

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



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

PRAXIS MEDICA

VOLUME 44
NUMBER 2
YEAR 2015

YUISSN
0350-8773
UDC 61



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

PRAXIS MEDICA

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

VAŽNO OBAVEŠTENJE

Molimo sve autore zainteresovane za publikovanje radova u naučnom časopisu Praxis medica (M52) da za prijavu koriste isključivo ASISTENT sistem za onlajn uređivanje i publikovanje časopisa na linku:

<http://med.pr.ac.rs/praxis-medica>

Uredništvo časopisa.

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR IN CHIEF

Prof. dr Radoslav Katanić

ZAMENIK GLAVNOG UREDNIKA / DEPUTY EDITOR

Doc. dr Bojana Kisić

SEKRETARI / EDITORIAL SECRETARY

Ass. dr Boban Biševac

Dr Raša Mladenović

UREĐIVAČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

Prof. dr Rade Grbić , prof. dr Radoslav Mitić, prof. dr Snežana Hudomal,
prof. dr Aleksandar Pavlović, prof. dr Branko Mihajlović,
prof. dr Lepša Žorić, prof. dr Radojica Stolić, prof. dr Milan Parlić,
doc. dr Aleksandar Ćorac, doc. dr Vladimir Matvijenko,
prof. dr Petar Jovanović, doc. dr Ljiljana Šulović,
prof. dr 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**

- UPUĆENOST, NAVIKE I PONAŠANJE U VEZI SA ORALNIM ZDRAVLJEM DECE U OSNOVNIM ŠKOLAMA NA KOSOVU I METOHIJI / Mladenović R., Cvetković A., Martinović B., Milojković Z., Arsić Z., Đorđević F. 1-5
- ORGANIZACIJA I VOLUMENSKA GUSTINA KOLAGENA GINGIVE KOD OBOLELIH OD PARODONTOPATIJE / Marjanović D., Šehalić M., Kujundžić B., Stamatović D., Arsić Z., Đorđević N. 7-11
- ISPITIVANJE ZASTUPLJENOSTI ODABRANIH FAKTORA RIZIKA ZA RAZVOJ HIPERTENZIJE U POPULACIJI STUDENATA MEDICINSKIH FAKULTETA / Zeković M., Stojković T., Milosević Georgiev A., Krajnović D. 13-19
- UTICAJ ADIPOZOSPECIFIČNIH PEPTIDA NA TOK I PROGNOZU INFARKTA MIOKARDA / Rašić D., Perić V., Rašić J., Lazić S., Nikolić G., Dejanović B., Šipić M. 21-25

STRUČNI RADovi

- BOL I OPRAVDANOST STRAHA OD STOMATOLOŠKE INTERVENCIJE / Đorđević F., Stanišić J., Đorđević A., Vlahović Z., Mladenović R. 27-30
- UTICAJ NIMP I IFS NA NASTAJANJE HETEROTOPičNIH OSIFIKACIJA POSLE UGRADNJE TOTALNE ENDOPROTEZE ZGLOBA KUKA / Ivković S., Minić S., Stanković I. 31-34
- NEZELJENA DEJSTVA SALICILATA (ACK), KORTIKOSTEROIDA, I IUNOMODULATORA NA SLUZNICU GASTRODUODENUMA - LEKOVIMA ORDINIRANIH U TERAPIJI REUMATOIDNOG ARTRITISA / Popović M., Danić R., Stalević Lj. 35-39
- UTICAJ LEUKOARAJOZE NA KOGNITIVNI STATUS PACIJENATA SA LAKUNARNIM INFARKTOM MOZGA / Filipović Danić S., Mitrović V., Biševac B., Milošević N., Ljušić D. 41-45
- ANALIZA PREVREMENIH POROĐAJA U PERIODU OD 2009. DO 2013. GODINE U ZDRAVSTVENOM CENTRU KOSOVSKA MITROVICA/ Adžić V., Galjak S., Radojević G., Relić G. 47-52
- SKRINING HRONIČNE BOLESTI BUBREGA KOD OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI / Mirović S., Račić M., Đukanović Lj., Joksimović N. B., Joksimović R. V., Mirić M., Pejić B., Novaković I. 53-59
- EFIKASNOST ODREĐENIH ANTIBIOTIKA U LEČENJU AKUTNOG ZAPALJENJA SREDNJEG UHA KOD DECE / Trajković R., Đokić N., Trajković B. 61-65

REVIJALNI RADovi

- DIABETES MELLITUS I ORALNO ZDRAVLJE / Đorđević N., Ajduković Z., Šehalić M., Marjanović D., Mitić A., Dragojević I., Ilić A. 67-73
- KULTUROLOŠKO I MEDICINSKO ODREĐENJE GOJAZNOSTI / Stolić R. 75-81

PRIKAZI SLUČAJA

- SYNDROMA STEVENS JOHNSON - EPIDERMOLYSIS NECROTICANS TOXICA OVERLAP POVEZAN SA KARBAMAZEPINOM KOD PACIJENTA SA SEKUNDARNOM EPILEPSIJOM UZROKOVANOM TUMOROM MOZGA (GLIOBLASTOMA MULTIFORME) / Vojvodić A., Dinić M., Kostić K. 83-87
- ZNAČAJ PRIMENE RANE REHABILITACIJE NAKON MENISKOTOMIJE KOD ADOLESCENTA / Balov B., Milenković M., Stojanović Z., Savić N. 89-91

**ENGLISH****ORIGINAL ARTICLES**

- THE VARIABILITY IN P300 COGNITIVE EVOKED POTENTIAL AMPLITUDE IN THE AUDITORY ODDBALL PARADIGM / Biševac B., Popović Lj., Milanović Z., Nestorović V., Smiljić S., Dejanović M., Filipović-Danić S., Mitrović V., Mirić M. 93-96

PROFESSIONAL ARTICLES

P300 EVENT RELATED POTENTIAL APPLICATION TO COGNITIVE STATUS ASSESSMENT OF THE PATIENTS WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM / Dejanović M., Ivetić V., Nestorović V., Milanović Z., Biševac B., Miletić M., Mirić M.1. 97-102

REVIEW ARTICLES

STEM CELL TREATMENT FOR AGE-RELATED NEURODEGENERATIVE DISEASES/ Nurkovic J., Biševac B., Mustafic F., Hajrovic S., Regic E., Nurkovic S., Kurtagic I., Dolicanin Z. 103-108

UPUĆENOST, NAVIKE I PONAŠANJE U VEZI SA ORALNIM ZDRAVLJEM DECE U OSNOVNIM ŠKOLAMA NA KOSOVU I METOHIJI

AUTORI

Mladenović R., Cvetković A., Martinović B., Milojković Z., Arsić Z., Dorđević F.
Medicinski fakultet Priština, Katedra za stomatologiju, Kosovska Mitrovica

KORESPONDENT

RAŠA MLADENOVIĆ
Medicinski Fakultet Univerziteta u
Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija
✉ kompjuतरash@yahoo.com

SAŽETAK

Oralno zdravlje je sastavni deo opšteg zdravlja čoveka i značajno utiče na njegov kvalitet života. Karijes zuba je danas najraširenija bolest naše civilizacije koja ukoliko se ne leči dovodi do gubitka zuba. Značajno je napomenuti da istraživanja pokazuju mogućnost uspešne prevencije oboljenja usne šupljine. Tradicionalno, uvek je postojao niži ekonomski i obrazovni nivo kod stanovništva u ruralnim sredinama, a takođe i manja dostupnost stomatološkim uslugama. Mogući razlozi za to su: nepostojanje dečjih stomatoloških ambulanti u školama u seoskim područjima, veća udaljenost od stomatologa, nedostatak pravilno organizovane školske stomatološke nege, nepoznavanja značaja oralnog zdravlja od strane roditelja kao autoriteta u vaspitanju i nepovoljan socijalno-ekonomski status. Cilj ove studije bio je da se ispita stepen informisanosti i navike dece i roditelja prema oralnoj higijeni i loše navike u srpskim enklavama na Kosovu i Metohiji i uporedi ih sa decom koja žive u urbanoj sredini u Kosovskoj Mitrovici. U studiji je obuhvaćeno 160 učenika osnovnih škola na području Kosovske Mitrovice (urbana sredina) i iz sprskih enklava na teritoriji Kosova i Metohije (ruralna sredina) koja je uključila osnovce iz Siriničke župe, Kosovskog pomoravlja, centralnog Kosova, sela Suvo grlo i Banje u opštini Istok. Ispitivanjem učestalosti pranja zuba došli smo do saznanja da 32 (40%) dece u enklavama pere zube jednom dnevno, 40 (50%) dva puta dnevno i samo 8 (5%) njih održava higijenu zuba 3 puta dnevno. Dečaka koji zube peru tri puta u toku dana bilo je 12,5%, a devojčica 37,5%. Deca iz enklava mnogo češće dolaze stomatologu kad imaju zakazano (33:8), dok deca iz Kosovske mitrovice češće dolaze na tromesečnu kontrolu (21:4). Zanimljiv podatak je da 15,33% dece iz urbane sredine navode kao izvor informacija iz oralnog zdravlja internet i Android aplikacije za mobilni telefon ili tablet. Teška bezbedonosna situacija, ograničena sloboda kretanja, loše razvijena stomatološka služba, slabija zdravstvena prosvetćenost i promocija oralnog zdravlja stanovništva srpskih enklava, razlog su slabije informisanosti dece i roditelja o preventivnim stomatološkim merama. Potrebno je mobilisati sve sektore društva na zajedničke akcije koje imaju za cilj promociju oralnog zdravlja.

Ključne reči: karijes zuba, oralna higijena, enklave

UVOD

Oralno zdravlje je sastavni deo opšteg zdravlja čoveka i značajno utiče na njegov kvalitet života. Karijes zuba je danas najraširenija bolest naše civilizacije koja ukoliko se ne leči dovodi do gubitka zuba. Značajno je napomenuti da istraživanja pokazuju mogućnost uspešne prevencije oboljenja usne šupljine [1].

Osnova masovne prevencije karijesa ogleda se u edukaciji roditelja i dece o pravilnom održavanju oralne higijene. Osnovne informacije i smernice za očuvanje zdravlja zuba i važnost odlaska stomatologu na kontrolne preglede dobijaju se u vrtiću, školi i pedijatrijskim ambulantom. Školsko doba je vreme kada se trajno stiču navike i kada je zdravstveno-vaspitna informacija pravovremeno pružena. Higijena usta važan je činilac u borbi protiv zubnog karijesa, posebno u urbanoj sredini u kojoj savremeni čovek konzumira meku i rafiniranu hranu.

Stomatološko-zdravstveno vaspitanje trebalo bi da bude deo opšteg vaspitanja. Suštinski cilj sprovođenja zdravstveno-vaspitnih programa je smanjenje incidenције, u prvom redu zubnog karijesa i parodontalnih bolesti, ali i ostalih bolesti usne duplje.

Sprovođenje mera i aktivnosti pre pojave zubnog karijesa bazični su principi moderne preventivne terapije karijesa, kako bi se osigurala pravilna i adekvatna prevencija bolesti i iskoristile sve mogućnosti modernih preventivnih zahvata [2].

Očuvanje i unapređenje oralnog zdravlja bitan su preduslov za prevenciju nastanka oboljenja. Ova međusobna veza znači da loše zdravlje usne šupljine utiče na celokupni organizam, ali i obratno, određene bolesti i poremećaji utiču na stanje usta i zuba.

Istraživači smatraju da se karijes, kao multifaktorska bolest, može sprečiti jedino višestrukim međusobnim dejstvom raznih preventivnih sredstava [3].

Brojna epidemiološka istraživanja urađena kod dece ukazuju na veliku razliku u rasprostranjenosti karijesa među pojedinim zemljama [4].

Tradicionalno, uvek je postojao niži ekonomski i obrazovni nivo kod stanovništva u ruralnim sredinama, a takođe i manja dostupnost stomatološkim uslugama [5].

Mogući razlozi za to su: nepostojanje dečjih stomatoloških ambulanti u školama u seoskim područjima, veća udaljenost od stomatologa, nedostatak pravilno organizovane školske stomatološke nege (ŠSN), nepoznavanja značaja oralnog zdravlja od strane roditelja kao autoriteta u vaspitanju i nepovoljan socijalno-ekonomski status.

U Srbiji se vrlo često dijagnostikuje karijes kod dece školskog uzrasta, a kao uzrok ovoga navode se nagli pad životnog standarda, neadekvatan pristup u lečenju karijesa i drugih oralnih oboljenja, specifična demografska i psihosocijalna obeležja kao i navike u ponašanju stanovnika našeg podneblja [6].

Oralno zdravlje zavisi od spremnosti roditelja da prvenstveno koriguju svoje ponašanje u cilju očuvanja sopstvenog a zatim i oralnog zdravlja svog deteta. Ovo podrazumeva uvođenje pozitivnih navika i stavova u zdrav model ponašanja putem kontinuirane edukacije prvenstveno roditelja, a putem njih i njihove dece [7].

Efikasno uklanjanje dentalnog plaka je od presudnog značaja kako za zdravlje zuba, tako i za zdravlje parodontalnih tkiva. Iako su teži oblici oboljenja parodonticijuma manje prevalentni kod dece u odnosu na odrasle, oni počinju sa gingivitisima, te je neophodno prevenciju započeti u najmlađem uzrastu da bi ona bila efikasna [8].

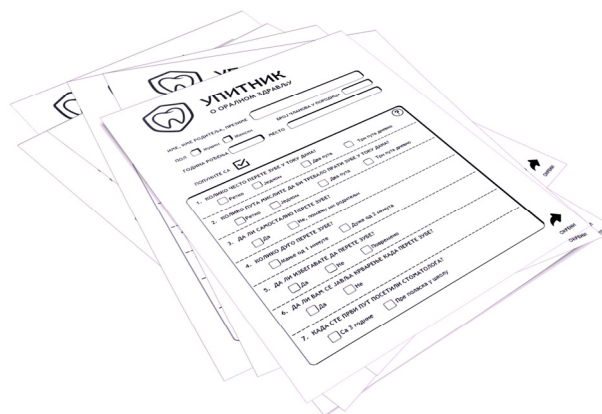
Od početka primene ŠSN u Republici Srbiji imala je relativno dobre rezultate, ali se ona danas sve više zanemaruje. Nepostojanje školskih ambulanti u ruralnim sredinama, ili gašenje već postojećih, nedovoljno ulaganje u opremu, potrošni materijal, kao i u stručni kadar, za rezultat ima nezadovoljavajuće stanje usta i zuba kod dece [9].

CILJ RADA

Cilj ove studije bio je da se ispita stepen informisanosti i navike dece i roditelja prema oralnoj higijeni i loše navike u srpskim enklavama na Kosovu i Metohiji i uporedi ih sa decom koja žive u urbanoj sredini u Kosovskoj Mitrovici.

MATERIJAL I METODE

U studiji je obuhvaćeno 160 dece školskog uzrasta. Podaci o socioekonomskom statusu porodice, broju članova, stručnoj spremi dobijeni su pomoću upitnika, koju su popunili roditelji u prisustvu deteta. Upitnik je sadržao pitanja zatvorenog tipa, na osnovu kojih su analizirane: demografske karakteristike dece, znanje, stavovi i navike deteta povezane sa oralnom higijenom. Za ovo istraživanje izabrani su učenici osnovnih škola na području Kosovske Mitrovice (urbana sredina) i iz srpskih enklava na teritoriji Kosova i Metohije (ruralna sredina) koja je uključila osnovce iz Siriničke župe, Kosovskog pomoravlja, centralnog Kosova, sela Suvo Grlo i Banje u opštini Istok.

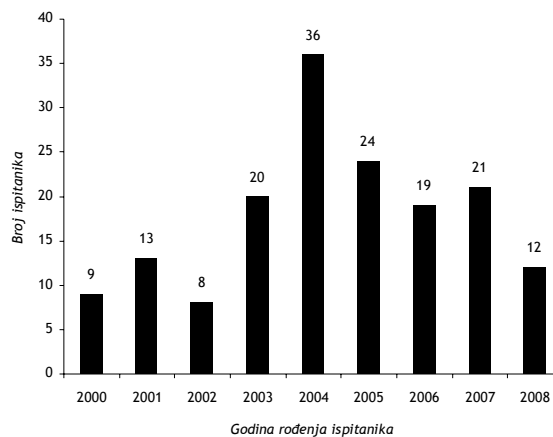


Slika 1. Upitnik o oralnom zdravlju

Za statističku obradu korišćen χ^2 test i softverski paket "IBM SPSS Statistics 21". Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti od 0.05.

REZULTATI

Životno doba ispitanika bilo je od 7 do 15 godina. Analizom starosne strukture ispitanika utvrđeno je da je najveći broj dece bio uzrasta 11 godina, gde smo zabeležili 36 ispitanika (Grafikon 1.).



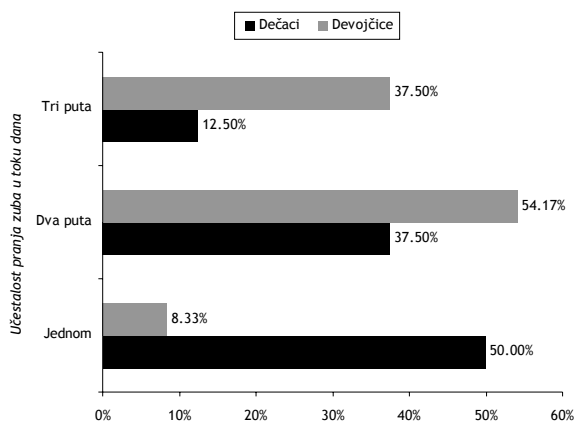
Grafikon 1. Starosna struktura ispitanika

Ispitivanjem učestalosti pranja zuba došli smo do saznanja da 32 (40%) dece u enklavama pere zube jednom dnevno, 40 (50%) dva puta dnevno i samo 8 (5%) njih održava higijenu zuba 3 puta dnevno. Što se tiče dece iz urbane sredine, njih 36 (45%) je pralo zube tri puta u toku dana, takođe 36 (45%) ih je bilo koji su prali zube uveče i ujutru, dok je njih 8 (10%) pralo zube jednom dnevno. Postoji statistički značajna razlika u odnosu na učestalost pranja zuba dece u enklavama i dece iz Kosovske Mitrovice ($\chi^2=32,43$, $p<0,05$) (Tabela 1.).

Tabela 1. Učestalost pranja zuba

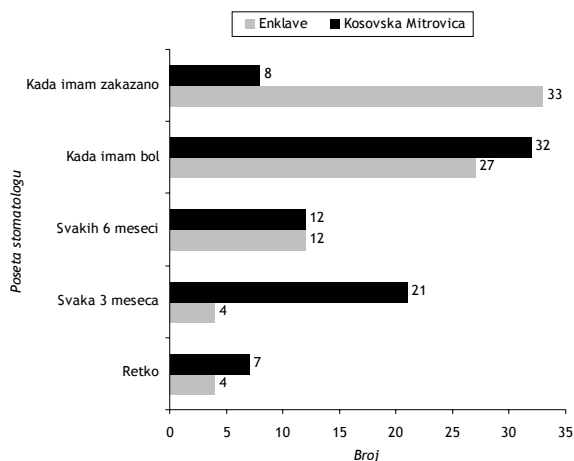
Pranje zuba u toku dana	Enklave	Kosovska Mitrovica	Ukupno
Jednom	32	8	40
Dva puta	40	36	76
Tri puta	8	36	44

Ako predstavimo učestalost higijene usne duplje u odnosu na pol, 50% dečaka pere zube jednom u toku dana, dok je taj broj kod devojčica samo 8.33%. Ujutru i uveče je zube pralo 37,5% dečaka i 54.17% devojčica. Dečaka koji zube peru tri puta u toku dana bilo je 12,5%, a devojčica 37,5%. Postoji statistički značajna razlika kod učestalosti pranja zuba u toku dana u odnosu na pol ispitanika ($\chi^2=37,64$, $p<0.05$) (Grafikon 2.).



Grafikon 2. Učestalost pranja zuba u odnosu na pol

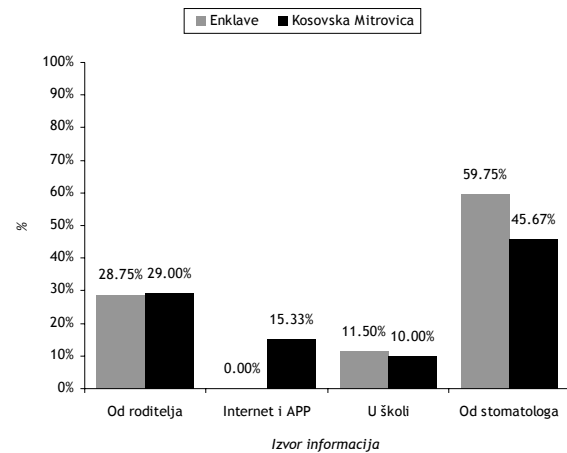
Od 80 ispitanika iz srpskih enklava njih 27 je posećivalo stomatologa kad ima bol, 33 kada ima zakazano, 4 je na redovne stomatološke preglede išlo na 3 meseca, dok je na šest meseci na pregled išlo 12-ro dece. Što se tiče osnovaca iz Kosovske Mitrovice njih 32 je posećivalo stomatologa kada ima bol, 8 kada ima zakazano, 21 na svaka tri meseca i 12 na šest meseci. Postoji statistički značajna razlika u frekvenciji posete stomatologu između dece iz enklava i Kosovske Mitrovice ($\chi^2=28.05$, $p<0.05$) (Grafikon 3.).



Grafikon 3. Frekvencija posete stomatologu

Deca iz enklava mnogo češće dolaze stomatologu kad imaju zakazano (33:8), dok деца iz Kosovske Mitrovice češće dolaze na tromesečnu kontrolu (21:4).

Osnovni izvor informacija o oralnom zdravlju je stomatolog i to kod 59,75% ispitanika iz ruralne sredine i 45,67% iz urbane sredine. Zanimljiv podatak je da 15,33% dece iz urbane sredine navode kao izvor informacija iz oralnog zdravlja internet i Android aplikacije za mobilni telefon ili tablet (*Disney Magic Timer by Oral-B, Celebrity Dentist - Bear Hug Media Inc, Dentist Mania - Tab-Tale*).



Grafikon 4. Izvor informacija o oralnom zdravlju

Nije zabeležena statistička značajnost u odnosu na frekvenciju pranja zuba i stručne spreme roditelja (Tabela 3).

Tabela 3. Odnos frekvencije pranja zuba i školske spreme roditelja

Obrazovanje roditelja	Jednom	Dva puta	Tri puta
Srednja škola	24	16	16
Visoko obrazovanje	16	60	28

Ispitivanje navika u vezi sa ishranom je pokazalo da je gazirane sokove koristilo 47.5% ispitanika, dok se 85% osnovaca izjasnilo da koristi hranu između obroka "grickalice".

DISKUSIJA

Obzirom na trenutnu situaciju u srpskim enklavama na Kosovu i Metohiji, deca su primorana da na kontrolne stomatološke preglede odlaze kada imaju zakazano i to njih 41,25%. Deca bi trebalo da odlaze na redovne stomatološke preglede najmanje dva puta u toku godine, u skladu sa rizikom od nastanka karijesa. Kod dece sa visokim rizikom od nastanka karijesa broj poseta morao bi biti i veći. U našem ispitivanju procenat osnovaca iz ruralne sredine koji su odlazili kod stomatologa kada imaju bol je 33,75%. Deca iz ruralnih delova drugih opština takođe imaju izražene probleme sa zubima i oni takođe ređe odlaze stomatologu.

Na redovne stomatološke preglede na tri i šest meseci išlo je 5%, odnosno 15% dece. Značajno se razlikuju podaci iz regiona gde autori navode da najveći broj ispitanika posećuje stomatologa na šest meseci, a zatim slede ispitanici koji stomatologa posećuju svaka tri meseca [10].

Analizom učestalosti pranja zuba u toku dana došli smo do podataka da obe grupe ispitanika najčešće peru zube dva puta u toku dana i to u enklavama (45%), a u Kosovskoj Mitrovici (50%). Podatke da deca najčešće peru zube dva puta u toku dana u ruralnoj i urbanoj navode i drugi autori [11].

Poželjnije ponašanje i učestalije pranje zuba pokazuju devojčice u odnosu na dečake, slične podatke su prikazali i autori iz okruženja [12].

Deci koja pohađaju školu u gradovima dostupne su pristupačnije stomatološke ambulante u osnovnim školama, pa tako imaju mogućnost pravovremene informacije o zdravlju usta i zuba [13].

Zdravstvena neprosvećenost vlada i u drugim krajevima sveta. Zanimljivi su podaci iz Sudana, gde više od 50% dvanaestogodišnjaka koji žive u ovoj zemlji nikada nije posetilo stomatologa, dok ih se skoro 46% prvi put javilo na pregled zbog zubobolje [14].

Prema istraživanjima u Velikoj Britaniji, dete rođeno danas do svoje sedme godine u proseku provede jednu punu godinu gledajući razne ekrane (TV, kompjuter, tablet, mobilni telefon), a da se to vreme utrostruči dok ono napuni 18 godina. Brojne studije iz ove oblasti povezuju produžen boravak ispred ekrana i loše zdravlje, uključujući i povećane opasnosti od bolesti srca, moždanog udara i dijabetesa, kao i drugih bioloških efekata povezanih sa sedećim načinom života [15].

I pored naučnih dokaza o štetnom delovanju savremenih tehnologija na zdravlje i kvalitet života dece, jedan od navedenih rezultata iz upitnika nam je pokazao da 15,33% dece iz urbane sredine navodi kao izvor informacija o oralnom zdravlju internet i aplikacije za tablet i mobilni telefon, dok deca u enklavama nisu bila u mogućnosti da dođu do ovih informacija.

ZAKLJUČAK

Pored redovnog i adekvatnog održavanja oralne higijene, posete stomatologu i pravilne ishrane, zdravstveno-vaspitni rad sa stanovništvom predstavlja značajnu meru očuvanja i unapređenja oralnog zdravlja. Ove aktivnosti imaju za cilj povećanje nivoa znanja o važnosti sprovođenja pravilne oralne higijene za očuvanje oralnog zdravlja i poboljšanje oralno-higijenskih navika. Suštinski cilj sprovođenja zdravstveno-vaspitnih programa je smanjenje incidencije, u prvom redu karijesa i parodontalnih bolesti, ali i ostalih oboljenja usne šupljine.

Teška bezbedonosna situacija, ograničena sloboda kretanja, loše razvijena stomatološka služba, slabija zdravstvena prosvetćenost i promocija oralnog zdravlja stanovništva srpskih enklava, razlog su slabije informisanosti dece i roditelja o preventivnim stomatološkim merama.

Dobijene informacije iz upitnika nisu zadovoljavajuće, što pokazuje da je na promociji zdravlja usta i zuba potrebno više raditi, ne samo kod dece u seoskim sredinama, već i kod dece koja žive u gradu.

Potrebno je mobilisati sve sektore društva na zajedničke akcije koje imaju za cilj promociju oralnog zdravlja.

