

U našoj studiji bolesnika hospitalizovanih zbog akutnog krvarenja iz gornjeg GIT-a najčešći uzrok krvarenja su bili peptički ulkusi duodenalne lokalizacije. Najveću sklonost ka krvarenju imali su duodenalni ulkusi lokalizovani na bulbusu, sa predominantnom sklonošću ka krvarenju iz ulkusnih lezija zadnjeg zida bulbosa duodenuma. Utvrđena je pozitivna linearna korelacija između veličine ulkusne duodenalne lezije i težine krvarenja determinisane Forrestovom klasifikacijom. Predominantna lokalizacija recidiva krvarenja takođe je bio zadnji zid bulbosa duodenuma.

## LITERATURA

1. Van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. Clin Gastroenterol 2008; 67: 422-429.
2. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. N Engl J Med 1994; 331: 717-26.
3. Enestvedt BK, Gralnek IM, Mattek N, Lieberman DA, Eisen G. An evaluation of endoscopic indications and findings related to nonvariceal upper-GI hemorrhage in a large multicenter consortium. Gastrointest Endosc 2008; 67: 422-429.

4. Lau JY, Sung J, Hill C, Henderson C, Howden CW, Metz DC. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion* 2011; 84(2): 102-13.
5. Vreeburg EM, Snel P, de Bruijne JW, Bartelsman JF, Rauws EA, Tytgat GN. Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: incidence, diagnosis, and clinical outcome. *Am J Gastroenterol* 1997;92:236-43.)
6. Ahsberg K, Yew, Lu Y, Zheng Z, Steal von Holstein C. Hospitalization of and mortality from bleeding peptic ulcer in Sweden: a nationwide time trends analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(5): 578-84.
7. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; 2(7877): 394-7.
8. Milosavljević T, Kostić-Milosavljević M, Jovanović I, Krstić M. Complications of peptic ulcer disease. *Dig Dis* 2011; 29(5): 491-3.
9. Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med* 2008; 359(9): 928-37.
10. Levine MS. Peptic ulcers: In: Gore RM, Levine MS, eds. *Textbook of Gastrointestinal Radiology*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders 2000: 314-45.
11. Church NI, Palmer KR. Ulcers and nonvariceal bleeding. *Endoscopy* 2003; 35(1): 22-6.
12. Il-Kwun Chung, Dong Ho Lee, Hueng Up Kim, In Kyung Sung, Jin-Ho Kim, Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research, and Korean Association of Gastroenterology. Guidelines of Treatment for Bleeding Peptic Ulcer Disease. *Korean Journal Gastroenterol* 2009; 54: 298-308.
13. Andersen IB, Bonnevie, Jørgensen T, Serensen TI. Time trends for peptic ulcer disease in Denmark, 1981-1993. Analysis of hospitalization register and mortality data. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33(3): 260-6.
14. Langman MJS. Aetiology of peptic ulcer in: Murphy M, Rawlins MD, Venebles CW, eds. *Diseases of the gut and pancreas*. Oxford: Blackwell, 1987: 268-81.
15. Neven Ljubičić, Tajana Pavić, Ivan Budimir, Željko Puljiz, Alen Biščanin, Andre Bratanić, Marko Nikolić, Davor Hrabar, and Branko Troškot. North vs South differences in acute peptic ulcer hemorrhage in Croatia: hospitalization incidence trends, clinical features, and 30-day case fatality. *Croat Med J* 2014; 55(6): 647-654.
16. Rigopoulos, S. Ramboin, I. Georgescu. A critical evaluation of Surgical Treatment of Perforated Ulcer. *Current Health Sciences Journal* 2011; 37(2): 75-78.
17. Marcel JM Groenen, Ernst J Kuipers, Bettina E Hansen, and Rob J Th Ouwendijk. Incidence of duodenal ulcers and gastric ulcers in a Western population: Back to where it started. *Can J Gastroenterol* 2009; 23(9): 604-608.
18. Steffen Christensen, Anders Riis, Mette Norgaard, Henrik T Sorensen and Reimar W Thomsen. Short term mortality after perforated or bleeding peptic ulcer among elderly patients: a population based cohort study. *BMC Geriatrics* 2007; 7:8.
19. Van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA, Geraedts AA, Tijssen JG, Reitsma JB, et al: Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(7): 1494-9.
20. Segal WN, Cello JP. Hemorrhage in the upper gastrointestinal tract in the older patient. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(1): 42-6.
21. Bardhan KD, Cust G, Hincliffe RF, Williamson FM, Lyon C, Bose K. *Br J Surg* 1989; 76(3): 230-6.
22. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P. International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International Consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152(2): 101-13.
23. Spiegel BM, Vakil NB, Ofman JJ. Endoscopy for acute nonvariceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: is sooner better? A systematic review. *Arch Int Med* 2001; 161(11): 1393-404.
24. Bjorkman DJ, Zaman A, Fennerty MB, Lieberman D, Disario JA, Guest Warnick G. Urgent vs elective endoscopy for acute non varices upper GI bleeding: an effectiveness study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(1): 1-8.
25. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, Travis SP, Murphy MF, Palmer KR. Use of endoscopy for management of acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: results of a nationwide audit. *Gut* 2010; 59(8): 1022-9.
26. Waqar Uddin Ahmed, Huma Qureshi, S Ejaz Alam, Sarwar Jehan Zuberi. Site of duodenal ulcer and its influence on the mode of presentation and prognosis. *JPMA* 40: 238, 1990.
27. Barkun A, Sabbah S, Enns R, Armstrong D, Gregor J, Fedorak RN, Rahme E, Toubouti Y, Martel M, Chiba N, Fallone CA, RUGBE Investigators. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic Haemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real life setting. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(7): 1238-46.
28. Elkin WP. Diagnostic problems in cases of large or giant duodenal ulcer. *Radiology* 1941; 37: 748-750.
29. Rathi P, Parikh S, Kalro RH. Giant duodenal ulcer: a new look at a variant of a common illness. *Indian J Gastroenterol* 1996; 15(1): 33-4.
30. Brdiczka JG. Das Grosse ulcus duodeni in roentgenbild. *Fortschr Geb Rontgenstr* 1931, 44: 177-181.
31. Dimple Patel, Hardik Dodia. Pre Operative Factors Affecting Outcome in Cases of Peptic Perforation. *International Journal of Science and Research* 2015; 4(8): 181-186.
32. Sanjau Gupta, Robin Kaushik, Rajeev Sharma, and Ashok Attri. The management of large perforations of duodenal ulcers. *BMC Surg* 2005; 5:15.

33. Rajesh V, Chandra SS, Smile SR. Risk factors predicting operative mortality in perforated peptic ulcer disease. *Trop Gastroenterol* 2003; 24(3): 148-50.
34. Lunevicius R, Morkevicius M. Perforated duodenal ulcer: benefits and risk of laparoscopic repair. *Medicina (Kaunas)* 2004; 40(6): 522-37.
35. Guglielmi, A. Ruzzenente, M. Sandri, R. Kind, F. Lombardo, L. Rodella, F. Catalano, G. de Manzoni, C. Cordiano. Risk Assessment and Prediction of Rebleeding in Bleeding Gastroduodenal. *Endoscopy* 2002; 34(10): 771-779.
36. Ljubičić N, Puljiz Z, Budimir I, Biščanin A, Bratanić A, Pavić T, Nikolić M, Hrabar D, Supanc V. The influence of aethyologic factors on clinical, outcome in patients with peptic ulcer bleeding. *Dig Dis* 2012; 57(12): 3195-204.
37. Jensen D. The bleeding ulcer-stigmata, probes and antibiotics? *ASGE Postgraduate Sourse Digestive Disease Week (DDW) 1997, May 23-24.*
38. Park KGM, Steele RJC, Mollison J, et al. Prediction of reccurent bleeding after endoscopic haemostasis in nonvariceal upper gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 1994; 81: 1465-1468.

## ENGLISH

### THE DETERMINANTS OF INITIAL BLEEDING AND REBLEEDING OF DUODENAL PEPTIC ULCERS

Bratislav Lazic<sup>1</sup>, Slaviša Matejic<sup>1</sup>, Simon Nikolic<sup>2</sup>, Jasna Gačić<sup>3</sup>, Dragan Gačić<sup>3</sup>, Petar Jovanovic<sup>1</sup>, Božidar Odalovic<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup> Surgical clinic, Clinical Hospital Center Bežanijska Kosa, Belgrade

#### SUMMARY

Acute bleeding of the upper gastrointestinal tract is an urgent condition with high morbidity, and a significant mortality despite advanced diagnostics and therapy. The goal is to investigate the determinants of the severity of duodenal peptic ulcer bleeding. The research included 304 patients hospitalized for acute bleeding from the upper part of gastrointestinal tract in a five year period. They had been treated in the Clinical Hospital Center Bežanijska Kosa in Belgrade. The diagnosis was made via gastroduodenoscopy. Out of the 304 patients, 197 (65%) suffered from bleeding peptic ulcer. 144 (73,1%) patients suffered from bleeding duodenal ulcer, most frequently with bulbar localization 124/86 (12%); 78 (62,9%) with a duodenal bulb back wall lesion. 48 (35,1%) of the bleeding duodenal ulcers were in the Forrest Ib stage, in 68 (47,2%) patients the size of the ulcer lesion was between 1,1-2,0 cm. A statistically positive correlation was determined between the duodenal ulcer lesions and the intensity of the bleeding ( $p < 0,005$ ). With 68/79/86,1% patients treated endoscopically, haemostasis was successful, whereas in 13/19,1%, rebleeding was localized in 11/84,6% in the duodenum bulb bask wall.

Key words: duodenum, ulcer, hemorrhage



# PROMENE NA PULPI I DENTINU NAKON INDIREKTOG I DIREKTOG PREKRIVANJA MATERIJALOM NA BAZI KALCIJUM HIDROKSIDA

## AUTORI

Radovan Jovanović<sup>1</sup>, Ljiljana Šubarić<sup>1</sup>, Milan Živković<sup>1</sup>, Dejan Perić<sup>1</sup>, Aleksandar Mitić<sup>2</sup>

Univerzitet u Prištini, sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici <sup>1</sup>Medicinski fakultet, Klinika za stomatologiju, Srbija  
Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Odsek za stomatologiju, Klinika za bolesti zuba i endodonciju, Srbija<sup>2</sup>

## KORESPONDENT

RADOVAN JOVANOVIĆ  
Medicinski fakultet Univerziteta u  
Prištini, Kosovska Mitrovica  
✉ radovan\_jovanovic@hotmail.com

## SAŽETAK

Cilj terapijskih procedura nakon ekspaniranja tkiva pulpe je da promoviše zarastanje tkiva i olakša formiranje reparaturnog dentina u cilju očuvanja vitaliteta i zdravlja pulpe. Procedura terapije vitalne pulpe (TVP) uključuje uklanjanje lokalnih iritansa i aplikaciju protektivnih materijala direktno ili indirektno na pulpu zuba. Terapija vitalne pulpe se može koristiti i za lečenje reverzibilnih oboljenja pulpe u cilju promovisanja razvoja korena i formiranja apikalne regije čime se kasnije dozvoljava korektan endodontski tretman zuba. Postoje brojne kontradikcije u vezi terapije vitalne pulpe koje se pre svega odnose na izbor materijala, pravilne tehnike i procene krajnjeg ishoda terapije. U eksperimentalnom istraživanju je postavljen cilj da se skening elektronskom i polarizacionom mikroskopijom: Analiziraju promene na celularnim i ekstracelularnim komponentama zubne pulpe nakon direktnog i indirektnog prekrivanja materijalom na bazi kalcijum hidroksida (Calcimol VOCO USA). Utvrdi izgled dentinske površine nakon direktnog i indirektnog prekrivanja i formira predlog za kliničku primenu preparata Calcimol ukoliko obezbeđuje dobru i efikasnu dentinogenezu. Ispitivanje je izvedeno na eksperimentalnim životinjama (domaća svinja). Za ovo ispitivanje je korišćen materijal na bazi kalcijum hidroksida Calcimol. Na zubima eksperimentalne grupe su uradjene preparacije V klase. Na jedanaest zuba je uradjeno direktno a na jedanaest indirektno prekrivanje pulpe. Nakon završene preparacije aplikovan je materijal na bazu kalcijum hidroksida a kavitet potom zatvaran materijalom iz grupe glas jonomer cementa (FUJI IX GC Japan). Na zubima gde je urađena perforacija pulpe, materijal na bazi kalcijum hidroksida je ubacivan direktno u komoru pulpe a kavitet je potom zatvaran glas jonomer cementom (FUJI IX GC Japan). Adekvatno pripremljeni zubi su posmatrani SEM i polarizacionom mikroskopijom. Posmatranjem i analizom dobijenih rezultata, na polarizacionom i skening elektronskom mikroskopu u poređenju sa kontrolnom grupom, dobijeni su rezultati koji mogu imati značajnu kliničku implikaciju u biološkom lečenju pulpe. Direktna aplikacija Calcimola na polarizacionom mikroskopu ukazuje na jače promene u krvnim sudovima sa početnim raspadanjem eritrocita, izraženom ekstravazacijom i pojavu malih fokusa nekrotičnog tipa. SEM analiza pokazuje dodir amalgama - Calcimol bez novih dentinskih struktura amornog tipa. Indirektna aplikacija Calcimola na polarizacionom mikroskopu ukazuje na pojavu novoformirane dentinske strukture, jezgra kalcifikacije i oko njih ogromne ćelije, prisustvo krvnih sudova. SEM analizom uočava se jasna granica između novoformiranog atubulusnog dentina i normalne dentinske strukture. Dobijeni rezultati sugerišu primenu Calcimola kao materijala za indirektno prekrivanje pulpe dok njegova primena u proceduri indirektnog prekrivanja nije indikovana.

ključne reči: Pulpa, prekrivanje, calcimol.

## UVOD

Zubna pulpa je vezivno tkivo koje sa dentinom, koji je okružuje čini jedinstvenu embriološku i anatomsko-fiziološku celinu koja se uobičajno naziva pulpodentinski kompleks. Reakcije pulpe, uključujući i reparatorene procese, razlikuju se u osnovi od reakcije drugih vezivnih tkiva zbog njene specifične lokalizacije unutar čvrstih dentinskih zidova, kao i jedinstvenog vaskularnog sistema. Početak, vrsta i intenzitet reparaturnog odgovora pulpe zavisi od niza ćelijskih procesa kao što su stimu-

lacija sekrecije odontoblasta, specifična citodiferencijacija (odontoblasti, endotelijalne ćelije), kao i neovaskularizacija na mestu povrede. Interakcije tkivnih signalnih procesa izazvanih povredom, odbrambenim i reparaturnim reakcijama mogu biti raznovrsne pa definitivni odbrambeni odgovor može imati različite modalitete. Povoljni odgovor pulpo-dentinskog kompleksa na povredu i oštećenje zubnog tkiva je deponovanje dentina sa ciljem da se spreči duže dejstvo štetnih stimulusa i nastanak ireverzibilnih oštećenja pulpe. Ovo se postiže fokalnom apozicijom tercijernog dentina neposredno u predeo

delovanja štetnog uticaja (npr. karijesa, povrede, hemijskog ili fizičkog nadražaja). Ova vrsta dentina, nastala u patološkim uslovima, razlikuje se od primarnog (razvojnog) i sekundarnog (fiziološkog) dentina. Primarni i sekundarni dentin su morfološki skoro identični i pokazuju pravilnu tubularnu strukturu, iako ima mišljenja da je broj tubula kod sekundarnog dentina redukovan. U tercijarnoj dentinogenezi, kao i u primarnoj i sekundarnoj, apozicija dentina podrazumeva kako frontalnu tako i peritubularnu sekreciju. Česte su i intertubularne kalcifikacije koje treba razlikovati od dentinogenetskih događaja jer nisu biološki, već fizičko-hemijski fenomen precipitacije hidroksiapatita. Oni mogu dodatno da doprinesu zaštiti pulpe od delovanja noksi. Sekrecija tercijarnog dentina je posledica kako delovanja blagih nadražaja, kao što su abrazija, atricija, hronični karijes, tako i intenzivnih, npr. akutni karijes ili ekstenzivne preparacije. Blagi stimuli dovode do dodatne aktivacije postojećih odontoblasta u blizini dejstva nokse koji pojačavaju svoju sekretornu aktivnost povećavajući debljinu dentinskog sloja. Intenzivne nokse, međutim, uglavnom dovode do smrti odontoblasta koji se nalaze na pravcu njihovog dejstva. Ukoliko su uslovi u pulpo-dentinskom kompleksu povoljni, od stem/progenitorske ćelijske populacije diferenciraće se nova generacija odontoblastima sličnih ćelija koja preuzima ulogu sekrecije dentina od izgubljenih primarnih odontoblasta. Zbog suštinskih razlika u mehanizmima koji su osnova ova dva načina sekrecije tercijarnog dentina uvedena je njegova podela na reaktivni, nastao sekrecijom primarnih odontoblasta, i reparativni koga stvaraju odontoblastima slične ćelije nakon smrti originalnih odontoblasta. Iako se prisustvo tercijarnog dentina, nastalog kao reakcija na razne vrste i intenzitete nadražaja često može zapaziti u npr. radiološkim ili histološkim analizama zuba, vrlo je teško oceniti da li se radi o reaktivnom ili reparativnom dentinu. Imajući u vidu da se oni morfološki ne razlikuju, u nedostatku anamnestičkih podataka o posmatranom zubu, može se samo konstatovati prisustvo tercijarnog dentina nepoznatog porekla. Štaviše, zbog mogućeg delovanja raznih noksi, ili različitih intenziteta jedne, nastalo tkivo može biti kombinacija reaktivnog i reparativnog dentina.

Reaktivna dentinogeneza nastaje kao rezultat interakcije postojećih odontoblasta i odgovarajućih molekularnih stimulusa koji dovode do podizanja nivoa njihove sekretorne aktivnosti. Odontoblasti pokazuju ekspresiju i sintezu brojnih faktora rasta u embrionalnom razvoju i tokom svog životnog ciklusa od kojih poseban značaj imaju pripadnici familije faktora rasta transformacije  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ : TGF- $\beta$ ), koja osim više izoformi TGF- $\beta$  obuhvata i koštane morfogenetske proteine (BMP). Iako ima najviše podataka o prisustvu pripadnika TGF- $\beta$  familije, dentinski matriks sadrži i druge faktore rasta među kojima se po značaju izdvajaju angiogeni, odgovorni za vaskularne reakcije tkiva koje su neophodne u procesima reaktivne dentinogeneze.

Reparativna dentinogeneza predstavlja sekreciju tubulusnog matriksa od strane polarizovanih odontoblastolikih ćelija (odontoblast-like cells) koje su se diferenciovale u odsustvu dentalnog epitela i bazalne membrane. Osnovni uslov za odvijanje reparativne dentinogeneze je postojanje progenitornih pulpnih ćelija. Nije poznato koje ćelijske linije mogu da se regrutuju za transformaciju, ali se veruje da su potencijalni kandidati Rouget-ovi periciti (perivaskularne ćelije), nediferencirane mezen-

himalne ili mezoektodermalne ćelije i fibroblasti. Molekule BMP i TGF- $\beta$  izoforme su faktori rasta za koje ima najviše eksperimentalnih dokaza da indukuju diferencijaciju odontoblastima sličnih ćelija. Pulpo-dentinski kompleks doznno zavisno reaguje na medijatore inflamacije: male doze, odnosno blaga inflamacija, deluju povoljno i pospešuju reparatorne procese, dok velike doze i jak inflamatorni odgovor dovode do tkivnog oštećenja i mogućeg odsustva reparatornog odgovora.

## CILJ RADA

U ovom eksperimentalnom istraživanju postavljen je cilj da se polarizacionom i skening elektronskom mikroskopijom:

- Analiziraju promene na celularnim i ekstracelularnim komponentama zubne pulpe posle direktnog i indirektnog prekrivanja preparatom na bazi kalcijum hidroksida (Calcimol)
- Utvrdi izgled dentinske površine posle direktnog i indirektnog prekrivanja pulpe
- Formira predlog za kliničku primenu preparata ukoliko obezbeđuje dobru i efikasnu dentinogenezu.

## MATERIJAL I METODE

Ispitivanje mogućnosti i stimulacije zubne pulpe sem kliničkih podataka, primenom različitih zaštitnih podloga nije bilo moguće obaviti na ljudima. Zato je ovo istraživanje izvršeno na eksperimentalnim životinjama (domaća svinja). Ovaj postupak je odobren od strane etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini odlukom br. 05-83. Ovu vrstu životinje izabrali smo iz sledećih razloga: anatomske sličnosti mekih i čvrstih tkiva usne duplje sa odgovarajućim tkivima čoveka, pogodna dimenzija zuba, odgovarajući odnos zuba u okluziji i artikulaciji, adekvatna veličina usne duplje, što je važan preduslov za rad u ustima, životinja ne zahteva posebne uslove smeštaja.

Neposredno pre obavljanja eksperimenta životinje su podvrgnute veterinarskom pregledu. Za premedikaciju korišćen je Neurotranq (Alfasan-Holland), u dozi 0,1 ml/kg TT, intramuskularno. Nakon petnaest minuta životinje su uvedene u intravensku anesteziju, a kao anestetik je korišćen Ketamine 10% (Kepro Holland), 1 ml/10 kg TT intravenski. Eksperimentalnu grupu čine zubi u gornjoj vilici sa desne strane i u donjoj vilici sa leve strane to je grupa koja kod jedne životinje (svinje) broji 22 zuba. Kontrolnu grupu zuba čine intaktni zubi u gornjoj vilici sa leve strane i u donjoj vilici sa desne strane to je grupa koja kod jedne životinje (svinje) broji 22 zuba.

Za ovo istraživanje korišćen je materijal na bazi kalcijum hidroksida koji se upotrebljava u svakodnevnom radu kao sredstvo za zaštitu pulpe Calcimol.

Nakon uvodjenja u anesteziju aseptični uslovi rad obezbeđeni su primenom sistema koferdama (Opra Dam Ivoclar Vivadent Lihenštajn)

Na zubima eksperimentalne grupe uradjene su preparacije V klase sa vestibularne strane. Sve preparacije radene su turbinom, okruglim graduisanim dijamantskim svrdlom, istim brojem obrtaja uz adekvatno hlađenje. Dubine kaviteta su bile različite jer je na

jedanaest zuba uradjeno indirektno ,a na jedanaest zuba direktno prekrivanje pulpe tj. direktno je ubacivan materijal u komoru pulpe. Nakon završene preparacije kaviteta na zubima gde je indirektno prekrivana pulpa uradjena je toaleta kaviteta fiziološkim rastvorom, kavitet je posušen i aplikovan je Calcimol. Preko ispitivanog materijala kavitet je definitivno zatvaran Glas jonomer cementom (FUJI IX GC Japan).

Na zubima gde je uradjena perforacija komore pulpe, hemoragija je kontrolisana sterilnim tamponima vate, nakon čega je ispitivani materijal ubacivan direktno u komoru pulpe. Kavitet je definitivno zatvaran Glas jonomer cementom (FUJI IX GC Japan).

Životinje su nakon ovog dela eksperimenta čuvane šest meseci, koliko predstavlja optimalan vremenski period za postizanje reparatorne dentinogeneze. Posle toga životinje su žrtvovane po industrijskom protokolu DOO ŠKURT.

Kosti vilice su dezartikulisane, a svaki zub posebno ekstrahiran. Ekstrahirani zubi stavljeni su u unapred pripremljene i obeležene bočice sa fiziološkim rastvorom.

#### Priprema uzoraka za SEM

Posle uklanjanja tkiva pulpe iz koronarnog dela, deo krunice zuba oko mesta preparacije je obradivan kako bi bio pogodan za posmatranje. Svi uzorci eksperimentalne grupe zuba kao i uzorci kontrolne grupe su neparivani zlatom u vakum evaporatoru i posmatrani su SEM (Jeol JSM 5300.)

#### Priprema uzoraka za polarizacionu mikroskopiju

Odmah, nakon ekstrakcije, zubi su separir šajbnom zaseceni u meziodistalnom smeru sve do komore pulpe i prepolovljeni. Tkivo pulpe je fiksirano 24 časa u zamboniju i obeleženim bočicama. Nakon toga tkivo pulpe je ispirano u Millonig puferu, a onda prefiksirano u 2% osmijum tetraoksidu i ponovo ispirano u puferu Millonig.

Zatim je izvršena dehidracija alkoholom i to:

- 30% 2x15min.,
- 50% 2x15min. ,
- 70% 3x15 min.,
- 95% 4x15 min.,
- 100% 4x15 min. i
- 2x15 min. propilen oksid.

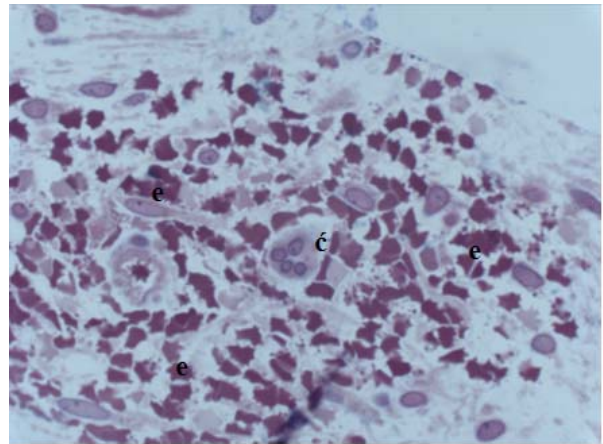
Ovako pripremljeni uzorci odstajali su preko noći u smeši epona. Sastav epona: Epon 820, DDSA, MNA, kao accelerator DMP 30.

Bojenje polutankih preparata rađeno je bazičnim fuksinom rastvorenim u etanolu i metilen bloom rastvorenim u natrijum boraksu. Nakon toga preparati su posmatrani na polarizacionom mikroskopu.

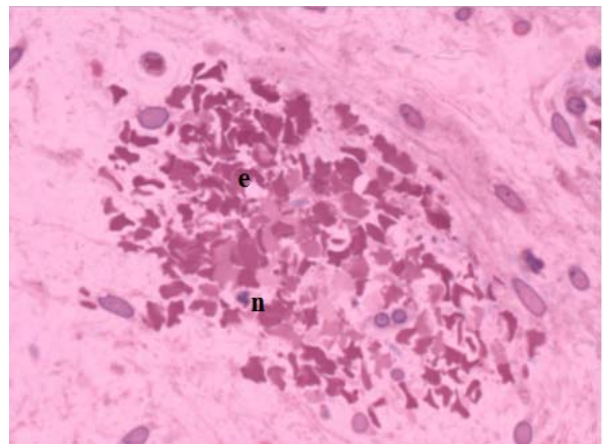
## REZULTATI

Kao osnovni parametri procene rezultata istraživanja uzeti su u obzir prisustvo kalcifikata, brojnost ćelija, očuvanje krvnih sudova, odsustvo proinflammatoryh i nekrotičnih promena u pulpi nakon aplikacije ispitivanog materijala. Posmatranjem i analizom dobijenih rezultata, ispitivanog materijala na polarizacionom i skening elektronskom mikroskopu u poređenju sa kontrolnom grupom, dobijeni su rezultati koji mogu imati značajnu kliničku implikaciju u biološkom lečenju pulpe.

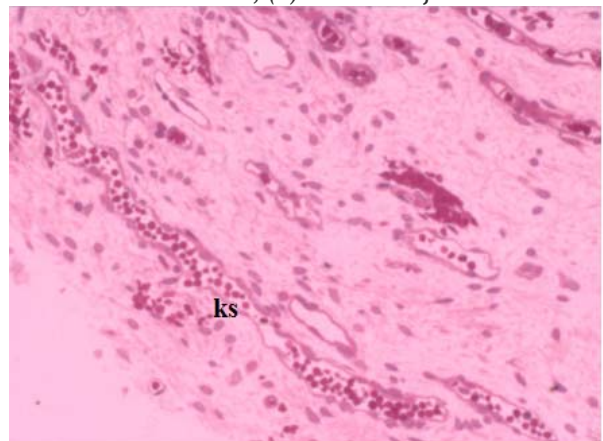
Apozicija tercijarnog dentina amorfne strukture , posebno nakon indirektno aplikacije Calcimola, govori o početnom stvaranju barijere od čvrstog tkiva što je i bio cilj ovog eksperimenta.



Sl.1 Calcimol aplikovan direktno u komoru pulpe :(e) eritrociti, (ć) gigantske ćelije



Sl. 2 Calcimol aplikovan direktno u komoru pulpe : (e) eritrociti, (n) nektotični fokusi

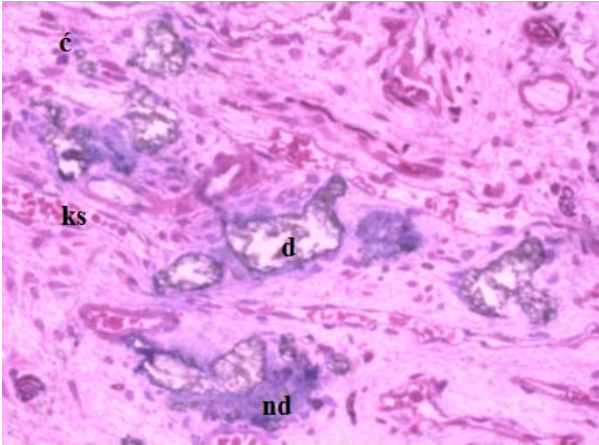


Sl.3 Calcimol aplikovan direktno u komoru pulpe : (ks) prepunjeni krvni sudovi sa blagom ekstravazacijom

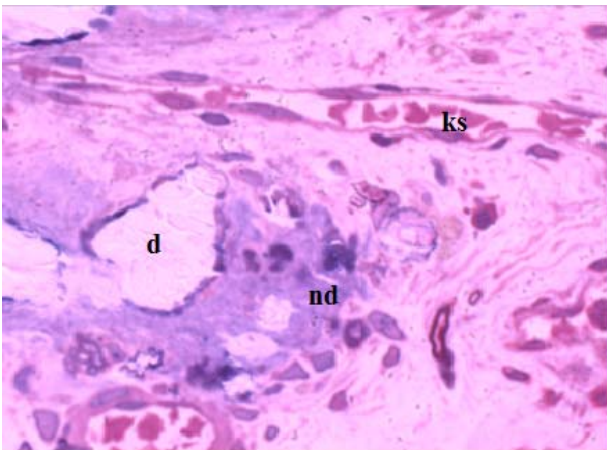
Rezultati dobijeni nakon aplikacije kalcijum hidroksid preparata Calcimol posmatrani polarizacionim mikroskopom.

Calcimol direktno apliciran u komoru pulpe

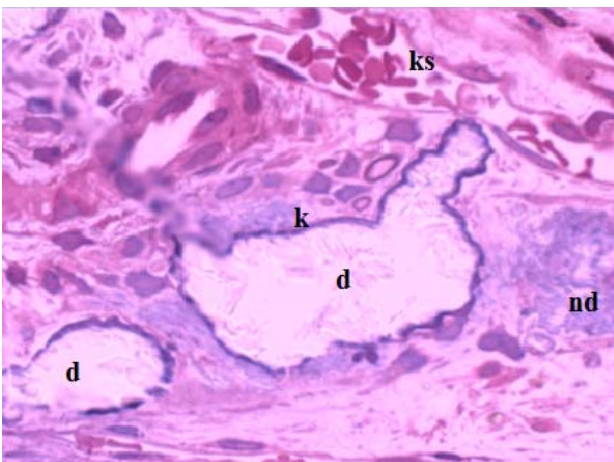
Direktnom aplikacijom Calcimola u komoru pulpe posle šest meseci uočavaju se jake promene na krvnim sudovima sa početnim raspadanjem eritrocita. Izražena je ekstravazacija i pojava malih fokusa nekrotičnog tipa. (Sl.1;Sl.2;Sl.3.)



Sl.4 Calcimol aplikovan indirektno: (ks) krvni sudovi, (nd) novostvoreni dentin, (d) zreo dentin, (ć) ćelije



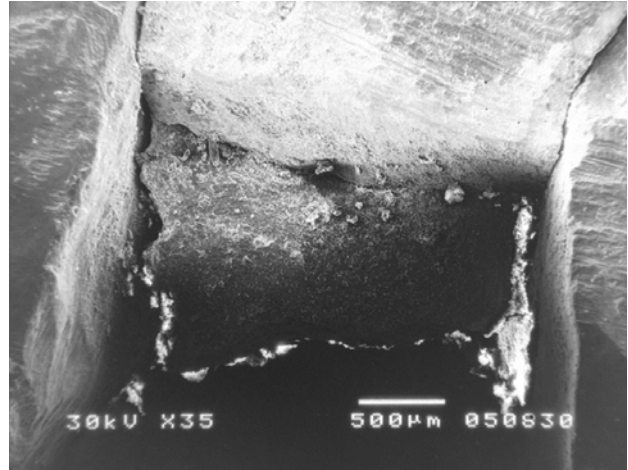
Sl.5 Calcimol aplikovan indirektno: (ks) krvni sudovi, (nd) novostvoreni dentin, (d) zreo dentin



Sl.6 Calcimol aplikovan indirektno: (ks) krvni sudovi, (nd) novostvoreni dentin, (d) zreo dentin, (k) kalcifikati

Calcimol aplikovan indirektno

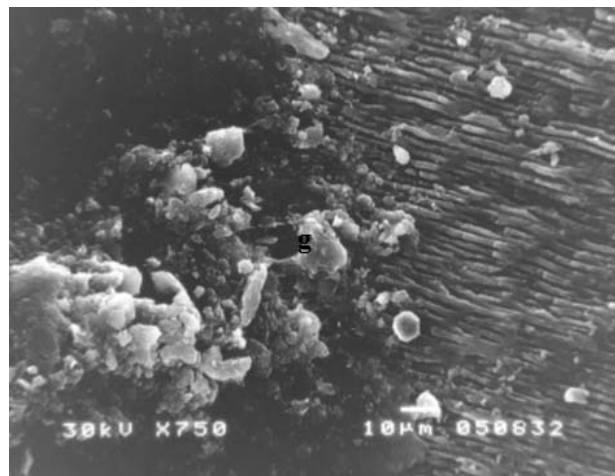
Indirektna aplikacija Calcimola u komoru pulpe posle šest meseci dala je bolje rezultate, krvni sudovi su bez proinflammatory promena, uočavaju se kalcifikati oko njih brojne ćelije, zreo i nezreo amorfnu dentin. (Sl.4;Sl.5;Sl.6.)