LITERATURA

1. Trummler A. Longterm Experience and Results in Prevention. *Acta Stomatol Croat* 2003; 37(3): 293.
2. Klarić T. Pojavnost karijesa u djece s obzirom na oralno-higijenske navike i ranije karijes iskustvo. *Stomatološki fakultet u Zagrebu*, 2003.
3. Jurić H, Škrinjarić I, Glavina D. Vrijednosti Dentocult testova u djece nakon primjene raznih postupaka za kontrolu plaka. *Acta Stomatol Croat*. 2002; 36:61-6.
4. Đuričković M, Ivanović M. Stanje oralnog zdravlja kod dece uzrasta od 12 godina u Crnoj Gori. *Vojnosanit Pregl*. 2011; 68:550-5
5. Eberhardt MS, Pamuk ER. The Importance of Place of Residence: Examining Health in Rural and Nonrural Areas. *Am J Public Health* 2004; 94(10): 1682 - 1686
6. Tušek I, Carević M, Tušek J. Early childhood caries in urban and rural areas of South Bačka District. *Stomatološki informator* 2011; 17(28): 5-11
7. Ismail AI. Determinants of health in children and the problem of early childhood caries. *Pediatr Dent* 2003; 25: 328-33. 14
8. Ivanović M. Mogućnost prevencije gingivita u dece. *Zbornik referata XXV simpozijuma zdravstvenog vaspitanja u stomatologiji*. *Stomatološki glasnik Srbije*. 2009; Suppl 1:16-9.
9. Kostadinović L, Aleksić B, Igić M, Šurdilović D, Tričković-Janjić O. Medical, social, and economic significance of school dental care service. *Acta stomatologica Naissi* 2011; 27(63): 1043-58
10. Ljaljević A, et al. Značaj održavanja oralne higijene za zdravlje usta i zuba *Vojnosanit Pregl* 2012; 69(1): 16-21
11. Obradović M., Dolić O. Prevalencija karijesa i faktori rizika za njegov nastanak u urbanoj i ruralnoj sredini. *Stom Glas S*, vol. 55, 2008. 34-42
12. Ljaljević A, et al. Značaj održavanja oralne higijene za zdravlje usta i zuba *Vojnosanit Pregl* 2012; 69(1): 16-21
13. Davidović B. et al. The Effect of Oral Hygiene on the Caries Prevalence among Schoolchildren in Foča. *Stomatološki glasnik Srbije*. 2014;61(3):127-133.

14. Nurelhuda NM, Trovik TA, Ali RW, Ahmed MF. Oral health status of 12-year-old school children in Khartoum state, the Sudan; a schoolbased survey. *BMC Oral Health*. 2009; 9:15.
15. Sigman A. Time for a view on screen time. *Arch Dis Child* 2012;97:11 935-942

ENGLISH

AWARENESS, HABITS AND BEHAVIORS ASSOCIATED WITH THE ORAL HEALTH OF CHILDREN IN ELEMENTARY SCHOOLS ON KOSOVO AND METOHIA

Mladenović R., Cvetković A., Martinović B., Milojković Z., Arsić Z., Đorđević F.
Faculty of Medicine University of Pristina, Department of Dentistry, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Oral health is an integral part of the general health of humans and significantly affect the quality of life. Dental caries is today the most widespread disease of our civilization, which if untreated leads to tooth loss. It is significant to note that studies show the possibility of successful prevention of diseases of the oral cavity. Traditionally, there has always been lower economic and educational level of the population in rural areas, and also a lower availability of dental services. Possible reasons for this include the lack of pediatric dental offices in schools in rural areas, the greater the distance of the dentist, the lack of properly organized school dental care, lack of knowledge about the importance of oral health by their parents as role models and unfavorable socio-economic status. The aim of this study was to examine the level of awareness and habits of children and parents toward oral hygiene and bad habits in the Serbian enclaves in Kosovo and Metohija and to compare them with children who live in urban areas in Kosovska Mitrovica. The study included 160 elementary school students in the area of Kosovska Mitrovica (urban area) and the Serbian enclaves on Kosovo and Metohia (rural area) which included elementary school students from Sirinić District, the Kosovo Morava, the central Kosovo, villages of Suvo Grlo and Banja in municipality Istok. By examining the frequency of tooth brushing we found that 32 (40%) of children in enclaves brush their teeth once a day, 40 (50%) two times a day, and only 8 (5%) of them maintain hygiene teeth 3 times a day. Boys who wash their teeth three times a day were 12.5% and 37.5% of girls. The children from the enclave more often come to the dentist when they have an appointment (33:8), while children from Kosovska Mitrovica more often come to the quarterly control (21:4). An interesting fact is that 15.33% of children from urban areas cited as a source of oral health information from the Internet and Android application for mobile phone or tablet. The difficult security situation, limited freedom of movement, the poorly developed dental services, poor health education and promotion of oral health of the population of Serbian enclaves, the reason for the weaker informing children and parents about preventive dental measures. It is necessary to mobilize all sectors of society on joint actions aimed at the promotion of oral health.

Key words: Dental caries, oral hygiene, enclaves

ORGANIZACIJA I VOLUMENSKA GUSTINA KOLAGENA GINGIVE KOD OBOLELIH OD PARODONTOPATIJE

AUTORI

Marjanović D.¹, Šehalić M.¹, Kujundžić B.², Stamatović D.¹, Arsić Z.¹, Đorđević N.¹

¹ Stomatološka klinika, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

² Stomatološki fakultet, Univerzitet istočno Sarajevo, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Kolagen je glavni konstituent ekstracelularnog matriksa gingive koji presudno utiče na histoarhitektoniku gingivalnog veziva. U vezivu gingive dominira kolagen tip I, dok su u manjoj meri zastupljeni kolageni tip III, IV, i VII. U inflamiranoj gingivi dolazi do promena u organizaciji i gustini kolagena. Cilj rada je praćenje načina organizacije kolagenih vlakana u gingivi i merenje volumenske gustine (VG) kolagena u zdravoj i inflamiranoj gingivi. Materijal su činile gingivalne biopsije 96 pacijenata starosti od 13 do 70 godina. Uzorci gingive razvrstani su u četiri grupe: zdrava gingiva, gingivitis, umerena parodontopatija i uznapredovala parodontopatija. Tkivni uzorci gingive bojeni su metodom po Van Gizonu, a VG kolagena merena je pomoću mnogonamenskog tesnog sistema M42. U zdravoj gingivi snopovi kolagena su debeli i prijemčivi za boje. U gingivitisu kolagen je uglavnom očuvane strukture, ali redukovanog volumena; dok su u parodontopatiji snopovi kolagena redukovani, kratki, tanki, neorganizovani, često fragmentisani i manje prijemčivosti za boje. U zdravoj gingivi kolagena vlakna zauzimaju 58,6±5,1% zapremine lamine proprije; u gingivitisu značajno manje (44,2±6,2%); u umerenoj parodontopatiji (32,7±8,5%) i u uznapredovalo parodontopatiji svega 28,7±9,7%. Na osnovu naših rezultata zaključili smo da u parodontopatiji dolazi do kolagenolize. Kvantitativna evaluacija volumenske gustine kolagena gingive može reflektovati kliničku težinu parodontopatije.

Ključne reči: kolagen, gingiva, gingivitis, parodontopatija

UVOD

Kolagen je glavni konstituent lamine proprije gingive. To je protein koji u ljudskom telu ulazi u sastav svih vezivnih tkiva [1]. Ima ga u vezivu kože, kostiju, tetivama, ligamentima, dentinu, cementu, sluzokožama širom tela, kao i u svim unutrašnjim organima kojima obezbeđuje strukturni integritet [2]. Zbog široke distribucije, kolagen je najzastupljeniji protein kod sisara i na njega otpada 25-30% celokupnog proteinskog sadržaja ljudskog organizma [3]. Kolagen pripada porodici vlaknastih proteina koje u najvećoj meri luče fibroblasti, ali i druge ćelije sa strukturnom ulogom (hondroblasti, osteoblasti, odontoblasti). Do sada je identifikovano oko 30 različitih tipova kolagena, koji se mogu svrstati u nekoliko grupa: a) vlaknasti kolageni, koji učestvuju u izgradnji kolagenih vlakana (npr. kolagen tip I, II i III); b) kolageni udruženi sa kolagenim vlaknima (tzv. FACIT kolageni, kao što su kolageni tip IX, XII i XIV); c) kolageni koji formiraju mrežaste strukture (npr. kolageni tip IV, VIII i X) i d) usidravajući kolageni, gde sapadaju kolageni tip VI ili VII) [4]. U vezivu gingive dominira kolagen tip I, koji formira kolagena vlakna udružena u snopove, dok su u manjoj meri zastupljeni kolagen tip III u formi retikularnih vlakna, zatim kolagen tip IV, kao komponenta bazalne lamine, i kolagen tip VII, koji gradi usidravajuće filamente. Gingivalni kolagen sintetišu isključivo fibro-

blasti. Na klasičnom hematoksilin-eozinom (HE) bojenju kolagen ispoljava eozinofiliju i boji se ružičasto, dok se na Masonovom trihromnom bojenju kolagen boji zeleno [5].

Molekul kolagena ili tropokolagena ima dužinu oko 300 nm i prečnik oko 1,5 nm. Sastoji se iz tri polipeptidna lanca, označena kao α -lanci, koji se međusobno prepliću formirajući desnogiri heliks [6]. Svaki od polipeptidnih lanaca sadrži oko 1000 aminokiselinskih rezidua, među kojima je najzastupljenija aminokiselina glicin (oko 33% svih aminokiselina), a zatim prolin (oko 12%) i hidroksi-prolin (oko 10%). Dve karakteristične aminokiseline za kolagen su hidroksi-prolin i hidroksi-lizin i na osnovu njihove koncentracije u mokraći može se procenti intenzitet razgradnje kolagena u telu [7].

Degradacija molekula kolagena dešava se kod različitih bolesti, ali i u fiziološkim uslovima u cilju očuvanja tkivne homeostaze. Kolagenolizu vrše specijalizovani enzimi kolagenaze koji pripadaju familiji enzima koji se zovu matrične metaloproteinaze [8]. Kolagenaze deluju tako što na amino-terminalu molekula kolagena cepaju sva tri polipeptidna lanca koji potom gube heliksnu strukturu i podležu katalizi pod uticajem ekstracelularnih proteaza (npr. stromelizin, želatinaze) ili bivaju uvučeni u citoplazmu fagocita i tu degradirani pod dejstvom intracelularnih enzima [5].

Centralno pitanje, vezano za sadržaj kolagena u zdravoj i inflamiranoj gingivi, odnosi se na biološke iz-

KORESPONDENT

DRAGAN MARJANOVIĆ

Medicinski fakultet, Interna klinika - Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ drmarjanovicdragan@gmail.com

vore i mehanizme uključene u lizu kolagena. Neosporno je da destrukciji gingivalnog kolagena mogu doprineti enzimi i drugi bakterijski produkti dentalnog plaka [9]. Međutim, verovatno još veći značaj u kolagenolizi imaju same vezivnotkivne ćelije, kao permanentni izvor enzima i inflamatornih molekula koji podstiču ili direktno razgrađuju potporni aparat zuba. Degradacija ekstracelularnog matriksa može biti posledica disbalansa u produkciji supstanci poput hemokina i proteaza, kao i njihovih aktivatora i inhibitora, od strane rezidentnih i migratornih inflamatornih ćelija [10].

CILJ RADA

Cilj rada je praćenje načina organizacije kolagenih vlakana u gingivi i merenje volumenske gustine (VG) kolagena u zdravoj i inflamiranoj gingivi.

MATERIJAL I METODE

Materijal su činile gingivalne biopsije 96 pacijenta starosti između 13 i 70 godina. Biopsije su uzimane pri ekstrakciji zuba iz ortodontskih razloga ili usled parodontopatije. Pacijenti uključeni u studiju nisu patili od sistemskih oboljenja. Pre uzimanja biopsije vršen je detaljan klinički pregled potpornog aparata zuba. Za procenu kliničkog stadijuma bolesti korišćeni su sledeći indeksi: CPITN (Community parodontal index of treatment needs), Loe-Silness gingivalni indeks, Mühlemenn-Sulucs Bleeding indeks, Silnes-Loe plak indeks. Dubina parodontalnog džepa merena je sondom sa kuglicom. Uzorci gingive razvrstani su u 4 osnovne grupe:

1. zdrava gingiva (11 uzoraka kod osoba čija gingiva nije ispoljavala znakove krvarenja, otoka ili zapaljenja, a gingivalni žleb je uobičajene dubine)

2. gingivitis (18 tkivnih uzoraka od pacijenata kod kojih je zapaženo crvenilo, otok i krvarenje gingive, a Loe-Silness gingivalni indeks iznosio je 2 ili 3)

3. umerena parodontopatija (36 uzoraka kod pacijenata sa dubinom parodontalnog džepa ispod 6 mm)

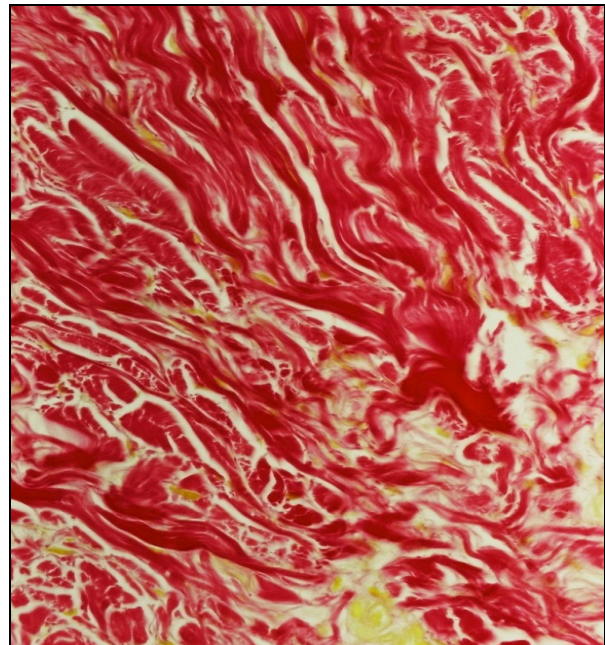
4. izražena ili uznapredovala parodontopatija (31 uzorak kod pacijenata sa dubinom parodontalnog džepa iznad 6 mm).

Tkivni isečci fiksirani su u 10% formalinu, dehidratirani u rastućim koncentracijama alkohola, prosvetljeni u ksilolu i kalupljeni u parafinu. Od parafinskih blokova pravljani su serijski preseki debljine 5 μ m na klizećem Reichertovom mikrotomu. Za opšti uvid u histološku strukturu gingive korišćeni su isečci bojeni rutinskom histološkom tehnikom hematoksilin-eozinom [11]. Volumenska gustina (VG) kolagena je merena pomoću mnogonaenskog testnog sistema M42, proizvedenog u Elektronskoj industriji Niš. VG je određivana po formuli $Vvf=Pf/Pt$, pri čemu je Vvf - volumenska gustina proučavane faze, Pf - broj tačaka testnog sistema koje padaju na proučavanu fazu, a Pt - broj tačaka (42) testnog sistema. Dobijena vrednost volumenske gustine je množena brojem 100 da bi se rezultat izrazio u procentima. Materijal koji je korišćen za merenje VG kolagena činili su uzorci bojeni metodom po Van-Giesonu.

REZULTATI

Za detekciju makrofaga korišćena su anti-68 monoklonska antitela. U zdravoj gingivi zapaljenjske

ćelije su inače malobrojne, a makrofagi su rasejani po čitavom vezivu i po pravilu se javljaju kao pojedinačne ćelije. CD68+ ćelije se nešto češće zatiču u gingivalnim papilama i perivaskularnim prostorima (slika 1), a naročito u infiltratima uz pripojni epitel, gde se mogu naći i u manjim grupicama od po dve do pet ćelija. Takođe, makrofagi se neretko viđaju u neposrednom kontaktu sa epitelnom bazalnom laminom ili među snopovima kolagenih vlakana.

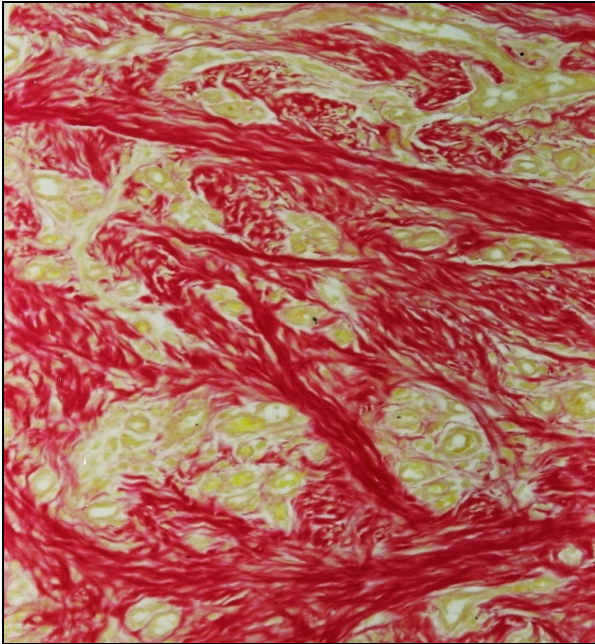


Slika 1. Debeli, vijugavi snopovi kolagena, usmereni u različitim pravcima, zauzimaju najveći deo volumena zdrave gingive. Van-Gieson, 400X

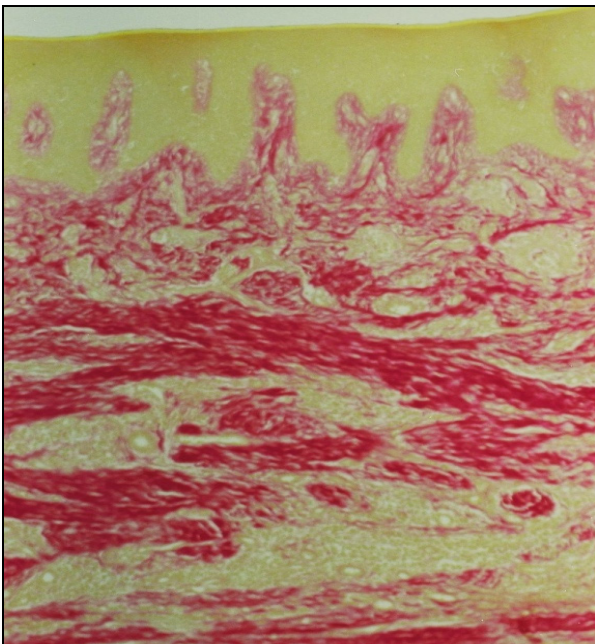
Za identifikaciju kolagena korišćena je histo-hemijska metoda po Van-Giesonu kojom se kolagen boji crveno, dok su ostale vezivnotkivne strukture i epitel obojeni žuto. Pri analizi tkivnih uzoraka praćena je prijemčivost kolagena za boje, način organizacije kolagenih snopova, njihova gustina, dužina, debljina, vijugavost i volumenska gustina. Na preparatima zdrave gingive prisutni su snopovi kolagenih vlakana, usmereni u različitim pravcima tako da se vide na uzdužnom, poprečnom ili kosom rezu. Snopovi kolagena su jako prijemčivi za boje i pokazuju uzdužnu ispruganost. U retikularnom sloju gingive snopovi su debeli i često vijugavi, dok su u papilama uzani, rastresitiji i usmereni uglavnom prema površini epitela, pri čemu se od njih često odvajaju kratka vlakna koja uranjaju u bazalnu laminu. Između kolagenih snopova nalaze se krvni sudovi i perivaskularni prostori prijemčivi za žutu boju (Sl.1). Utisak je da je papilarni podsloj slabije zaposednut kolagenom, što se može objasniti boljom prokrvljenošću i većim sadržajem osnovne supstance.

Kod gingivitisa kolagen je uglavnom očuvane strukture, ali redukovano volumena usled prisustva brojnih krvnih sudova i limfocitnih infiltrata u njihovoj okolini (Sl. 2). U pojedinim regijama gingive snopovi kolagena mogu biti izrazito debeli i prijemčivi za boje, dok su u drugim delovima snopovi tanki, vijugavi, mestimično fragmentovani i manje prijemčivi za boju. U perivaskularnim prostorima kolageni snopovi su odsutni ili tanji,

verovatno usled kompresije ili lize kolagena. Kolagen koji pruža potporu vezivnim papilama ni po strukturi ni po količini se ne razlikuje od istog u zdravoj gingivi.



Slika 2. Debeli, dugački i izukrštani snopovi kolagena odvojeni relativno širokim i konfluentnim perivaskularnim prostorima. Između pojedinih snopova primetan edem. Gingivitis, Van-Gieson, 200X

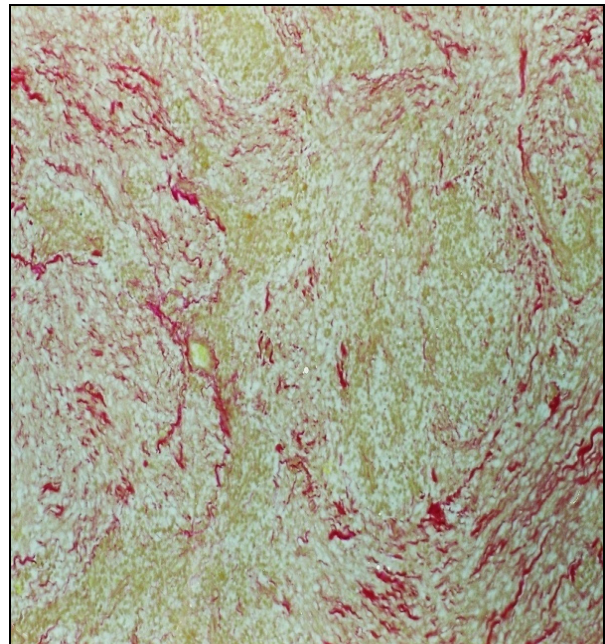


Slika 3. Kolagen redukovano, neujednačene prijemčivosti za boje, u konfluentnim perivaskularnim i zapaljenjskim prostorima delimično ili potpuno odsutan. Uznapredovala parodontopatija, Van-Gieson, 100X

U parodontopatiji kolagen je u osnovi jako redukovano, ali mu količina i način organizacije umnogome variraju zavisno od aktivnosti zapaljenjskog procesa. Generalno, količina kolagena je u obrnutoj proporciji sa

intenzitetom zapaljenjskog procesa, odnosno volumenu koji zauzimaju ćelijski infiltrati. U osnovi, snopovi kolagena okružuju perivaskularne prostore i zapaljenjska ognjišta ukoliko su ona solitarna i manjeg opsega. Ukoliko zapaljenjska ognjišta pokazuju tendenciju stapanja, onda kolagen postepeno iščezava ne samo unutar ognjišta, već i oko njih. Na većini preparata snopovi kolagena zaposedaju samo pojedine delove lamine proprije i ti snopovi su obično talasasti, razmaknuti edemom i prijemčivi za boju (Sl. 3).

U perivaskularno-zapaljenjskim prostorima snopovi kolagena su kratki, tanki, neorganizovani i fragmentisani, a često se zapažaju ostaci kolagena u vidu zrnastog materijala. Na preparatima kod kojih se registruju konfluentna zapaljenjska žarišta na mestima gde se žarišta stapaju primećuju se snopovi kolagena svedeni na uzane trake ili mrežaste strukture (Sl. 4). Uzani kolageni snopovi pokazuju snižen afinitet za boju što ukazuje da su zahvaćeni procesom kolagenolize. U pojedinim žarištima zapaža se potpuno odsustvo kolagena (Sl. 4). Kolagen u papilama ne ispoljava tako naglašene promene kao u retikularnom sloju, ali je često redukovan i još češće pokazuje snižen afinitet prema bojama.



Slika 4. Tanki i kratki kolageni snopovi, razmaknuti edemom i zapaljenjskim ćelijama, zauzimaju izrazitomalu površinu unutar i između zapaljenjskih infiltrata. Uznapredovala parodontopatija, Van-Gieson, 100X

Stereološkim istraživanjem i statističkom obradom podataka nađeno je da srednja vrednost volumenske gustine (VG) kolagena u zdravoj gingivi iznosi $58,6 \pm 5,1\%$ (Grafikon 1) Kod gingivitisa VG kolagena iznosi $44,2 \pm 6,2\%$, što je signifikantno niža vrednost u odnosu na zdravu gingivu. Dalje, VG kolagena u početnoj parodontopatiji ima vrednost $32,7 \pm 8,5\%$, a u uznapredovalo parodontopatiji $28,7 \pm 9,7\%$. VG kolagena u zdravoj gingivi je značajno veća u odnosu na ostale ispitivane grupe ($p < 0,001$). Takođe, značajna je razlika u gustini kolagena između gingivitisa i oba oblika parodontopatije ($p < 0,05$). Razlike u VG kolagena između početne i uznapredovale parodontopatije nisu signifikantne. Kod oba oblika paro-

dontopatije primetna je visoka vrednost standardne devijacije, što ukazuje da su uzorci heterogeni, odnosno da je količina kolagena jako varijabilna i zavisna od intenziteta zapaljenjskog procesa.

DISKUSIJA

Kolagen je glavni konstituent ekstracelularnog matriksa gingive koji presudno utiče na histoarhitektoniku gingivalnog veziva. Na prepapatima zdrave gingive snopovi kolagena su debeli, vijugavi, prijemčivi za boje. U gingivitisu kolagen je uglavnom očuvane strukture, ali redukovano volumena, dok su u parodontopatiji snopovi kolagena redukovani, kratki, tanki, neorganizovani, često fragmentisani i slabije prijemčivosti za boje.

Rezultati našeg ispitivanja pokazuju da u zdravoj gingivi kolagena vlakna zauzimaju 58,6±5,1% zapremine lamine proprije, u gingivitisu značajno manje (44,2±6,2%), u umerenoj (početnoj) parodontopatiji još manje (32,7±8,5%) i u uznapredovaloj parodontopatiji svega 28,7±9,7%. Razlike u sadržaju kolagenih vlakana u različitim ispitivanim grupama statistički su značajne, izuzev početne (umerene) i uznapredovale parodontopatije, gde razlika nije signifikantna. U ove istraživane grupe zabeležena je visoka vrednost standardne devijacije, što ukazuje da proces kolagenolize može biti u mirnoj i aktivnoj fazi. U mirnoj fazi parodontopatije, nezavisno od stepena progresije bolesti, na mestu nekadašnjih zapaljenjskih infiltrata zapazili smo akumulacije fibroblasta sa depozitima kolagena, što je dokaz da u mirnoj fazi bolesti može doći do delimičnog „oporavka“, odnosno sinteze kolagena, kojom se, u izvesnoj meri, može nadomestiti gubitak kolagena nastao u aktivnoj fazi parodontopatije. Slična zapažanja izneli su Lorencini i sar. [9] koji novostvorena kolagena vlakna smatraju kompaktnijim u odnosu na snopove kod zdrave gingive. Reparaciju kolagena u parodontopatiji, koja se odvija simultano sa degradacijom kolagena, pomenuti autori nazivaju „frustrirajućom reparacijom“, smatrajući da nova konfiguracija kolagenih snopova može više doprineti progresiji bolesti, nego regresiji. Dakle, izvesno je da kako infekcija napreduje, tako se kolagen u sve većoj meri „topi“, s tim da fibroblasti nastoje da nadoknade taj gubitak, dovodeći do žarišne fibroze. Pri tumačenju vrednosti VG kolagena treba uzeti u obzir i činjenicu da je infekcija uvek praćena edemom zahvaćenog tkiva, što u značajnoj meri može umanjiti vrednost VG kolagena. Zapravo, može se pretpostaviti da apsolutna količina kolagena nije u tolikoj meri smanjena kao njegova zapreminska gustina.

Rezultate slične našim su publikovali Younes i sar. [12]. Oni su na humanom materijalu pratili iste grupe pacijenata (zdrava gingiva, gingivitis, umerena i uznapredovala parodontopatija) i notirali značajan pad sadržaja kolagena tokom napredovanja bolesti. U njihovom istraživanju VG kolagena iznosila je 54,1±6,2% kod pacijenata sa zdravom gingivom, 38,5±6,6% u grupi sa gingivitisom, 31,8±6,5% u grupi sa umerenom parodontopatijom i 25,4±5,6% kod pacijenata sa teškim oblikom parodontopatije. Nešto ranije Ejeil i sar. [13] došli su do podataka da srednja vrednost VG kolagenih vlakana u pomenutim studijskim grupama iznosi 53%, 41%, 39,5% i 35%, što su vrednosti slične onim u našem istraživanju. Još ranije, slično istraživanje obavili su Segquier i sar. [14]. Oni su merili VG kolagenih vlakana u trima ispitivanim grupama (pacijenti sa zdravom gingivom, gingiviti-

som i parodontopatijom) i došli do saznanja da srednje vrednosti VG kolagenih vlakana u pomenutim grupama iznose redom 63%, 46% i 26% i da se međusobno značajno razlikuju. Na osnovu svih pomenutih istraživanja, čiji su rezultati u potpunoj saglasnosti, može se izvesti zaključak da kvantitativna evaluacija VG kolagenih vlakana gingive može reflektovati kliničku težinu parodontopatije.