Sl.7 Calcimol aplikovan direktno u komoru pulpe



Sl.8 Calcimol aplikovan direktno u komoru pulpe



Sl.9 Calcimol aplikovan indirektno

Rezultati dobijeni nakon aplikacije kalcijum hidroksid preparata Calcimol posmatrani skening elektronskim mikroskopom

Calcimol direktno apliciran u komoru pulpe

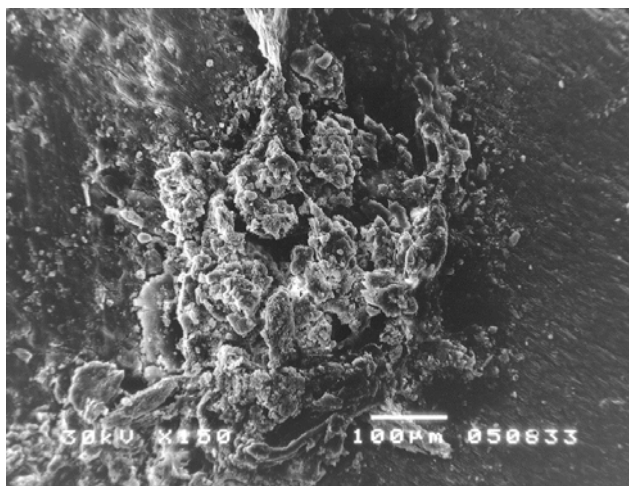
Direktno aplikovan Calcimol u komoru pulpe posle šest meseci ne dovodi do stvaranja nove dentinske strukture već se vidi samo materijal i perforacija komore pulpe. (Sl.7;Sl.8)

Calcimol aplikovan indirektno

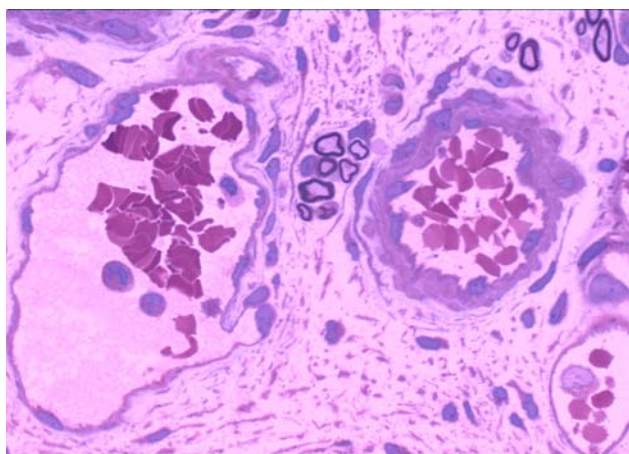
Kod indirektno aplikovanog Calcimola nakon šest meseci, posmatranjem na skening elektronskom mikroskopu uočava se stvaranje nove strukture dentina atubulusne građe tipa osteodentina i fibrodentina. (Sl.9;Sl.10.)

Kontrolna grupa posmatrana polarizacionim mikroskopom

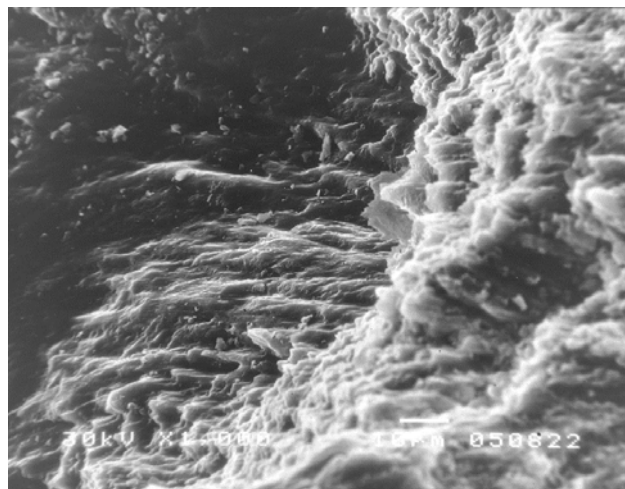
Uočava se normalna struktura pulpe jasno se vide krvni sudovi koje prate nervna vlakna, kao i brojne ćelije (histiociti, fibrociti i fibroblasti). (Sl.11)



Sl.10 Calcimol aplikovan indirektno: (g) granica između novoformiranog tkiva i normalne dentinske strukture



Sl.11 Kontrolna grupa posmatrana polarizacionim mikroskopom



Sl.12 Kontrolna grupa posmatrana SEM

Kontrolna grupa zuba posmatrana skening elektronskim mikroskopom

Uočava se pravilna dentinska struktura sa pravilnim rasporedom dentinskih kanalića. (Sl.12)

## DISKUSIJA

Kalcijum hidroksid je visoko alkalna (pH=11), bela, kristalna, slabo rastvorljiva bazna so koja se u vodenom rastvoru disocira na jone kalcijuma i hidroksilne jone. Prednosti kalcijum hidroksida su njegovo jako izraženo antibakterijsko svojstvo i sposobnost da indukuje formiranje reparativnog mosta nakon aplikacije na povredjeno tkivo pulpe. Međutim kao materijal za direktno i indirektno prekrivanje kalcijum hidroksid pokazuje i neke nedostatke. Kao bitan nedostatak kalcijum hidroksida navodi se nesposobnost da uništi *Enterococcus faecalis* u dentinu. Takođe postoje studije koje pokazuju da dentinski most indukovani aplikovanjem kalcijum hidroksida na površinu pulpe može sadržati niz strukturalnih nepravilnosti i poroznih delova koji značajno remete njegov terapijski efekat.

Materijal koji je korišćen u eksperimentu (Calcimol), upotrebljava se u svakodnevnoj stomatološkoj praksi. Za izbor mesta aplikacije preparata poslužili su podaci drugih autora koji su se bavili sličnim problemom Yamamamur (1985), Fitzgerald(1990), Tziafas(1990). Direktna aplikacija alkalnog cementa Dycala-a, koji pripada srodnoj grupi materijala, u središte pulpne komore zuba svinje na polarizacionom mikroskopu pokazala je stvaranje jezgra kalcifikacije, mlade krvne sudove (kapilarnog tipa) i celularnu infiltraciju (fibrociti, fibroblasti i histiociti). SEM analiza dentinske strukture pokazuje stvaranje kalcifikovanih jezgara, atubulusnog dentina, fibrodentina i osteodentina na mestu dodira sa Dycalom. Iako se prisustvo tercijarnog dentina, nastalog kao reakcija na razne vrste i intenzitete nadražaja često može zapaziti u npr. radiološkim ili histološkim analizama zuba, vrlo je teško oceniti da li se radi o reaktivnom ili reparativnom dentinu. Imajući u vidu da se oni morfološki ne razlikuju, u nedostatku anamnestičkih podataka o posmatranom zubu, može se samo konstatovati prisustvo tercijarnog dentina nepoznatog

porekla. Štaviše, zbog mogućeg delovanja raznih noksi, ili različitih intenziteta jedne, nastalo tkivo može biti kombinacija reaktivnog i reparativnog dentina.

Iako su reakcije pulpo-dentinskog kompleksa na nokse odavno opisane, ćelijski i molekularni mehanizmi njihove regulacije još uvek nisu potpuno objašnjeni. Signalni molekuli uključeni u transdukcione mehanizme ovih procesa su tkivni faktori rasta. Ovi molekuli pokazuju snažnu bioaktivnost u malim koncentracijama, često na nivou pikograma. Preciznu regulaciju ćelijskih aktivnosti u tkivima signalni molekuli ostvaruju aktivacijom specifičnih receptora na ćelijama u kojima se i stvaraju (autokrino dejstvo), ili aktivacijom receptora na susednim ćelijama (parakrino dejstvo). Receptori za faktore rasta pripadaju receptorima koji su odgovorni za ekspresiju specifičnih gena za sintezu proteina koji učestvuju u modulaciji ćelijske reakcije.

Eksperimentalna aplikacija bioaktivnih molekula na intrapulparna mesta daje manje oštećenje tkiva na mestu aplikacije, što može obezbediti povoljniji pristup proučavanju specifičnih interakcija koje kontrolišu citodiferencijaciju neodontoblasta. Ovo je u saglasnosti sa histološkim nalazima dobijenim posle direktnog prekrivanja pulpe sa kalcijum hidroksidom koji pokazuju da se u zubnoj pulpi pacova već u prva 24 h ispod sloja nekroze pojavljuje zona reaktivnog zapaljenja sa karakterističnim povećanjem endotelnih ćelija i fibroblasta.

## ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih rezultata u standardizovanim uslovima eksperimenta i provere efekta preparata za stimulaciju dentinogeneze, na proliferativnu aktivnost ćelija pulpe u eksperimentalnim uslovima, na zubima svinje u opservacionom periodu od šest meseci može se zaključiti sledeće:

- Direktna aplikacija Calcimola na polarizacionom mikroskopu ukazuje na jače promene u krvnim sudovima sa početnim raspadanjem, eritrocita, izraženom ekstravazacijom i pojavu malih fokusa nekrotičnog tipa. SEM analiza pokazuje dodir Glas jonomer cement - Calcimol bez novih dentinskih struktura amorfnog tipa.

- Indirektna aplikacija Calcimola na polarizacionom mikroskopu ukazuje na pojavu novoformirane dentinske strukture, jezgra kalcifikacije i oko njih ogromne ćelije, prisustvo krvnih sudova. SEM analizom uočava se jasna granica između novoformiranog atubusnog dentina i normalne dentinske strukture.

- Na osnovu dobijenih rezultata istraživanja preparat Calcimol se ne može preporučiti za direktno prekrivanje pulpe.

- Dobijeni rezultati eksperimentalnim istraživanjem sugerišu Calcimol kao dobar preparat za indirektno prekrivanje pulpe.

- Rezultati dobijeni polarizacionim mikroskopom su kompatibilni sa rezultatima skening elektronske mikroskopije.

- Pravi izbor materijala za direktno i indirektno prekrivanje pulpe, kao i tehnika rada su osnovni faktori koji determinišu uspeh ove terapijske procedure.

## LITERATURA

1. Vital pulp therapy in vital permanent teeth with cariously exposed pulp: a systematic review. Aguilar P, Linsuwanont PJ Endod. 2011 May; 37(5):581-7.
2. Hargreaves KM, Cohen S, Berman LH. 10th ed. St. Louis: Mosby Year Book; 2011. Cohen's Pathways of the Pulp.
3. Ward J. Vital pulp therapy in cariously exposed permanent teeth and its limitations. Aust Endod J. 2002 Apr; 28(1):29-37.
4. Bergenholtz G, Spångberg L, Controversies in endodontics, Crit Rev Oral Biol Med. 2004 Jan 1; 15(2):99-114.
5. Smith A. Pulpal Responses to Caries and Dental Repair. Caries Research 2002;36:223-232.
6. Mjor I. Dentin and Pulp. U: Reaction Patterns in Human Teeth. Florida: CRC Press; 1983. str. 63-156.
7. Smith A, Cassidy N, Perry H, Begue-Kirn C, Ruch J, Lesot H. Reactionary dentinogenesis. International Journal of Developmental Biology 1995;39:273-280.
8. Lesot H, Begue-Kirn C, Kubler MD, Meyer JM, Smith AJ, Cassidy N, et al. Experimental induction of odontoblast differentiation and stimulation during reparative processes. Cells and Materials 1993;3:201-217.
9. Smith A, Cassidy N, Perry H, Begue-Kirn C, Ruch J, Lesot H. Reactionary dentinogenesis. International Journal of Developmental Biology 1995;39:273-280.
10. Smith A, Lesot H. Induction and regulation of crown dentinogenesis-embryonic events as a template for dental tissue repair. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine 2001;12:425-437.
11. Roberts-Clark DJ, Smith AJ. Angiogenic growth factors in human dentine matrix. Archives of Oral Biology 2000;45:1013-1016.
12. Harichane Y, Hirata A, Dimitrova-Nakov S, Granja I, Goldberg A, Kellermann O, et al. Pulpal Progenitors and Dentin Repair. Advances in Dental Research 2011;23:307-312.
13. Nakashima M, Nagasawa H, Yamada Y, Reddi AH. Regulatory Role of Transforming Growth Factor- $\beta$ , Bone Morphogenetic Protein-2, and Protein-4 on Gene Expression of Extracellular Matrix Proteins and Differentiation of Dental Pulp Cells Developmental Biology 1994;162:18-28.

14. Cooper PR, Takahashi Y, Graham LW, Simon S, Imazato S, Smith AJ. Inflammation-regeneration interplay in the dentine-pulp complex. *Journal of Dentistry* 2010;38:687-697.
15. Sirén EK, Haapasalo MP, Waltimo TM, Ørstavik D. In vitro antibacterial effect of calcium hydroxide combined with chlorhexidine or iodine potassium iodide on *Enterococcus faecalis*. *Eur J Oral Sci.*2004;112:326-31.
16. Eskandarizadeh A, Parirokh M, Eslami B, Asgary S, Eghbal MJ. A Comparative Study between Mineral Trioxide Aggregate and Calcium Hydroxide as Pulp Capping Agents in Dog's Teeth. *Dent Res J (Isfahan)*2006;2:1-9.
17. Šubarić Lj.Mitić A. Matvijenko V.Živković M.Živković D. Jovanović R.Perić D.Mitić A. Veselinović J. Promene na pulpi i dentinu nakon direktnog i indirektnog prekrivanja alkalnim cementom. *Praxis medica* 2013; 42:23-30
18. Smith A, Murray P, Lumley P. Preserving vital pulp in operative dentistry: I. A biological approach. *Dental Update* 2002;29:64-69.
19. Dammaschke T, Stratmann U, Fischer RJ, Sagheri D, Schafer E. Proliferation of rat molar pulp cells after direct pulp capping with dentine adhesive and calcium hydroxide. *Clinical Oral Investigations* 2011;15:577-587.

## ENGLISH

## PULP AND DENTIN MODIFICATIONS THAT OCCUR AFTER DIRECT AND INDIRECT OVERLAY WITH MATERIALS ON THE CALCIUM HYDROXIDE-BASE

Radovan Jovanović<sup>1</sup>, Ljiljana Šubarić<sup>1</sup>, Milan Živković<sup>1</sup>, Dejan Perić<sup>1</sup>, Aleksandar Mitić<sup>2</sup>Faculty of medicine Pristina<sup>1</sup>Faculty of medicine Nis<sup>2</sup>

## SUMMARY

When pulp tissue gets exposed, therapy procedures are supposed to promote healing and to ease forming of reparative dentin in order to preserve vitality and health of the pulp. Vital pulp therapy (VPT) procedure includes removal of the local irritants as well as application of protective materials directly or indirectly on tooth pulp. Vital pulp therapy may be used for the treatment of the reversible pulp diseases in order to promote root development and to form apical region which will ensure correct endodontic tooth treatment in later stages. There are numerous controversies concerning vital pulp therapy but mostly related to the choice of the materials, correct technique and evaluation of the final therapy results. The goal of the experimental research is to use scanning electron and polarized microscopy to analyze modifications on cellular and extracellular components of the tooth pulp after direct and indirect overlaying with materials on the calcium hydroxide basis (Calcimol VOCO USA). We will also determine the appearance of dental surface after direct and indirect overlaying and if Calcimol proves good and effective in dentinogenesis, we will propose it for clinical usage. Research has been conducted on experimental animals (pig). Materials used in this research were on calcium hydroxide - base, Calcimol. V class preparation has been applied on the teeth of the experimental group. Eleven teeth have been overlaid directly and the same number of teeth has been overlaid indirectly. After the preparation, materials based on calcium hydroxide have been applied and cavity has been closed with materials from the glass ionomer cement group (FUJI IX GC Japan). Teeth that were treated with pulp perforation had their chambers filled with materials on calcium hydroxide-base and their cavities were closed with glass ionomer cement (FUJI IX GC Japan). Correctly prepared teeth have been observed with SEM and polarization microscopes. Observing and analyzing of the results with polarization and scanning electron microscope in comparison with control group showed that gained results may have significant clinical implication in biological pulp treatment. Directly applied Calcimol observed through polarization microscope points to intensive changes in blood vessels and beginnings of erythrocyte disintegration, distinct extravasation, and appearance of the small necrotic spots. SEM analyzes shows contact of the amalgam-Calcimol without new amorphous dentinal structures. Indirectly applied Calcimol observed through polarization microscope points to newly formed dentinal structures, calcification cores surrounded by huge cells and blood vessels presence. SEM analyzes shows clear border between newly formed dentinal tubules and ordinary dentinal structure. Gained results suggest application of the Calcimol as a material for indirect pulp overlay while its application in indirect overlay isn't indicated.

Key words. pulp, overlay, calcimol.





# UHRANJENOST I FAKTORI RIZIKA ZA KARDIOVASKULARNE BOLESTI U POPULACIJI DECE UZRASTA 4 GODINE

## AUTORI

Milanko Rakonjac, Ksenija Stojković, Siniša Mašić  
Vojnomedicinska akademija, Beograd

## SAŽETAK

Pravilna ishrana u detinjstvu ključna je za zdravlje u odraslom dobu. Blagovremena detekcija poremećaja stanja uhranjenosti kod dece ima za cilj prevenciju masovnih nezaraznih bolesti. Gojaznost dece predstavlja najvažniji pedijatrijski javnozdravstveni problem u razvijenim zemljama. Cilj ovog ispitivanja bio je da u ranom uzrastu dece od 4 godine utvrdimo zastupljenost prekomerne uhranjenosti i gojaznosti, kao i vrednosti krvnog pritiska kao jednog od klasičnih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti. U studiju je uključeno 125 dece uzrasta 4 godine, koji su podvrgnuti redovnom sistematskom pregledu. Uhranjenost je ispitana standardnim antropometrijskim merenjima, a podaci o navikama u ishrani i fizičkoj aktivnosti upitnikom koji su popunjavali roditelji. 67,2% dece pripada grupi normalno uhranjenih. Prekomerno uhranjenih ima 19,2%, gojaznih 10,4%, a pothranjenih 3,2%. Telesna masa na rođenju ne razlikuje se između podgrupa prema uhranjenosti. Takođe, ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima ITM roditelja različito uhranjene dece. Najviše vremena u sedećim aktivnostima provode prekomerno uhranjena deca oba pola, što je statistički značajno u poređenju sa normalno uhranjenom decom ( $2,61 \pm 1,36$  h vs  $1,91 \pm 0,98$  h;  $p < 0,05$  kod dečaka, a  $2,75 \pm 0,96$  h vs  $1,89 \pm 0,80$  h;  $p < 0,05$  kod devojčica). Uočena je statistički značajno veća prosečna vrednost kako krvnog pritiska kod gojaznih dečaka u odnosu na normalno uhranjene (sistolni TA:  $101,25 \pm 6,41$  mm Hg, prema  $96,36 \pm 4,86$ ;  $p < 0,05$ ; dijastolni TA:  $71,25 \pm 6,41$  mm Hg, prema  $66,14 \pm 4,81$ ;  $p < 0,05$ ). Kod devojčica, statistički značajna razlika utvrđena je samo u vrednosti sistolnog pritiska i to između grupe gojaznih i normalno uhranjenih ( $103,33 \pm 5,77$  mm Hg, prema  $97,03 \pm 5,19$ ;  $p < 0,05$ ). Rezultati koji ukazuju na povezanost između povećane telesne mase i povišenih vrednosti krvnog pritiska čak i kod ovako male dece, najviše doprinose značaju našeg istraživanja. U nama dostupnoj literaturi postoji veoma malo istraživanja sa ovako malom decom, tako da podaci koje smo mi dobili predstavljaju novost, s obzirom da je potvrđeno da povećan rizik u detinjstvu pouzdano predviđa KVB u odraslom dobu.

Ključne reči: deca, predškolska; antropometrija; uhranjenost; krvni pritisak.

## UVOD

Pravilna ishrana u detinjstvu ključna je za zdravlje u odraslom dobu. Uravnotežena ishrana ima za cilj da obezbedi hranljive materije za rast i razvoj, energiju za mišićnu aktivnost i materijal za izgradnju novih tkiva. Odlični pokazatelji da je dete u energetske ravnoteži su telesna masa, rast u visinu i opšte dobro stanje zdravlja [1].

Predškolski uzrast je period kada deca više napreduju u socijalnom, emotivnom i kognitivnom, nego u fizičkom smislu. Težina se povećava za oko 2 do 3 kg godišnje do 9. ili 10. godine, dok se visina povećava za oko 6 do 8 cm godišnje od druge godine do puberteta. Procenat telesne masnoće postepeno najmanji je između 4. i 6. godine, kada počinje da raste kao priprema za pubertet. U ovom uzrastu počinju da se javljaju razlike u sastavu tela, tako da dečaci imaju više mršave mase, a devojčice veću telesnu masu i procenat masti, ali ove razlike nisu tako značajne sve do puberteta.

Za ocenu stanja uhranjenosti dece starije od 36 meseci najčešće se koriste antropometrijska ispitivanja: merenje telesne mase (TM), telesne visine (TV) i njihov međusobni odnos poznat kao indeks telesne mase (ITM) izražen u  $\text{kg}/\text{m}^2$ . Redovna merenja omogućuju da se problem uoči i interveniše na vreme kako bi se izbegle posledice koje zahtevaju lečenje. ITM predstavlja dobar indikator prekomerne telesne mase i gojaznosti i kod dece i kod odraslih. Kada se merenja urade pravilno i pažljivo i uporede sa tablicama rasta i preporučenim vrednostima te vrednosti su sasvim dovoljne za većinu kliničkih pregleda kao i za praćenje i posmatranje promena u ciljanoj populaciji.

Upotreba procene uhranjenosti u identifikaciji bolesti uzrokovanih ishranom dobija sve više na značaju kako rastu saznanja u toj oblasti zbog širokih mogućnosti intervencije u izmeni nutritivnog statusa. Blagovremena detekcija poremećaja stanja uhranjenosti kod dece ima za cilj prevenciju masovnih nezaraznih bolesti. U poslednjim decenijama prošlog veka gojaznost je postala najčešći nutritivni problem u svetu koji značajno utiče na

oboljevanje i smrtnost stanovništva. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO), gojaznost dece predstavlja najvažniji pedijatrijski javnozdravstveni problem u razvijenim zemljama. Gojaznost u detinjstvu nastaje sadejstvom genetskih, bioloških, psiholoških, sociokulturoloških i čimilaca okoline. Radi se o poremećaju homeostaze energetskih depoa koji kao posledicu ima nagomilavanje masnog tkiva. Definicija gojaznosti primenljiva za dečju populaciju jeste da je gojaznost poremećaj zdravlja u smislu prekomerne uhranjenosti u odnosu na očekivanu, za uzrast i pol [2]. Gojaznost u detinjstvu se smatra jednim od dominantnih faktora rizika za aterosenezu i kardiovaskularne bolesti (KVB) zbog povezanosti sa hipertenzijom, dijabetesom, hiperlipoproteinemijama i fizičkom neaktivnošću.

## CILJ RADA

Cilj ovog ispitivanja bio je da u ranom uzrastu dece od 4 godine utvrdimo zastupljenost prekomerne uhranjenosti i gojaznosti, kao i vrednosti krvnog pritiska kao jednog od klasičnih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti.

## MATERIJAL I METODE

Podaci za ovu analitičku studiju dobijeni su na sistematskim pregledima dece uzrasta četiri godine (tačnije između 48 i 54 meseca starosti) koja se prate u Dečjem dispanzeru VMA. Stratifikacija uzorka je izvršena u odnosu na pol. Telesna visina i telesna masa, kao i arterijski krvni pritisak mereni su standardnom metodologijom. Za ocenu stanja uhranjenosti dece korišćen je indeks telesne mase (ITM) po formuli  $TM/TV^2$  i percentilna raspodela prema preporukama SZO [3], pri čemu su deca sa ITM između percentila 5 i 84 kategorizovana kao normalno uhranjena, ispod 5 percentila kao pothranjena, od 85 do 95 kao prekomerno uhranjena a preko 95 percentila kao gojazna. Fizička aktivnost je procenjivana upitnikom [4], kao i navike u ishrani. Ukupno je obrađeno 125 anketnih listova koji se standardno koriste u VMA, a koje su popunjavali roditelji prilikom dovođenja dece na sistematski pregled.

Podaci su predstavljeni aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom. Normalnost raspodele testirana je Šapiro-Vilkovim testom. Značajnost razlike između grupa testirana je Studentovim t-testom za nezavisne uzorke, uz nivo statističke značajnosti od 0,05.

## REZULTATI

Istraživanje je obuhvatilo 125 deteta uzrasta od 4 godine, čija je prosečna telesna masa (TM) iznosila

18,84±2,65 kg (14,00-27,00 kg). Prosečna vrednost indeksa telesne mase (ITM) iznosila je 16,22±1,77 kg/m<sup>2</sup> (13,20-22,50 kg/m<sup>2</sup>). Devojčica je bilo 55 (44%). Njihova prosečna TM iznosila je 18,72±2,23 kg, (15,00- 26,00 kg), ITM 16,13±1,58 kg/m (13,80-22,40 kg/m<sup>2</sup>). Dečaka je bilo 70 (56%), a njihova prosečna TM iznosila je 18,94±2,96 kg (14,00- 27,00 kg). Prosečan ITM je iznosio 16,29±1,91 kg/m<sup>2</sup> (13,20-22,50 kg/m<sup>2</sup>).

U celoj grupi grupi četvorogodišnjaka ukupno ima četvero pothranjene dece (3,2%). Dve trećine dece ovog uzrasta (67,2%) pripada grupi normalno uhranjenih. Prekomerno uhranjenih ima 19,2%, dok je preostalih 10,4% gojazno (Tabela 1).

Kada se posmatra raspodela prema polu, uočava se odsustvo pothranjenih devojčica, dok je pothranjenost registrovana kod četvorice dečaka (3,2%). Skoro 70% devojčica ovog uzrasta pripada grupi normalno uhranjenih, a slično je i sa dečacima (65,7%). Prekomerno uhranjenih devojčica ima 21,8%, a dečaka 17,2%. Gojaznost dece u oba pola kreće se oko 10%, odnosno 11,4% kod dečaka i 9,1% kod devojčica.

Pošto se gojaznost dece, povezuje sa većom telesnom masom na rođenju, kao i sa gojaznošću roditelja, pokušali smo da utvrdimo da li su ove razlike značajne u ispitivanoj populaciji. Dobijeni rezultati ukazuju na to da se telesna masa na rođenju ispitivane dece ne razlikuje između podgrupa prema uhranjenosti, a takođe ni prema polu. Prosečne vrednosti TM na rođenju za devojčice iznosile su: 3,34±0,42 kg za normalno uhranjene, 3,45±0,51 za prekomerno uhranjene i 3,49±0,37 za gojazne;  $p>0,05$ . Za dečake, te vrednosti su iznosile: 3,56±0,55 kg za normalno uhranjene, 3,48±0,49 za prekomerno uhranjene i 3,51±0,36 za gojazne;  $p>0,05$ . Uočava se samo niža vrednost TM na rođenju u podgrupi pothranjenih dečaka u odnosu na ostale (2,74±0,55 kg), ali je ta razlika bez statističke značajnosti. Kod četvorogodišnjaka, nijedna devojčica nije bila pothranjena.

Takođe, ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima ITM kako majki, tako ni očeva dece koja pripadaju različitim grupama uhranjenosti. Prosečan ITM majki četvorogodišnjaka iznosi: 21,55±1,39 kg/m<sup>2</sup> kod pothranjene dece, 22,03±2,79 kod normalno uhranjene, 23,49±4,10 kod prekomerno uhranjene i 22,86±2,99 kod gojazne dece;  $p>0,05$ . Prosečne vrednosti ITM očeva su: 26,61±3,35 kg/m<sup>2</sup> kod pothranjene dece, 26,21±2,68 kod normalno uhranjene, 26,42±2,64 kod prekomerno uhranjene i 27,03±2,83 kod gojazne dece;  $p>0,05$ .

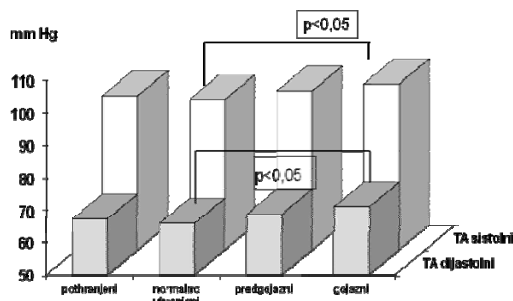
Analizom upitnika o navikama u ishrani i fizičkoj aktivnosti dece, dobili smo podatke da su u ishrani dece, bez obzira na pol i stepen uhranjenosti, zastupljene sve grupe namirnica. Takođe ne postoji značajna razlika u unosu takozvanih „slanih grickalica“, naime, deca oba pola i svih kategorija uhranjenosti redovno unose ove namirnice. Najviše vremena u sedećim aktivnostima (ispred TV ekrana ili računara) provode prekomerno uhranjena deca oba pola, s tim da statistička značajnost postoji kada se oni porede sa normalno uhranjenom

Tabela 1. Uhranjenost dece godine prema ITM

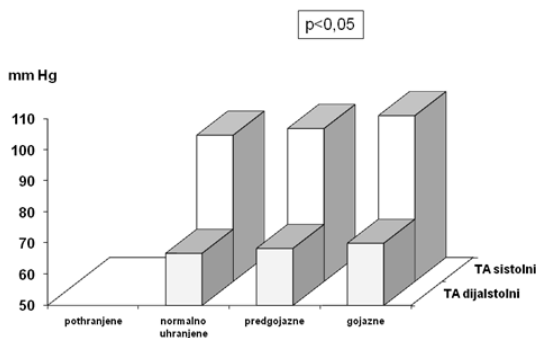
ITM kg/m <sup>2</sup>	POL					
	DEČACI		DEVOJČICE		UKUPNO	
	broj	%	broj	%	broj	%
Pothranjenost <P5	4	5,7	0	0	4	3,2
Normalna uhranjenost P5-P84	46	65,7	38	69,1	84	67,2
Prekomerna uhranjenost P85-P95	12	17,2	12	21,8	24	19,2
Gojaznost >P95	8	11,4	5	9,1	13	10,4
<b>Ukupno</b>	<b>70</b>	<b>56,0</b>	<b>55</b>	<b>44,0</b>	<b>125</b>	<b>100</b>

decom (2,61 ± 1,36 h vs 1,91 ± 0,98 h; p<0,05 kod dečaka, a 2,75 ± 0,96 h vs 1,89 ± 0,80 h; p<0,05 kod devojčica). Međutim, ne postoji statistički značajna razlika prema kategorijama uhranjenosti i prema polu u pogledu učešća dece u organizovanoj fizičkoj aktivnosti.

Tokom sistematskog pregleda dece, rutinski se vrši merenje arterijskog pritiska. Analizom dobijenih rezultata, uočena je statistički značajno veća prosečna vrednost kako sistolnog, tako i dijastolno pritiska kod gojaznih četvorogodišnjih dečaka u odnosu na normalno uhranjene vršnjake. Sistolni TA u grupi gojaznih dečaka iznosio je 101,25±6,41 mm Hg, prema 96,36±4,86 u grupi normalno uhranjenih; p<0,05; dok je dijastolni pritisak u grupi gojaznih iznosio 71,25±6,41 mm Hg, prema 66,14±4,81 u grupi normalno uhranjenih; p<0,05 (Grafikon 1). Kod četvorogodišnjih devojčica, statistički značajna razlika utvrđena je samo u vrednosti sistolnog pritiska i to između grupe gojaznih i normalno uhranjenih (103,33±5,77 mm Hg, prema 97,03±5,19; p<0,05) (Grafikon 2).



Grafikon 1. Vrednosti krvnog pritiska za različito uhranjene dečake uzrasta 4 godine



Grafikon 2. Vrednosti krvnog pritiska za devojčice uzrasta 4 godine

## DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Hronične nezarazne bolesti su vodeći uzroci smrti i nesposobnosti u razvijenim zemljama kao i u zemljama u tranziciji u koje spada i naša zemlja. Od deset vodećih uzroka smrti nekoliko se mogu povezati sa nepravilnom ishranom. Tokom poslednjih godina metabolički sindrom opisan je kod dece različitog uzrasta, ali u različitom stepenu [5], dok su istraživanja u poslednjoj deceniji

pokazala su da ishrana u ranom uzrastu, kao i nivo fizičke aktivnosti ostvaruju snažan uticaj na zdravlje i na pojavu faktora rizika za nastanak hroničnih bolesti [6].

Rani znaci hroničnih bolesti počinju da se javljaju u sve ranijem životnom dobu i, kada se jednom jave, imaju tendenciju da se zadržavaju tokom života. Više od 60% prekomerno uhranjene dece ima bar jedan dodatni rizik za nastanak i razvoj kardiovaskularnih bolesti (KVB), kao što je povišen krvni pritisak, hiperlipidemija i hiperinsulinemija, a više od 20% ima dva i više faktora rizika. Pretpostavka o početku razvoja zdravlja ili bolesti smatra da prirodno okruženje u ranom uzrastu može programirati metabolizam, rast organa i razvoj funkcija. Hipoteza da „zdravlje i bolest zavise od uticaja sredine“ pretpostavlja da se metabolizam „programira“ pod uticajem okoline u najranijem uzrastu. Programiranje se objašnjava strukturnim promenama na organima koje nastaju tokom razvoja ili preko epigenetskih modifikacija koje permanentno menjaju način ekspresije gena, a te promene za uzvrat utiču na rad organa u raznim stadijumima životnog ciklusa.

Značaj vrednosti ITM kao prediktora sastava tela u odrasloj dobi, menja se tokom rasta i razvoja. Tako promene ITM u detinjstvu mogu predvideti procenat mršave mase u odrasloj dobi.

Podaci za Evropu pokazuju da je prevalencija gojaznosti u stalnom porastu, naročito u poslednje dve decenije. Ako se usmerimo na istraživanja preduzeta u poslednjoj deceniji, videćemo da je u Francuskoj zabeleženo 16% gojazne dece, u Poljskoj 18%, dok je u Mađarskoj svako peto dete uzrasta 11 do 14 godina gojazno [2]. I autori van Evrope beleže visoku učestalost predgojaznosti (20,1%) i fizičke neaktivnosti (80,3%) u populaciji školske dece [7].