Segquier i sar. [14] ustanovili su da je stepen destrukcije kolagena u tesnoj vezi sa brojem inflamatornih ćelija u vezivu gingive, na osnovu čega zaključuju da su citotoksične efektorne ćelije najodgovornije za kolagenolizu. Ejeil i sar. [13] destrukciju kolagena dovode u vezu sa produkcijom odgovarajućih citokina. Naime, oni su ustanovili da je količina kolagena u direktnoj proporciji sa koncentracijom IL-4 i transformišućeg faktora rasta-beta (TGF- β), a da inverzno koreliše sa koncentracijom IL-1 β , IL-6 i faktorom nekroze tumora- alfa (TNF- α), pri čemu se koncentracija epitelnog faktora rasta (EGF) u inflamiranom tkivu gingive ne menja i ne utiče na kolagenolizu. Na osnovu toga pomenuti autori su konstatovali da se kod aktivne parodontopatije IL-4 i TGF- β mogu koristiti kao klinički markeri težine bolesti. Dalje, Segquier i sar. [15] sugerisali su da količina kolagena koreliše sa brojem inflamatornih ćelija i produkcijom matriksnih metaloproteinaza (MMPs) i tkivnih inhibitora matriksnih metaloproteinaza (TIMPs). Oni su utvrdili da se disbalans između MMPs i TIMPs može povezati sa patološkom razgradnjom ekstracelularnog matriksa tokom parodontopatije. Shodno dobijenim rezultatima, autori predlažu da se aktivna forma matriksne metaloproteinaze-9 može koristiti kao marker kliničke težine bolesti. Pojačana kolagenoliza može se dovesti u vezu i sa povećanim brojem plazmocita [16]. Hirsch i sar. [17] otkrili su prisustvo velikog broja plazmocita koji sekretuju antitela protiv kolagena tip I i manji broj ćelija koje luče antitela za kolagen tip III. Pomenuta antitela su imunoglobulini klase IgG, IgA i IgM. Ovaj nalaz upućuje na poremećaj imunološke tolerancije, odnosno ukazuje da su u patogenezu parodontopatije uključeni i autoimuni mehanizmi.

ZAKLJUČAK

U našem istraživanju ustanovili smo da na prepapatima zdrave gingive snopovi kolagena su debeli, vijugavi, zbijeni i prijemčivi za boje. U gingivitisu kolagen je uglavnom očuvane strukture, ali redukovano volumena, dok su u parodontopatiji snopovi kolagena redukovani, kratki, tanki, neorganizovani, često fragmentisani i manje prijemčivosti za boje. Na osnovu opšte organizacije, orijentacije i debljine kolagenih snopova u vezivu gingive može se zaključiti da se u parodontopatiji, uporedo sa kolagenolizom, odvija reparacija kolagena. Volumenska gustina kolagenih vlakana najviša je u zdravoj gingivi, značajno niža u gingivitisu, još niža u umerenoj parodontopatiji, a najniža u uznapredovaloj parodontopatiji. Kvantitativna evaluacija volumenske gustine kolagenih vlakana gingive može reflektovati kliničku težinu parodontopatije. Stepem degradacije kolagena u vezivu gingive proporcionalan je gustini inflamatornih ćelija.

LITERATURA

1. Miller EJ, Gay S. The collagens: An overview and update. *Methods Enzymol.* 1987; 144:3-41.
2. Van der Rest M, Garrone R. Collagen family of proteins. *FASEB J.* 1991; 5:2814-23.
3. Di Lullo GA, Sweeney SM, Korkko J, Ala-Kokko L, San Antonio JD. Mapping the Ligand-binding Sites and Disease-associated Mutations on the Most Abundant Protein in the Human, Type I Collagen. *J Biol Chem.* 2002; 8:277(6):4223-31.
4. Bumbaširević V, Lačković V, Miličević NM, Miličević Ž, Mujović S i et al. *Histologija, Medicinski fakultet, Beograd, 2005.*
5. Kujundžić B. Morfometrijska analiza kolagena i ćelija sa kolagenolitičkim potencijalom u zdravoj i inflamiranoj gingivi. Magistarski rad, Istočno Sarajevo, 2012.
6. Ros MH, Pawlina W. *Histology - A Text and Atlas.* Williams & Wilkins, Baltimore-Philadelphia, 2006.
7. Anđelković Z, Somer Lj, Avramović V, Milosavljević Z, Tanasković i et al. *Histologija, Impressum, Niš, 2009.*
8. Gross J, Harper E, Harris ED. Animal collagenases: Specificity of action, and structures of the substrate cleavage site. *Biochem Biophys Res Commun.* 1974; 61:605-12.
9. Lorencini M, Silva JA, Almeida CA, Bruni-Cardoso A, Carvalho HF et al. A new paradigm in the periodontal disease progression: gingival connective tissue remodeling with simultaneous collagen degradation and fibers thickening. *Tissue Cell.* 2009; 41(1):43-50.
10. Garlet GP, Cardoso CR, Campanelli AP, Martins W, Silva JS. Expression of suppressors of cytokine signaling in diseased periodontal tissues: a stop signal for disease progression? *J Periodontol Res.* 2006; 41(6):580-84.
11. Tasić V. *Osnovne histohemijske metode u patohistologiji.* Lela, Beograd, 1994.
12. Younes R, Ghorra C, Khalife S, Igondjo-Tchen-Changotade S, Yousfi M et al. Pertinent cell population to characterize periodontal disease. *Tissue and Cell.* 2009; 41:141-50.
13. Ejeil AL, Gaultier F, Igondjo-Tchen S, Senni K, Pellat B et al. *J Periodontol.* 2003; 74(2):196-201.
14. Séguier S, Godeau G, Brousse N. Collagen fibers and inflammatory cells in healthy and diseased human gingival tissues: a comparative and quantitative study by immunohistochemistry and automated image analysis. *J Periodontol.* 2000; 71(7):1079-85.
15. Séguier S, Gogly B, Bodineau A, Godeau G, Brousse N. Is collagen breakdown during periodontitis linked to inflammatory cells and expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human gingival tissue? *J Periodontol.* 2001; 72(10):1398-1406.
16. Joachim F, Sati K, Barber P, Newman HN, Osborn J. Aspects of distribution of plasma cells at the advancing front of the lesion in chronic periodontitis: a quantitative ultrastructural study. *J Periodontol.* 1989; 8(3):229-48.
17. Hirsch HZ, Tarkowski A, Miller EJ, Gay S, Koopman WJ et al. Autoimmunity to collagen in adult parodontal disease. *J Oral Pathol.* 1988; 17(9-10):456-59.

ENGLISH

ORGANIZATION AND COLLAGEN VOLUME DENSITY OF THE GINGIVA IN THE PATIENTS WITH PERIODONTITIS

Marjanović D.¹, Šehalić M.¹, Kujundžić B.², Stamatović D.¹, Arsić Z.¹, Đorđević N.¹

¹ Dental Clinic, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

² Faculty of Dentistry, University of East Sarajevo, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

SUMMARY

Collagen is a major constituent of the gingival extracellular matrix, which crucially affects the histoarchitecture of the gingival tissue. Collagen type I dominates the gingival tissue, while type II, III and IV are present to a lesser extent. Changes in distribution and density occur in the inflamed gingiva. The aim of the study was to examine the organization and density of the collagen in healthy and inflamed gingiva. The material for the study consisted of the gingival biopsies performed in 96 patients aged from 13 to 70 years. The gingival specimens were classified into 4 groups: healthy gingiva, gingivitis, moderate periodontal disease and severe periodontal disease. The samples of the gingival tissues were stained by the method of Van Gieson's Stain, while the VD of the collagen was measured by the use of multipurpose testing system M42. In healthy gingival collagen are thick and receptive to color. In gingivitis collagen is mostly preserved structure, but reduced volume; in the periodontitis collagen bundles are reduced, short, thin, disorganized, often fragmented and less susceptible to color. In healthy gingiva collagen fibers occupy $58.6 \pm 5.1\%$ of the volume of lamina propria; in gingivitis significantly lower ($44.2 \pm 6.2\%$); in moderate periodontitis $32.7 \pm 8.5\%$ and in the progressed periodontitis only $28.7 \pm 9.7\%$. Based on our results, we concluded that in periodontal disease occurs collagenolysis. Quantitative evaluation of gingival collagen volume density may reflect the clinical severity of periodontal disease.

Key words: gingiva, collagen, gingivitis, periodontal disease

ISPITIVANJE ZASTUPLJENOSTI ODABRANIH FAKTORA RIZIKA ZA RAZVOJ HIPERTENZIJE U POPULACIJI STUDENATA MEDICINSKIH FAKULTETA

AUTORI

Zeković M.¹, Stojković T.², Milosević Georgiev A.², Krajnović D.²

¹ Univerzitet u Beogradu - Institut za primenu nuklearne energije, Odeljenje za imunologiju i imunoparazitologiju, Beograd, Srbija

² Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo, Beograd, Srbija

KORESPONDENT

DUŠANKA KRAJNOVIĆ

*Katedra za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo
Univerzitet u Beogradu -
Farmaceutski fakultet*

✉ parojcic@pharmacy.bg.ac.rs

SAŽETAK

Hipertenzija predstavlja jedan od najvažnijih preventabilnih uzroka smrtnosti širom sveta, na osnovu čega ciljnu grupu za njenu prevenciju i ranu detekciju čini pre svega populacija mladih. Ispitivanje zastupljenosti odabranih faktora rizika za razvoj hipertenzije u populaciji studenata, i postojanja razlike među polovima, definisanim starosnim grupama i fakultetima. Studija preseka sprovedena je tokom 2013. godine na fakultetima medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu. Ispitanici su popunjavali namenski kreiran upitnik. Kategorički parametri su analizirani primenom statističkog Hi-kvadrat testa nezavisnosti. U studiji je učestvovalo 600 ispitanika prosečne starosti 23.96 ± 2.09 godina, od čega je bilo više osoba ženskog pola (61,2%). Genetsku predispoziciju za razvoj hipertenzije ima više od trećine ispitanika (38,6%). Od prisutnih preventabilnih faktora rizika kao najznačajniji su zabeleženi prekomerna uhranjenost (22,33%), redovan dodatni unos soli kroz konzumaciju slanih grickalica (86,3%) i pušenje (32,8%). Rezultati istraživanja ukazuju na zastupljenost reverzibilnih faktora rizika kod ispitivane populacije. Kako bi se sprečio razvoj hipertenzije u starijem životnom dobu i smanjio broj prisutnih faktora rizika neophodno je razvijanje edukativnih programa o hroničnim bolestima tokom perioda dodiplomskih studija.

Ključne reči: faktori rizika za hipertenziju, studenti, socijalna farmacija, javno zdravlje

UVOD

Prema Svetskoj ligi za borbu protiv hipertenzije (World Hypertension League), hipertenzija se smatra „najmasovnijom nezaraznom bolešću savremenog čovečanstva“ koja je značajan faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti (KVB) i vodeći uzrok mortaliteta u svetu [1]. Ključni faktori za razvoj hipertenzije su: ireverzibilni faktori: (pozitivna porodična anamneza, uzrast, pol i telesna građa), faktori ponašanja kao potencijalno reverzibilni pušenje, gojaznost, fizička neaktivnost i sedentarni način života, prekomeran unos soli i prekomerna konzumacija alkohola) i psihosocijalni i ekonomski faktori (nizak nivo obrazovanja, neadekvatni uslovi stanovanja, niska primanja, nezaposlenost i strah od nezaposlenosti, slaba kontrola stresa, moderni način života koji promovise nezdrave životne navike, brza urbanizacija) [2].

pozitivna porodična anamneza smatra se izuzetno značajnim faktorom rizika za razvoj hroničnih nezaraznih bolesti uključujući hipertenziju i to ne samo zbog genetskog opterećenja, već i socio-ekonomskih faktora i životnih navika koje utiču na zdravstveno stanje članova porodice. Brojna istraživanja [3,4] pokazuju da je rizik od razvoja hipertenzije kod pojedinaca kod kojih je reg-

istrovana pozitivna porodična anamneza i do četiri puta veći u odnosu na prosečne vrednosti.

Prevenција uspostavljanja negativnih obrazaca ponašanja u mlađem životnom dobu, smatra se mnogo jednostavnijom i delotvornijom od pokušaja da se već uspostavljena situacija izmeni, a ukupan kardiovaskularni rizik smanji kod odraslih osoba. Prekomerna telesna težina predstavlja nezavisan faktor rizika za razvoj hipertenzije, a prema proceni Svetske zdravstvene organizacije 400 miliona odraslih širom sveta je gojazno, dok 1,6 milijarda ima prekomernu telesnu težinu [5]. Prevalenca gojaznosti i prekomerne telesne težine je dostigla pandemijske razmere u drugoj polovini dvadesetog veka, što se pripisuje savremenim navikama u ishrani i uticaju socioekonomskih i demografskih faktora. Ovo stanje se karakteriše mnogobrojnim hemodinamskim i metaboličkim abnormalnostima, uključujući i povećanje volumena cirkulišuće krvi i sistemske vaskularne rezistencije, čime se direktno dovodi u vezu sa hipertenzijom kao kardiovaskularnim oboljenjem.

Fizička aktivnost pripada kompleksu bihejvioralnih faktora koji prema savremenom naučnom shvatanju predstavljaju značajne odrednice zdravlja, što je zasnovano na dokazima generisanim kroz brojne studije. Nepravilna, nedovoljna i neredovna fizička aktivnost je postala sastavni deo života, i tesno je povezana sa nas-

tankom i razvojem masovnih hroničnih nezaraznih bolesti, uključujući i hipertenziju. Fizička aktivnost do vodi do brojnih hemodinamskih, morfoloških, metaboličkih, neurohormonalnih i vaskularnih, kao i psiholoških promena. Neprestan porast urbanizacije i savremene životne navike rezultuju sve manjim nivoom bavljenja fizičkom aktivnošću i prema proceni Svetske zdravstvene organizacije, 60% ljudi širom sveta je nedovoljno fizički aktivno.

Pored dobro utvrđene kauzalne veze sa razvojem kancera, pušenje povećava rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti. Ustanovljen mehanizam ovog negativnog uticaja pušenja na zdravlje podrazumeva endotelnu disfunkciju, povećanje rizika od dislipidemije, kao i nivoa biohemijskih parametara kao što su fibrinogen, homocistein i C-reaktivni protein. Pušenje dovodi do oštećenja krvnih sudova, trenutnog porasta krvnog pritiska i smanjenja tolerancije organizma na fizičko naprezanje. Dodatno, komponente duvanskog dima uslovljavaju smanjenje oksigenacije i povećanje rizika od nastanka krvnih ugrušaka [6].

Hipertenzija najčešće prolazi asimptomatski ili sa nespecifičnim simptomima, zbog čega je i označena kao „tihi ubica”, a često je potreban dug vremenski period pre nego što se ova bolest dijagnostikuje i primeni odgovarajuća terapijska mera. Drugi aspekt ovog globalnog zdravstvenog i socijalnog problema je činjenica da neležena hipertenzija i prateći komorbiditeti i komplikacije smanjuju radnu sposobnost, povećavaju incidencu hospitalizacija, mortalitet na populacionom nivou kao i ukupne troškove zdravstvenog sistema. Svetska zdravstvena organizacija (SZO) procenjuje da od posledica hipertenzije umire 9,4 miliona ljudi svake godine, kao i da je kod hipertenzivnih u odnosu na normotenzivne osobe smrtnost veća 2 puta, moždani udar češći 7 puta, koronarna bolest češća 3 puta, a okluzivne bolesti drugih organa 2 puta. S obzirom na to da predstavlja jedan od najvažnijih preventabilnih uzroka prevremene smrtnosti širom sveta, SZO ističe značaj i benefite prevencije i ranog otkrivanja hipertenzije, kao i blagovremeno započetog adekvatnog lečenja i redovne samokontrole vrednosti krvnog pritiska. Upravo sa tim ciljem ova organizacija je posvetila 2013. godinu borbi protiv hipertenzije i razvila Globalni akcioni plan, koji daje i smernice za aktivnosti vezane za prevenciju i kontrolu hipertenzije, kao najmasovnije nezarazne bolesti, na nacionalnom nivou [7]. Stavljajući fokus na prevenciju kroz definisanje globalne integrisane akcije SZO, veoma je značajno, s obzirom na podatak da se samo 3% ukupnih zdravstvenih izdataka u zemljama članicama Organizacije za ekonomsku saradnju i razvoj (OECD) odvajaju na programe prevencije i javnozdravstvene programe.

Povećanje nivoa svesti i stepena obaveštenosti populacije je ključan preduslov rane detekcije hipertenzije. Preventivni programi i kontrola hipertenzije zahtevaju odgovarajuću javnozdravstvenu politiku i aktivno učešće svih zdravstvenih radnika, ali i obrazovnog sistema, nevladinog sektora, i porodice kao osnovne gradivne i funkcionalne jedinice društva, a pre svih samih pojedinaca. Ipak, SZO ističe da izolovani programi usmereni ka kontroli hipertenzije nisu toliko troškovno isplativi i održivi kao integrisani programi za kontrolu nezaraznih bolesti, implementirani na primarnom nivou zdravstvene zaštite [7]. Primena dostupnih tehnologija za kontrolu, kao i aktivnosti i mera za prevenciju, može u

značajnoj meri da smanji učestalost životno ugrožavajućih komplikacija ovog stanja. SZO insistira na posebnom značaju sprovođenja adekvatne zdravstvene politike na nacionalnom nivou usmerene ka redukciji izloženosti celokupnog stanovništva faktorima koji povećavaju incidencu hipertenzije i njenih komplikacija, sa posebnom pažnjom usmerenom ka deci i omladini. Dokazane su ekonomske, zdravstvene i društvene koristi ranog dijagnostikovanja, pravilnog lečenja i dobre kontrole hipertenzije. Oboljevanje povećava rizik od komplikacija koje smanjuju radnu sposobnost, radni i životni vek, a mogu zahtevati i skupe hiruške intervencije koje predstavljaju svojevrsno ekonomsko opterećenje za zdravstvene sisteme [7].

EPIDEMIOLOGIJA HIPERTENZIJE U SRBIJI

Prema rezultatima nacionalnog istraživanja zdravlja stanovnika Republike Srbije u 2006. godini 46,5% odraslih stanovnika je imalo povišen sistolni (≥ 140 mmHg) ili dijastolni (≥ 90 mmHg) krvni pritisak, što ukazuje na značajan porast u prevalenciji hipertenzije u odnosu na 2000. godinu, kada je iznosio 44,5%. Prosečna vrednost sistolnog krvnog pritiska je 2006. godine bila 134,2 mmHg (136,3 mmHg kod muškaraca, a 131,9 mmHg kod žena), a dijastolnog krvnog pritiska 82,0 mmHg (83,4 mmHg kod muškaraca, a 80,5 mmHg kod žena). Antihipertenzivne lekove je tada uzimalo 24,1% odraslih stanovnika Srbije, što je značajan porast u odnosu na 2000. godinu kada ih je uzimalo 21% stanovništva. Utvrđeno je da svaka druga osoba sa hipertenzijom ili potencijalnom hipertenzijom (51,3%) uzima antihipertenzivne lekove, pri čemu je u odnosu na podatke iz 2000. godine (46,5%) došlo do porasta lečenja hipertenzivnih u 2006 godini [8].

Epidemiološka slika koja pokazuje trend rasta hipertenzivne i prehipertenzivne populacije, kao i rast ukupne potrošnje antihipertenziva u Republici Srbiji, ukazuje da se mora aktivnije delovati na nivou prevencije i rane detekcije kako bi se smanjili ne samo ljudski gubici nego i obezbedila značajna ušteda za zdravstveni sistem. Pored neophodnosti obezbeđivanja racionalne farmakoterapije za već dijagnostikovanu hipertenziju, od izuzetnog je značaja i sprovođenje skrining programa na nivou različitih populaciono-starosnih grupa sa posebnim fokusom na populaciji adolescenata, jer se upravo na nivou ove grupe stanovništva sa najvećim uspehom mogu sprovesti preventivno-edukacione mere i aktivnosti.

CILJ RADA

Ciljevi ove studije su da se utvrde: (i) procena zastupljenosti odabranih faktora rizika za razvoj hipertenzije u populaciji studenata fakulteta medicinskih nauka i (ii) razlike među polovima i fakultetima u pogledu faktora. Ispitivani su pozitivna porodična anamneza, gojaznost, pušenje, konzumiranje alkohola, dijetarne navike, i dodatni unos soli kroz konzumaciju slanih grickalica.

MATERIJAL I METODE

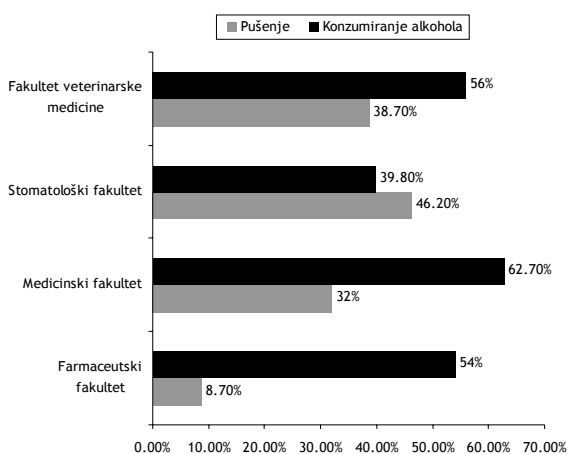
Prospektivna studija preseka sprovedena je u periodu od januara do maja 2013. godine na uzorku koji su činili studenti fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu. U uzorku su bili studenti svih godina koji su

prihvatili da učestvuju u studiji, nakon što su od anketara (ZM, ST) dobili informacije o ciljevima i metodi ispitivanja i dali usmenu saglasnost. Ispitanici su popunjavali namenski kreiran upitnik za potrebe ove studije u pazama predavanja, a jedini kriterijum za uključivanje bila je dobrovoljnost i upotreba srpskog jezika. Ovo istraživanje deo je šireg ispitivanja pod nazivom „Stavovi i ponašanja studenata u vezi sa faktorima rizika za hipertenziju“, KAP studije koja je odobrena od strane Etičkog komiteta za kliničke studije Farmaceutskog fakulteta u Beogradu. Prikupljeni su podaci vezani za sledeće faktore: pol, starost, porodičnu anamnezu vezanu za hipertenziju i dijabetes, dijetarne navike, pušenje, konzumaciju alkohola, kafe, voća i povrća i bavljenje fizičkom aktivnošću. Ispitanici su sami davali antropometrijske parametre (visina i telesna masa) na osnovu kojih je određena vrednost indeksa telesne mase (BMI, eng. Body Mass Index) na osnovu formule: telesna masa (kg)/visina² (m²). Gojaznost je definisana kao BMI preko 25 kg/m².

Parametrijska obeležja predstavljena su srednjom vrednošću (\bar{x}) i standardnom devijacijom (Sd), Kategorijski parametri procentualnom strukturom. U cilju poređenja učestalosti pojedinih faktora rizika kod polova (na nivou celog uzorka) korišćen je Pearsonov χ^2 test, kao i za poređenje među fakultetima. Statističke hipoteze testirane su na nivou statističke značajnosti od 0,05. Za statističku obradu rezultata korišćen je softver SPSS 22.0.

REZULTATI

U studiji su učestvovali studenti svih godina Farmaceutskog fakulteta, Fakulteta veterinarske medicine, Medicinskog fakulteta i Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Prikupljeno je ukupno 653 upitnika, ali su za analizu odbačena 53 nekompletno popunjena upitnika. Od 600 učesnika u studiji, više je bilo onih ženskog pola 367 (61,2%), prosečna starost ispitanika je bila $24,0 \pm 2,1$ godina, a raspona godina starosti od 18 do 27 godina. Samo 2,3% studenata ima dijagnostikovanu hipertenziju, a njihova distribucija po fakultetima i polovima nije ujednačena (grafikon 1).



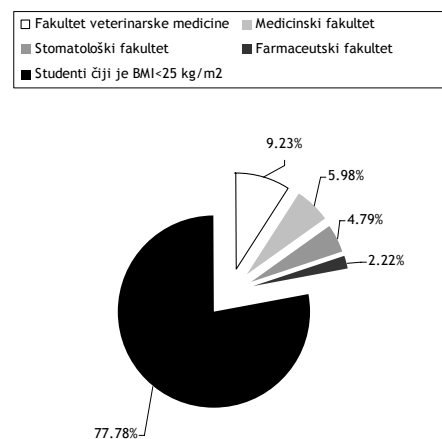
Grafikon 1. Distribucija studenata sa dijagnostikovanom hipertenzijom - prikaz po polovima i fakultetima

Genetsku predispoziciju za razvoj hipertenzije na osnovu pozitivne porodične anamneze ima više od trećine

ispitanika 232 (38,6%), a od ovog broja je 20,3% studenta prijavilo dijagnostikovan povišen krvni pritisak kod oca, a znatno manje 8,5% studenta kod majke, dok je 9,8% prijavilo dijagnostikovan povišen krvni pritisak kod oba roditelja.

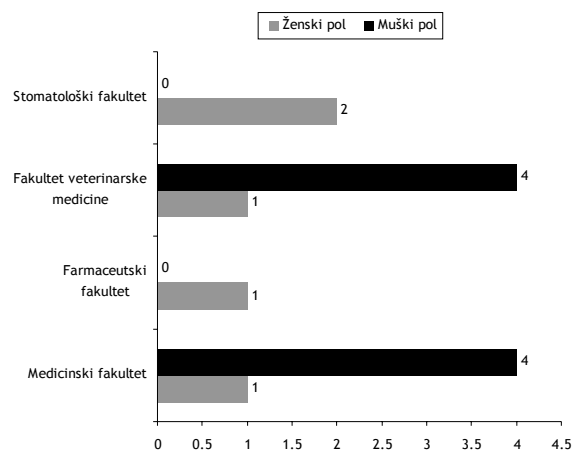
U pogledu obavljanja redovnih kontrolnih zdravstvenih pregleda, čak 525 (87,5%) studenata izjasnilo da ne posećuje redovno lekara sa ciljem kontrole svog zdravstvenog stanja i onda kada nemaju zdravstvene tegobe, dok 171 (28,5%) student potpuno izbegava posete lekaru. Slično ponašanje prijavili su i kod svojih roditelja, pa po izjašnjavaњу većine (75,7%) ni njihovi roditelji ne kontrolišu redovno svoje zdravstveno stanje.

Rezultati a osnovu prikupljenih antropometrijskih podataka pokazali su da je svaki peti student prekomerno uhranjen ili gojazan, od čega ih je najviše na Fakultetu veterinarske medicine (grafikon 2). Prosečna vrednost visine ispitanika je iznosila $174,0 \pm 8,9$ cm, a telesne mase $69,5 \pm 14,2$ kg, dok je prosečna vrednost BMI kod studenata iznosila $22,7 \pm 3,1$ kg/m². Rezultati indeksa telesne mase i učestalosti gojaznosti kod ispitivanih studenata medicinskih fakulteta prikazana je u tabeli 1.