U našem istraživanju, prvo što pada u oči prilikom obrade rezultata dece uzrasta 4 godine je podatak da pothranjenih sa ITM ispod 5. percentila ima jako malo, samo 3,2 % i svi su dečaci. Normalno uhranjene dece sa vrednostima ITM između 15. i 84. percentila ima 67,2% sa vrlo diskretnom razlikom između polova. Prekomerno uhranjenih sa ITM između 85. i 95. percentila u ovom uzrastu ima 19,2%, i to nešto više devojčica, a sa ITM preko 95. percentila, ima 10,4%, sa jednakom zastupljenošću oba pola. Kada se posmatra Srbija, dostupni rezultati istraživanja sprovedenog u Pančevu na 193 dece oba pola [8], uzrasta sličnog našim ispitanicima (4-5 godina), pokazuju da je 13,5% predgojazno, 15% gojazno, a 2,5% pothranjeno, što je slično rezultatima dobijenim u našoj studiji.

Opšte je prihvaćen stav da je gojaznost u detinjstvu nezavisan faktor rizika za nastanak KVB i da detinjstvo predstavlja period u kome treba obratiti najveću pažnju na zdravlje populacije. Međutim, ima autora koji iznose različito mišljenje. Upoređujući vrednosti ITM od rođenja pa do odraslog doba koristeći Newcastle-Ottawa skalu, Lojd i saradnici su došli do zaključka da nema dovoljno dokaza koji govore u prilog hipotezi da gojaznost u dečjem uzrastu predstavlja faktor rizika za nastanak KVB u odrasloj dobi [9]. Isti autori smatraju da je mnogo važnije pratiti promene ITM tokom života, jer su uočili da su u najvećem riziku da dobiju povišeni krvni pritisak one osobe koje su imale nizak ITM u detinjstvu, a visok u odrasloj dobi.

Upoređujući trenutnu uhranjenost četvorogodišnjaka sa ITM roditelja, želeli smo da vidimo koliko nasleđe i porodične navike u ishrani imaju uticaja na uhranjenost

dece. Prema našim podacima, a koje su roditelji davali po sećanju, možemo reći da nema značajne razlike u prosečnim vrednostima ITM ni majki ni očeva između grupa različito uhranjene dece uzrasta četiri godine. Osim u pogledu nasledne osnove, značaj gojaznosti roditelja u nastanku gojaznosti dece nosi sa sobom i aspekte faktora sredine. Naime, roditelji, pored vaspitanja dece, takođe utiču i na formiranje njihovih navika u pogledu ishrane i fizičke aktivnosti. Studija koja je obuhvatila 386 roditelja dece uzrasta 2-17 godina [10], od kojih je 17% bilo prekomerno uhranjeno, a 18% gojazno, pokazala je da su oni roditelji čija deca imaju porodičnu sklonost za dijabetes ili KVB, više informisani i bolje razumeju opasnosti od prekomerne uhranjenosti i gojaznosti dece. Roditelji nižeg obrazovanja imaju manje saznanja o faktorima rizika za dijabetes i KVB kod prekomerno uhranjene dece. Efikasnost uticaja roditelja na prihvatanje zdravih navika u pogledu ishrane i fizičke aktivnosti kod dece najviše se ispoljava u predškolskom uzrastu, tako da zdravstveni radnici svoju pažnju treba da usmere na to da roditelji dece tog uzrasta prihvate zdrav način života. Ovaj uticaj se ostvaruje kako preko genetskih i bioloških, tako i preko činilaca sredine [11]. Gojaznost se primećuje unutar porodica, što navodi na zaključak da postoji kombinacija uticaja i genetskih faktora i životnih navika [11].

Tokom daljeg istraživanja uhranjenosti dece interesovao nas je sastav i količina dnevnog obroka posmatrane populacije. Iz odgovora roditelja stekli smo utisak da ispitivana deca imaju potreban broj obroka, kao i da su zastupljene sve grupe namirnica (mleko i mlečni proizvodi, meso, riba, jaja, žitarice i proizvodi od žita, voće, povrće, masti i ulja). Takođe je slična količina unosa vode, sokova, slanih grickalica i slatkiša prisutna u svim kategorijama uhranjenosti dece oba pola i oba uzrasta. Ispitivana deca uzrasta uglavnom svakodnevno unose slane grickalice, slatkiše i sokove, bez obzira na stepen uhranjenosti i pol.

Rezultati NHANES studije sprovedene u SAD tokom 2005-2006. godine, pokazuju da deca uzrasta 2-18 godina u svojoj ishrani 40% ukupnog energetskog dnevnog unosa podmiruju kroz namirnice male nutritivne vrednosti, tzv. "prazne kalorije". Keksi, pice, gazirani napici, hleb i piletna su u ovoj populaciji navedeni kao glavni izvori energije [12]. Preporučena granica u unosu šećera se uglavnom višestruko premašuje, što povećava rizik od nastanka metaboličkog sindroma [13].

U pokušaju da objasni osnovu za opšte poznate činjenice o pozitivnom dejstvu fizičke aktivnosti na smanjenje rizika za nastanak KVB, Kristijana Arnold je u svojoj studiji iz 2010. godine ispitala povezanost različitih faktora rizika za nastanak KVB sa brojem endotelnih "progenitor" ćelija, koje su u većem broju prisutne kod zdravih osoba u odnosu na osobe sa KVB. Njeni rezultati ukazuju na to da je kod odraslih gojaznost povezana sa smanjenim brojem ovih ćelija, odnosno sa većim rizikom za KVB. Povećana fizička aktivnost, sa druge strane, povezana je sa povećanim brojem endotelnih "progenitor" ćelija, a samim tim i sa smanjenim rizikom za nastanak KVB [14]. Ispitivanja sprovedene kod dece, a zatim kod istih osoba u odraslom dobu, pokazala su da sistematsko fizičko vežbanje u detinjstvu u značajnoj meri doprinosi višem nivou fizičke sposobnosti u adultnom dobu, pa na taj način i prevenciji KVB [15].

U sklopu ispitivanja uticaja fizičke aktivnosti na stepen uhranjenosti, kao parametar preko kojeg možemo najpouzdanije utvrditi intenzitet i učestalost fizičke aktivnosti, ispitali smo da li se dete bavi nekom organizovanom sportskom aktivnošću i kojom. U uzrastu od 4 godine ta vrsta aktivnosti je sporadično zastupljena, bez obzira na pol i stepen uhranjenosti, što smo i očekivali. Opšte uzevši, ovako mala deca retko učestvuju u nekom obliku organizovane fizičke aktivnosti (koja podrazumeva treninge pod nadzorom stručnjaka - tenis, folklor, plivanje, ples, fudbal, karate, gimnastika, balet i dr. i to bar tri puta nedeljno), tako da je izostala i statistički značajna razlika prema kategorijama uhranjenosti i prema polu. Malu učestalost članstva u sportskim klubovima u ovom uzrastu od 15% navodi i već pomenuta studija iz Pančeva [8]. Najviše vremena u sedećim aktivnostima (ispred TV ekrana ili računara) provode prekomerno uhranjena deca oba pola, s tim da statistička značajnost postoji kada se oni porede sa normalno uhranjenom decom.

Opšte je prihvaćen stav da aterosklerotične promene krvnih sudova počinju još u detinjstvu, a da su faktori rizika slični kao kod odraslih. Jedan od najmoćnijih faktora rizika za nastanak i razvoj KVB je povišen arterijski pritisak. Kako pokazuju studije, predgojaznost i gojaznosti su snažno povezani sa primarnom hipertenzijom dece [16]. Krvni pritisak kod dece je, kao i kod odraslih, uslovljen načinom života koji podrazumeva vrednost telesne mase, način ishrane, kao i fizičku aktivnost ili neaktivnost. Studija sprovedena na Kipru, a koja je obuhvatila 622 deteta uzrasta 10-13 godina, pokazala je da deca koja imaju veće vrednosti ITM, kao i deca koja često gledaju televiziju dok jedu imaju više vrednosti arterijskog krvnog pritiska. Nasuprot tome, deca koja su se hranila na način sličaj tzv. mediteranskoj dijeti imala su niže vrednosti dijastolnog pritiska. Povišen krvni pritisak kod dece je posledica navika, s tim da sedentarni način života uslovljava povišenje krvnog pritiska, a mediteranska dijeta smanjenje [17]. Naši rezultati pokazuju statistički značajno veću prosečnu vrednost kako sistolnog, tako i dijastolnog pritiska kod gojaznih četvorogodišnjih dečaka u odnosu na normalno uhranjene vršnjake. Kod četvorogodišnjih devojčica, statistički značajna razlika utvrđena je samo u vrednosti sistolnog pritiska i to između grupe gojaznih i normalno uhranjenih.

Upravo ovi rezultati koji ukazuju na povezanost između povećane telesne mase i povišenih vrednosti krvnog pritiska čak i kod ovako male dece, najviše doprinose značaju našeg istraživanja. U nama dostupnoj literaturi postoji veoma malo radova koji bi potvrdili ili opovrgli ove rezultate, pošto su se autori uglavnom bavili starijom decom, tako da podaci koje smo mi dobili u grupi četvorogodišnjaka predstavljaju novost ne samo u našoj zemlji, već i šire. S obzirom da je potvrđeno da povećan rizik u detinjstvu pouzdano predviđa KVB u odraslom dobu [18], nameće se veliki značaja što ranijeg otkrivanja faktora rizika [19].

Iz svega iznetog jasno je da je gojaznost dece ogroman i sve veći zdravstveni problem u celom svetu, a i u našoj zemlji. Izneti rezultati, kako našeg istraživanja, tako i podataka dostupnih u literaturi, ukazuju na neophodnost primene preventivnih programa u što ranijem uzrastu. U cilju prevencije obpoljenja povezanih sa ishranom, treba težiti korekcijama individualne, porodične i društvene ishrane.

## LITERATURA

1. Kocijančić R. Higijena. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2002.
2. Nikolić M. Promocija pravilne ishrane u prevenciji dečje gojaznosti, Zadužbina Andrejević, Beograd, 2009.
3. Dostupno na: [www.edc.gov/nchs](http://www.edc.gov/nchs) (2000 Centers for Disease Control -CDC growth charts)
4. Chalcarz W Merkiel S. Modifying dietary intake and physical activity in preschool children and its influence on nutritional status and physical fitness - methodology of an intervention study in Polish preschoolers. *New Med* 2016; 20(1):3-7.
5. Russell M, Trevisan M, Stranges S, Plegemann A. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *The New England Journal of Medicine* 2010; 362(19):1840-6.
6. Corvalán C, Kain J, Weisstaub G, Uauy R. Impact of growth patterns and early diet on obesity and cardiovascular risk factors in young children from developing countries. *Proceedings of the Nutrition Society* 2009; 68:327-337.
7. Coelho LG, Candido APC, Machado-Coelho GLL, De Freitas SN. Association between nutritional status, food habits and physical activity level in schoolchildren. *J Pediatr* 2012;88(5):406-12.
8. Jovanović R, Nikolovski D, Radulović O, Novak S. Physical activity influence on nutritional status of preschool children. *Acta Medica Medianae* 2010;49(1):17-21.
9. Lloyd LJ, Langley-Evans SC, McMullen S. Childhood obesity and adult cardiovascular disease risk: a systematic review. *International Journal of Obesity* 2010; 34(1):8-19.
10. Nsiah-Kumi PA, Ariza AJ, Mikhail LM, Feinglass J, Binns HJ. Family History and Parents' Beliefs About Consequences of Childhood Overweight and Their Influence on Children's Health Behaviors. *Academic Pediatrics* 2009; 9(1):53-59.
11. Labayen I, Ruiz JR, Ortega FB, Loit HM, Harro J, Veidebaum T, Sjöström M. Intergenerational Cardiovascular Disease Risk Factors Involve Both Maternal and Paternal BMI. *Diabetes Care* 2010; 33(4):894-900.
12. Kavey REW. How Sweet It Is: Sugar-Sweetened Beverage Consumption, Obesity, and Cardiovascular Risk in Childhood. *Journal of the American Dietetic Association* 2010; 110(10):1456-11.
13. Vos MB, Kaar JL, Welsh JA, Van Horn LV, Feig DI, Anderson CAM, et al. Added sugars and cardiovascular disease risk in children. *Circulation* 2017; 134:00-00. DOI:10/CIR.000000000000439.
14. Arnold C, Wenta D, Müller-Ehmsen J, Sreeram N, Graf C. Progenitor cell number is correlated to physical performance in obese children and young adolescents. *Cardiology in the Young* 2010; 20(4):381-7.
15. Owen CG, Nightingale CM, Rudnicka AR, Sattar N. Physical activity, obesity and cardiometabolic risk factors in 9- to 10-year-old UK children of white European, South Asian and black African-Caribbean origin: the Child Heart And health Study in England (CHASE). *Diabetologia* 2010; 53(8):1620-31.
16. Riley M, Bluhm B. High blood pressure in children and adolescents. *Am Fam Physician* 2012; 85(7):693-700.
17. Lazarou C, Panagiotakos DB, Matalas AL. Lifestyle factors are determinants of children's blood pressure level: the CYKIDS study. *Journal of Human Hypertension* 2009; 23:456-63.
18. Morrison JA, Aronson Friedman L, Wang P, Glueck CJ. Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. *J Pediatr* 2008;152:201-6.
19. Poyrazoglu S, Bas F, Darendeliler F. Metabolic syndrome in young people. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21:56-63.

## ENGLISH

## NUTRITIONAL STATUS AND RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASES IN POPULATION OF PRESCHOOL CHILDREN AGED 4 YEARS

Milanko Rakonjac, Ksenija Stojkovic, Siniša Mašić  
Military Medical Academy, Belgrade

## SUMMARY

Healthy nutrition in childhood is of major importance for maintenance of health in adults. Early detection of nutritional status impairments in children is directed toward prevention of chronic non-contagious diseases. Obesity in children is reported as the most important public health problem in pediatrics in developed countries. The aim of this study was to establish the frequency of overweight and obesity, as well as blood pressure levels in population of 4-years aged children. This study enrolled 125 children aged 4 years. The survey was conducted during their regular systematic exams. Nutritional status was estimated from standard anthropometric measurements. Data regarding nutritional habits, as well as physical activity were collected from parents, using questionnaire. 67,2% of children were normally nourished, 19,2% were overweight, 10,4% were obese, and 3,2% undernourished. Average values of body weight on birth were similar, regardless of nutritional status and gender, as well as actual BMIs of parents. Sedentary activities were the most frequent in overweight children of both gender, which is statistically significant when compared

to normally nourished ( $2,61 \pm 1,36$  h vs  $1,91 \pm 0,98$  h;  $p < 0,05$  for boys;  $2,75 \pm 0,96$  h vs  $1,89 \pm 0,80$  h;  $p < 0,05$  for girls). Significantly higher values of blood pressure were recorded in obese boys compared to normally nourished (systolic BP:  $101,25 \pm 6,41$  mm Hg, vs  $96,36 \pm 4,86$ ;  $p < 0,05$ ; diastolic BP:  $71,25 \pm 6,41$  mm Hg, vs  $66,14 \pm 4,81$ ;  $p < 0,05$ ). Obese girls had significantly higher systolic BP compared to normally nourished:  $103,33 \pm 5,77$  mm Hg, vs  $97,03 \pm 5,19$ ;  $p < 0,05$ . Obtained results indicate the relationship between obesity and higher blood pressure even in such young children, which is the major contribution of this study, considering the lack of investigations in similar populations, as well as the previously established fact that increased risk in childhood may predict the development of cardiovascular diseases in adult life.

Key words: children, preschool; anthropometry; nutritional status; blood pressure.

---

# RASPROSTRANJENOST UPOTREBE PSIHOAKTIVNIH SUPSTANCI I NJENA POVEZANOST SA SOCIOEKONOMSKIM KARAKTERISTIKAMA STUDENATA

## AUTORI

Sladana Đurić<sup>1</sup>, Momčilo Mirković<sup>1</sup>, Danijela Ilić<sup>1</sup>, Jovana Milošević<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Katedra za preventivnu medicinu, Republika Srbija

## KORESPONDENT

SLADANA ĐURIĆ  
Medicinski fakultet Univerziteta u  
Prištini, Kosovska Mitrovica  
✉ djuricigor1@gmail.com

## SAŽETAK

Mladost je kritičan uzrast za početak eksperimentisanja sa alkoholom i duvanom, pri čemu se kao motivi navode socijalni prestiž, samopotvrđivanje, rasterećenje od teskoba, izraz bunta protiv autoriteta i važećih socijalnih normi. Konzumiranje alkohola i duvana u periodu formiranja ličnosti dovodi do trajnih poremećaja ponašanja dok biološke osobnosti mladih determinišu brži razvoj zavisnosti od ovih supstanci u odnosu na odrasle. Osim toga, izrazito je ugrožena socijalna pozicija mladih i pozicija njihovih porodica. Cilj rada bio je da se oceni prevalenca upotrebe duvana i alkohola među studentima Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, odnosno utvrdi povezanost ovih navika i demografskih i socijalno-ekonomskih karakteristika studenata. Istraživanje je urađeno kao studija preseka na reprezentativnom uzorku studenata Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, u martu i aprilu 2011. godine. Istraživanjem je obuhvaćeno 567 ispitanika. Kao instrument istraživanja poslužio je upitnik koji je korišćen u istraživanju zdravstvenog ponašanja studenata ostalih univerziteta u Republici Srbiji u 2000-toj godini. Podaci su obrađeni metodama deskriptivne statistike a u svrhu analize podataka korišćen je hi-kvadrat test. Od ukupnog broja anketiranih studenata četvrtina (24,7%) se izjasnila da puši cigarete, dok je 91,4% naših ispitanika probalo alkohol. Da konzumira cigarete tvrdi najveća proporcija ispitanika sa Fakulteta umetnosti, studenata koja nedeljno dobija od 4001-5000 dinara, kao i ispitanika koji su „Ne naročito“ zadovoljni izborom fakulteta. Alkohol konzumira najveća proporcija ispitanika muškog pola i studenata čiji je nedeljni džeparac od 2001-3000 dinara.