Grafikon 2. Distribucija studenata u uzorku prema gojaznosti (N=574) i raspodela unutar skupine gojaznih (N=119, BMI > 25 kg/m²) prema fakultetima

S obzirom da pušenje predstavlja dokazan faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih oboljenja uključujući i hipertenziju, utvrđena je i prevalenca pušača u ispitanoj populaciji studenata medicinskih fakulteta i iznosi 32,2%. Među 193 studenta pušača statistički značajna razlika među polovima nije utvrđena, ali je prisutna značajna razlika u pogledu učestalosti pušača među studentima četiri fakulteta ($p=0,000 < 0,05$), tako da učestalost pušenja među studentima opada po sledećem redosledu fakulteta: Medicinski fakultet, Stomatološki fakultet, Fakultet veterinarske medicine i Farmaceutski fakultet (grafikon 3). U okviru analize konzumacije alkohola u studentskoj populaciji (grafikon 3), dobijeni rezultati pokazuju da alkohol konzumira skoro polovina ispitanih studenata, njih 317 (52,8%) i to više žene nego muškarci (28,3% i 24,5% respektivno). Pored toga što je konzumiranje alkohola znatno češće kod studentkinja u odnosu na studente ($p < 0,05$), postoji i značajna statistička razlika među studentima različitih fakulteta ($p=0,001$). Svakodnevno piju alkohol samo 2 ispitanika, oba muškarci sa Farmaceutskog fakulteta i Fakulteta veterinarske medicine.



Grafikon 3. Distribucija studenata koji puše i konzumiraju alkohol prema fakultetima

U ovom ispitivanju je posebna pažnja posvećena frekvenci i količini slanih grickalica koje studenti konzumiraju u redovnim uslovima života i posebno tokom ispitnog roka. Imajući u vidu negativan uticaj povećanog unosa natrijuma na zdravlje kardiovaskularnog sistema, zabrinjavaju podaci da 518 (86,3%) studenata od 600 ispitanika redovno konzumira slane grickalice od čega 354 (59%) studenata to čini češće od tri puta nedeljno.

S ciljem proučavanja uticaja faktora stresa kojima su studenti izloženi u ispitnom roku, ispitivan je nivo promene u frekvenci i količini konzumiranih slanih grickalica tokom tog perioda. Ukupno 372 (62%) studenta je izjavilo da im se dijetarne navike vezane za konzumiranje slanih grickalica menja tokom ispitnog roka. Zabeležena je drastična promena na nivou populacije koja slane grickalice konzumira svakodnevno i 4-5 puta nedeljno: 135 (16,9%) studenata je prijavilo da svakodnevno konzumira grickalice (naspram 49 tj. 8,1% van

ispitnog roka), a 205 (34,2%) 4-5 puta nedeljno (naspram 67 tj. 11,2% van ispitnog roka), što je prikazano u tabeli 2.

Na pitanje koliko slanih grickalica obično konzumiraju dnevno, ispitanici su dali odgovore koji su prikazani u tabeli 4, pri čemu su grickalice definisane kao jedno pakovanje od sledećih stavki: slani štapići/grisini 40g, čips 50g, kokice 100g, krekeri 50g, kikiriki 50g. rezultati prosečanog unosa pokazuju da 286 (47,7%) studenata konzumira jedno pakovanje, dok značajno manje konzumira dva i tri pakovanja dnevno (17 (2,8%) i 4 (0,7%) respektivno). Tokom ispitnog roka značajno se povećava prosečna konzumirana količina grickalica, pa tako 173 (28,8%) studenata unosi jedno pakovanje, a čak 137(22,8%) dva i 22 (3,7%) tri pakovanja dnevno. Dobijeni podaci ukazuju na značajan dodatan unos natrijuma van redovnih obroka i tako povećan rizik od razvoja hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti i njihovih komplikacija već na nivou ove mlade populacije.

Istraživanje dijetarnih navika uključilo je i evaluaciju prosečnog nedeljnog unosa ribe, budući da je poznato da se unosom ω -3 polinezasićenih masnih kiselina ostvaruju pozitivni efekti na zdravlje kardiovaskularnog sistema [9]. Iako skoro dve trećine studenata iz uzorka 476 (79,3%) prijavljuje da konzumira ribu, oni to čine jednom nedeljno ili ređe 415 (79,2%) studenata.

Svakodnevno konzumira voće skoro trećina a povrće polovina ispitanih studenata (199 (33,2%) i 294 (49%) studenata prospektivno. Međutim, zabrinjavajući su podaci da samo 8 (1,3%) studenata konzumira 4-5 porcija voća, a istu količinu povrća samo 12 (2%) studenata, što su količine koje promovise DASH dijeta (Dietary Approaches to Stop Hypertension) [10].

Zbog dokazane signifikantne korelacije između konzumacije proteina soje u okviru redovne ishrane i rizika od razvoja kardiovaskularnih oboljenja razmatrana je i konzumacija soje, koju u svoju ishranu uopšte ne uključuje čak 429 (71,5%) studenata.

Tabela 1. Indeks telesne mase (BMI) i učestalost gojaznosti kod ispitivanih studenata grupacije medicinskih fakulteta Univerziteta u Beogradu (N= 574)

POL	Indeks telesne mase BMI (kg/m ²)			Učestalost gojaznih Broj (%)	Značajnost (p*)
	X ± Sd	Min	Max		
Muški	21.3 ±2.4	16.9	31.3	25 (4.4)	< 0.05
Ženski	24.9±2.8	18.6	36.4	94 (16.4)	
FAKULTET					
Farmaceutski fakultet	21.3±2.6	17.2	32.0	13 (2.3)	< 0.05
Medicinski fakultet	23.0±3.3	16.9	36.4	33 (5.7)	
Fakultet veterinarske medicine	23.8 ±3.2	16.9	36.0	50 (8.7)	
Stomatološki fakultet	22.9±2.5	17.3	35.0	23 (4.0)	
Svi studenti	22.7±3.1	16.9	36.4	119 (20.7)	

* Pearsonov χ^2 test za poređenje učestalosti gojaznosti

Tabela 2. Poređenje učestalosti i količine konzumacije slanih grickalica u redovnim uslovima i tokom ispitnog roka

Učestalost	REDOVNI USLOVI		Učestalost	ISPITNI ROK	
	Broj studenata	%		Broj studenata	%
Svakodnevno	49	8.1	Svakodnevno	135	16.9
4-5 puta nedeljno	67	11.2	4-5 puta nedeljno	205	34.2
Količina slanih grickalica		%	Količina slanih grickalica		%
Broj	Broj		Broj	Broj	
1 pakovanje	286	47.7	1 pakovanje	173	28.8
2 pakovanja	17	2.8	2 pakovanje	137	22.8
3 pakovanja	4	0.7	3 pakovanja	22	3.7

Još jedan dijetarni pristup za koji se veruje da redukuje ukupan kardiovaskularni rizik je i redovno konzumiranje ovsenih mekinja [11], a u našoj studiji velika većina studenata uopšte ne konzumira ovsene mekinje 867,7% studenata. Još jedna nezdrava navika u ishrani studenata biomedicinskih fakulteta, a to je redovna konzumacija slatkiša primećena je kod velike većine studenata k 559 (93,2%). Faktor stresa razmatran je kroz izučavanje promena u navikama tokom ispitnog roka i 464 (77,3%) studenata se izjasnilo da menja navike tokom ispitnog roka, pa u tim uslovima čak 448 (74,7%) konzumira slatkiše tri puta nedeljno ili češće.

Velika većina ispitanika, čak 445 (74,2%) studenata praktikuje ishranu u restoranima brze hrane, od čega 246 (41%) studenata to čini tri puta nedeljno ili češće. Majonez, kao poznatu nezdravu namirnicu, koja u 100g sadrži čak 76,6 g ukupnih masti, konzumira više od polovine ispitanih studenata, čak 343 (57,2%) studenata izjasnilo se da učestalo konzumira majonez, pa ovi podaci ukazuju na neophodnost edukacije i podizanja nivoa svesti mladih o značaju balansirane nutritivno-vredne ishrane.

DISKUSIJA

Iako je veća učestalost hipertenzije kod starijih osoba, javlja se i kod mladih ljudi, ali je obično praćena oskudnom i nespecifičnom simptomatologijom, tako da se najčešće ne prepoznaje. Ovo ispitivanje je stavilo fokus na studentsku populaciju, budući da ciljnu grupu za prevenciju i ranu detekciju hipertenzije upravo čine mladi, čije su neadekvatne navike i ponašanje u vezi sa zdravljem podložne blagovremenoj modifikaciji. Rezultati naše studije pokazali su da je zastupljenost hipertenzije zanemarljiva kod ispitivane grupe studenata (2,3%). Slični rezultati su dobijeni u studiji prevalencije koja je sprovedena pri Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu, gde je procenat studenata sa utvrđenom hipertenzijom iznosio 1,8% [12]. Međutim, studija sprovedena u Španiji [13], pokazala je da je učestalost povišenog krvnog pritiska kod ispitanika daleko veća (19,4%), nego kod studenata u našoj studiji (2,3%).

Važno je istaći značaj sprovođenja edukativnih i sportsko-rekreativnih programa na nivou studentske populacije, kako bi se prevenirala pojava ovog stanja koje predstavlja veliki zdravstveni rizik i redukovao broj već gojaznih studenata, obzirom da rezultati našeg istraživanja pokazuju da je više od petine studenata (20,7%) već prekomerno uhranjeno ili gojazno sa vrednostima BMI-a preko 25 kg/m². Prema rezultatima naše studije ispitanici muškog pola bili su značajno češće gojazni nego osobe ženskog pola ($\chi^2=116,4$, $p<0,05$), što je u skladu sa rezultatima drugih studija [9,14,15].

Prema Institutu za medicinu Nacionalne Američke Akademije nauka (Institute of Medicine, National Academy of Sciences) maksimalni dnevni unos natrijuma ne treba da bude veći od 2300 mg, a preporučeni nivo unosa je 1500 mg [16]. Svaki veći unos povezan je sa povećanjem srednje vrednosti krvnog pritiska i prevalencije hipertenzije u populaciji. Glavni izvor natrijuma u svakodnevnoj ishrani je natrijum-hlorid/kuhinjska so. U sprovedenoj studiji je utvrđeno da preko 80% ispitanika konzumira slane grickalice, a preko 70% ispitanika se hrani u objektima brze hrane. Dodatno, procenat studenata koji se hrani brzom hranom i grickalicama povećava se u toku ispitnog roka.

Iako je pretpostavka da studentkinje značajno više pažnje posvećuju svom izgledu, i da više brinu o vrsti namirnica i količinu unete hrane [17], ovim ispitivanjem nije pokazana statistički značajna razlika u konzumaciji slanijih grickalica među polovima ($\chi^2=4,68$, $p=0,096$). Međutim, utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike ($\chi^2=76,12$, $p=0,000<0,05$) u vezi sa dodatnim unosom soli kroz slane grickalice između 4 fakulteta obuhvaćena studijom, tako da stepen konzumacije na nedeljnom nivou opada sledećim redom: Medicinski fakultet, Farmaceutski fakultet, Fakulteta veterinarske medicine, Medicinski fakultet i Stomatološki fakultet.

Omega-3 polinezasićene masne kiseline, a posebno eikozapentaenska i dokozaheksaenska kojima su bogate masne morske ribe, imaju značaj u prevenciji i redukciji povišenog krvnog pritiska i regulisanju nivoa triglicerida. Iako je skoro 80% ispitanika prijavilo da konzumira ribu, velika većina njih 79,2% (425) je konzumira jednom nedeljno ili ređe. Ovakve dijetarne navike nisu usaglašene sa preporukama Američkog udruženja za srce (The American Heart Association) koji preporučuje konzumiranje ribe bar 2 puta nedeljno, a poželjno i češće [18]. Samo 10,8% ispitanika ima navike koje odgovaraju ovim preporukama.

Istraživanjem je obuhvaćeno i ispitivanje frekvence i količine voća i povrća koje studenti uobičajeno konzumiraju i utvrđeno je da ni ove dijetarne navike nisu usaglašene sa postulatima DASH dijetete, razvijene od strane National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) [10]. Iako je učestalost konzumacije ovih namirnica na relativno prihvatljivom nivou, dnevno unete količine nisu adekvatne. Studenti svakodnevno više konzumiraju povrće od voća (49% naspram 33,2%), a preporučene količine voća i povrća (prema DASH dijeti) uzima manje od 2% ispitanih studenata.

Mehanizam dejstva sastojaka soje kao namirnice još uvek nije u potpunosti razjašnjen moguće objašnjenje je da su antihipertenzivni i antiaterogeni efekti rezultat odnosa aminokiselina lizina i arginina. Arginin je i fiziološki supstrat za sintezu azot-monoksida, potentnog vazodilatatora, a delovanje proteina soje potpomognuto je i efektima izoflavona.

Od strane Agencije za hranu i lekove (Food and Drug Administration - FDA) je odobrena zdravstvena izjava da ishrana sa niskim sadržajem zasićenih masti, koja uključuje 25 g proteina soje dnevno, može da smanji rizik od ishemijske bolesti srca [19]. Zato je potrebno dodatno edukovati studente o značaju pojedinih sastojaka ishrane koji nisu učestali u svakodnevnoj ishrani našeg stanovništva, pogotovu pošto se navika o načinu ishrane prenosi iz lokalne sredine i na kasniji period života tokom studiranja u drugoj sredini.

Još jedan dijetarni pristup za koji se veruje da redukuje ukupan kardiovaskularni rizik je i konzumacija ovsenih mekinja, a najviše proučavano rastvorno vlakno je β -glukan iz ovsu, koji hemijski predstavlja linerni, visoko molekularni polisaharid, rastvoran u vodi. U mnogobrojnim studijama pokazan je povoljan efekat dijetarnih vlakana na ljudsko zdravlje, a pogotovu na smanjenje rizika od KVB, kroz: redukciju vrednosti arterijskog krvnog pritiska, povećanu eliminaciju žučnih kiselina i sterola, smanjenje apsorpcije masti iz hrane i ubrzan katabolizam LDL-holesterola. Preporuke SZO su da dnevni unos rastvorljivih vlakana bude od 16-24 g dnevno. Keenan i autori (2002) su utvrdili da konzumacija ovsenih mekinja može da redukuje vrednost sistolnog krvnog pri-

tiska za 7,5 jedinica, a dijastolnog za 5, pa je opšta preporuka da se, sa ciljem smanjenja rizika od razvoja hipertenzije i u okviru adjuvantnog tretmana već dijagnostikovanog stanja, u redovnu ishranu uključi ova žitarica [11]. Naše istraživanje je pokazalo da čak 406 (67,7%) od 600 studenata uopšte ne konzumira ovsene mekinje.

Po rezultatima ispitivanja mladih ljudi iz drugih delova sveta cigarete svakodnevno puši četvrtina studentske populacije oba pola [12,20-21]. Sprovedeno istraživanje je pokazalo još veću učestalost pušača u ovoj populacionoj grupi, obzirom da je detektovano 32,8% pušača, što zabrinjava budući da se radi o studentima medicinske grupacije fakulteta od kojih se očekuje razvijena svest o štetnosti duvana. Prema podacima iz literature u pojedinim delovima sveta prevalencija pušenja cigareta daleko je manja kod mladih osoba ženskog pola, nego kod njihovih vršnjaka suprotnog pola [22]. Međutim, u našem istraživanju nije utvrđena statistički značajna razlika u pogledu pušenja cigareta među polovima, što je u skladu sa komparabilnim studijama našeg regiona [12]. Konzumiranje alkohola je bio značajno veći problem među studentima, što je u skladu sa podacima iz literature [23-25]. Ispitivanja drugih autora ukazuju na to da na konzumiranje alkohola kod mladih ljudi najčešće utiču mnogobrojni faktori iz životne sredine, kao što su tradicionalni običaji na određenom geografskom području, zatim socioekonomski status i navike u porodici, ali i edukativni nivo i psihičke karakteristike svakog pojedinca [25-27].

Ova studija ima nekoliko ograničenja: U istraživanje su uključeni samo oni adolescenti koji studiraju, pa bi buduća istraživanja trebala da se fokusiraju na veći broj ispitanika iz redova mladih koji ne studiraju, kako bi se rezultati studije mogli smatrati relevantnim za celu starosnu grupu adolescenata. Prilikom uzorkovanja primenjena je metoda slučajnog uzorkovanja na delu studentske populacije koja je bila trenutno dostupna is-

traživačima. Sve informacije su dobijene od samih ispitanika primenom anketnog upitnika, pa se zbog mogućnosti nepreciznosti usled zaborava ili davanja pogrešnih vrednosti, ovo mora uzeti kao potencijalno ograničenje prilikom tumačenja rezultata. Zbog ekonomskih nemogućnosti istraživanjem nisu bili obuhvaćeni faktori rizika koji zahtevaju laboratorijsku dijagnostiku, niti antropometrijska merenja.

ZAKLJUČAK

U ispitivanoj populaciji zapaženo je prisustvo većeg broja potencijalno reverzibilnih faktora rizika za razvoj hipertenzije i pratećih kardiovaskularnih bolesti, a pre svih pušenje, gojaznost i neadekvatna ishrana. Dobijeni rezultati mogu da utiču na kreiranje sadržaja obrazovnih programa kako bi se studenti, mladi ljudi koji su okosnica razvoja svakog društva, bolje edukovali u cilju prevencije pojave hipertenzije, a što bi moglo da poveća nivo njihove svesti o faktorima rizika i utiče na promene životnih navika. Dalja istraživanja trebala bi usmeriti sa ciljem generisanja dodatnih dokaza za unapređenje javno-zdravstvene politike i podizanja nivoa svesti zdravstvenih profesionalaca u vezi sa značajem implementacije mera za prevenciju hipertenzije kao najmasovnije, a preventabilne hronične nezarazne bolesti.

ZAHVALNICA

Rad je urađen u okviru projekata 41004 i 175036 koje finansira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije. Autori se zahvaljuju svim nastavnicima, saradnicima i studentima fakulteta medicinskih nauka, Univerziteta u Beogradu, koji su doprineli sprovođenju ovog istraživanja.

LITERATURA

1. Ugrešić N, Stepanović-Petrović R, Savić M. Farmakoterapija za farmaceute. Beograd: Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu. 2011; izdanje I.
2. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje arterijske hipertenzije. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. 2011.
3. Corvol P, Jeunemaitre X, Charru A, Soubrier F. Can the genetic factors influence the treatment of systemic hypertension? The case of the renin-angiotensin-aldosterone system. *American Journal of Cardiology*. 1992;70(12):D14-D20.
4. Hopkins NP, Hunt CS. Genetics of hypertension. *Genetics in Medicine*. 2003;5(6): 413-29.
5. McClean KM, Kee F, Young IS, Elborn JS. Obesity and the lung: 1 • *Epidemiology. Thorax*. 2008;63(7): 649-54.
6. Tsiara S, Elisaf M, Mikhailidis DP. Influence of smoking on predictors of vascular disease. *Angiology*. 2003;54(5): 507-30.
7. A global brief on hypertension-Silent killer, global public health crisis. World Health Organization. April 2013.
8. Finalni izveštaj i Osnovni rezultati istraživanja zdravlja stanovnika Republike Srbije u 2006. godini. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije i Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Dostupno na: <http://www.batut.org.rs/index.php>.
9. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease new recommendations from the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003;23(2): 151-2.
10. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344(1): 3-10.
11. Keenan JM, Pins JJ, Frazel C, Moran A, Turngquist L. Oat ingestion reduces systolic and diastolic blood pressure in patients with mild or borderline hypertension: a pilot trial. *J Fam Pract*. 2002;51(4): 369.
12. Stojanović D, Visnjić A, Mitrović V, Stojanović M. Risk factors for the occurrence of cardiovascular system diseases in students. *Vojnosanitetski pregled*. 2009;66(6): 453-8.

13. Williams RR, Hunt SC, Hopkins PN, Wu LL, Hasstedt SJ, Berry TD, et al. Genetic basis of familial dyslipidemia and hypertension: 15-year results from Utah. *American Journal of Hypertension*. 1993;6(11 Pt2): 319S-275.
14. Satalic Z, Baric IC, Keser I. Diet quality in Croatian university students: energy, macronutrient and micronutrient intakes according to gender. *Int J Food Sci Nutr*. 2007; 58(5): 398-410.
15. Brown A, Siahpush M. Risk factors for overweight and obesity: results from the 2001 National Health Survey. *Public Health*. 2007; 121(8): 603-13.
16. Henry JE, Taylor CL, Boon CS, editors. *Strategies to reduce sodium intake in the United States*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010.
17. Sakamaki R, Toyama K, Amamoto R, Liu CJ, Shinfuku N. Nutritional knowledge, food habits and health attitude of Chinese university students-a cross sectional study. *Nutr J*. 2005;4: 4.
18. Malinauskas BM, Raedeke TD, Aeby VG, Smith JL, Dallas MB. Dieting practices, weight perceptions, and body composition: a comparison of normal weight, overweight, and obese college females. *Nutr J*. 2006; 5:11.
19. Appendix C: Health Claims: Guidance for Industry: A Food Labeling Guide, Food and Drug Administration; October 2009.
20. Kim MH, Chungb YS, Sungc JC. Negative effects of alcohol consumption and tobacco use on bone formation markers in young Korean adult males. *Nutr Research*. 2007; 27(2): 104-8.
21. Song AV, Ling PM, Neilands TB, Glantz SA. Smoking in movies and increased smoking among young adults. *Am J Prev Med*. 2007; 33(5): 396-403.
22. Mao Z, Wu B. Urban-rural, age and gender differences in health behaviours in the Chinese population: findings from a survey in Hubei, China. *Public Health*. 2007; 121(10): 761-4.
23. Bjerregaard P, Jørgensen ME, Borch-Johnsen K. Cardiovascular risk amongst migrant and non-migrant Greenland Inuit in a gender perspective. *Scand J Public Health*. 2007; 35(4): 380-6.
24. Kern J, Strnad M, Coric T, Vuletic S. Cardiovascular risk factors in Croatia: struggling to provide the evidence for developing policy recommendations. *BMJ*. 2005; 331(7510): 208-10.
25. Engels RC, Knibbe RA. Young people's alcohol consumption from a European perspective: risks and benefits. *Eur J Clin Nutr*. 2000; 54 Suppl 1: S52-5.
26. Mikkilä V, Lahti-Koski M, Pietinen P, Virtanen SM, Rimpelä M. Associates of obesity and weight dissatisfaction among Finnish adolescents. *Public Health Nutr*. 2003; 6(1): 49-56.
27. MacDonald I, editor. *Health issues related to alcohol consumption*. ILSI Europe; 1999.

ENGLISH

RESEARCH ON PRESENCE OF CHOSEN RISK FACTORS FOR HYPERTENSION IN MEDICAL STUDENTS

Zeković M.¹, Stojković T.², Milosević Georgiev A.², Krajnović D.²

¹ University of Belgrade - The Institute for the Application of Nuclear Energy, Department of Immunology and Immunoparasitology, Belgrade, Serbia

² University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Social Pharmacy and Pharmaceutical Legislation, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Hypertension represents one of the most significant preventable causes of death worldwide, and accordingly the target group for its prevention and early detection primarily refers to young population. Assessment of prevalence of selected risk factors for the development of hypertension among students, and determination of the existence of differences between genders, defined age groups and included faculties. A cross-sectional study was carried out during 2013., at Faculties of Medical Sciences, University of Belgrade. Respondents completed an questionnaire specially designed for the purpose of this study. Categorical data were analyzed using statistical chi-square test of independence. The study included 600 respondents, mainly female (61.2%), with the mean age of 53.1 ± 17.4 years. More than third of the participants (38,6%) reported the genetic predisposition to development of hypertension. Recorded modifiable risk factors were overweight (22,33%), regular extra salt intake (86,3%) and smoking (32,8%). The results of the study indicate presence of reversible risk factors in the observed population. Designing educational programs on chronic diseases during graduate studies is necessary to keep hypertension from developing at older age and mitigate the number of existing risk factors development.

Key words: hypertension risk factors, students, Social pharmacy, public health

UTICAJ ADIPOZOSPECIFIČNIH PEPTIDA NA TOK I PROGNOZU INFARKTA MIOKARDA

AUTORI

Rašić D.¹, Perić V.¹, Rašić J.², Lazić S.¹, Nikolić G.¹, Dejanović B.¹, Šipić M.¹

¹ Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Interna klinika-Kosovska Mitrovica, Srbija

² Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Institut za farmakologiju i toksikologiju - Kosovska Mitrovica, Srbija

KORESPONDENT

DRAGIŠA RAŠIĆ

Medicinski fakultet, Interna klinika - Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ rasic_dragisa@yahoo.com

SAŽETAK

Ispitivanja pokazuju da je masno tkivo veoma značajno u produkciji hemijskih supstanci koje imaju veliki uticaj na aterosklerozu. Osnovna masna ćelija adipocit je veoma aktivna u biosekreciji hormona i drugih supstanci. Adipociti luče hemijske supstancije kao što su: leptin, rezistin, adiponektin i druge koji učestvuju u metaboličkim procesima. Jedni od najznačajnijih adipocitokina koji utiču na stvaranje i regresiju ateroskih plakova u koronarnim krvnim sudovima su adiponektin i rezistin. Tako da nam je cilj rada bio da utvrdimo vrednosti koncentracije adiponektina i rezistina u bolesnika sa infarktom miokarda i utvrdimo njihovu korelaciju sa kontrolnom grupom zdravih ispitanika. U našem radu je bilo obuhvaćeno 68 ispitanika i to 40 sa infarktom miokarda i 28 kontrolna grupa zdravih ispitanika. U grupi sa infarktom 78,6% je bilo ispitanika muškog pola, a 21,4% ženskog pola. Ispitivanja su pokazala da je koncentracija adiponektina u grupi sa infarktom miokarda značajno je manja u odnosu na kontrolnu grupu (4.94 prema 6.74, $p=0.043$ $p<0.05$). U istoj ispitivanoj grupi prosečna vrednost rezistina je značajno veća u odnosu na kontrolnu grupu (15.73 prema 7.88, $p=0.001$ $p<0.01$) (Studentov T-test, $p=0.581$ $p>0.05$). Sve to ukazuje da kod osoba sa infarktom miokarda postoji pad u koncentraciji adiponektina koji ima kardioprotektivno dejstvo. Porast koncentracije rezistina kod infarkta miokarda je u direktnoj vezi sa pojavom ateromatoznih plakova u koronarnim krvnim sudovima i ima loš prognostički značaj.

Ključne reči: adipocitokini (adiponektin, rezistin), infarct miokarda, prognoza bolesti

UVOD

Masno tkivo ima važnu ulogu u produkciji i deponovanju energije, ali takođe učestvuje u produkciji hormona i drugih bioaktivnih supstanci. Osnovna masna ćelija adipocit je veoma aktivna u biosekreciji hormona i drugih supstanci. Adipociti luče hemijske supstancije kao što su: leptin, rezistin, faktor tumorske nekroze alfa (tumor necrosis factor α , TNF- α), protein stimulacije acilacije (acylation - stimulating protein, ASP), interleukin 6 (IL-6), proteine komplementa, adipsin, adiponektin, protrombotske agense, slobodne masne kiseline, glicerol, enzime, lipoproteinsku lipazu, holesterol estar transferazu i apolipoprotein E. Sve navedene supstancije uključene su u metabolizam masti. Funkcija proteina sekretovanih u adipocitima je različita, neki od njih su inflamacioni citokini, drugi imaju ulogu u metaboličkim reakcijama, dok su treći uključeni u procese hemostaze. Od posebnog značaja je otkriće šest supstanci koje imaju snažan uticaj na insulinsku senzitivnost, odnosno na nastanak rezistencije na insulin kod gojaznih osoba, a to su: leptin, faktor tumorske nekroze alfa (TNF- α), rezistin, interleukin 6 (IL-6), adiponektin i protein stimulacije acilacije (ASP) [1,2].

Ateroslerozu predstavlja zapaljensku progresivnu bolest krvnih sudova, koju karakteriše nakupljanje lipida i lipoproteina, kao i ćelija vezivnog tkiva u zid različitim

krvnih sudova, posebno arterija. Aterosklerozu predstavlja patoanatomski supstrat velikog broja bolesti. Jedna od tih manifestacija je i infarkt miokarda [3,4].

Istraživanja usmerena ka otkrivanju novijih faktora aterogeneze su poslednjih godina intenzivnija, i kreću se u pravcu ispitivanja uticaja sekretornih peptida iz masnog tkiva, i to adiponektina, rezistina i leptina. Fiziološki adiponektin deluje na metabolizam glukoze i lipida podstičući njihovu razgradnju, te tako smanjuje koncentraciju glukoze i slobodnih masnih kiselina u krvi. Snižene vrednosti adiponektina u krvi sreću se kod gojaznih osoba, obolelih od dijabetes melitusa tip 2 i isulinske rezistencije. Određivanje adiponektina kod osoba sa sumnjom na bolest kardiovaskularnog sistema važno je zbog njegovog antiinflamatornog, antiadhezijskog i antiaterogenog delovanja. Snižene vrednosti adiponektina u krvi povezane su sa povećanim rizikom za razvoj ateroskleroze. Nova saznanja mogla bi predstavljati dobru osnovu za lečenje gojaznosti, dijabetes melitusa, dislipidemija i kardiovaskularnih oboljenja. [5,6].

CILJ RADA

Jedni od najznačajnijih adipocitokina koji utiču na stvaranje i regresiju ateroskih plakova u koronarnim krvnim sudovima su adiponektin i rezistin. Tako da nam je cilj rada bio da utvrdimo vrednosti koncentracije adi-

ponektina i rezistina u bolesika sa infarktom miokarda i utvrdimo njihovu korelaciju sa kontrolnom grupom zdravih ispitanika. Utvrditi uticaj adiponektina i rezistina na tok i prognozu koronarne bolesti a samim tim i infarkta miokarda.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je obuhvatilo 68 ispitanika, muškog i ženskog pola podeljenih u 2 grupe. Svi ispitanici su dobrovoljno pristali da budu podvrgnuti predviđenom programu ispitivanja, što i potvrđuje njihov pismeni pristanak. Sve to potvrđuje i odobrenje Etičkog komiteta za opravdanost izvođenja procedure ispitivanja. Ispitanci su hospitalno lečeni ili ispitivani u Internoj klinici u Lapljem Selu, Kliničkobolničkom centru u Prištini sa sedištem u Gračanici. Dijagnostička ispitivanja su rađena u Institutu za kardiovaskularne bolesti kliničkog centra Srbije, koronarna jedinica, kao i Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje.

Prva grupa je kontrolna. Ovu grupu čine muškarci i žene koji na osnovu kliničkog pregleda kao i dopunskih kliničkih i laboratorijskih ispitivanja ne boluju od dijabetesa melitusa i koronarne bolesti. Takođe ispitanici ove grupe u svojim laboratorijskim analizama nemaju povišene vrednosti lipida i kardiospecifičnih enzima. Ne postoji jutarnja hiperglikemija kao i smanjen prag tolerancije na glukozu. Anamnestički iz pridodate medicinske dokumentacije ne boluju od nekog akutnog inflamatornog oboljenja. Drugu grupu čine ispitanici muškog i ženskog pola koji su imali akutni infarkt miokarda sa prido-datim faktorima rizika za koronarnu bolest. Dijagnoza o ranije preležanom akutnom infarktu miokarda je postavljena na osnovu kliničkog ispitivanja, elektrokardiograma u miru, ultrazvuka srca i koronarografije. Kod svih ispitanika isključeno je postojanje akutnog koronarnog sindroma, akutnog infarkta miokarda, porast kardiospecifičnih enzima i faktora inflamacije.

Glavni akcenat u našem ispitivanju je bio: utvrđivanje uticaja adipocitokina (adiponektina i rezistina) na evoluciju aterosklerotskih promena i njihovih kliničkih manifestacija. U tom cilju urađena su ispitivanja koncentracije istih adipocitnih hormona u venskoj krvi ispitanika. Svi ispitanici su bili na normalnoj ishrani, bez alkohola, bez simptoma i znakova akutnog ili hroničnog inflamatornog oboljenja. Uzimana je jutarnja venska krv iz kubitalne vene u vakuum epruvete od 5 ml. U isto vreme krv je uzimana i za ostale laboratorijske analize. Centrifugiranjem uzoraka dobili smo krvnu plazmu koja je čuvana na temperaturi nižoj od -20 C. Nakon kolektovanja uzoraka krvi rađena su ispitivanja imunoesej metodom, ELISA, Kitovima (Human adiponectin ELISA i Human resistin ELISA Kits), proizvođača BioVendor Medicine Czech Republic, pri čemu su spektralnom analizom dobijeni rezultati ispitivanih parametara za adiponektin i rezistin. Za visokosenzitivni C-reaktivni protein (hsCRP) je takođe korišćen visokosenzitivni (LEIA, DPC) merač krvne plazme. Za upoređivanje dobijenih vrednosti korišćene su referentne vrednosti za adiponektin, rezistin i hsCRP. Referentne vrednosti za adiponektin za osobe muškog pola su: 8,3 - 10,9 µg/ml za osobe ženskog pola 11,4-13,9 µg/ml. Za rezistin referentne vrednosti su 4,1-12,1 µg/ml, sa odstupanjima +-4 µg/ml.

Gojaznost ispitanika je određena na osnovu indeksa telesne mase (body-mass index, BMI). Centralna i difuzna

distribucija masnog tkiva je određena na osnovu obima struka. Po preporuci Svetske zdravstvene organizacije (WHO) obim struka je validniji pokazatelj rizika nastanka metaboličkih komplikacija. Ranije je korišćen i odnos struk kuk kao WHR indeks. Faktori rizika za koronarnu bolest (nasleđe, arterijska hipertenzija, dijabetes melitus, dislipidemija, pušenje, gojaznost, smanjena fizička aktivnost) utvrđivani su na osnovu anamnestičkih podataka, laboratorijskih parametara, lipidni status, vrednosti lipoproteina HDL i LDL, merenjem krvnog pritiska. Dijagnoza pojedinih oblika koronarne bolesti određena je na osnovu elektrokardiograma u stanju mirovanja i dopunskog ispitivanja kardiovaskularnog sistema (ehokardiografija, test opterećenja i koronarografija).

Svi dobijeni podaci su sistematizovani i obrađeni u statističkom programu SPSS-u za Windows i Medicalc. Za dokazivanje statističke značajnosti dobijenih vrednosti, analiziranih parametara između grupa, kao i pojedinih parametara korišćeni su neparametrijski i parametrijski testovi (Studentov T-test, χ^2 test, jednosmerna analiza varijanse ANOVA, Kruskal-Wallis test). Za osređivanje značajnosti unutar grupa korišćena je dopunska Tukey-Kramer multipla komparaciona analiza. Za dokazivanje korelacije adiponektina kao i drugih parametara korišćen je Spermann-ov test korelacije. Vrednosti $p < 0.05$ smatraju se za statistički značajne vrednosti ispitivanih parametara.

REZULTATI

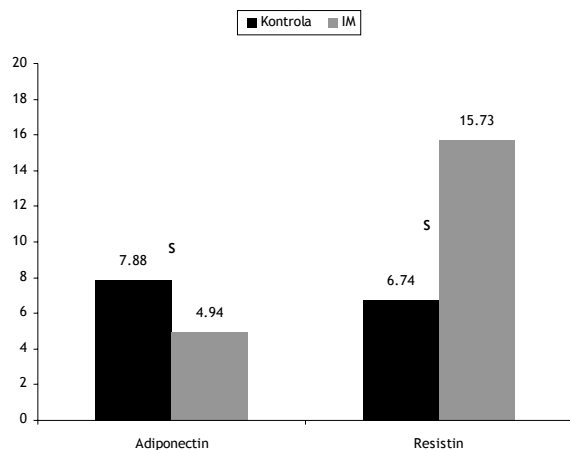
U studiji koju smo radili učestvovalo je 68 ispitanika. Od toga 40 ispitanika je bilo lečeno sa dijagnozom infarkt miokarda a 28 ispitanika su bili zdrave osobe i predstavljale kontrolnu grupu. Analizom polne strukture u kontrolnoj grupi nije uočena značajnost u zastupljenosti jednog pola u odnosu na drugi, dok je u ispitanika sa infarktom miokarda daleko više bilo muškaraca 78.6% u odnosu na žene 21.4% ($p \geq 0.05$).

Na tabeli 1. prikazane su prosečne vrednosti parametara, standardno odstupanje i signifikantnost razlika biohemijskih parametara kod ispitanika muškog i ženskog pola koji su imali akutni infarkt miokarda i osoba iz kontrolne grupe.

Vrednosti holesterola i triglicerida, ukupnih lipida i LDL-a su kod pacijenata koji su imali akutni infarkt miokarda značajno veće u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0.001$). Od ostalih analiziranih biohemijskih parametara, u odnosu na kontrolnu grupu, takođe se značajno razlikuju: prosečne vrednosti s-fibrinogena, s-glukoze, s-ureje, s-kreatinina, s-acidum uricum, s-AST, s-gamaGT i s-LDH koje su signifikantno veće, dok je prosek s-albumina signifikantno manji u odnosu na prosek ovih parametara u kontrolnoj grupi.

Prosečne koncentracije glukoze su kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda značajno manje u odnosu na ispitanike sa dijabetes melitusom ($p = 0.047$ $p < 0.05$) dok je koncentracija ureje u proseku značajno veća ($p = 0.035$ $p < 0.05$), kao i mokraćna kiselina ($p = 0.019$ $p < 0.05$) i ALT ($p = 0.044$ $p < 0.05$).

Prosečna vrednost adiponektina u grupi sa infarktom miokarda značajno je manja u odnosu na kontrolnu grupu (4.94 prema 6.74, $p = 0.043$ $p < 0.05$). U istoj ispitivanoj grupi prosečna vrednost rezistina je značajno veća u odnosu na kontrolnu grupu (15.73 prema 7.88, $p = 0.001$ $p < 0.01$) (Studentov T- test, $p = 0.581$ $p > 0.05$) (Grafikon 1).



Grafikon 1. Koncentracije adiponektina i rezistina u kontrolnoj grupi i grupi sa infarktom miokarda (S-signifikantna razlika)

DISKUSIJA

Ispitivanje masnog tkiva a posebno adipocita dalo je odgovore na mnoga pitanja aterogeneze i niza sledstvenih kliničkih dešavanja u organizmu čoveka. Adiponektin, resistin, leptin i ostali metabolički aktivni hormoni utiču na promene u zidovima krvnih sudova i stvaranju masnih depoa u njima, ateromskih ploča. [7,8].

Adiponektin u plazmi smanjuje rizik od nastanka infarkta miokarda. Nalazi sa biopsija pokazuju da je adiponektin koncentrisan u zonama i oko zona nekroze u miokardu pogodjenom infarktom (Ishikawa Y, 2003) [9,10]. Neke studije ukazuju da je nivo adiponektina u toku akutnog koronarnog sindroma, snižen (Stejskal D, 2003), nakon 72 časa od akutnog infarkta miokarda dolazi do smanjenja koncentracije adiponektina u venskoj krvi [11,12].

Poslednjih godina se budi interesovanje da možda infekcija ima uticaja na pojavu ateroskleroze. Učestalost skorašnjih publikacija pružila nam je dokaze koji podržavaju ulogu hlamidije, citomegalovirusa i drugih ifekcijskih agenasa u nastanku ateroskleroze. Neki mikroorganizmi bitišu u aterosklerotskim plakovima. Uprkos tome seroepidemiološki dokazi postojanja veze između infekcije i ateroskleroze ostaju neubedljivi. Dakle, patogeni mikroorganizmi mogu da deluju zajedno sa tradicionalnim faktorima rizika u procesu ubrzanja aterogeneze, ili da prouzrokuju komplikacije, ili izazovu pogoršanje postojećeg ateroma. Na primer povišene plazma vrednosti C-reaktivnog proteina (CRP), mogu prospektivno da predvide rizik od nastanka infarkta miokarda. Povišene vrednosti CRP-a kao reaktanta akutne faze pre mogu da budu samo odraz akutne inflamacije nego direktne etiološke uloge CRP u koronarnoj bolesti, kao što je slučaj sa fibrinogom. [13,14].

Otkriće rezistina 2001. godine predstavljalo je veliki korak u pravcu objašnjenja bliske veze između gojaznosti i dijabetesa melitusa tip 2. Naime, studije su pokazale da je nivo rezistina povišen u krvi gojaznih miševa i da se snižava posle primene hipoglikemijskih lekova. Primena rezistina kod zdravih miševa dovodi do poremećaja tolerancije na glukozu, odnosno do nastanka insulinske rezistencije, na osnovu čega je resistin i dobio ime. Pored toga, primena antitela na resistin dovodi do snižavanja nivoa glukoze u krvi i poboljšava osetljivost na insulin kod gojaznih insulin-rezistentnih miševa. Kod zdravih normalno uhranjenih žena koncentracija rezistina u krvi je veća nego kod muškaraca čak i posle korekcije za količinu masnog tkiva, ali nije u potpunosti razjašnjeno da li je ovaj seksualni dimorfizam rezultat razlika u raspodeli masnog tkiva ili posledica dejstva polnih steroida. U skladu sa eksperimentalnim studijama, pokazano je da nivo rezistina u krvi viši kod gojaznih osoba nego kod normalno uhranjenih i da je u direktoj korelaciji s vrednošću indeksa telesne mase (Body Mass Index - BMI). Takođe, smanjenje indeksa telesne mase, procenta telesne masti,

Tabela 1. Prosečne vrednosti, standardno odstupanje biohemijskih parametara i signifikantnost razlika između kontrolne grupe i grupe pacijenata sa infarktom miokarda

PARAMETAR	KONTROLNA GRUPA		INFARKT MIOKARDA (IM)		p-vrednost sig. <0.05)
	sr. vr.	st.d.	sr. vr.	st.d.	
adiponectin	6.74	2.592	4.94	2.211	0.043
resistin	7.88	1.801	15.73	8.989	0.001
holesterol	5.34	0.738	7.11	1.410	<0.001
trigliceridi	1.62	0.266	3.03	1.185	<0.001
ukup. lipidi	7.24	0.643	9.69	2.378	<0.001
VLDL	0.84	0.157	1.00	0.349	0.079
LDL	3.93	0.192	4.79	0.785	<0.001
HDL	1.07	0.232	0.89	0.394	0.096
hsCRP	7.25	0.314	7.72	0.461	0.001
p-fibrinogen	2.66	0.797	3.24	0.626	0.029
SE/mm	19.20	10.160	22.07	13.764	0.488
Er	3.88	0.335	3.83	0.354	0.700
Hgb	120.75	10.838	120.57	16.974	0.970
Le	6.81	1.810	7.64	1.637	0.179
s-glukoza	5.77	0.331	7.71	2.998	0.007
s-urea	5.41	1.232	16.37	21.204	0.027
s-kreatinin	62.20	9.617	90.00	33.370	0.001
s-mokraćna k.	234.55	95.204	348.50	90.695	0.001
s-uk. proteini	77.70	4.889	76.07	3.892	0.308
s-albumini	47.35	4.440	43.29	3.583	0.008
s-ALT	30.70	12.749	36.43	11.614	0.191
s-AST	29.05	8.204	38.93	11.344	0.008
s-gamaGT	32.20	14.724	44.64	17.727	0.033
s-LDH	278.60	41.490	351.86	85.019	0.002
s-CK	73.95	37.016	80.07	40.855	0.652

visceralne masti i promene nivoa glukoze i insulina u krvi prilikom gubitka telesne mase praćene su proporcionalnim smanjenjem nivoa rezistina. Kod gojaznih osoba obolelih od dijabetesa tipa 2 nivo rezistina je značajno niži nego kod zdravih gojaznih osoba i kod njih postoji dobra korelacija između nivoa rezistina i insulinske rezistencije, određivane metodom HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance), čak i posle korekcije po polu i BMI. [15,16].

Koncentracija adiponektina je analizirana u odnosu na kontrolnu grupu i grupu ispitanika sa infarktom miokarda. Dobili smo značajnu razliku u zastupljenosti koncentracije adiponektina u grupi ispitanika sa infarktom miokarda u odnosu na kontrolnu grupu. Postignuta značajnost je ($p < 0.05$). Nađena je negativna korelacija u zastupljenosti koncentracija adiponektina kod ispitanika sa infarktom miokarda u odnosu na kontrolnu grupu. U podacima iz literature koncentracije adiponektina su značajno smanjene kod bolesnika sa koronarnom bolesti srca anginom pektoris (stabilnom i nestabilnom formom) kao i infarktom miokarda (Kumada M, 2003). Značajno pozitivna korelacija je nađena između adiponektina i lipoproteina HDL. Korelacija je bila značajno negativna prema trigliceridima, indeksu telesne mase BMI, jutarnjoj hiperglikemiji, po kriterijumima American Diabetes Association Criteria. [17].

Koncentracija rezistina je analizirana u odnosu na kontrolnu grupu i grupe ispitanika sa infarktom miokarda. Dobili smo značajnu razliku u zastupljenosti koncentracije rezistina u grupi sa infarktom miokarda koja je bila znatno povišena u odnosu na kontrolnu grupu. Postignuta značajnost je ($p < 0.05$). Nađena je pozitivna korelacija u zastupljenosti koncentracija rezistina kod ispitanika sa infarktom miokarda. U podacima iz literature koncentracije rezistina su značajno povećane kod bolesnika sa koronarnom bolesti srca anginom pektoris (stabilnom i nestabilnom formom) kao i infarktom miokarda. Značajno pozitivna korelacija je nađena između

rezistina i triglicerida, indeksa telesne mase BMI, jutarnje hiperglikemije.

Normalnosti lipoproteina plazme i poremećaji u metabolizmu lipida smatraju se najznačajnijim faktorima rizika za aterosklozu. Vrsta i koncentracija pojedinih apolipoproteina je pod direktnom genskom kontrolom, za razliku od serumskih lipida koji zavise više od načina ishrane i stanja metabolizma. [18].

ZAKLJUČAK

Sušтина ispitivanja je bila da se ispita kako vrednosti koncentracije adiponektina i rezistina utiču na koronarnu bolest srca, konkretno na infark miokarda i da li težina kliničke manifestacije koronarne bolesti ima uticaj na vrednosti koncentracije adipocitokina. Rezultati našeg ispitivanja su pokazali da su koncentracije adiponektina u negativnoj korelaciji sa infarktom miokarda i da njegovo protektivno dejstvo izostaje kod ovih bolesnika, za razliku od koncentracija rezistina čije su vrednosti u direktno pozitivnoj korelaciji sa infarktom miokarda. Uticaj na tok i prognozu ovih bolesnika bio bi u redukciji visceralnog masnog tkiva povećanju fizičke aktivnosti i smanjenju insulinske rezistencije. Na taj način bi došlo do povećane produkcije adiponektina a smanjenje koncentracije rezistina u cirkulaciji a samim tim i do sprečavanja ateroskleroze koronarnih krvnih sudova.

Koncentracija adiponektina i rezistina, već stvorenog metaboličkog poremećaja. Kao patoanatomski supstrat u suštini stoji ateroskleroza koja je po sebi glavni „krivac“ koronarnih dešavanja. Buduća istraživanja bi trebalo da se usmere na mogućnost biohemijskog delovanja na opisane metaboličke procese kako bi došlo do blokade negativnog efekta faktora rizika koronarne bolesti srca.

LITERATURA

1. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamaki J, Vauhkonen I, Kainulainen S, Punnonen K, et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. *Circulation*. 2004;110(25):3842-8.
2. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2563-8.
3. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*. 2004;43(6):1318-23.
4. Schulze MB, Shai I, Rimm EB, Li T, Rifai N, Hu FB. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54(2):534-9.
5. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev*. 2006;86:515-581.
6. Otake H, Shite J, Shinke T, Watanabe S, Tanino Y, Ogasawara D, Sawada T, Hirata K, Yokoyama M. Relation between plasma adiponectin, high-sensitivity C-reactive protein, and coronary plaque components in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;101:1-7.
7. Huang CL, Wu YW, Wu CC, Lin L, Wu YC, Hsu PY, Jong YS, Yang WS. Association between serum adipocyte fatty-acid binding protein concentrations, left ventricular function and myocardial perfusion abnormalities in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:105.
8. Persson J, Lindberg K, Gustafsson TP, Eriksson P, Paulsson-Berne G, Lundman P. Low plasma adiponectin concentration is associated with myocardial infarction in young individuals. *J Intern Med*. 2010;268:194-205.
9. Sook Lee E, Park SS, Kim E, Sook Yoon Y, Ahn HY, Park CY, Ho Yun Y, Woo Oh S. Association between adiponectin levels and coronary heart disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2013;42:1029-1039

10. Yamawaki H, Kameshima S, Usui T, Okada M, Hara Y. A novel adipocytokine, chemerin exerts anti-inflammatory roles in human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;423:152-157.
11. Okamoto Y, Ishii S, Croce K, Katsumata H, Fukushima M, Kihara S, Libby P, Minami S. Adiponectin inhibits macrophage tissue factor, a key trigger of thrombosis in disrupted atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. 2013;226:373-377.
12. Van de Voorde J, Pauwels B, Boydens C, Decaluwé K. Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. *Metabolism*. 2013;62:1513-1521
13. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2014;63:250-259.
14. Kim JY, Choi EY, Mun HS, Min PK, Yoon YW, Lee BK, Hong BK, Rim SJ, Kwon HM. Usefulness of metabolic syndrome score in the prediction of angiographic coronary artery disease severity according to the presence of diabetes mellitus: relation with inflammatory markers and adipokines. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:140.
15. Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D, Shimada Y, Ehara S, Hirose M, Kataoka T, Kamimori K, Shimodozono S, Kobayashi Y, Yoshizawa M, Takeuchi K, Yoshikawa J. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2004;90:528-533.
16. Zhang H, Mo X, Hao Y, Huang J, Lu X, Cao J, Gu D. Adiponectin levels and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Med Sci*. 2013;345:455-461
17. Basati G, Razavi AE, Abdi S, Sarrafzadegan N. Association of plasma leptin, homocysteine and nitric oxide levels with the presence and instability of coronary artery disease. *Biomark Med*. 2014;8:405-412.
18. Ntaios G, Gatselis NK, Makaritsis K, Dalekos GN. Adipokines as mediators of endothelial function and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013;227:216-221.

ENGLISH

IMPACT OF ADIPOSE SPECIFIC PEPTIDES ON THE COURSE AND PROGNOSIS OF MYOCARDIAL HEART ATTACKS

Rašić D.¹, Perić V.¹, Rašić J.², Lazić S.¹, Nikolić G.¹, Dejanović B.¹, Šipić M.¹

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

² University of Pristina, Faculty of Medicine, Institute of Pharmacology and Toxicology Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

Tests have shown that adipose tissue is very important in the production of chemical substances that have a major impact on atherosclerosis. The basic fat cells adiposity is very active in bio secretion hormones and other substances. Adiposities secrete chemical substances such as leptin, resistin, adiponectin, and others who participate in metabolic processes. One of the most important adipocytokine affecting the formation and the regression of atheromas plaque in the coronary blood vessels are adiponectin and resistin. So our aim was to determine the value of the concentration of adiponectin and resistin on patient with myocardial heart attack and determine their correlation with the control group of healthy subjects. In this study were included 68 subjects, 40 with myocardial heart attacks and 28 control groups of normal healthy. In the group with myocardial 78.6% of respondents were male and 21.4% female. Tests have shown that the concentration of adiponectin in the group with myocardial heart attack was significantly lower than the control group (4.94 to 6.74, $p=0.043$, $p<0.05$). In the same study group average value of resistin was significantly higher than in the control group (15.73 to 7.88, $p=0.001$, $p<0.01$) (Student's t-test, $p = 0.581$, $p > 0.05$). All this indicates that in patients with myocardial heart attack there is a decline in the concentration of adiponectin, which has cardio protective effect. The increase in resistin in myocardial heart attack is directly related to the appearance of athermanous plaques in the coronary blood vessels and has a bad prognostic significance.

Key words: adipocytokines (adiponectin, resistin), myocardial infarction, prognosis of the disease

BOL I OPRAVDANOST STRAHA OD STOMATOLOŠKE INTERVENCIJE

AUTORI

Đorđević F., Stanišić J., Đorđević A., Vlahović Z., Mladenović R.
Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Katedra za stomatologiju, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

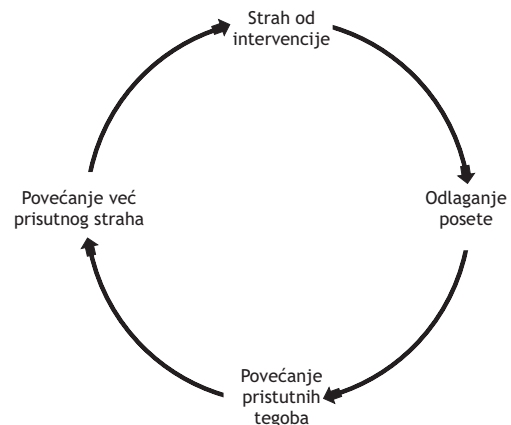
Strah pacijenta od stomatološke intervencije je najčešći uzrok stalnog odlaganja poseta stomatologu od strane pacijenta, uz stvaranje začaranog kruga u kome simptomi oboljenja postaju intenzivniji, što proporcijalno povećava ionako prisutan strah i dalje odlaganje posete stomatologu. Krajnji ishod jeste narušeno oralno zdravlje uz prevremeni gubitak zuba i funkcija žvakanja, govora itd. Cilj rada bio je utvrditi učestalost straha od stomatološke intervencije, pojavu bola u toku pojedinih faza ekstrakcije zuba, njegov intenzitet, kao i opravdanost straha pacijenata od ove najčešće oralnohirurške intervencije. Istraživanjem je obuhvaćeno 96 pacijenata starosti 16-45 godina, od kojih je 55 bilo muškog, a 41 ženskog pola. Za procenu straha od stomatološke intervencije korišćena je Korahova modifikovana skala anksioznosti koja se sastoji od četiri pitanja, od kojih svako ima pet odgovora koji se boduju po petostepenoj Likertovoj skali. Za određivanja učestalosti bola u pojedinim fazama vađenja korišćen je intervju o bolu sastavljen od tri pitanja, a uzorak su činili pacijenti Korahovom skalom svrstani u visoko i veoma visoko anksiozne osobe. Kod osoba koje su pozitivno odgovorile na upitnik intenzitet bola dodatno je određivan vizuelno-analognom skalom. Za statističku obradu podataka korišćen je Hi kvadrat test na nivou značajnosti $p < 0,05$. Modifikovanom Korahovom skalom u grupu veoma visoko anksioznih osoba svrstano je 8 (7,68%), visoko anksioznih osoba 15 (14,4%), umereno anksioznih osoba 31 (29,76%) i u grupu osoba bez anksioznosti 42 pacijenta (40,32%). Od ukupno 23 pacijenta indentifikovanih kao visoko i veoma visoko anksiozni svega troje (14%) je osetilo bol prilikom pregleda okarakterisan vizuelno-analognom skalom kao blag. Hi-kvadrat testom ($p < 0,05$) utvrđena je statistički značajna razlika u odgovorima ($\chi^2 = 12,6 > 5,92$), Petoro pacijenata (22,74%) osetilo je bol prilikom davanja anestezije pri čemu je utvrđena statistički značajna razlika u odgovorima ($\chi^2 = 7,34 > 5,91$ za $p < 0,05$). Dva pacijenta (8,7%) registrovalo je bol prilikom vađenja zuba i svi su bol okarakterisali kao blag do umeren. Hi-kvadrat testom uočena je statistički značajna razlika u odgovorima ($\chi^2 = 15,69 > 5,91$ za $p < 0,05$). Učestalost dentalne anksioznosti u našem uzorku bila je veoma visoka u poređenju sa sličnim studijama na zapadu evrope, za šta se kao mogući uzrok između ostalog može smatrati niži nivo edukacije stanovništva na čemu svakako treba raditi. Pojava stvarnog bola kod visoko i veoma visoko anksioznih pacijenata prilikom ekstrakcije zuba je veoma mali, što ukazuje na neopravdanost straha od ove vrste intervencija.