Ključne reči: studenti, konzumiranje alkohola, konzumiranje duvana

## UVOD

Mladost se, u savremenoj stručnoj literaturi, smatra periodom optimalnog zdravlja i najvećih bioloških mogućnosti, sa niskim stopama mortaliteta i morbiditetom u kome preovladavaju prolazna akutna stanja a stope hroničnih oboljenja su niske. Međutim, mladi su, istovremeno, najosetljivija grupacija stanovništva koja je pod opterećenjem tzv. „socijalnog morbiditeta“. Reč je o bolestima koje su posledica rizičnog ponašanja i čiji je početak, veoma često, vezan baš za ovaj uzrast.

Bolesti zavisnosti zauzimaju dominantno mesto među „modernim bolestima“ 21. veka. One su prisutne širom sveta, u svim slojevima društva, među pripadnicima oba pola, i sve se više šire među mladima. Svetska zdravstvena organizacija bolesti zavisnosti definiše kao „stanja fizičke i psihološke zavisnosti od bilo koje supstance“ (1). One imaju hroničan tok i dovode do teških poremećaja, ugrožavaju i zaustavljaju normalan psihofizički razvoj mladih. Osim toga, izrazito je ugrožena i njihova socijalna pozicija i pozicija njihovih porodica, a samim tim i bezbednost društva.

U trofaktorskoj genezi ovih „bolesti ponašanja“ koju čine individua, okruženje i agens, dominantno mesto pripada individualnom faktoru koji obuhvata nasleđe, pol, uzrast nacionalnu i etičku pripadnost, rano agresivno ponašanje, nizak nivo životnih veština, stavove, motive, hedonistički odnos prema životu, postojanje drugih oblika rizičnog ponašanja i verovanje da porodica i društvo tolerišu upotrebu psihoaktivnih supstanci (2). Faktori sredine koji doprinose razvoju ovih bolesti među mladima su nedostatak roditeljske supervizije, neadekvatno roditeljstvo, roditelji-konzumenti psihoaktivnih supstanci, negativni uzori među vršnjacima i medijskim ličnostima, slaba kaznena politika, laka dostupnost ovih supstanci, narušene tradicionalne vrednosti društva i nedefinisani stavovi društva prema ovim bolestima (3). Droga kao agens, odnosno njena farmakodinamska svojstva i psihofarmakološki efekti utiču na izbor psihoaktivne supstance. Neke osobe žele da postignu bekstvo od realnosti, odmor i san pa se odlučuju za hipnotike ili analgetike, dok se drugi opredeljuju za psihostimulanse sa željom da smanje strah, unutrašnju napetost i nezadovoljstvo, dožive relaksaciju i osećaj prijatnosti (4).

Prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti koju je propisala Svetska zdravstvena organizacija u bolesti zavisnosti (kategorisanih kao F 17 u okviru ove klasifikacije) spadaju mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja nastali usled upotrebe alkohola, opijata, kanabiola, sedativa i hipnotika, kokaina, drugih stimulansa uključujući kofein, duvan, isparljive rastvarače, halucinogene i druge psihoaktivne supstance (5).

Konsumiranje cigareta po svojoj rasprostranjenosti i intenzitetu zavisnosti, kao društveno prihvatljiv način ponašanja, spada među najčešće i najteže oblike zavisnosti. To je najranija, najrasprostranjenija i društveno najprihvatljivija loša navika čoveka uz epitet u XX-om veku da je to „jeftino i legalno drogiranje“ (6).

Mladost je kritičan uzrast za početak eksperimentisanja sa duvanom, pri čemu se kao motivi navode socijalni prestiž, samopotvrđivanje, rasterećenje od teskoba, izraz bunta protiv autoriteta i važećih socijalnih normi. Sa pušenjem se, najčešće, počinje iz radoznalosti, želje za eksperimentisanjem, želje da se izgleda starije i da se na takav način uđe u svet odraslih, oponašajući ih pogotovo ako roditelji puše. Uzrok je često i pritisak vršnjaka, potreba da se bude prihvaćen od „svoje“ grupe, da se telesna težina drži pod „kontrolom“, podigne nivo samopoštovanja, ostavi povoljan utisak na suprotan pol ili, pak, privlačna reklama i shvatanje da je to normalno i „cool“ (7). Mnogi dokazi ukazuju da početak pušenja u periodu mladosti povećava verovatnoću od razvoja zavisnosti, nastavljanja pušenja u adultnom dobu, kao i verovatnoću dugogodišnjeg pušenja veće količine cigareta dnevno (8). Biološke osobenosti mladih determinišu brži razvoj zavisnosti nego kod odraslih, što je uslovljeno povećanom osetljivošću na udruženi efekat nikotina i acetaldehida (9).

Procene Svetske zdravstvene organizacije s početka 21. veka govore da u svetu duvan puši 1 milijarda muškaraca (oko 35% u razvijenim i oko 50% muškaraca u zemljama u razvoju) i 250 miliona žena (oko 22% u razvijenim i 9% žena u zemljama u razvoju) (6). Pušenje predstavlja najveći pojedinačni preventabilni faktor bolesti, nesposobnosti i smrtnosti u svetu. S obzirom da u duvanskom dimu postoji oko 4000 štetnih supstanci od kojih je 40 kancerogeno (10) pušenje je odgovorno za 30 do 40% smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti, uzrokuje osam puta veću učestalost hroničnih opstruktivnih bolesti pluća i doprinoseći je faktor rizika za mnoge vrste maligniteta (11). Duvan ubija više nego AIDS, legalne i ilegalne droge, saobraćajne nesreće, ubistva i samoubistva u kombinaciji. Svakog dana više od 13 200 ljudi širom sveta umire zbog konzumiranja duvana, odnosno njegovih posledica. To rezultira smrću 5 miliona osoba godišnje. U zemljama članicama Evropske Unije godišnje umire oko pola miliona ljudi, pre svega zbog karcinoma pluća čija je direktna korelacija sa pušenjem duvana dokazana (1, 12). Procenjuje se da će do 2030. godine pušenje biti odgovorno za deset miliona smrti u svetu, (od čega 70% u zemljama u razvoju). Kao faktor rizika koji doprinosi strukturi DALY-ja u svetu za 2000. godinu pušenje ima rang 4, u razvijenim zemljama sveta rang 1 za muškarce i rang 4 za žene (13). U opterećenju bolestima u Srbiji njegovo učešće kao faktora rizika iznosi 84% (14). Prema rezultatima Istraživanja zdravlja stanovništva Srbije svaki treći odrasli stanovnik Srbije (33,6%) je u 2006. godini svakodnevno ili povremeno pušio duvan. U odnosu na prethodno istraživanje iz 2000. godine prevalencija pušenja duvana smanjena je u proseku za 6,9%, i to kod

muškaraca za 9,8%, a kod žena za 3,8% (15). Međutim, narednih godina se nije bitno menjala (2013. godine vrednost ovog indikatora je 34,7%) (16). Kada je o mladim ljudima reč, rezultati istraživanja iz 2015. godine pokazuju da četvrtina (25%) mladih starosti 18-29 godina puši svakodnevno (barem jednu cigaretu) (17).

Konsumiranje alkohola širom sveta predstavlja društveno prihvatljivo ponašanje iako se alkoholizam nalazi na trećem mestu uzroka smrti odmah iza karcinoma i kariovaskularnih bolesti (13). U našoj kulturi alkohol je lako dostupan a njegova upotreba predstavlja jedan poseban model ponašanja, smatra se normalnim delom svakodnevnice i neizostavnim delom društvenih događaja i zbivanja.

Savremene analize pokazuju da mladi čine rizičnu populaciju za zloupotrebu alkohola koja sa alkoholom počinje da eksperimentiše u periodu rane adolescencije i rano stvara naviku pijenja, tako da učestalost konzumiranja raste sa uzrastom. Kao uzroci konzumiranja alkohola najčešće se navode: tradicija i običaji, alkoholizam u porodici, usamljenost, slab uspeh u školi, agresivnost, niska tolerancija na stres, imitiranje sveta odraslih, zabluda, laka dostupnost, niske cene i reklamiranje alkohola (18). Mladi piju i iz radoznalosti, zbog afirmacije u grupi vršnjaka, lakše komunikacije, porodičnih problema, neraspoloženja, traganja za senzacijama, u cilju postizanja zadovoljstva i izbegavanja neprijatnosti, kao i u nastojanju da lakše reše svoje razvojne probleme (19). Upotreba alkohola mladima pruža privremeni i kratkotrajni osećaj sigurnosti, hrabrosti i boljeg raspoloženja. Međutim, njegovo konzumiranje u periodu formiranja ličnosti dovodi do trajnih poremećaja ponašanja i predisponira razvoj psihopatologije u odraslom dobu (20).

Istraživanja Svetske zdravstvene organizacije upozoravaju da poslednjih dvadeset godina nivo konzumiranja alkoholnih pića opada u razvijenim zemljama, ali se zato povećava u zemljama u razvoju, posebno u zapadnom Pacifičkom regionu i u Rusiji, dok se alkohol znatno manje konzumira među stanovništvom Afrike, istočnog Mediterana i jugo-istočne Azije (21). Statistički podaci ukazuju da u svetu ima 150-250 miliona alkoholičara, što čini 2,5-3,5% svetske populacije. U strukturi DALY-a u svetu za 2000. godinu alkoholizam zauzima rang 5 (22), a u Srbiji rang 3. U Srbiji je 2006. godine svakodnevno konzumiranje alkoholnih pića bilo prisutno kod 3,4% stanovništva (23). Više od polovine mladih uzrasta 15-29 godina, je tada, stalno ili povremeno konzumiralo alkohol (23), što daleko prevazilazi prosek koji postoji u zemljama Evropske Unije (24,25). Ukupan broj mladih koji ne konzumira alkoholna pića (44,3%) smanjen je u odnosu na 2000. godinu (58,7%) za 14,4% (24). Prvi kontakt sa alkoholom mladi imaju još u osnovnoj školi, a do pojave prvih simptoma zavisnosti prolazi prosečno osam godina (20).

## CILJ RADA

Cilj rada bio je da se oceni prevalencija upotrebe duvana i alkohola među studentima Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, odnosno utvrdi povezanost ovih navika i demografskih i socijalno-ekonomskih karakteristika studenata.



## MATERIJAL I METODE

Istraživanje je urađeno kao studija preseka na reprezentativnom uzorku studenata Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, u martu i aprilu 2011. godine.

Kao izvor podataka za formiranje uzorka poslužio je spisak studenata koji su školske 2010/2011. godine upisani na fakultete Univerziteta u Prištini, a kojim raspolaže pravna služba Rektorata Univerziteta u Prištini. Od ukupnog broja studenata (8113) u uzorak je ušlo 7% ispitanika što iznosi 567 lica. Reprezentativnost uzorka je određena po nomogramu (7%, cca 1000 studenata) (26).

Kao instrument istraživanja za prikupljanje podataka poslužio je upitnik koji je korišćen u istraživanju zdravstvenog ponašanja studenata ostalih univerziteta u Republici Srbiji, koje je pod pokroviteljstvom Ministarstva zdravlja i Ministarstva prosvete Republike Srbije, u sklopu projekta Svetske zdravstvene organizacije pod nazivom „Health Behavior in School - Aged Children“, sprovedeno 2000. godine (27, 28, 29, 30). Za potrebe ovog rada izdvojena su pitanja (16 pitanja) koja se odnose na demografske i socioekonomske karakteristike ispitanika, odnosno pitanja koja se tiču korišćenja alkohola i cigareta od strane studenata Univerziteta u Kosovskoj Mitrovici.

Metode statističke analize. Za statističku obradu prikupljenih podataka korišćen je su program SPSS 18.0 (Statistical Package for Social Science). Baza podataka je pravljen u programu Excell. Značajnost razlike odgovora ispitivana je hi-kvadrat testom. U procesu testiranja hipoteza za nivo značajnosti je uzeta vrednost 0,05.

## REZULTATI

Na pitanje „Da li pušite“ četvrtina studenata (24,7%) odgovorila je potvrdno. Da konzumira cigarete izjasnila se petina ispitanika muškog (21,9%) i više od četvrtine ispitanika ženskog (26,6%) pola. Međutim, zanimljivo je da, razlika koja postoji u ovom slučaju statistički nije značajna ( $\chi^2=1,671$ ;  $df=11$ ;  $P=0,196$ ).

Statistički značajna razlika po pitanju konzumiranja cigareta postoji među studentima različitih fakulteta ( $\chi^2=24,853$ ;  $df=9$ ;  $P=0,003$ ). Da konzumira cigarete tvrdi najveća proporcija, više od polovine (56,3%), ispitanika sa Fakulteta umetnosti, dok je udeo pušača među studentima Fakulteta za sport i fizičko vaspitanje svega 11,7%.

Učestalost upotrebe cigareta bila je statistički veća kod studenata koji imaju veći nedeljni džeparac ( $\chi^2=16,344$ ;  $df=4$ ;  $P=0,003$ ). Više od trećine (37,9%) stu-

Tabela br. 1 Distribucija odgovora ispitanika po konzumiranju cigareta i socio-ekonomskim karakteristikama

Promenljive	Kategorije	DA LI PUŠITE?				Ukupno	
		Da		Ne		br.	%
		br.	%	br.	%		
Pol	Muški	51	21,9	182	78,1	233	100,0
	Ženski	89	26,6	245	73,4	334	100,0
	Ukupno	140	24,7	427	75,3	567	100,0
Fakultet	Pravni	30	25,6	87	74,4	117	100,0
	Filozofski	33	35,1	61	64,9	94	100,0
	Ekonomski	6	17,6	28	82,4	34	100,0
	Učiteljski	8	22,2	28	77,8	36	100,0
	Fak. umetnosti	9	56,3	7	43,7	16	100,0
	Fak. za sport i fizičko vaspitanje	7	11,7	53	88,3	60	100,0
	Fak. teh. nauka	12	19,4	50	80,6	62	100,0
	Prirodno-matemat.	16	32,0	34	68,0	50	100,0
	Poljoprivredni	3	14,3	18	85,7	21	100,0
	Medicinski	16	20,8	61	79,2	77	100,0
Novac za nedelju dana	Ukupno	140	24,7	427	75,3	567	100,0
	Do 1000 din.	41	17,2	198	82,8	239	100,0
	1001-2000 din.	42	31,3	92	68,7	134	100,0
	2001-3000 din.	25	24,8	76	75,2	102	100,0
	3001-4000 din.	10	29,4	24	70,6	34	100,0
	4001-5000 din.	22	37,9	36	62,1	58	100,0
Zadovoljstvo izborom fakulteta	Ukupno	140	24,7	427	75,3	567	100,0
	Uopšte ne	2	25,0	6	75,0	8	100,0
	Ne naročito	18	37,5	30	62,5	48	100,0
	Uglavnom	87	28,6	217	71,4	304	100,0
	Izuzetno	34	16,5	173	83,5	206	100,0
Ukupno	140	24,7	427	75,3	567	100,0	

Tabela br. 2 Distribucija odgovora ispitanika po konzumiranju alkohola i socio-ekonomskim karakteristikama

Promenljive	Kategorije	DA LI STE IKADA PROBALI ALKOHOLO?				Ukupno	
		Da		Ne		br.	%
		br.	%	br.	%		
Pol	Muški	221	94,8	12	5,2	233	100,0
	Ženski	297	88,9	37	11,1	334	100,0
	Ukupno	518	91,4	49	8,6	567	100,0
Novac za nedelju dana	Do 1000 din.	205	85,8	34	14,2	239	100,0
	1001-2000 din.	127	94,8	7	5,2	134	100,0
	2001-3000 din.	99	97,0	3	3,0	102	100,0
	3001-4000 din.	31	91,2	3	8,8	34	100,0
	4001-5000 din.	56	96,6	2	3,4	58	100,0
	Ukupno	518	91,3	49	8,7	567	100,0

denata koji nedeljno dobijaju od 4001-5000 dinara su pušači, dok je udeo onih koji konzumiraju cigarete među ispitanicima sa nedeljnim džeparcem do 1000 dinara 17,2%.

Cigarete konzumira najveća proporcija, gotovo dve petine (37,5%) studenata koji su „Ne naročito“ zadovoljni izborom fakulteta, dok je najmanji udeo pušača među ispitanicima koji su izborom fakulteta „Izuzetno“ zadovoljni (16,5%). Razlika koja je zabeležena i u ovom slučaju statistički je značajna ( $\chi^2=15,148$ ;  $df=4$ ;  $P=0,004$ ).

Da „Nikada ne pije“ tvrdi 8,6% naših ispitanika. Alkohol konzumira većina ispitanika muškog (94,8%) i više od četiri petine studenata ženskog (88,9%) pola. Razlika koja je u ovom slučaju zabeležena statistički je značajna ( $\chi^2=6,108$ ;  $df=1$ ;  $P=0,013$ ).

Statistički značajna razlika po pitanju konzumiranja alkohola postoji i kada reč o količini novca koji student dobija za nedelju dana ( $\chi^2=17,492$ ;  $df=4$ ;  $P=0,002$ ). Među studentima čiji je nedeljni džeparac „2001-3000 dinara“ najveća je proporcija onih koji koriste alkohol (97,0%), dok alkohol ne konzumira gotovo šestina (14,2%) studenata koji za nedelju dana dobija „do 1000 dinara“.

## DISKUSIJA

Među rizičnim oblicima ponašanja mladih pušenje cigareta i konzumiranje alkohola se posebno ističu. Razlog tome je, prvenstveno, visok stepen rasprostranjenosti upotrebe ovih psihoaktivnih supstanci kao i njihov ogroman uticaj na razvoj organizma u ovoj osetljivoj fazi odrastanja (31). U našem istraživanju od ukupnog broja anketiranih studenata četvrtina (24,7%) se izjasnila da piše cigarete, dok 91,4% naših ispitanika probalo alkohol. Slični rezultati su dobijeni i istraživanjem zdravstvenog ponašanja studenata ostalih univerziteta u Republici Srbiji, koji svedoče da više od trećine ispitanika (35%) konzumira cigarete, dok je alkohol probalo 92% anketiranih studenata (32).

Našim istraživanjem, takođe, dolazimo do zaključka da je konzumiranja cigareta i alkohola statistički značajno povezana sa sledećim demografskim i socioekonomskim karakteristikama ispitanika: fakultet koji student studira, količina novca koju dobija za nedelju dana i zadovoljstvo izborom fakulteta, odnosno varijablom pol i „nedeljni džeparac“ kada je o korišćenju alkohola reč. O uticaju demografskih i socioekonomskih karakteristika na zdravstveno ponašanje ispitanika svedoče brojni dokazi iz literature. Tako, istraživanje sprovedeno među studentima u Ankari pokazuje porast učestalosti povremenog konzumiranja alkohola sa uzrastom kod mladića sa pikom u 22. godini, a smanjenje učestalosti pijenja sa uzrastom

kod devojaka (33). Prema rezultatima istraživanja sprovedenog u Zagrebu studenti nemedicinske struke imaju za petinu veću učestalost povremenog ili stalnog pijenja alkohola od vršnjaka na Medicinskom fakultetu, što govori u prilog činjenici da veći nivo znanja doprinosi smanjenju konzumiranja alkohola u ovoj populacionoj grupi. (34). Donijam je, istražujući učestalost rizičnog ponašanja među studentima medicine Univerziteta u Nigeriji, uočio značajno odgovornije ponašanje ove populacije u odnosu na vršnjake sa drugih fakulteta (35). Cimet u svom istraživanju dolazi do zaključka da kod mladih koji su zadovoljni izborom škole, postoji manja verovatnoća razvoja nekog od rizičnih oblika ponašanja (36). Takođe, autori često ističu da je upotreba alkohola među mladima karakterističnija za osobe muškog pola (37, 38, 39).

## ZAKLJUČAK

Uprkos činjenici da Vlada i Ministarstvo zdravlja Republike Srbije vode intenzivnu kampanju za prevenciju pušenja na nacionalnom nivou, koja je podržana odgovarajućim zakonskim aktima (Zakon o zabrani pušenja u zatvorenim prostorijama iz 1995. i 2005. godine, Zakon o oglašavanju, Zakon o duvanu iz 2005. godine, Pravilnik o izgledu, sadržini i načinu isticanja oznake o zabrani prodaje cigareta i drugih duvanskih proizvoda maloletnim licima iz 2006. godine, Pravilnik o izgledu sadržini i načinu isticanja oznake na prevoznim sredstvima namenjenim za prevoz duvanskih proizvoda kao i o Sanitarno-higijenskih uslova tih sredstava), a koja je, između ostalog, zaslužna za smanjenje učestalosti pušenja, očigledno je da konzumiranje duvana među mladima i dalje predstavlja značajan problem koji naše društvo stavlja pred ozbiljne teškoće i iskušenja.

Kada je reč o konzumiranju alkohola rezultati, takođe, nisu nimalo zavidni. Istraživači smatraju da su neki faktori nesumnjivo doprineli širenju alkoholizma među mladima. Posebno značajnim se smatra činjenica da konzumiranje alkohola u našem društvu i dalje predstavlja društveno prihvatljivo ponašanje, da ne postoji nacionalna strategija u pogledu prevencije pijenja, kao i da se postojeći zakoni o zabrani reklamiranja i prodaji alkoholnih pića maloletnicima neadekvatno i neefikasno sprovode. Osim toga, tendencija laganijeg rasta cena alkoholnih pića u poređenju sa cenama osnovnih proizvoda hrane, uticala je na dostupnost i pristupačnost alkohola mladima.

## LITERATURA

1. World Health Organization. International Statistical Classification and Related Health Problems 10th Revision. Geneva: WHO, 1992.
2. National Institute on Drug Abuse (Robertson E., David S., Rao S.). Risk Factors and Protective Factors. In: Preventing Drug Abuse among Children and Adolescents. Bethesda: National Institute on Drug Abuse, 2005. Available from: <http://drugabuse.gov/Prevention/risk.html>
3. Ljubotina D., Galić J., Jukić V. Prevalence and Risk Factors of Substance Use among Urban Adolescents - Questionnaire Study. Croat Med Journal 2004; 45(1):88-98
4. Timotić B., Janjić M., Bašić S., Jović S., Milić Č. Socijalna medicina. Beograd: Velarta, 2000.

5. World Health Organization. Health and Health Behaviour among Young People. Geneva: World Health Organization, 2000.
6. World Health Organization. Building Blocks for tobacco control - A handbook, Geneva: World Health Organization, 2004. Available from: [www.who.int/tobacco](http://www.who.int/tobacco)
7. Ghanizadeh Sh. University students' attitude towards drugs: an exploratory study. Eastern Mediterranean Health Journal 2001;7(3):452-460. Available from: [www.emro.who.int/Publications/EMHJ/0703/shiraz.html](http://www.emro.who.int/Publications/EMHJ/0703/shiraz.html)
8. Alčaz S. Pušenje kao bolest zavisnosti - Supstancijska teorija. U: Zbornik radova, Međunarodna postdiplomska škola primarne prevencije bolesti zavisnosti. Beograd: Evropski centar za mir i razvoj Ujedinjenih nacija, 2003.
9. Department of Health And Human Services. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Results from the 2004 National Survey on Drug Use and Health: National Findings (NSDUH) Series H-28, DHHS Publication No. SMA 05-4062. Rockville, MD: Office of Applied Studies; 2005. Available from: [https://archives.drugabuse.gov/NIDA\\_Notes/NNVol20N6/Tearoff.html](https://archives.drugabuse.gov/NIDA_Notes/NNVol20N6/Tearoff.html)
10. Radmilović V. Štetni sastojci duvanskog dima i svet bez duvanskog dima. U: Zbornik radova, Međunarodna postdiplomska škola primarne prevencije bolesti zavisnosti. Beograd: Evropski centar za mir i razvoj Ujedinjenih nacija, 2003.
11. World Health Organization. Tobacco and The Rights of The Children. Geneva: World Health Organization, 2001.
12. European Commission. Report on the state of young people health in the European Union, A Commission Services Working paper, February 2000. Available from: URL <http://www.Europa.eu.int>
13. World Health Organization. World Mortality in 2000, Life Tables for 191 Countries. Geneva: World Health Organization, 2002.
14. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Strategija javnog zdravlja Republike Srbije-Nacrt. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2005.
15. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2007.
16. Ipsos Strategik Marketing. Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije, Izveštaj. Beograd: Ipsos Strategik Marketing, 2013.
17. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Rezultati istraživanja o efektima i stavovima u vezi sa Zakonom o zaštiti stanovništva od izloženosti duvanskom dimu. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije, 2015. Dostupno na: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/Rezultati%20istrazivanja%20duvanski%20dim%202015.pdf>
18. Radovanović Z. ur. Najčešće bolesti i povrede-epidemiologija, etiologija i prevencija. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID, 2005.
19. Engels R. C., Knibbe R. A. Young peoples alcohol consumption from a European perspective: risks and benefits. European Journal of Clinical Nutrition 2007;54: 52-55.
20. Stanković Z. Alkoholizam mladih. U: Zbornik radova, Međunarodna postdiplomska škola primarne prevencije bolesti zavisnosti. Beograd: Evropski centar za mir i razvoj Ujedinjenih nacija, 2003.
21. World Health Organization. Neuroscience of Psychoactive Substance Use and Dependence. Geneva: World Health Organization, 2004. Available from: [www.who.int](http://www.who.int)
22. World Health Organization. Basic Indicators for 191 Countries. World Health Report. Geneva: World Health Organization, 2002.
23. Institut za javno zdravlje Srbije „dr Milan Jovanović Batut“. Zdravlje stanovnika Srbije - analitička studija 1997 - 2007. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije, 2008.
24. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut. Zdravlje mladih u Republici Srbiji, finalni izveštaj. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije, 2009.
25. Evropska agencija za rekonstrukciju. Istraživanje zloupotrebe psihoaktivnih supstanci među adolescentima u Srbiji 2006. godine. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2007.
26. Petrović R. Nomogram za određivanje optimalnog uzorka. Niš, 1986.
27. Nutbeam D. Health promotion glossary. Health Promotion International. Oxford University Press, 1998; Vol.21, N°2, 88-90.
28. World Bank Organization. Children Development. In: Human Development Network. Washington: World Bank Organization, 2006; vol 1 (4).
29. World Health Organization. Education for Health, Manuel of Health Edukation in Primary Health Care. Geneva: WHO, 1988.
30. Di Clemente R. Adolescents at risk: A generation in jeopardy. In Handbook of adolescent health risk behavior. New York: Panun pres. 1996.
31. Mari M. Socio-demographic factors and substance use in adolescence. Population. 2011; 49(2): 91-113.
32. Ilić D., Janković Z., Paunović M. Zdravstveno ponašanje studentske omladine, u: Zdravstveno ponašanje studentske i srednjoškolske omladine. Zbornik. Stručno-naučni skup. Zlatibor, 2000.
33. Oksuz E., Malhan S. Socioeconomic factors and Health Risk Behaviors among University Students in Turkey. Croat Med J. 2005; 46(1):66-73.
34. Trkulja V., Živčec Z., Čuk M., Lacković Z. Use of Psychoactive Substances among Zagreb University Medical Students. Croat Med J. 2003; 44(1):50-8.
35. Daniyam C., Agaba P., Agaba E. Sexual behavior of medical students: A single institutional survey. Afr Health Sci. 2010; 10(2): 150-153.

36. Ciment J. WHO study examines teenage health in 28 countries. *BMJ*. 2000; 320 (7232): 402. Available from: [www.bmj.com](http://www.bmj.com)
37. Chassin L., et al. Adolescent Substance Use, in R. M. Lerner, L. Steinberg (eds.), *Handbook of Adolescent Psychology* (Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc). 2004; 665-696.
38. Hibbel B., et al. The 2007 ESPAD Report - Substance Use among Students in 35 European Countries. Stockholm: The Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs, CAN, 2009.
39. Kosić D., et al. Evropska agencija za kontrolu droga i bolesti zavisnosti (EMCDDA) Srbija - Pregled za zemlju 2009. Luksemburg: Publications Office of the European Union, 2009.

## ENGLISH

### PREVALANCE OF THE USE OF PSYCHOACTIVE SUBSTANCES AND ITS CONNECTION WITH THE SOCIOECONOMIC CHARACTERISTICS OF STUDENTS

Slađana Đurić<sup>1</sup>, Momčilo Mirković<sup>1</sup>, Danijela Ilić<sup>1</sup>, Jovana Milošević<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical Faculty University in Pristina, temporarily located in Kosovska Mitrovica, Department for Preventive Medicine, Republic of Serbia;

#### SUMMARY

Youth is a critical age to begin experimenting with alcohol and tobacco, whereby social prestige, self-assertion, relaxation from difficulties, the way of showing rebellion against authority and valid social norms are cited as motives. Consumption of alcohol and tobacco during the period of personality formation leads to permanent behavioral disorders, while the biological characteristics of young people determine the faster development of addiction to these substances regarding to adults. In addition, the social position of young people and the position of their families are extremely jeopardized. The aim of the study was to evaluate the prevalence of tobacco and alcohol use among students of the University of Pristina with a temporary headquarters in Kosovska Mitrovica, i.e. to establish the connection between these habits and the demographic and socio-economic characteristics of the students. The research was done as a cross sectional study on a representative sample of students of the University of Pristina with a temporary headquarters in Kosovska Mitrovica, in March and April 2011. The survey covered 567 subjects. The questionnaire served as a research instrument, the same that was used in researching the health behavior of students from other universities in the Republic of Serbia in 2000. The data were processed using descriptive statistics while the hi-square test was used to analyze the data. Out of the total number of surveyed students, a quarter (24.7%) answered that they were smoking cigarettes, while 91.4% of our respondents tasted alcohol. The highest proportion of respondents from the Faculty of Arts claims to consume cigarettes, students who get 4001-5000 dinars per week, as well as respondents who are "not particularly satisfied" with the their choice of faculty. The highest proportion of male students and students whose weekly pocket is from 2001 to 2000 dinars consume alcohol.

Keywords: students, alcohol consumption, tobacco consumption

# ADHEZIVNE KERAMIČKE NADOKNADE - MINIMALNO INVAZIVNA ALTERNATIVA KOD HIPODONCIJE GORNJIH LATERALNIH SEKUTIĆA

## AUTORI

Lazic Dragoslav, Pavlović Jasna, Todić Jelena, Jovanović U.  
Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Katedra za stomatologiju, Kosovska Mitrovica

## KORESPONDENT

LAZIĆ DRAGOSLAV  
Medicinski fakultet Univerziteta u  
Prištini, Kosovska Mitrovica  
✉ dragoslav\_lazic@yahoo.com

## SAŽETAK

Ovaj prikaz slučaja opisuje primenu različitih adhezivno cementiranih nadoknada napravljenih od srodnih ali ne i identičnih vrsta keramičkih materijala u terapiji urođene hipodoncije lateralnog sekutića i estetskih nedostataka na pojedinim zubima unutar osmeha kao celine. Obzirom na minimalno invazivni pristup i očuvanje prirodnih zubnih tkiva nadoknade su pružile prihvatljivu estetiku i funkcionalnost i pokazale da mogu biti sigurno i komforno rešenje za pacijenta.

Ključne reči: potpuno keramičmičke fiksne parcijalne proteze,estetika,hipodoncija lateralnog sekutića.

## UVOD

Keramičke adhezivne nadoknade predstavljaju estetsku i minimalno invazivnu terapijsku mogućnost u rekonstrukciji prekinutog zubnog niza. Na ovom kliničkom primeru može se sagledati značaj interdisciplinarnog pristupa u rešavanju hipodoncije gornjih lateralnih sekutića sa posebnim osvrtom na primenu adhezivnih keramičkih nadoknada kao finalno estetsko rešenje unutar osmeha i lica kao celine.

Hipodonciju koja predstavlja nedostatak jednog, grupe zuba ili svih zuba najčešće susrećemo kod poslednjih zuba iz grupe a to su umnjaci, lateralni sekutići i drugi premolari.<sup>1</sup>

Urođeni nedostatak gornjeg lateralnog sekutića predstavlja izraziti estetski nedostatak koji često dovodi do nastanka drugih nepravilnosti u fiziognomskom smislu. U predelu fronta najčešće je to izmenjeni položaj središnje linije koju gotovo uvek prati asimetrični položaj jednog ili više zuba u nizu što rezultuje disharmonijom unutar osmeha. Mogućnosti različitih grana savremena stomatologije su jako velike pogotovu ukoliko svaka u svom domenu pruži maksimum u rešavanju ovakvih nedostataka uz minimalno invazivan pristup.

## CILJ RADA

Cilj rada je da se prikaže mogućnost primene adhezivnih keramičkih nadoknada kao namanje invazivnog tretmana u završnom uspostavljanju harmoničnog i estetski izbalansiranog osmeha nakon ortodonskog tretmana hipodoncije gornjeg lateralnog sekutića u uslovima nemoguće primene implantatnoprotonske terapije.