Ključne reči: Bol, anksioznost, stomatološka intervencija

UVOD

Strah generalno je definisan kao individualni odgovor organizma na stvarni događaj ili opasnost u cilju zaštite života [1]. Strah od stomatološke intervencije je na četvrtom mestu po rangu u odnosu na ostale situacije koje izazivaju strah [2] I manifestuje se od nerveze i uznemirenosti do pojave fobije [3]. Može biti uzrok tkz.začaranog kruga (eng. vicious cycle of dental fear) prema kome prisutna odontofobija dovodi do odlaganja odlaska u stomatološku ordinaciju, što zatim povećava prisutne tegobe, a što povratno povećava već prisutni novo straha [4]. Studija sprovedena 2003. od strane norveških istraživača pokazuje da osobe sa visokim nivoom straha od stomatološke intervencije imaju statistički značajnije veći stepen narušenog oralnog zdravlja u smislu oštećenja i gubitka zuba, kao i prisutne oralne disfunkcije od pacijenata bez straha [5]. Rosa i Ferreira (1997) takođe su uocili povezanost između dentalne fo-

bije i lošeg oralnog zdravlja [6], kao i Stouthar u analizi holandske populacije [7].



Shema 1. Začarani krug dentalne fobije

Artman (1998) je u svom kratkom istraživanju zaključio da najveći nivo straha kod pacijenata izaziva ekstrakcija zuba, a odmah iza toga intervencije koje zahtevaju korišćenje svrdala [8].

Iako ekstrakcija zuba predstavlja u najvećem broju slučajeva rutinsku oralnohiruršku intervenciju, nju pacijenti ipak doživljavaju kao izuzetno stresno iskustvo. U eri savremenih i visoko potentnih lokalnih anestetičkih rastvora, pojava bola u toku ekstrakcije zuba kao mogući uzrok anksioznosti je preکتično svedena na minimum, što dovodi u pitanje opravdanost straha od ove intervencije [9].

CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost pojave straha od stomatološke intervencije, frekvenciju pojave bola u toku pojedinih vaza vađenja zuba, intenzitet toga bola i opravdanost postojanja straha od ove intervencije kod pacijenata na klinici za oralnu hirurgiju Medicinskog fakulteta univerziteta u Prištini.

MATERIJAL I METODE

U istraživanju je učestvovalo 96 ispitanika starosti od 16 do 45 godina od kojih je 55 bilo muškog, a 41 ženskog pola. Ekstrakcije su vršene na klinici za oralnu hirurgiju Medicinskog fakulteta, univerziteta u Prištini. Svi pacijenti su usmeno informisani o ciljevima i metodama istraživanja sa mogućnošću odustajanja u bilo kojoj fazi istraživanja. Za procenu nivoa straha kod pacijenata korišćena je Korahova skala za procenu anksioznosti (DAS-R, eng. dental anxiety scale), koja se sastoji iz četiri pitanja od kojih svako ima pet odgovora. Odgovori se boduju prema petostepenoj Likertovoj skali (a=1, b=2, c=3, d=4, e=5), a stepen anksioznosti se izračunava na osnovu zbira bodova:

- 0-9 nema anksioznosti
- 9-12 umerena anksioznost
- 13-14 visok stepen anksioznosti
- 15-20 veoma visok stepen anksioznosti

U cilju određivanja učestalosti bola u pojedinim fazama ekstrakcije zuba (pregled, davanje anestezije, ekstrakcija) korišćen je intervju o bolu koji sadrži tri pitanja:

- Da li ste osetili bol prilikom pregleda?
- Da li ste osetili bol prilikom davanja anestezije?
- Da li ste osetili bol prilikom vađenja zuba?

Uzorak su činili pacijenti koji su Korahovom skalom za procenu anksioznosti svrstani u kategoriji visoko i veoma visoko anksioznih osoba. Kod pacijenata koji su odgovorili sa "Da" dodatno je određivan intenzitet bola od 0 do 10 korišćenjem vizuelno-analogne skale, pri čemu se blagim bolom smatrao bol sa ocenjenim intenzitetom od 1 do 3, umerenim bolom onaj ocenjen inten-

zitetom od 4 do 6 i jakim onaj ocenjen intenzitetom 7 do 10.

Za statističku obradu podataka korišćen je HI-kvadrat test.

REZULTATI

Na osnovu modifikovane Korahove skale u grupu veoma visoko anksioznih osoba svrstano je 8 pacijenata (7,68%), visoko anksioznih osoba 15 pacijenata (14,4%), umereno anksioznih osoba 31 pacijent (29,76%) i u grupu osoba bez anksioznosti 42 pacijenta (40,32%). Tabela 1.

Prilikom intervju o bolu u pojedinim fazama vađenja kod visoko i veoma visoko anksioznih osoba (ukupno 23) na pitanje „Da li ste osetili bol prilikom pregleda?“, 3 pacijenta je odgovorilo sa "DA", a 20 sa "NE". Hi-kvadrat testom ($p < 0,05$) utvrđena je statistički značajna razlika u odgovorima ($\chi^2 = 12,6 > 5,92$), dok se intenzitet bola mereno analognom skalom kretao u opsegu 1-3, što se na verbalnoj skali karakteriše kao blag bol.

Na pitanje "Da li ste osetili bol prilikom davanja anestezije?" sa "DA" je odgovorilo 5 pacijenata, a sa "NE" 18. Hi-kvadrat testom je utvrđena statistički značajna razlika u odgovorima ($\chi^2 = 7,34 > 5,91$ za $p < 0,05$). Intenzitet bola na numeričkoj skali kod 4 pacijenata se kretao u opsegu 1-3 što na verbalnoj skali izražava blagi bol, dok je kod 1 pacijenta bio u opsegu 4-6, što odgovara umerenom bolu mereno verbalnom skalom.

Na pitanje "Da li ste osetili bol prilikom vađenja zuba?" sa "DA" je odgovorio 21 pacijent, a sa "NE" 2 pacijenta. Hi-kvadrat testom uočena je statistički značajna razlika u odgovorima ($\chi^2 = 15,69 > 5,91$ za $p < 0,05$). Kod pacijenata koji su odgovorili sa "DA" numeričkom skalom utvrđen je intenzitet bola 4-6, što na verbalnoj skali odgovara bolu okarakterisanim kao umeren.

DISKUSIJA

Nesumnjivo je da strah od stomatološke intervencije predstavlja veliki problem u svakodnevnoj praksi, iako živimo u vremenu u kome je stomatologu na raspolaganju široki dijapazon lokalnih anestetičkih rastvora visoke potentnosti koji obezbeđuju zadovoljavajući period bezbolnog rada. Takodje, brojne studije pokazuju da strah od intervencije stomatologa značajno utiču na stanje oralnog zdravlja, povećavajući učestalost oboljenja zuba i potpornog aparata i dovodeći do njihovog prevremenog gubitka. Zato je tema odontofobije i straha od vađenja zuba kao jedan od najvećih idalje aktuelna u lekarskim krugovima.

U našem istraživanju uočen je visok nivo anksioznosti pacijenata mereno modifikovanom Korahovom skalom od čak 56,25%. Od toga umerena anksioznost verifikovana je kod 29,76% ispitanika (DAS=9-12 poena), visok stepen anksioznosti kod 14,40% ispitanika ($13 \geq DAS \geq 14$), vrlo visok nivo anksioznosti kod 7,68% ispi-

Tabela 1. Stepen anksioznosti kod pacijenata mereno Korahovom skalom

Indeks anksioznosti	Nema anksioznosti	Umerena anksioznost	Visoka anksioznost	Veoma visoka anksioznost
Ukupno	42	31	15	8
Ukupno (%)	40,32	29,76	14,40	7,68

tanika (DAS=15-20 poena), dok je odsustvo anksioznosti uočeno kod 40,32% ispitanika (DAS=0-9 poena).

Ovakvi podaci uporedivi su sa sličnim studijama u regionu gde je npr. u bugarskoj studiji o učestalosti dentalne anksioznosti uočen nešto veći nivo straha kod pacijenata od 65,40%, od čega veoma visok nivo kod 18,20% ispitanika, visok kod 11,70%, a umeren kod 35,50% ispitanika. Odsustvo anksioznosti uočeno je kod 34,60% [10]. Kada je reč o studijama u Zapadnoj Evropi gde je socio-ekonomski status i edukacija stanovništva na višem nivou, učestalost dentofobije je niža. U Engleskoj je učestalost straha od stomatološke intervencije 13,50% [11], dok je u Francuskoj nešto veća i iznosi 14,50%, od čega 6,5% sa visokom, 7,30% sa veoma visokom anksioznošću [12]. Na drugoj strani Bushra i sar. u studiji urađenoj u Pakistanu, gde je socio-ekonomski status i nivo edukacije stanovništva na niskom nivou, pokazali su da je nivo straha od stomatološke intervencije u ovoj zemlji veoma visoka, čak 89%, od čega je 27% ljudi sa veoma visokim strahom, 14,5 sa visokim i 10,50% sa umerenim, dok je odsustvo anksioznosti potvrđen kod svega 11% ispitanika [4]. Ovo može navoditi na mogući zaključak da socio-ekonomski i edukativni nivo može imati uticaja na stepen prisustva dentalnog straha u populaciji.

Kada je reč o učestalosti pojave bola kod visoko i veoma visoko anksioznih pacijenata u toku pojedinih faza vađenja zuba, u svakoj od faza uočena je statistički značajna razlika između onih koji su osećali bol i onih koji nisu. 86% ispitanika nije osetilo bol tokom pregleda, a kod preostalih 14% koji su sugerisali na pojavu bola vizuelno analognom skalom utvrđena je pojava samo blage boli. 78,26% nije osetilo bol tokom davanja anestezije, dok 91,3% nije bol osetilo ni u toku samog čina ekstrakcije. Preostali pacijenti koji su osetili bolne senzacije najvećim delom sugerisali su na pojavu blagog do umerenog bola.

ZAKLJUČAK

Učestalost dentalne anksioznosti u našem uzorku bila je veoma visoka u poređenju sa sličnim studijama na zapadu evrope, za šta se kao mogući uzrok između ostalog može smatrati niži nivo edukacije stanovništva na čemu svakako treba raditi.

Pojava stvarnog bola kod visoko i veoma visoko anksioznih pacijenata prilikom ekstrakcije zuba je veoma mali, što ukazuje na neopravdanost straha od ove vrste intervencija. Ali sama činjenica da je i pored toga strah pacijenata idalje veoma visok iako nije utemeljena na bolnom iskustvu može navoditi na zaključak da je pored primene savremenih anestetičkih rastvora u svakodnevnoj praksi značajan i odnos stomatologa prema pacijentima, posebno mladim.

LITERATURA

1. Bay EJ, Algase DL. Fear and anxiety: a simultaneous concept analysis. *Nurs. Diagn.* 1999; 10(3):103-111.
2. Milgrom P, Weinstein P. Dental fears in general practice: new guidelines for assessment and treatment. *International dental journal* 1993; 43 :288-293.
3. Sumer A, Alanoud A, Eman A, Ebtehal A. Dental anxiety in middle school children and their caregivers: Prevalence and severity. *Journal of dentistry and oral hygiene* 2012;4(1): 4-6.
4. Bushra M, Ehtesam K, Muslim K. Dental anxiety scale in exodontia patients. *JKCD* 2011; 1(2): 66-70.
5. Schuller AA, Willumsen T, Holst D. Are there differences in oral health and oral health behavior between individuals with high and low dental fear?. *Community Dent Oral epidemiol* 2003; 31(2):116-21.
6. Rosa AL, Ferreira CM. Ansiedade odontológica: nível de ansiedade, prevalência e comportamento dos indivíduos ansiosos. *RBO* 1997;54:171-4. (6).
7. Stouthard ME, Hooqstraten J. Prevalence of dental anxiety in the Nederland. *Community dent oral epidemiol* 1990;18 (3);139-42
8. Aartman IHA. Reliability and validity of the short version of the Dental Anxiety Inventory. *Community Dent Oral Epidemiol* 1998 ;26:350-4.
9. Todorović Lj, Petrović V, Jurišić M, Vračar V. Oralna hirurgija. Nauka 2002.
10. Kirova DG, Atanasov DT, Lalabonova CK, Janevska S. Dental anxiety in adults in Bulgaria. *FoliaMed* 2010; 52 (2):49-56
11. Bedi R, McGrath C. Factors associated with dental anxiety among older people in Britain. *Gerodontology* 2000; 17 (2):97-103
12. Nicolas E, Collado V, Faulks D, Bullier B, Henequin. A national cross sectional survey of dental anxiety in French adult population. *BMC oral health* 2007; 7:12-9

PAIN AND JUSTIFICATION FROM DENTAL INTERVENTION

Dorđević F., Stanišić J., Dorđević A., Vlahović Z., Mladenović R.
Faculty of Medicine Pristina, Department of Dentistry, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Patient fear from dental intervention is the most common cause of permanent disposal of the visits to the dentist by the patient, and there arise some magic circle in which symptoms of disease becomes more intensive, which proportionally increase the already present fear and further delay the visits to the dentist. The ultimate outcome is compromised oral health with early loss of teeth and chewing function, speech, etc. The aim of work is to determine the frequency of fear from dental intervention, occurrence of pain during certain phases of tooth extraction, its intensity, and justified fear of the patient from the most common oral surgery. The study includes 96 patients, aged 16-45 years, of whom 55 were male and 41 were female. For the assessment of fear of dental intervention was used Korah modified anxiety scale consisted of four questions, in which every question has an answer and they are scored on a five point Likert scale. To determine the prevalence of pain in various stages of extraction there was used interview about the pain made up of three questions, and the sample consisted of patients divided by Kore scale into high and very high anxiety person. People who have positively responded to the questionnaire, the pain was further determined with visual analogue scale. For statistical analysis we used hi square test at a significance of level $p < 0,05$. Modified Kore scale in a group of very highly anxious individuals were classified as 8 (7.68%), highly anxious individuals 15 (14.4%), moderately anxious individuals 31 (29.76%) and in the group of people without anxiety 42 patients (40, 32%). From a total of 23 patients identified as high and very high anxiety, only three (14%) felt the pain during the observation and characterized as a mild by using visual analogue scale as mild. By using Hi-square test ($p < 0,05$) there were significant differences in responses ($\chi^2 = 12,6 > 5,92$). Five patients (22,74%) felt the pain during anesthesia where was found statistically significant differences in responses ($\chi^2 = 7,34 > 5,91$). Two patients (8.7%) registered the pain during tooth extraction and all the pain was characterized as mild to moderate. There was no statistically significant difference using the Hi square in the responses ($\chi^2 = 15,69 > 5,91$ za $p < 0,05$). The frequency of dental anxiety in our sample was very high in comparison with similar studies in the west of Europe, and the possible cause among other things, can be considered as a lower level of education of the population on which we must work. The emergence of real pain in high and very high anxiety patients during tooth extraction is very small, which indicate the unjustified fear of this type of intervention.

Key words: pain, anxiety, dental intervention

UTICAJ NIMP I IFS NA NASTAJANJE HETEROTOPIČNIH OSIFIKACIJA POSLE UGRADNJE TOTALNE ENDOPROTEZE ZGLOBA KUKA

AUTORI

Ivković S.¹, Minić S.², Stanković I.³

¹ Zdravstveni centar Kosovska Mitrovica, Centar za rehabilitaciju

² KBC Priština

³ Medicinski fakultet Niš

KORESPONDENT

SRDAN IVKOVIĆ

Zdravstveni centar Kosovska Mitrovica, Centar za rehabilitaciju

✉ ivkovic_srdjan@yahoo.com

SAŽETAK

Usled produženja ljudskog veka, broj starih ljudi se povećava, a time i broj bolesti i povreda lokomotornog aparata, naročito zgloba kuka. Jedan od stalno prisutnih trendova je i trend porasta broja pacijenata sa koksartrozom i ugrađenim veštačkim kukom. Jedna od postoperativnih komplikacija nastalih posle ugradnje totalne endoproteze kuka su heterotopične osifikacije (HO). HO je komplikacija koja se javlja u 9-90% slučajeva. HO su nedovoljno razjašnjen fenomen, koji se karakteriše formiranjem kosti u vanskeletnim, periartikularnim tkivima. Postoperativno su praćeni pacijenti kod kojih je ugrađena totalna endoproteza zgloba kuka na odeljenju ortopedije Zdravstvenog centra u Kos. Mitrovici u toku 2008. i 2009. godine. Kod njih je ispitan uticaj niskofrekventnog impulsnog magnetnog polja i interferentnih struja na nastajanje HO u blizini operisanog kuka. Kod njih je sproveden i kineziterapijski tretman u Centru za rehabilitaciju ZC u Kosovskoj Mitrovici. Svi pacijenti su bili na rehabilitaciji mesec dana (20 radnih dana). Na osnovu ovog istraživanja potvrđuje se pretpostavka da primena NIMP, IFS i kineziterapije sprečava nastajanje HO u pacijenata posle ugradnje totalne endoproteze zgloba kuka.

Gljučne reči: niskofrekventno impulsno magnetno polje, interferentne struje, heterotopične osifikacije, totalna endoproteza, kuk

UVOD

Usled produženja ljudskog veka povećava se i broj starih ljudi, a time i broj bolesti i povreda lokomotornog aparata. Opšti je trend porasta broja pacijenata sa degenerativnom bolešću zglobova, a naročito zgloba kuka.

Lečenje obolelih i povređenih zglobova metodom zamene endoprotezama omogućilo je brzo podizanje takvih bolesnika iz postelje, ubrzalo funkcionalno osposobljavanje i uveliko poboljšalo kvalitet života. Za konačan uspeh ove intervencije, osim ispravno postavljene operativne indikacije i korektno izvedene hirurške intervencije, značaj ima i pravovremeni i adekvatan rehabilitacioni tretman.

Jedna od postoperativnih komplikacija nastalih posle ugradnje totalne endoproteze kuka su heterotopične osifikacije (HO). HO je najčešća komplikacija koja se javlja nakon ugradnje veštačkog kuka sa zabeleženim slučajevima u rasponu od 9-90%. HO su nedovoljno razjašnjen fenomen, koji se karakteriše formiranjem kosti u vanskeletnim, periartikularnim tkivima.

U literaturi se navode podaci da postoje tri široke kliničke kategorije u koje se HO mogu svrstati [2]:

- posttraumatske HO,

- idiopatske HO (nastaju posle neuroloških povreda ili oboljenja ili u okviru neke sistemske bolesti),
- tumorske HO.

Morfološke i biohemijske analize heterotopske kosti pokazuju da je HO metaboličko tkivo, pri čemu se mogu uočiti rano u vidu niskostepene infekcije sa oticanjem čak i povišenjem temperature. Napredovanje HO dovodi do smanjenja funkcionalnosti pacijenta zbog redukcije obima pokreta u zahvaćenom segmentu i konsekutivnih bolova.

Etiopatogeneza periartikularne HO nakon implantacije totalne endoproteze kuka nije u potpunosti rasvetljena. Za sada postoje hipoteze o uzroku nastanka osifikacija. Najprihvatljivija je (prema mišljenju Boica i Zimmermana) da je formiranje HO uzrokovano ektopičnim rastom rasejane koštane prašine i koštane srži iz operativnog polja [3].

Druga teorija pretpostavlja da je uzrok nastanka HO povreda ruba acetabuluma u toku ugradnje endoproteze i daljim ektopičnim rastom [4].

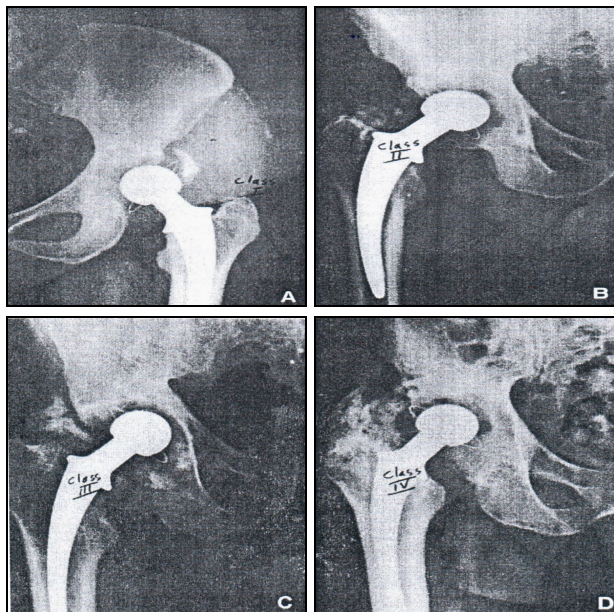
Za evaluaciju nalaza na rendgenogramima koriste se različite klasifikacije. Najčešće se koristi klasifikacija po Brooker-u. [5] Ona ima četiri stepena (videti Sliku 1.):

1. stepen: ostrvca koštane tkiva u mekim tkivima oko endoproteze,

2. stepen: osifikati oko karlice i proksimalnog dela femura (prostor između njih veći od 1 cm).

3. stepen: osifikati koji između karlice i proksimalnog femura ostavljaju prostor manji od 1 cm,

4. stepen: osifikati u celosti premošćuju taj prostor i uzrokuju ankilozu zgloba.



Slika 1.

U terapijske svrhe se preduzima ekscizija HO zbog bola ograničenja pokreta [6,7,8,9].

Međutim, često nakon ekscizije dolazi do ponovnog formiranja HO. Neki autori (Schaeffer i Sosner) su pokušali da primene lokalno zračenje [10].

Istraživanja vezana za magnetoterapiju su podeljena u dva odvojena područja: impulsna elektromagnetna terapija i terapija stalnim magnetima. Upotreba stalnih magneta u terapijske svrhe verovatno je najstariji vid fizikalne terapije. Lekoviti efekti magnetnog polja otkriveni su u još u vreme pre Hrista. Magneće su u cilju lečenja koristili Stari Grci, Egipćani, Rimljani, Vizantinci i Arapi.

Prvi serijski aparati za primenu magnetnog polja u terapijske svrhe su proizvedeni sedamdesetih godina XX veka, a izuzetni terapijski efekti su inspirisali mnoge lekare da vrše ispitivanja u cilju objašnjenja fizioloških mehanizama njihovog dejstva i da ih primenjuju u kliničkoj praksi [11].

Razlika između stalnih magneta i elektromagneta je u tome što stalni magnet emituje samo magnetno polje, dok elektromagnet emituje električno i magnetno polje [12].

Električno polje se definiše kao prostor oko naelektrisanog tela, u kome se manifestuje dejstvo električne sile. Električno polje se opisuje vektorskom veličinom koja se naziva jačina električnog polja i jednaka je sili koja deluje po jedinici naelektrisanja u datoj tački. Izražava se u jedinicama V/m.

Magnetno polje se opisuje dvema vektorskim veličinama: jačinom magnetnog polja I gustom magnetnog fluksa, koja se drukčije naziva magnetna indukcija. Jačina magnetnog polja predstavlja silu kojom polje deluje na jedinicu naelektrisanja i izražava se jedinicama A/m. Češće se upotrebljava magnetna indukcija, koja

predstavlja broj magnetnih linija sila koje proilaze kroz neku površinu. Jedinica za magnetnu indukciju u SI sistemu jedinica je Tesla (T).

Utvrđeno je da NIMP dovodi do povećanja parcijalnog pritiska kiseonika, značajnog ubrzanja cirkulacije krvi [13], ubrzanja metabolizma, porasta produkcije ATP i stimulacije proliferacije ćelija. Pored toga dovodi do stimulacije reparacije različitih vrsta tkiva. [14] Najbolje je proučen uticaj NIMP na reparaciju preloma kosti i zarastanje rana [15].

Interferentne struje (IFS) su amplitudno modulirane naizmernične sinusoidne struje niske modulacione frekvencije, koje nastaju ukrštanjem dveju struja srednje frekvencije [16]. Dizajnirao ih je austrijski fizičar Hans Nemec. Dejstvo IFS je u osnovi nadražajno. Sastoji se u kratkotrajnoj promeni jonske strukture u ćelijskim i drugim polupropustljivim membranama, aktivaciji jonskih kanala i depolarizaciji nervnih i mišićnih vlakana. U pitavju je apolarni princip draženja, koji omogućava "čist poprečni" nadražaj. Izazivaju dilataciju arteriola i kapilara i povećavaju cirkulaciju krvi i limfe, pri čemu se poboljšava trofika tkiva i pospešuje resorpcija edema. Na simptom bola deluje analgetički, što se objašnjava draženjem receptora u koži i modulacijom bola u zadnjim rogovima i oslobađanjem endogenih opioida u antinociceptivnim zonama CNS. Jako pospešuju osteogenezu posle preloma kostiju i regeneraciju perifernih nerava.

CILJ RADA

Cilj ovog rada je da pokaže značaj primene NIMP i IFS u sprečavanju nastajanja HO u pacijenata nakon ugradnje totalne endoproteze u zglob kuka. Prema postavljenoj hipotezi očekuje se povoljno dejstvo rane primene NIMP i IFS na smanjenje incidence ukupnih HO i sprečavanje stvaranja teških HO posle implantacije totalne endoproteze u zglob kuka.

MATERIJAL I METODE

Prospektivno su praćeni pacijenti kod kojih je ugrađena totalna endoproteza u zglob kuka na odeljenju ortopedije ZC u Kosovskoj Mitrovici u toku 2008. i 2009. godine. Iz 2008. godine je uzeto za istraživanje 20 pacijenata i kod njih je sproveden kineziterapijski tretman u Centru za rehabilitaciju 14 dana posle operativnog zahvata i svrstani su u grupu A. Iz 2009. godine je uzeto za analizu takođe 20 pacijenata koji su od 14. postoperativnog dana tretirani u Centru za rehabilitaciju kineziterapijskim programom, kao i NIMP frekvence 30 Hz, 30 minuta intenziteta 8 mT i IFS 15 minuta, frekvence 0-100 Hz i svrstani su u grupu B. Primena kineziterapijskog programa je započinjala nultog postoperativnog dana, a podrazumevala je:

1. Vežbe po individualno prilagođenom programu, a koje su bile usmerene na očuvanje i/ili održanje obima pokreta u operisanom kuku, uz poštovanje kontraindikovanih amplituda pokreta,

2. Vežbe za jačanje grube mišićne snage pelvifemoralne i natkolene muskulature,

3. Vežbe hoda uz pomoć dve potpazušne štake, po ravnom, povećanje izdržljivosti i korekcija hoda, uvežbavanje hoda sa štakama uz i niz stepenice.

Kako bi ostvarili postavljene ciljeve na kontrolnom pregledu su analizirani (uz lične podatke):

- lokalizacija proteze,
- vremenski interval od operacije do prijema na rehabilitaciju,
- trajanje rehabilitacije,
- vremenski interval od operacije do kontrolnog pregleda.

Kontrolni pregled ovih pacijenata rađen je po unapred utvrđenom protokolu, koji je obuhvatao:

- Kliničku evaluaciju funkcionalnog stanja kuka:
 - a) Bol,
 - b) Hod,
 - c) Dužina donjih ekstremiteta,
 - d) Obim natkolenica,
 - e) Gruba mišićna snaga fleksora kuka,
 - f) Obim pokreta fleksije i abdukcije u operisanom kuku.

(Formirana je bodovna skala za evaluaciju funkcionalnog stanja kuka na osnovu Harisove metode).

- Standardni rendgenogram karlice sa kukovima i proksimalnim delovima femura u AP poziciji, na kome je analizirano prisustvo i stepen HO (klasifikacija po Brookeru).

REZULTATI

Svi pacijenti su na rehabilitaciji u Centru za rehabilitaciju proveli mesec dana (20 radnih dana), a posle toga su bili upućeni na produženu rehabilitaciju u regionalne banjske centre, takođe mesec dana. Prosečna starost pacijenata je bila 65,5 godina. Pretežno su bili pacijenti ženskog pola. Pretežno su bili zastupljeni penzioneri i domaćice.

Na kraju lečenja u grupi A je bilo 35% pacijenata je bilo bez bola, blag bol je osećalo 45%, bol pri pokretu je osećalo 15%, i umereni bol je osećalo 5% pacijenata, a u grupi B 75% je bilo bez bola, 25% je osećalo blag bol.

Na kraju lečenja je svih 100% u obe grupe pacijenata umereno hramalo pri hodu.

U grupu A je koristilo štap za potporu na kraju rehabilitacije 40% bolesnika, sa jednom potpazušnom štakom 40% i sa dve potpazušne štake 20%, a u grupi B bez pomagala se kretalo 5% pacijenata, sa štapom 20%, sa jednom štakom 65% sa dve štake 10%.

Distancu preko 2 km su mogla da pređu u grupi A 0% pacijenata, 1-2 km 15%, 0,5-1 km 35%, do 500 m 35% i po kući se kretalo 15% pacijenata, a u grupi B distance preko 2 km su mogla da pređu 10% pacijenata, 1-2 km 15%, 0,5-1 km 45%, do 500 m 30%.

LITERATURA

1. Kocić M.: Rehabilitacioni tretman bolesnika sa totalnom endoprotezom kuka, Magistarski rad, Medicinski fakultet, Niš, 1996.;
2. Puzas J E, Miller M D, and Rosier R N: Pathologic bone formation, Clinical Orthopedics and Related Research, 1989., Number 245, 269-281.;
3. Boitzky A and Zimmerman H: Komplikationen bei totalprothesen der hufte. Acta Orthop., Unfall-Chir., 1969., 66., 192.;
4. Sarmiento A and Grimes H A: The use of the Austin T. Moore vittaliumprosthesis in the treatment of acute fractures and other diseases of the hip. Clin. Orthop., 1963., 28., 120-130.;

Razliku u dužini DE na kraju lečenja nije imalo 85% pacijenata, razliku do 1,5 cm je imalo 12,5% i razliku do 4 cm 2,5%.

Posmatrajući obim natkolenica na kraju lečenja u grupi A je 45% nije imalo razliku u obimu veću od 1,5 cm, a 55% je imalo razliku 1-2 cm, a u grupi B nije imalo razliku veću od 1,5 cm 70%, a između 1 i 2 cm 30% pacijenata.

Gruba mišićna snaga fleksora kuka kod pacijenata u grupi A po MMT za ocenu 2, 5%, za ocenu 3, 30%, za ocenu 4, 55%, i za ocenu 5, 10%, a u grupi B za ocenu 3 10%, za ocenu 4 80% i za ocenu 5, 10% pacijenata.

Gruba mišićna snaga abduktora kuka po MMT u grupi A za ocenu 3 45%, ocenu 4 50%, ocenu 5 5%, a u grupi B za ocenu 4 75%, a za ocenu 5 25% pacijenata.

Posle šest meseci od operativnog zahvata, na kontrolnom rendgenskom snimku karlice sa kukovima utvrđeno je u grupi A da kod 5% pacijenta nema HO, kod 65% postoje lakše HO i kod 30% pacijenata su postojače teške HO, a u grupi B bez HO je bilo 40%, sa lakšim HO 50% i sa teškim HO 10% (po Brookeru).

ZAKLJUČAK

Značajno bolji rezultati u grupi B u odnosu na grupu A kada se radi o incidenci svih HO, potvrđuju postavljenu hipotezu i ukazuju da rana primena kineziterapije od nul-tog dana i primena NIMP i IFS od 14. postoperativnog dana deluje na smanjenje incidence ukupnih HO.

Savremeni terapijski protokol rehabilitacije sa primenom NIMP i IFS i kineziterapije deluje na smanjenje incidence svih ukupnih i prevenira teške HO i uz to do vodi do boljeg funkcionalnog stanja kuka.

5. Brooker A F, Bowerman J W, Robinson R A, and Mcdevit E R: Ectopic ossification following total hip replacement., J Bone Joint Surg., 11973.,55-A.,1629-1632.;
6. Gebuhr P, Soelberg M, Orsens T and Wilbek H: Naproxen prevention of heterotopic ossification after hip arthroplasty. Acta Orthop. Scand., 1991.,62(3), 226-229.;
7. Lindholm T S, Viljaka T, Vanka E, Popov L and Lindholm T C: Development of heterotopic ossification around the hip. A long-term follow-up of patients who underwent surgery with two different types of endoprostheses. Arch. Orthop. And Traumat. Surg., 1986., 105., 263-267.;
8. Nolan D R, Fitzgerald R H, Beckenbaugh R D and Coventry M: Complications of total hip arthroplasty treated by reoperation. J Bone Joint Surg., 1975.,57-A, 977-981.;
9. Schmidt S A, Kjarsgaard-Andersen P, Pedersen N W, Kristensen S S, Pedersen P and Nielsen J B: The use of Indhomethacin to prevent the formation of heterotopic bone after total hip replacement, J Bone Joint Surg.,1988., 70-A, 834-838.;
10. Schaeffer M A and Sosner J: Heterotopic ossification: Treatment of established bone with radiation therapy. Arch. Phys. Med. Rehabil., 1995., 284-286.;
11. Fichtner M: Magnetic field therapy in physical therapy. Biophysics and medicine report, 1990.;
12. Mihajlović V: Terapijski fizikalni modaliteti, četvrto izdanje, Unireks, Podgorica, 2011.,
13. Fichtner M: Magnetic field therapy in practice, Brochure about the elec. system pulsating magnetic field therapy, 1983.;
14. Park K H, Soda A, Yamaguchi H and Kinouchi Y: Effects of elf magnetic fields on collagen synthesis in osteoblast. In: Electricity and magnetism in biology and medicine, Bresani F, Kluwer Academic/Plenum Publishers. New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow, 1999.,853-855.;
15. Null G and Koestler V R: Healing with magnets, Carol&Graf Publishers, 1988.;
16. Jevtić M, Vesović-Potić V: Fizikalna medicina, Medicinski fakultet, Kragujevac, 1997.

ENGLISH

IMPACT OF LOW-FREQUENCY PULSED ELECTROMAGNETIC FIELDS AND INTERFERENCE CURRENTS IN THE FORMATION OF HETEROTOPIC OSSIFICATION AFTER TOTAL HIP INSTALATION IN THE HIP JOINT

Ivković S.¹, Minić S.², Stanković I.³

¹ HS Kosovska Mitrovica, Department for fisical therapy and rehabilitation

² KBC Pristina

³ Medical faculty, Nis

SUMMARY

Due to the extension of life expectancy, the number of elderly people increases, and thus the number of disease and injuries of the locomotor system, especially the hip joint. One of the persistent trend is an increasing trend in the number of patients with coxarthrosis and implanted total hip endoprosthesis. One of the postoperative complications that occurred after implantation a total hip endoprosthesis is heterotopic ossification (HO). HO is the most common complication that occurs after the implantation a total hip endoprosthesis with recorded cases in the range of 9-90%. HO are insufficiently understood phenomenon, which is characterized by the formation of bone in periarticular tissues. We prospectively followed patients who implanted total hip endoprostheses in the department of orthopedics ZC in Kos. Mitrovica in 2008. and 2009. year. We examined the influence of physical agents on the prevention of HO near the hip joint. In these patients the treatment was carried out kinesiotherapeutic at the Center for Rehabilitation Health Center Kosovska Mitrovica, as well as pulse therapy low frequency magnetic field frequency of 30 Hz, 30 minutes, 8 mT intensity and 15 minutes interferential current, 0-100 Hz frequency. All patients were on the rehabilitation of one month (20 days). Based on this research we confirmed the assumption that the use of low frequency pulsed magnetic fields, interference currents and kinesiotherapy prevents HO in patients after implantation of total endoprosthesis of the hip joint.

Key words: low-frequency pulsed electromagnetic fields, interference currents, heterotopic ossification, total endoprostheses, hip joint.

NEZELJENA DEJSTVA SALICILATA (ACK), KORTIKOSTEROIDA I IMUNOMODULATORA NA SLUZNICU GASTRODUODENUMA - LEKOVIMA ORDINIRANIH U TERAPIJI REUMATOIDNOG ARTRITISA

AUTORI

Popović M.¹, Dani R.², Stalević Lj.³

¹ Interna klinika, Medicinski fakultet Pristina, Kosovska Mitrovica

² Specijalistička ordinacija Gornje Ljubinje

³ Kliničko-bolnički centar Priština, Gračanica

KORESPONDENT

MIROSLAV POPOVIĆ

Medicinski fakultet Univerziteta u Pristini, Kosovska Mitrovica

✉ cukicapop@yahoo.com

SAŽETAK

Cilj rada je da utvrdi patološke ulcero-erozivne promene na sluznici gastroduodenuma (erozije, ulceracije, ulkusi, komplikacije ulkusa, subepitelna krvarenja i dr) nastalih kao posledica stetnog dejstva salicilata /ACK/ kortikosteroida, imunomodulatora koji su ordinirani u terapiji Reumatoidnog artritisa (RA). Ispitivanje je vršeno na 50 bolesnika sa dijagnostikovanim RA koji su bili na kontinuiranoj dvogodišnjoj terapiji. Kod ispitanika je radjena gastroskopija a patološke makromorfoloske promene nastale na sluznici gastroduodenuma kao posledica nezelenog dejstva ordiniranih lekova verifikovane. Posle dvogodišnje kontrolisane terapije preparatima ACK, kortikosteroida, imunomodulatora na sluznici gastroduodenuma erozije su nadjene u 81.5% ispitanika, ulkus zeluca u 33%, duodenalni ulkus kod 18.5% bolesnika a krvarenje u 44,4%.

Ključne reci: Reumatoidni arthritus ACK-a, salicilati, kortikosteroidi imunomodulatori, patološke promene na sluznici gastroduodenuma.

UVOD

Reumatske bolesti su najcesce, hronicne bolesti u razvijenim zemljama a medju njima je na 1-vom mestu RA. Najveci je uzrok invalidnosti bolesnika. Lecenje RA je kompleksno a sastoji se iz kombinacije heterogenih grupa lekova a medju njima se pored NSAR u terapiji odrzavanja ordinirani i salicilati Andol, Acetisal, Aspirin, Paracetamol, kortikosteroidi i unomodulatori i dr. Zbog stalne i dugotrajne terapije, relativno bezbedni lekovi daju ceste komplikacije (stetna nezelenja dejstva) na sluznici gastroduodenuma (eritematozne lezije, subepitelna krvarenja erozije, ulceracije, ulkuse).

Od svih grupa lekova koji se koriste u terapiji RA, NSAIL daju najcesce komplikacije koje su izdvojene kao posebni patoloski entitet "NSAIL gastroduodenopatija". U fazi odrzavanja terapije ili loseg terapijskog efekta sa NSAR daju se i lekovi "druge linije": Salicilati, kortikosteroidi, Antimalarijski lekovi, Imunomodulatori u razlicitim kombinacijama.

Daju se svim bolesnicima od pocetka bolesti kontinuirano, cesto i do kraja zivota. Terapija ovim lekovima je simptomatska-nespecificna zato sto ne utice na evoluciju bolesti tj. ne zaustavlja hronicni sinovitis vec ublazuju samo simptome bolesti (bol i otok zglobova.)

U terapiji RA pored NSAR najcesce ordinirani lekovi su:

1. Derivati salicilne kiseline ACK-a (Aspirin i Diflunisal, Sulfasalasin)
2. Biomodulatori (Metotreksat, Sulfasalasin Hlorokin) - BML
3. Glikokortikoidi.
4. Acetaminofen (Paracetamol) i dr.

Salicilati se koriste vise od 100 god. u terapiji RA i drugih bolesti nazvani su Aspirinu slicni lekovi "Aspirin like" drugs.

Preparati Acetil salicilne kiseline (ACK) vrse ireverzibilnu inhibiciju (preko Acetilacije serina 530 u Cox1) u trombocitima I na taj nacin blokira sintezu proagregatnog tromboksana A2 I koristi se u profilaksi kardiovaskularnih bolesti (KVB). Povoljni kardioprotektivni učinak Acetil salicilne kiseline, preko inhibicije agregacije trombocita, je u drugim okolnostima nezeleno tj. kada dodje do krvarenja iz GIT-a i hirurskih intervencija o cemu treba voditi racuna. Produzenu vreme krvarenja moze imati veoma ozbiljne posledice, narocito kod starijih osoba gde je vreme krvarenja ionako kompromitovano aterosklerozom krvnih sudova [9].

Poznata je cinjenica da se maksimalna inhibicija mukoznih prostaglandina i tromboksana javlja vec sa

malim dozama aspirina 30-80mg/24h. Međutim, klinička iskustva sugerisu da su komplikacije ulkus manje udružene sa niskim dozama Aspirina i da komplikacije rastu sa povećanjem doza leka [11].

Uvodjene Aspirina u kliničku praksu kao i komplikacije do kojih dovodi svojim stetnim dejstvom na sluznicu gastroduodenuma bilo je poznato još davnih godina XIX veka kada se krvarenje (melenasta stolica) javilo u 28% bolesnika od 142 koji su koristili Aspirin u terapiji.

Sulfasalasin daje cesce promene na sluznici gastroduodenuma u prvih tri meseci od upotrebe. Najcesca nezelenjena dejstva (erozije, ulceracije, ulkuse) daje Sulfapiridin sastojak Sulfasalasina.

Kortikosteroidi ne izazivaju ostecenja sluznice ako se sami koriste [5]. Istovremena upotreba Kortikosteroida i NSAR povecava rizik od komplikacija za 4.4X a sa antikoagulansima 12.7X [10].

Na osnovu dosadasnjih saznanja ostecenja koja nastaju na sluznici gastroduodenuma su multifaktorijalna i ukljucuju dva osnovna mehanizma.

1. Direktno lokalno dejstvo.
2. Sistemski efekti preko inhibicije biosinteze prostagladina (PG) (ACK).

Faktori rizika kod upotrebe ACK su: starije zivotno doba, hereditet za ulkus gastroduodenuma, vise razlicitih vrsta antireumatika ukljucujuci i acetil salicilnu kiselinu. (ACK) u antiagregacionim dozama, istovremena primena kortikosteroida i antikoagulanasa, pusenje i konzumacija alkohola, Helikobacter pylori infekcija i dr.

CILJ RADA

Cilj istrazivanja je bio da se utvrde patoloske promene na sluznici gastroduodenuma koje su nastale kao posledica stetnog delovanja salicilata, imunomodulatora kortikosteroida kao Helikobakter pylori infekcije.

Za ostvarivanje cilja postavljenni su bili zadaci:

- Utvrditi najcescu vrstu salicilata, kortikosteroida,

imunomodulatora kao i njihovo toksicno delovanja na sluznici gastroduodenuma.

- Ispitati zavisnost patoloskih promena na sluznici gastroduodenuma od duzine terapije.

- Utvrditi doznu zavisnost patoloskih promena na sluznici gastroduodenuma.

MATERIJAL I METODE

Istrazivanje predstavlja kontrolisanu kliničku studiju na pacijentima sa dijagnostikovanim reumatoidnim artritisom. To je prospektivna studija uradjena pri Medicinskom fakultetu Pristina u Kosovskoj Mitrovici. I kabinetu za endoskopije u L. selu gde su radjene gastrokopije. Pacijenti su anketirani u samostalnoj specijalistickoj ordinaciji u G.Ljubinju gde su leceni, pracen tok bolesti njena zavisnost od terapije kao i nezelenjeni - nus efekti Salicilata, kortikosteroida, BML da bi se posle dvogodisnje kontinuirane terapije verifikovale patoloske promene gastrokopijom.

U istrazivanju su koriscene standardne metode statistickog ispitivanja (Studentov T test, Wilcoxon-ov test ekvivalentnih parova, X2-kvadrat test, Ficherov test i dr.).

REZULTATI

Starost bolesnika je bila izmedju 24 i 81 god. Najveci broj je bio izmedju 40i 59 god (44%) a najmanji broj je bio u dobnoj grupi iznad 80god. Prosecna starost svih ispitanika je bila 55god.

Odnos prema polu u ispitivanoj grupi je 77% prema 23% u korist zenskog pola.

U ispitivanoj grupi bolesnika uglavnom su svi koristili salicilate u kombinaciji sa kortikosteroidima i imunomodulatorima.

Ucestalost gastricnih erozija bolesnika koji koriste ACK-a iznosi 81.5% a u bolesnika koji ne koriste 47.8%. Gastricne erozije sup o ucestalosti cesce kod bolesnika koji koriste ACK-a ($p < 0.05$) (Tabela 1.).

Tabela 1. Gastrokopija i gastricne erozije prema koriscenju ili ne ACK-a

Upotreba ACK	Gastricne erozije		Ukupno
	Nema	Ima	
Koristi	5	22	27
Ne koristi	12	11	23

Tabela 2. Gastrokopije i ulkus zeluca prema upotrebi ACK-a

Upotreba ACK	Ulkus zeluca		Ukupno
	Pozitivni (ima)	Negativni (nema)	
Koristi	9	0	9
Ne koristi	0	0	0

Tabela 3. Gastrokopija i duodenalne erozije

Upotreba ACK	Duodenalne erozije		Ukupno
	Pozitivna	Negativna	
Koristi	24	3	27
Ne koristi	5	18	23

Tabela 4. Gastrokopija i krvarenja

Upotreba ACK	Krvarenje		Ukupno
	Nema	Ima	
Koristi	15	12	27
Ne koristi	21	2	23

Tabela 5. Gastroskopija i gastrične erozije u odnosu na primenu BML

Primena BML		Gastrične erozije		Ukupno	Značajnost
		Nema	Ima		
Metotreksat	Da	8	6	14	p=0.123
	Ne	12	24	36	
Sulfasalasin	Da	9	11	20	p=0.556
	Ne	11	19	30	
Hlorokin	Da	12	24	36	p=0.123
	Ne	8	6	14	

Tabela 6. Gastroskopija: Upotreba BML-a i ulkus gastroduodenuma

Primena BML		Ulkus gastroduodenuma		Ukupno	Značajnost
		Nema	Ima		
Metotreksat	Da	14	0	14	p=0.75
	Ne	29	7	36	
Sulfasalasin	Da	18	2	20	p=0.506
	Ne	25	5	30	
Hlorokin	Da	31	5	36	p=0.971
	Ne	12	2	14	

Tabela 7. Gastroskopija Upotreba BML-a i ulkus gastroduodenuma

Upotreba kortikoida	Gastroduodenalne erozije		Ukupno
	Nema	Ima	
Redovno	2	18	20
Povremeno	1	9	10
Ne uzima	14	6	20

Učestalost ulkusa zeluca kod ispitanika koji su u terapiji koristili ACK-a bila je 33%. Ulkus zeluca je statisticki veoma cest kod ispitanika koji u terapiji koriste ACK-a ($p < 0.01$) (Tabela 2.).

Učestalost duodenalnih erozija kod ispitanika koji ma je ordinirana u terapija ACK-a bila je 81% a kod ispitanika koji ne koriste bila je 29%. Duoenalne erozije su znacajno cesce u ispitanika kojima je u terapiji ordinirana ACK-a ($p < 0.01$) (Tabela 3.).

Učestalost endoskopskih utvrdjenih krvarenja kod ispitanika koji su u terapiji koristili ACK-a bila je kod 44.4% ispitanika a kod ispitanika koji nisu koristili u 8.7%. Krarenja su cesca kod ispitanika koji su u terapiji koristili ACK-a (Tabela 4.).

Endoskopski nije utvrdjena povecana učestalost gastroduodenalnih erozija u odnosu na primenu BML (Metotreksata, Sulfasalasina i Hlorokina) (Tabela 5.).

Posle uradjenih gastroskopija ispitanika koji su u terapiji RA koristili lekove iz grupe BML-a ne postoji povecana učestalost ulkusa gastroduodenuma (Tabela 6.).

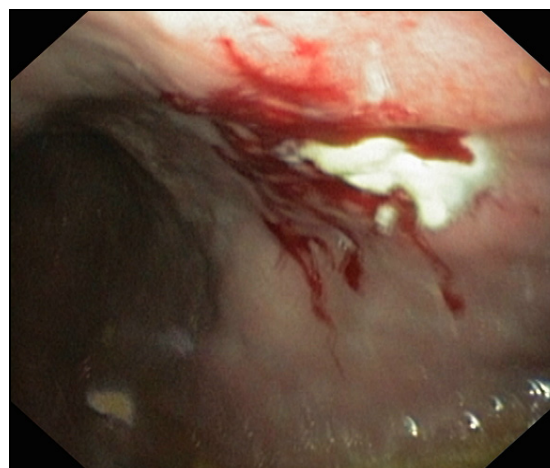
Povecana je učestalost gastroduodenalnih erozija kod ispitanika koji stalno ili povremeno koriste u terapiji kortikosteroida ($p < 0.01$) (Tabela 7.).

DISKISIJA

U lecenju RA koriste se vise heterogenih grupa lekova koji dovode do patoloskih promena na sluznici gastroduodenuma kao nezeleni (nus) efekat. Dominantnu ulogu u ostecenju sluznice imaju NSAIL. Ali i lekovi tkzv. druge linije - preparati ACK-a. Imunomodulatori kao sto je metatreksat (daje se kao lek izbora) u teapiji RA kao i kortikosteroidi, paracet i dr.



Slika 1. Erozije na sluznici zeluca nastale dejstvom preparata ACK



Slika 2. Krvareci ulkus zeluca u bolesnika na terapiji kortikosteroidima

Najcesca ostecenja su subepitelne hemoragije, eritematozne lezije u preko 83% bolesnika zatim erozije na gastroduodenumu preko 30% bolesnika. Ulkus zeluca je nadjen u 33.4% bolesnika. Sto ukazuju i drugi autori [7,9].

Gastroduodenalne lezije (erozije ulceracije, subepitelna krvarenja) nastaju vrlo rano posle uzimanja preparata ACK [3,7]. Zbirna ucestalost ulkusa na gastroduodenumu je oko 33% Gastroskopijom utvrdjena su aktivna krvarenja u 44% bolesnika.

ZAKLJUČAK

Postoji zavisnost izmedju visine doza i tezine patoloskih promena. Vece doze lekova izazivaju teze patoloske promene na sluznici gastroduodenuma. Svi bolesnici koji su imali ulkuse (33%) koristili su visoke doze salicilata i kortikosteroida [4].

U prevenciji nezelenog dejstva preparata ACK, kortikosteroida, imunomodulatora na sluznici gastroduodenuma bio bi prestanak uzimanja ovih lekova kao najbolja mera. Najcesce je to nemoguće zbog pogorsanja stanja osnovne bolesti. Zato nam preostaje kao resenje:

- Zamena čistim analgeticima.
- Smanjiti dozu leka.
- Izbor manje toksicnog leka (COX-2 inhibitor)
- Upotreba citoprotektivnih lekova: Inhibitora protonске pumpe (Omepról, Controloc) Visoke doze blokatora H₂ receptora (Ranitidin, Famotidin) ili sintetskih analoga prostaglandina (Misoprostol).

LITERATURA

1. Vane JR. Inhibition of prostaglandine syntesis as a mechanism of action for aspirin -lice drugs. Nat New Biol 2001; 10. Roth S. coming to terms with nonsteroidal anti inflammatory drug gasropaty. Drugs 2012, 873-879.
2. Hawkey CJ, Kararrach JA, Szczepinski L et al. Omeprazole compared whit misoprostol for ulcers associated with nesteroidal anti-inflammatory drugs . Omeprazol vs. Misoprostol for insaed -induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Grop , N Engl. J Med 1998; 338:727-34.
3. Ng Fh, Wong Sy, Lam Kf i sur. Famotidine is inferior to pantoprazol in preventig recurrence of aspirin -related peptic ulcers or erosions Gastroentrrlogy 2010 Jan; 138(1):82- 8. Epub 2009 Nov 11
4. Laine L, Maller ES, YUC et al. Ulcer formation with low-dose entric coated aspirin end the effect of COX-2 selective inhibition : a dublae -blind trial . Gastroenterology 2004, 127:395-402.
5. Berger , J.S., Brown, D.L. Becker , R.C., (2008) Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease : a meta analysis . Am J ed , vol. 121, No. 1 (Jan), pp. 43-9, ISBN 1555-7162.
6. Green , Ga (2000). "Understaning NSAID from aspirin to Cox -2". clinical cornerstone 3 (5): 50- 60. doi 10 1016/ S 1098-3597(01)90069-9 ISSN 1098-3597. PMID 11464731.
7. Gimbel JS, Brugger AZhaoW. Verburg KM, Geiss GS (2001) Efficacy and tolarebility of they celecoxibs versus hydrocodone /acetaminophen in the tretmen of pain after ambulatory orthopedic sugery in adults . Clin ther 23:228-241.
8. Chey WD , Scheiman JM. Peptic ulcers disease, In : Fredman LS , McQuaid , Grendel JH , editors , Current diagnosis tretman in gastroenterology . 2 nd ed New York : McGraw -Hill Medical . 2003. p. 323-54.
9. Garsia Rodriguez LA, Hernandez -Diaz . Relative risc of upper gastrointestinal comlicatins among users of acetaminophen and nonsteroidal anti inflammatory drugs . Epidemiology 2001; 12:570-6.
10. Douthwate AH Lintott SAM. Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substances on the etomach. Lan-cet 1938: 2:1222+1225.
11. Huscher D, Thiele K, Gromnica -Ihle E, et al dose -related pattens of glukocorticoid -induced side effects . An Rheum Diss 2009: 68 :1119.
12. Vane JR. Inhibition of Prostaglandine syntesis as a mechanism of action for aspirin lice drugs . Nat New Biol 1971:231:232-5.
13. Huscher D, Thiele K, Gromnica -Ihle E, et al dose - related patterns of glicocorticoid -induced side effects . Ann Reum Dis 2009:68:1119.

SIDE EFFECTS OF SALICYLATES (ACK), CORTICOSTEROIDS AND IMUNOMODULATORS ON THE GASTRODUODENAL MUCOSA - MEDICATION USED IN RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT

Popovic M.¹, Dani R.², Stalevic Lj.³

¹ Department of Internal Medicine, Medical faculty, Pristina, Kosovska Mitrovica

² Specialistic clinic Gornje Ljubinje

³ Klinical center Priština, Gračanica

SUMMARY

The aim is to determine pathological -ulcero-erosive changes in the gastroduodenal mucosa (erosions, ulcers, ulcer complications, subepithelial hemorrhage, etc.) resulting from the adverse effects of salicylates /ACK/ corticosteroid, imunomodulora which was prescribed in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). The test was performed on 50 patients diagnosed with RA who were on the two-year continuous therapy. When respondents were done gastroscopy and pathological macroscopic changes resulting from the gastroduodenal mucosa as a result of adverse effects of administered drugs verified. After two years of preparations ACK controlled therapy, corticosteroids, imunomodula- sector on mucosa gastroduodenal erosions were found in 81.5% of patients, gastric ulcer in 33%, duodenal ulcer with 18.5% of patients and bleeding in 44.4%.

Key words: Rheumatoid arthritis ACK's, salicylates, corticosteroids, immunomodulators, pathological changes in the mucous membrane of gastro.