## PRIKAZ SLUČAJA

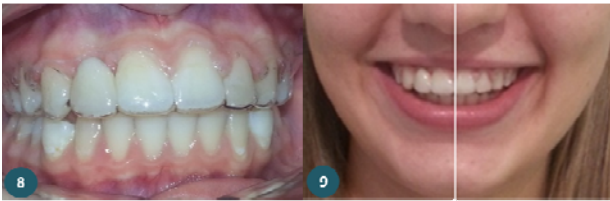
Pacijentkinja starosti 18 god. u Julu 2015.god. došla je prvi put u ordinaciju. Anamneza je pokazala hipodonciju zuba 12. Utvrđeni su i estetski nedostaci i disharmonija u okviru osmeha u vidu pomerene linije mediane, izraženih dijastema između frontalnih zuba kao i neadkvatna morfološka forma zuba 11,13, i 22. (Sl.1)



Plan terapije je zahtevao interdisciplinarni pristup u okviru koga je ortodonski tretman rezultovao ispravnim pozicioniranjem linie mediane uz zatvaranje dijastema i stvaranje prostora za nedostajući zub 12. (Sl.2,3,4,5,6,7).



Kompozitnom korekcijom morfologije zuba 22 i umetanjem veštačkog akrilatnog zuba na mestu 12 u retencionu foliju postignuti su zadovoljavajući funkcionalni i estetski rezultati na početku retencionog perioda. (Sl.8,9)



Međutim nakon 6 meseci retencionog perioda na kontroli je zapažena blaga distalizacija zuba 11 kao posledica izostanka čvršće konstrukcije koja bi upotpunila bezubi prostor i trajno rešila problem nedostajućeg zuba. (Sl.12)



Implantoprotetska terapija je u slučaju prekinutog zubnog niza, naročito kada susedni zubi nisu zahvaćeni karijesom, terapija izbora.<sup>2</sup> Pored nezavršenog rasta vilica, nedostatak prostora u nivou krunica ili u nivou korenova zuba česta je kontraindikacija za ugradnju implanata.<sup>3</sup>

Rentgen dijagnostika je u ovom slučaju pokazala da korenovi zuba 11 i 13 međusobno konvergiraju do rastojanja 2,39 mm tako da je i pored postojanja implanata manjeg prečnika kao i mini implanata isključena mogućnost za njihovu ugradnju. (sl.9,10).



U takvim situacijama treba uzeti u obzir konvencionalnu fiksnu nadoknadu koja je nažalost najmanje konzervativna opcija. Adhezivno cementirane zubne nadoknade su konzervativnije od klasične fiksne

nadoknade upravo zbog toga što je za njihovu izradu potrebno ukloniti od 3-30% koronarne strukture zuba zavisno od težine slučaja.<sup>4</sup> Keramičke adhezivno cementirane zubne nadoknade su uvedene kao konzervativni tretman pre više od 30 godina. <sup>5</sup>

Feldspat porculan, cirkonijum-oksidni, staklo-infiltriran aluminijum i presovana keramika su materijali korišćeni za izradu adhezivno cementirane zubne nadoknade sa krilima nosačima u frontalnoj regiji.<sup>6-25</sup> Trajnost ovih vrsta nadoknada se veoma razlikovala. Hansson<sup>6</sup> je izneo rezultat stope neuspeha od 54% nakon 11 meseci, dok je Priest<sup>7</sup> prijavio stopu neuspeha od 10% tokom 11 godina.

Prema istraživanjima objavljenim 2011., stopa preživljavanja potpuno keramičkih adhezivnih mostova napravljenih od staklo-infiltrirane alumina keramike iznosi 94% u periodu od 10 godina.<sup>10</sup>

I staklokeramička i oksidna keramika visoke čvrstoće mogu se koristiti za izradu nadoknada sa optičkim karakteristikama sličnih onima koji se uočavaju na prirodnim zubima.<sup>26</sup> Dokazano je da je najveća čvrstoća koja prelazi 1000 MPa pronađena kod cirkonijuma,<sup>27</sup> dok je najmanja pronađena sa IPS Empressom i feldspatnim porcelanom. <sup>28</sup> Oksidna keramika, kao što su In-Ceram i Cirkonija, su neprozirne keramike, dok je staklena keramika prozirna i stoga estetski prihvatljivija pa se može koristiti za izradu faseta i pojedinačnih krunica.<sup>29</sup>

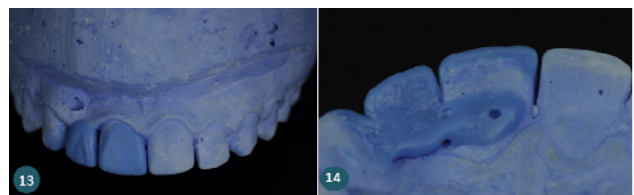
Obzirom na starosnu dob pacijenta kao i potrebu za sanacijom hipodoncije i estetskih nedostaka na zubima unutar osmeha, odlučili smo se na minimalno invazivnu protetsku terapiju koja je uključivala izradu adhezivnog keramičkog mosta i vinira.<sup>1</sup> Težnja, ka sto manjoj intervenciji na tvrdim zubnim tkivima, je zlatni standard u stomatologiji a poklapa se i sa željama naših pacijenata.

Plan terapije je podrazumevao sledeće; izradu dvokrilnog adhezivnog keramičkog mosta na mestu hipodoncije zuba 12 koji uključuje non prep vinir za korekciju meziovestibularne površine zuba 13, izradu non prep vinira na zubu 11 i prep vinira na zubu 22 u cilju estetske integracije sa preostalim zubima interkaninog sektora.

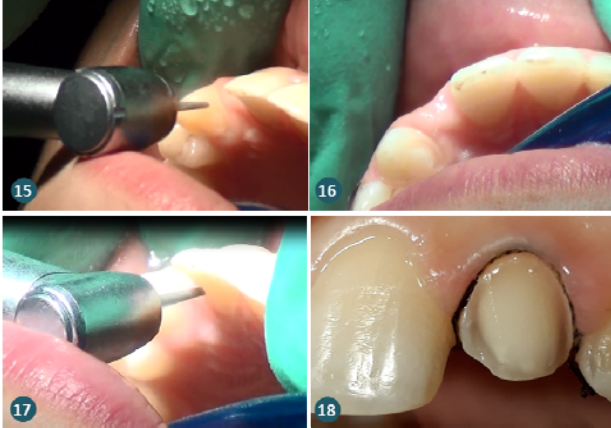
#### Klinički postupak

Prostor za smeštaj adhezivnog mosta odlučuje o vrsti materijala.

Vax-up model na kome je utvrđen širi prostor za smeštaj zuba 12 kao i potrebu da se morfološki rekonstruiše zub 13 sa dodatkom dela u obliku ljuspe u jedno-komadnoj nadoknadi radi poboljšanja retencije, opredelila nas je za visokotransparentnu cirkonijumsku osnovu sa multilayer tehnikom nabacivanja keramike Noritake czr.. Za izradu vinira na zubima 11, 22 korišćena je keramika Noritake ex-3. U okviru analize modela utvrdili smo da postoji mogućnost ublažavanja statičkih i dinamičkih kontakata na spoju materijala i zuba nosača kao i umetnutog zuba. Sl.13,14.



Preparacija ležista za adhezivna krila mosta na zubima 11 i 13 imala je formu minimalnog cervikalno i aproksimalno zaobljenog stepenika 0,5 mm i bočnog udubljenja s obzirom da je cirkonijumska osnova, uz pažljivo uklanjanje zubnog tkiva i zaobljavanje oštih ivica (zakošenje glednih prizmi). Sl.15,16,17. Takođe, izvršena je i preparacija za izradu vinira na zubu 22. Sl.18.



Uzet je otisak adicione silikonima Zermack u standardnoj kašici. Adhezijski most je konstruisan u CEREC softveru 4.2, a izrezovan u CEREC MC XL. Individualizacija je sprovedena nabacivanjem keramike Noritake czr i bojenjem nakon čega je sledilo glaziranje. Non prep vinir na zubu 11 i klasičan vinir na zubu 22 urađeni su od Noritake-ex3 feldspatne keramike na vatrootalnom patrljku. Sl.19,20,21.



Pre adhezivnog cementiranja klinički su provereni ležanje nadoknada, aproksimalni kontakt i estetika. Deo nadoknade u sklopu keramičkog mosta kojom je trebala biti korigovana morfologija zuba 13 nije dala zadovoljavajuće estetske rezultate. Razlog neuspeha leži u cirkonijum oksidnom materijalu koji iako su korošćene različite tehnike prebojavanja, nije dao očekivan estetski rezultat. Sl.22,23..

Iz tog razloga pristupili smo uklanjanju tog dela nadoknade i pristupili izradi non-prep vinira na zubu 13. sl.24.



Svi zubi nosači su očišćeni Proxit pastom (Ivoclar Vivadent) nakon čega je gleđ jetkana 37,5% ortofosforom kiselinom (DENTSPLY) 30 sekundi, a dentin 15 sekundi. Kao posrednik veze korišćen je adheziv Adhese Universal Viva pen (Ivoclar Vivadent). Paralelno su pripremljene i nadoknade po preporukama proizvođača. Korišćen je cement Variolink Esthetic DS sa dualnim mehanizmom stvrdnjavanja.

Nakon uklanjanja viška cementa, ispolirana je cementna pukotina i provereni su kontakti i okluzija.



## ZAKLJUČAK

Ovim prikazom slučaja predstavljen je značaj interdisciplinarnog pristupa rešavanju urođenog nedostatka kao što je hipodoncija lateralnog sekutića. Nakon iscrpljivanja svih mogućnosti, protetski tretman zaokružuje i finalizira čitav proces lečenja. Poseban izazov predstavlja istovremena primena različitih adhezivno cementiranih nadoknada napravljenih od srodnih ali ne i identičnih vrsta keramičkih materijala kao i njihova integracija u jedinstvenu celinu. Uz pravilno postavljanje indikacije i savestan intrdisciplinarni klinički pristup, primena adhezivno cementiranih protetskih nadoknada u rešavanju hipodoncije lateralnih sekutića može biti najmanje invazivno, sigurno i za pacijenta komforno rešenje.

Važno je naglasiti da se radi o veoma osetljivoj tehnici kod koje iskustvo terapeuta igra ključnu ulogu.

## LITERATURA

1. Pavlović J., OSNOVI ORTOPEDIJE VILICA I ZUBA, Univerzitet u Prištini 2010.
2. Kokich VO, Jr, Kinzer GA. Managing congenitally missing lateral incisors. Part I: canine substitution. J. Esthet. Restor. Dent. 2005;17:5-10.
3. The single-tooth implant: a viable alternative for single-tooth replacement. Mayer TM, Hawley CE, Gunsolley JC, Feldman SJ Periodontol. 2002 Jul; 73(7):687-93.

4. Edelhoff D, Sorensen JA. Tooth structure removal associated with various preparation designs for anterior teeth. *J. Prosthet. Dent.* 2002;87:503-509.
5. An innovative method for fixed anterior tooth replacement utilizing porcelain veneers. Ibsen RL, Strassler HE. *Quintessence Int.* 1986 Aug; 17(8):455-9.
6. Hansson O. Clinical results with resin-bonded prostheses and an adhesive cement. *Quintessence Int.* 1994;25:125-132.
7. Priest GF. Failure rates of restorations for single-tooth replacement. *Int. J. Prosthodont.* 1996;9:38-45.
8. Sasse M, Eschbach S, Kern M. Randomized clinical trial on single retainer all-ceramic resin-bonded fixed partial dentures: influence of the bonding system after up to 55 months. *J. Dent.* 2012;40:783-786.
9. Kara HB, Aykent F. Single tooth replacement using a ceramic resin bonded fixed partial denture: a case report. *Eur. J. Dent.* 2012;6:101-104.
10. Kern M, Sasse M. Ten-year survival of anterior all-ceramic resin-bonded fixed dental prostheses. *J. Adhes. Dent.* 2011;13:407-410.
11. Duarte S, Jr, Phark JH, Tada T, Sadan A. Resin-bonded fixed partial dentures with a new modified zirconia surface: a clinical report. *J. Prosthet. Dent.* 2009;102:68-73.
12. Cakan U, Demiralp B, Aksu M, Taner T. Clinical showcase. Replacement of congenitally missing lateral incisor using a metal-free, resin-bonded fixed partial denture: case report. *J. Can. Dent. Assoc.* 2009;75:509-512.
13. Holt LR, Drake B. The Procera Maryland Bridge: a case report. *J. Esthet. Restor. Dent.* 2008;20:165-171.
14. Foitzik M, Lennon AM, Attin T. Successful use of a single-retainer all-ceramic resin-bonded fixed partial denture for replacement of a maxillary canine: a clinical report. *Quintessence Int.* 2007;38:241-246.
15. Ries S, Wolz J, Richter EJ. Effect of design of all-ceramic resin-bonded fixed partial dentures on clinical survival rate. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* 2006;26:143-149.
16. Ozyesil AG, Kalkan M. Replacing an anterior metal-ceramic restoration with an all-ceramic resin-bonded fixed partial denture: a case report. *J. Adhes. Dent.* 2006;8:263-266.
17. Turker SB, Guvenli SY, Arikan A. Replacement of two mandibular central incisors using a zirconium resin-bonded fixed partial denture: a clinical report. *J. Prosthet. Dent.* 2005;94:499-503.
18. Komine F, Tomic M. A single-retainer zirconium dioxide ceramic resin-bonded fixed partial denture for single tooth replacement: a clinical report. *J. Oral Sci.* 2005;47:139-142.
19. Kern M. Clinical long-term survival of two-retainer and single-retainer all-ceramic resin-bonded fixed partial dentures. *Quintessence Int.* 2005;36:141-147.
20. Weng D, Ries S, Richter EJ. Treatment of a juvenile patient with a maxillary all-ceramic resin-bonded fixed partial denture: a case report. *Quintessence Int.* 2002;33:584-588.
21. Ozcan M, Akkaya A. New approach to bonding all-ceramic adhesive fixed partial dentures: a clinical report. *J. Prosthet. Dent.* 2002;88:252-254.
22. Kern M, Strub JR. Bonding to alumina ceramic in restorative dentistry: clinical results over up to 5 years. *J. Dent.* 1998;26:245-249.
23. Kern M, Glaser R. Cantilevered all-ceramic, resin-bonded fixed partial dentures: a new treatment modality. *J. Esthet. Dent.* 1997;9:255-264.
24. Bassett JL. Replacement of missing mandibular lateral incisors with a single pontic all-ceramic prosthesis: a case report. *Pract. Periodontics Aesthet. Dent.* 1997;9:455-461.
25. Trushkowsky RD. Replacement of congenitally missing lateral incisors with ceramic resin-bonded fixed partial dentures. *J. Prosthet. Dent.* 1995;73:12-16.
26. Rosentritt M, Ries S, Kolbeck C, Westphal M, Richter EJ, Handel G. Fracture characteristics of anterior resin-bonded zirconia-fixed partial dentures. *Clin. Oral Investig.* 2009;13:453-457.
27. Pilathadka S, Vahalova D. Contemporary all-ceramic materials, part-1. *Acta Medica.* 2007;50:101-104.
28. Rosenblum MA, Schulman A. A review of all-ceramic restorations. *J. Am. Dent. Assoc.* 1997;128:297-307.
29. Kokich VO Jr, Kinzer GA. Managing congenitally missing lateral incisors. Part I: Canine substitution. *J Esthet Restor Dent.* 2005; 17(1):5-10.

## ENGLISH

### ALTERNATIVE IN THE TREATMENT OF HYPODONTIA OF THE UPPER LATERAL INCISORS SUMMARY

Lazić D., Pavlović J, Todić J., Jovanović U.  
Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia



**SUMMARY**

This case report describes the application of adhesively cemented restorations made out of related, although not identical types of ceramic materials in the treatment of inborn hypodontia of the lateral incisors, as well as the aesthetic imperfections of certain teeth in the whole smile. Considering the minimally invasive approach, and the preservation of natural tooth fibers, the restorations have shown to be acceptable both aesthetically and functionally, and have proven themselves as a safe and comfortable solution for patients.

Keywords: All-ceramic resin-bonded fixed partial denture, esthetics, hypodontia lateral incisors.

---



U broju 45 (3/4) za 2016 godinu, tehničkom greškom, prilikom obrade teksta štampan je rad ANTIOXIDANT ACTIVITY OF LICHEN CETRARIA ACULEATA autora Tomović J, Rančić A, Vasiljević P, Mašković P, Živanović S, Manojlović N, Sovrlić M, koji je već štampan u broju 44 (1) za 2015. godinu. Zato se isti rad povlači iz broja 3,4 volume 45, 2016 godine. Izvinjavamo se autorima na nastaloj grešci i zahvaljujemo na saradnji.

Uredništvo.

---



## UPUTSTVO AUTORIMA

### OPŠTA UPUTSTVA

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

### PRVA STRANICA

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

### POSEBNA STRANICA

Kratak sadržaj (100-250 reči)

*Originalan rad:*

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

*Prikaz bolesnika:*

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

*Ostali tipovi radova:*

- nema segmenata

### TEKST RADA

*Originalan rad (do 5.000 reči):*

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

*Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):*

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

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

(do 5.000 reči):

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

### POSEBNA STRANICA

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

### POSEBNA STRANICA

Summary (100-250 words)

*Original article:*

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

*Case report:*

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

Articles for other columns:

- nema segmenata

### PRILOZI

Tabele (Word):

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

Grafikoni (Excel, link u Word):

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

Slike (original, skenirano)

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

Sheme (CorelDraw ili Adobe Illustrator)

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

### OSTALO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

**Propratno pismo.** Uz rukopis obavezno priložiti:

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

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

E-mail: [praxismedica@med.pr.ac.rs](mailto:praxismedica@med.pr.ac.rs)

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