UTICAJ LEUKOARAJOZE NA KOGNITIVNI STATUS PACIJENATA SA LAKUNARNIM INFARKTOM MOZGA

AUTORI

Filipović Danić S., Mitrović V., Biševac B., Milošević N., Ljušić D.
Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Klinika za neurologiju, Kosovska Mitrovica

KORESPONDENT

SNEŽANA FILIPOVIĆ DANIĆ
Medicinski fakultet Univerziteta u
Prištini, Kosovska Mitrovica
✉ snezanadanac@hotmail.com

SAŽETAK

Leukoarajoza je promena bele mase mozga koja ima karakterističan prikaz na CT ili MR mozga. Osnovni faktori rizika za pojavu leukoarajoze su starenje i arterijska hipertenzija. Četvrtina simptomatskih ishemijskih infarkta pripada grupi bolesti malih krvnih sudova koje mogu da se prikažu kao lakunarni infarkti. Ovo su dva suštinska patofiziološka mehanizma koja stoje u osnovi kognitivnog poremećaja vezanog za bolesti malih krvnih sudova mozga. Ispitano je 60 pacijenata sa lakunarnim infarktom mozga i utvrđeni parametri u grupi sa i bez prisustva leukoarajoze. Utvrdili smo da je leukoarajoza bila najprisutnija u grupi žena preko 70 godina starosti. Neurološki nalaz skorovan je prema NIH-NINDS skali (Skala moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje), funkcionalni status Barthelovim indexom, a kognitivni status određen na osnovu upotrebe Mini Mental State Examination (MMSE) i Alzheimer Disease Assessment Scale Late (ADAS-L). Korelaciona analiza ovih parametara na nivou signifikantnosti $*p < 0.05$, $**p < 0.01$ govori u prilog lošijem neurološkom status i lošijem kognitivnom postignuću.

Ključne reči: leukoarajoza, lakunarni infarkti mozga, kognicija

UVOD

Leukoarajoza je neuroradiološki koncept koji podrazumeva oštećenje bele mase mozga u predelu oko moždanih komora, a podrazumeva hipodenzitet periventricularne bele mase vidljive na CT, ili hiperintenzitet signala istih na T2-sekvenci MR. Patohistološku osnovu ovih promena čine demijelinizacija, gubitak aksona i oligodendrocita sa pratećom gliozom. Do nastanka leukoarajoze dolazi tek posle oštećenja malih krvnih sudova mozga. Bolesnici sa leukoarajozom su pod većim rizikom od mogućnosti pojave moždanog udara i razvoja vaskularne demencije [1]. Međutim, pitanje relacija između stepena leukoarajoze i neuropsiholoških disfunkcija još uvek nije rešeno [2].

Lakunarni infarkti su mali duboki infarkti maksimalnog dijametra 1.5cm i volumena 0.2-3.4cm³ [3] a obliterisani penetrantni krvni sudovi koji daju lakunarne infarkte imaju dijametar 100-400 nm. Upotreba novih imaging tehnika, u prvom redu, kompjuterizovane tomografije (CT scan) i MRI (magnetna rezonanca) je omogućila detektovanje lakuna in vivo. Za lakunarne infarkte važi opšteprihvaćeni stav da je prognoza povoljnija u odnosu na nelakunarne infarkte. Prema različitim studijama, stopa preživljavanja je aproksimativno oko 100%, a pacijenti sa lakunarnim moždanim udarom, nakon godinu dana u oko 80% slučajeva su funkcionalno nezavisni. Međutim, kada je u pitanju vaskularno kognitivno oštećenje, bolest malih krvnih sudova i lakunarni infarkti imaju najznačajniji uticaj na razvoj istog [4]. Leukoarajoza deli slične faktore rizika i patofiziološke mehanizme sa lakunarnim infarktima. Osnovni faktori rizika su

starenje i arterijska hipertenzija [5]. U opštoj populaciji lakunarni moždani udar i leukoarajoza su udruženi sa visokim rizikom za ponavljani moždani udar i kognitivnu deterioraciju.

CILJ RADA

Utvrđiti razlike između određenih domena: epidemioloških karakteristika, neurološkog statusa i postojanja kognitivnih poremećaja u grupi bolesnika sa lakunarnim infarktom mozga u poređenju sa grupom ispitanika kod kojih je ustanovljeno i prisustvo leukoarajoze.

MATERIJAL I METODE

U istraživanje je bilo uključeno 60 bolesnika, hospitalizovanih na Neurološkoj klinici KBC Priština sa sedištem u Gračanici. Uključeni su samo ispitanici kod kojih nije postojala istorija ranijih moždanih udara, već postavljena dijagnoza prvog, klinički verifikovanog, lakunarnog infarkta. Dijagnoza je postavljena na osnovu kliničke simptomatologije i neuroradiološkog korelata dobijenog na kompjuterizovanoj tomografiji (KTI/ ili MRI). Takodje, neuro imaging tehnikom utvrđeno je postojanje leukoarajoze. Neurološki nalaz skorovan je prema NIH-NINDS skali (Skala moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje), funkcionalni status Barthelovim indexom, a kognitivni status određen na osnovu upotrebe Mini Mental State Examination (MMSE) i Alzheimer Disease Assessment Scale Late (ADAS-L).

Sagledavanje osnovnih kliničko-epidemioloških karakteristika lakunarnog infarkta sa ili bez prisustva leukoarajoze, omogućilo je ispitivanje razlike između određenih domena: epidemioloških karakteristika, neurološko-funkcionalnog statusa i postojanja kognitivnih poremećaja u grupi naših bolesnika.

REZULTATI

Naša studija je utvrdila epidemiološke parametre koji se odnose na godine starosti i polnu strukturu ispitanika. U ispitivanoj grupi pacijenata najmanji broj ispitanika (do 25%) bio je starosne dobi od 50 do 60 godina,

Tabela 1. Raspodela po polu i starosti

Podaci	Muški pol				Ženski pol			
	Min	Maks	Sr	Sd	Min	Maks	Sr	Sd
Starost	50	88	68.1	10.24	50	84	69.2	9.26

Tabela 2. Prisustvo leukoarajoze u odnosu na pol

Prisustvo leukoarajoze	Pol			
	Muški pol		Ženski pol	
	N	%	N	%
Nema početna leukoarajoza	24	75.0	19	67.9
Leukoarajoza izraženijeg stepena	6	18.8	5	17.9
UKUPNO	2	6.2	4	14.2
	32	100.0	28	100.0

Tabela 3. Prisustvo leukoarajoze u odnosu na pol i godine starosti

Godine starosti	Leukoarajoza			
	Muški pol		Ženski pol	
	N	%	N	%
50 - 60	1	12,5	0	0
61 - 70	3	37,5	3	33,3
preko 70	4	50,0	6	66,7
UKUPNO	8	100.0	9	100.0

Tabela 4. Broj infarktnih lezija na osnovu KT/MRI

Broj infarkta	Ispitivana grupa	
	N	%
Jedna infarktna lezija	20	33.3
Dve infarktne lezije	7	11.7
Tri infarktne lezije	6	10.0
Multiple lezije	27	45.0
UKUPNO	60	100.0

Tabela 5. Distribucija pojedinih lokalizacija lakunarnog infarkta

LOKALIZACIJA	Ispitivana grupa	
	N	%
Subkortikalno	6	10.0
Parijetalno	7	11.7
Periventrikularno (i ostale lokalizacije-do tri)	21	35.0
Temporoparijetalno	1	1.7
Temporookcipitalno	2	3.3
Kapsula interna	8	13.3
Bazalne ganglije	8	13.3
Talamus/korona radijata	4	6.7
Fronto-temporalno/fronto- parijetalno	1	1.7
Pons/cerebelum	2	3.3
UKUPNO	60	100.0

Tabela 6. Korelaciona matrica parametara kliničkog, funkcionalnog, neurološkog i kognitivnog statusa pacijenata sa lakunarnim infarktom

Parametar	Godine	MMSE	NINDS	Barth_in	ADAS	Deo1	deo2	Deo3	Deo4	Leukoar.	
godine	kk	1.000	-0.767**	0.185	-0.597**	0.765**	0.710**	0.692**	0.675**	0.610**	0.309*
	r		0.000	0.161	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.017
MMSE	kk	-0.767**	1.000	-0.143	0.562**	-0.904**	-0.883**	-0.800**	-0.798**	-0.692**	-0.306*
	r	0.000		0.280	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.019
NINDS	kk	0.185	-0.143	1.000	-0.601**	0.196	0.060	0.176	0.270*	0.303*	-0.055
	r	0.161	0.280		0.000	0.136	0.652	0.181	0.038	0.020	0.677
Barth_in	kk	-0.597**	0.562**	-0.601**	1.000	-0.558**	-0.476**	-0.451**	-0.550**	-0.632**	-0.031
	r	0.000	0.000	0.000		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.816
ADAS	kk	0.765**	-0.904**	0.196	-0.558**	1.000	0.962**	0.894**	0.837**	0.733**	0.280*
	r	0.000	0.000	0.136	0.000		0.000	0.000	0.000	0.000	0.032

kk - Pearsonov-ov koeficijent korelacije * p <0.05, **p <0.01 - signifikantan

a najveći broj (od 40% do preko 50% slučajeva) imao je preko 70 godina, u oba pola, kako je prikazano na tabeli 1. Takođe, prosečna starost muškaraca je bila je niža u odnosu na ženski pol (68.1 ± 10.2 kod muškaraca, 69.4 ± 7.9 kod žena) (Tabela 1.).

Takođe, ustanovili smo prisustvo leukoarajoze kao značajnog činioca za procenu kognicije naših pacijenata (Tabela 2.).

Na Tabeli 3. predstavljena je raspodela pacijenata u odnosu na prisustvo leukoarajoze po grupama razvrstanih po polu i godinama starosti, te možemo videti da je ovaj domen ispitivanja prisutniji u grupi starijih preko 70 godina života i učestalije prisutna u žena.

Primenom kompjuterizovane tomografije i magnetne rezonance za vizualizaciju ishemičkih moždanih lezija, određen je i njihov broj u slučajevima lakunarnog infarkta, što je prikazano na Tabeli 4. Jedna infarktna lezija pronađena je u 33.3% slučajeva što se značajno ne razlikuje u odnosu na zastupljenosti multiplih lezija (četiri ili više) koje su otkrivene u 45% slučajeva. (X^2 -test $r=0.307$). Verovatnoća prisustva dve ili tri lezije lakunarnog infarkta signifikantno je manja (10%-12% slučajeva, $r=0.012 < 0.05$).

Distribucija pojedinih lokalizacija pokazuje priličnu rasprostranjenost na različitim lokalitetima, ipak u okviru ispitivane grupe pacijenata, primetna je veća zastupljenost lezija lakunarnog infarkta periventrikularne lokalizacije koja je u oko jedne trećine slučajeva bila udružena i sa drugim lokalizacijama, a najviše do tri (Tabela 4.). Primenom postupka statističkog testiranja se dokazuje da je unutar grupe pacijenata sa lakunarnim infarktom periventrikularna lokalizacija, značajno više zastupljena u odnosu na ostale. ($r < 0.001$). Najčešće, lakune su lokalizovane samo periventrikularno (14 slučajeva od ukupno 21 ili 67%), a u ostalim slučajevima rasprostranjene su i na ostale lokalizacije (bazalne ganglije, subkortikalno, cerebelum).

Funkcionalni, neurološki i kognitivni status prikazani su preko parametara koji su ih najbolje prezentovali: objektivni neurološki nalaz skorovan prema NIH-NINDS skali (Skala moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje), funkcionalni status procenjen Barthel-ovim indeksom (Barth_in), kognitivni status određen na osnovu upotrebe Mini Mental State Examination (MMSE) i Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS).

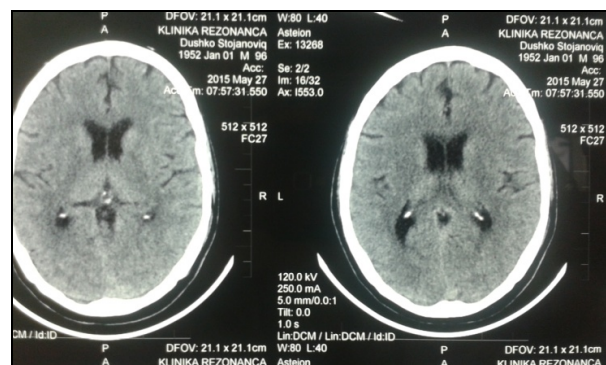
Na osnovu većine parametara koji su prikazani na Tabeli 6. postoji signifikantna razlika u prosečnim vrednostima između grupa pacijenata sa i bez prisustva leukoarajoze. Signifikantno niže prosečne vrednosti NIH-NINDS i ADAS-L skora, ukazuju da se razlikuju u zavisnosti od prisustva leukoarajoze, naročito značajno u stepenu neurološkog i kognitivnog oštećenja, odnosno da je ono veće kod grupe sa prisustvom leukoarajoze na osnovu Pearsonov-og koeficijenta na nivou značajnosti $*p < 0.05$, $**p < 0.01$

DISKUSIJA

Moderne radiološke tehnike vizuelizacije tkiva mozga omogućile su prepoznavanje onih promena koje pre uvođenja ove tehnike nije bilo moguće. Tako je najpre "in vivo" dokazano prisustvo lakunarnih infarkta mozga, a potom je 1992. uveden pojam leukoarajoze od strane Hachinskog i sar. Oni su opisali mrljaste ili difuzne promene bele mase u periventrikularnom regionu

ili centru semiovale koje se od tada opisuju kao leukoarajoza. Uvođenjem NMR-a u kliničku praksu, lezije bele mase nađene su u kod velikog broja starijih, klinički „zdravih“ osoba. Tako se nameće pitanje značaja ovih promena kako u kliničkom ispoljavanju, tako i u domenu mentalnog funkcionisanja [6]. Zbog toga je i u našem istraživanju stavljen akcenat, ne samo na klinički i funkcionalni, već i na kognitivni status ispitanika nakon lakunarnih infarkta.

U svojoj studiji Miyao i sar. su pokazali da je nakon prvog lakunarnog infarkta učestalost demencije viša kod bolesnika sa leukoarajozom [7]. Značaj leukoarajoze kao nezavisnog prediktora vaskularne demencije pokazan je i u studiji Henona i sar. U nekim savremenim studijama koje se bave psihološkim aspektom moždanog funkcionisanja ustanovljeno je npr. da je domen kognitivnih funkcija značajno povezan sa skupom varijabli koje se odnose pre svega, na lokalizaciju lezije ishemičkog moždanog udara, pri čemu se kao značajan parcijalni prediktor izdvojio broj lakunarnih infarkta. Takođe je moguće da je, zapravo, lakunarni infarkt samo "deklarator" uticaj već postojeće moždane disfunkcije, omogućavajući na taj način da njen uticaj dođe u prvi plan. U datom slučaju, vaskularni incident u formi multiplih lakunarnih infarkta bi imao pre svega, ulogu "okidača" koji je doprineo da kumulativni efekat leukoarajoze i samog lakunarnog infarkta dođe do izražaja, utičući na postignuće u domenu kognitivnih funkcija [8,9].



Slika 1. Početna leukoarajoza

Što se tiče osnovnih epidemioloških parametara, u našem istraživanju nađeno je da oko 25 % pacijenata muškog pola i oko 32% pacijenata ženskog pola su pokazivali prisustvo leukoarajoze. To se podudara sa podacima iz literature, kao što je studija Dubasa i sar. iz 1985. god. gde je 30% ispitanika starijih od 65 godina pokazivalo promene ovakvog tipa od umerenog do teškog stepena.

Kada se dalje razmatra odnos između leukoarajoze i kognitivnih funkcija, svakako treba istaći da je odavno poznat uticaj godina starosti [10]. Kao deo prirodnog procesa starenja, leukoarajoza često dolazi do izražaja i među osobama koje nisu bolovale od cerebrovaskularnih oboljenja, utičući na pad opšte kognitivne efikasnosti [11]. Ukoliko je leukoarajoza dodatno podstaknuta i vaskularnim promenama, njen uticaj koji je verovatno i ranije bio prisutan, ali minimalan, počinje sada da dolazi do izražaja. Treba podsetiti da su u naše istraživanje uključeni ispitanici koji pre infarkta nisu imali istorijat bilo kakvih kognitivnih smetnji, bez obzira na, najverovatno, postojanje leukoarajoze, tako da je na taj

način značajno smanjena mogućnost da u uzorku budu prisutni ispitanici čije je kognitivno postignuće pre klinički potvrđenog lakunarnog infarkta bilo značajnije narušeno [12]. Interesantno je istaći da su se kod pacijenata kao najznačajnije za lošije postignuće u domenu kognitivnih funkcija, ispoljile lakunarne infarktne supkortikalne ishemijske promene bele i sive mase [13].

ZAKLJUČAK

Postoje značajni dokazi uticaja povezanosti leukoarajoze i lakunarnih infarkta na kognitivni status ispitanika. Prisutnost subkortikalnih, multiplih i bilateralnih lakunarnih infarkta uz leukoarajoze i je pokazalo postojanje visoke statističke značajnosti kod bolesnika sa kognitivnim smetnjama. Studije koje će omogućiti bolji uvid u patofiziologiju leukoarajoze su neophodne u cilju smanjenja uticaja na pojavu bolesti i mentalne nesposobljenosti.

LITERATURA

1. Inzitari D. Leukoaraiosis: An Independent Risk Factor for Stroke? *Stroke* 2003; 34: 2067-2071.
2. Breteler M, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JH, et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam study. *Neurology* 1994; 44:1246-52.
3. Fisher CM: The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1968 Dec 18; 12(1): 1-15
4. Leys, D., Henon, H, Mackowiak-Cordoliani, M.A., Pasquier, F. (2005) Poststroke dementia. *Lancet Neurology*, 4, 752-759.
5. Filipović Danic S., Mitrović V., Milošević N. Faktori rizika za nastanak lakunarnih infarkta mozga. *Praxis medica* 2012. Vol40 (1-2); 81-86
6. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Alamowitch S, Fox AJ, Hachinski VC, Barnett HJ; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. Prognostic importance of leukoaraiosis in patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke* 2002;33:1651-5.
7. Miyao S, Takano A, Teramoto J, Takahashi A. leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction. *Stroke* 1992; 23:1434-1438
8. Rockwood, K., Moorhouse, P.K., Song, X. (2007) Disease progression in vascular cognitive impairment: cognitive, functional and behavioural outcomes in the Consortium to investigate vascular impairment of cognition (CIVIC) cohort study. *Journal of Neurological Sciences*, 252, 106-112.
9. Rost NS, Fitzpatrick K, Biffi A, Kanakis A, Devan W, Anderson CD. White matter hyperintensity burden and susceptibility to cerebral ischemia *Stroke* 2010; 41(12):2807-11.
10. Miki Y, Sakamoto S. Age-related white matter lesions (leukoaraiosis): an update *Brain Nerve*. 2013 Jul;65(7):789-99
11. Pavlović, D. (1996) *Neuropsihološka dijagnostika i neurobihevioralna procena*. Beograd, Elit medica.
12. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke* 2009; 40:1195-1203.
13. O'Sullivan M. Leukoaraiosis. *Pract Neurol* 2008; 8:26-38.

ENGLISH

LEUCOARIAIOSIS INFLUENCE ON COGNITIVE STATUS OF PATIENTS WITH LACUNAR BRAIN INFARCTS

Filipović Danic S., Mitrović V., Biševac B., Milošević N., Ljušić D.
Department of Neurology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Leukoaraiosis is a change in brain white matter with characteristic manifestation in MR and CT head scans. Common leukoaraiosis risk factors include aging and arterial hypertension. A quarter of symptomatic ischemic infarcts belongs to small blood vessel disease group and could be presented as lacunar infarcts. These two crucial pathophysiological mechanisms are in the root of cognitive dysfunction related to small blood vessel disease. 60 lacunar infarct patients were examined and parameters for groups with and with-

out leukoaraiosis were determined. It was found that leukoaraiosis incidence was highest in the group of women older than 70. Neurological assessment was scored on NIH-NINDS scale, functional status was scored with Barthelo index, and cognitive status was determined using Mini Mental State Examination (MMSE) and Alzheimer Disease Assessment Scale Late (ADAS-L). Correlation analysis of these parameters on significance level of * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, suggests decrease in neurological status and cognitive performance.

Key words: leukoaraiosis, lacunar brain infarcs, cognition

ANALIZA PREVREMENIH POROĐAJA U PERIODU OD 2009. DO 2013. GODINE U ZDRAVSTVENOM CENTRU KOSOVSKA MITROVICA

AUTORI

Adžić V.¹, Galjak S.¹, Radojević G.¹, Relić G.²

¹ Odeljenje Ginekologije i Akušerstva, ZC Kosovska Mitrovica, Srbija

² Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

KORESPONDENT

VALDET ADŽIĆ

Odeljenje Ginekologije i Akušerstva,
ZC Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ drvaldet@gmail.com

SAŽETAK

Porodaj pre 37 nedelje gestacije se definiše kao prevremeni nezavisno od telesne mase novorođenčadi prema Svetskoj Zdravstvenoj Organizaciji. Prevremeni porodaj je aktuelni problem u celom svetu zbog visokog rizika neonatalnog morbiditeta i mortaliteta i nepotpuno jasne etiologije. U našoj zemlji učestalost prevremenih porođaja je 6%. Retrospektivno smo analizirali prevremene porođaje u Zdravstvenom Centru Kosovska Mitrovica za period od 2009 do 2013 godine. U ovom petogodišnjem periodu ukupno je bilo 3398 porođaja, a od toga 148 ili 4,35% su bili prevremeni porođaji. Cilj rada je bio da ispitamo učestalost prevremenog porođaja u petogodišnjem periodu u odnosu na: ukupan broj porođaja u datom periodu, godine života pacijentkinja, način završavanja porođaja, gestacijsku nedelju trudnoće, paritet i najčešće uzroke koji su doveli do PTP. Analizom smo obuhvatili i telesnu masu i Apgar skor prematurusa. Korišćeni su protokoli porođaja, istorije bolesti porodilja, neonatalni protokoli i lista novorođenčadi. Najviše je bilo multipara 41,2%, starosna dob od 21-30 godina bila je 56,7%, trudnoća se u 79,9% slučajeva završavala od 33 do 37 ng. Vaginalnim putem je završeno 84,4% prevremenih porođaja, a carskim 15,6%. Blizanačke trudnoće kod prevremenih porođaja su zastupljene sa 10,2%. Najčešća težina prematurusa iznosila je od 2000 do 2500 grama (48,6%). Najčešći uzroci koji su doveli do PTP bili su PPROM (22,9%), nepoznati uzroci (27, 1%), multiple trudnoće (18,2%), genitalne infekcije (8,7%), inkompetencija grlića (6,7%), IUGR (5,4%), PIH (4,2%), abrupcija placente i placenta previja (2,1%) i ostalo (4,7%).

Ključne reči: prevremeni porodaj, gestacijska nedelja, paritet, prematurus, PPROM, IUGR, genitalne infekcije

UVOD

Porodaj pre 37 nedelje gestacije se definiše kao prevremeni (PTP- pretermijski) nezavisno od telesne mase novorođenčadi prema Svetskoj Zdravstvenoj Organizaciji [1]. Opšte je prihvaćeno da se prevremenim porođajem smatra porođaj posle 20 nedelje gestacije i pre navršene 37 nedelje graviditeta, odnosno pre 259 dana trudnoće, računajući od prvog dana poslednje menstruacije [2]. PTP se deli u podgrupe:[3]

1. Prevremeni 33-37 ng
2. Umereno prevremeni 28-32 ng
3. Ekstrmno prevremeni 20-27 ng

Prema definiciji Američke pedijatrijske akademije porodaj pre navršenih 37 nedelja se zove prevremnim. Kao donja granica navodila se ranije 28 nedelja, a sada je to 20 nedelja ili 500 grama živ plod [4]. Predstavlja jedan od vodećih problema u savremenom prodiranju, jer se broj PTP u svetu i pored najsavremenijih lekova i sredstava u proteklih 40 godina nije menjao [3]. Prosečno jedna od deset trudnoća u svetu završice se pretermijskim porođajem [7,8]. Prema podacima SZO svake godine se rodi oko 130 miliona beba, od toga 12,9 mil-

iona ili 9,6% su prevremeno rođene [3]. Smatra se da 34% te dece umire zbog posledica prematuriteta. Incidenca PTP ima značajne regionalne varijacije i kreće se 5-13%, u visokorazvijenim zemljama je 6-8%, u zemljama u razvoju 8-12% i u nerazvijenim zemljama 10-15% [3, 4, 8]. Evropa ima prosečan broj PTP oko 6,2%, SAD oko 10,2%, dok nerazvijene zemlje Afrike i Azije imaju 24-36% [3]. Poslednjih dvadesetak godina u svetu se beleži stalni, alarmantan porast PTP. Zabrinjavajući porast PTP rezultat je porasta broja jatrogenih prevremenih porođaja usled povećanja broja trudnoća nastalih asistiranom reproduktivnim tehnikama, češćih multifetalnih gestacija, češćeg operativnog lečenja premalignih promena na grliću materice, ali i kasnih godina života u kojima se žene odlučuju na trudnoću [9]. Postoje i rasne razlike u incidenci PTP (kod belkinja PTP se javlja kod 11,1% porođaja a kod crkinja 17,5% porođaja) [5]. Naši podaci su nekonzistentni, ali iz izveštaja Republičkog zavoda za statistiku i Instituta za javno zdravlje Batut može se videti da se incidenca PTP kreće oko 6% i da ima tendenciju stalnog porasta [6].

Etiologija PTP je nepoznata u 40-70% slučajeva i odnosi se na raznovrsne endogene i egzogene faktore i socioekonomske uticaje [1,3]. Globalno uzevši trećina

prevremenih porođaja nastaje zbog maternalnih i fetalnih komplikacija, trećina zbog pretermijske prevremene ruptore plodovih ovojaka, dok je u jednoj trećini uzrok nepoznat [2]. Etiologija PTP je multifaktorijalna, razlozi endogenog genetskog porekla kombinovani su sa faktorima sredine. Upravo iz ove činjenice proistekao je termin "pretermijski porođajni sindrom" [21]. Etiološki faktori koji dovode do PTP se mogu podeliti na: [2]

- maternalni faktori,
- paternalni faktori,
- fetalni faktori,
- placentni faktori,
- horioamnijalni faktori,
- socio-ekonomski faktori,
- genetski faktori,
- jatrogeni faktori i
- nepoznati (idiopatski)

U većini slučajeva tačan razlog prevremenog porođaja nije poznat i gotovo se uvek može govoriti o više faktora [12]. Nizak socioekonomski status majke, mali prirast težine majke u trudnoći, godine manje od 18 i veće od 40, pušenje, konzumiranje alkohola i droge, samo su neki od faktora koji doprinose da se trudnoća završi pre 37 nedelje [13]. Ukoliko majka daje podatak o prethodnim prevremenim porođajima i kasnim prekidima trudnoće, rizik od ponavljanja prevremenog rađanja i u ovoj trudnoći višestruko je veći [21]. Način završavanja prevremenih porođaja može biti vaginalni i operativni (carski rez). Komplikacije ovih porođaja su dosta česte i sa velikim stepenom rizika kako za majku tako i za plod. Obzirom na visok stepen perinatalnog morbiditeta i mortaliteta takve novorođenčadi, prevremeni porođaj predstavlja još uvek jedan od najvećih problema savremene perinatologije.

CILJ RADA

Cilj našeg rada je da ispitamo učestalost prevremenog porođaja u petogodišnjem periodu u odnosu na:

- Ukupan broj porođaja u datom periodu
- U odnosu na godine života pacijentkinja
- U odnosu na način završavanja porođaja
- U odnosu na gestacijsku nedelju trudnoće
- Najčešće uzroke koji su doveli do PTP
- U odnosu na paritet

MATERIJAL I METODE

U retrospektivnoj analizi petogodišnjeg vremenskog perioda, analiziran je ukupan broj porođaja, učestalost prevremenog porođaja, gestacijska starost, način završavanja porođaja, najčešći uzroci PTP-a, učestalost PTP-a kod pariteta, kao i telesna masa i apgar skor kod prematurusa u prvoj minuti. Korišćeni su protokoli porođaja, istorije bolesti porodilja, neonatalni protokoli i lista novorođenčadi. Svi podaci su tabelarno i grafički prikazani.

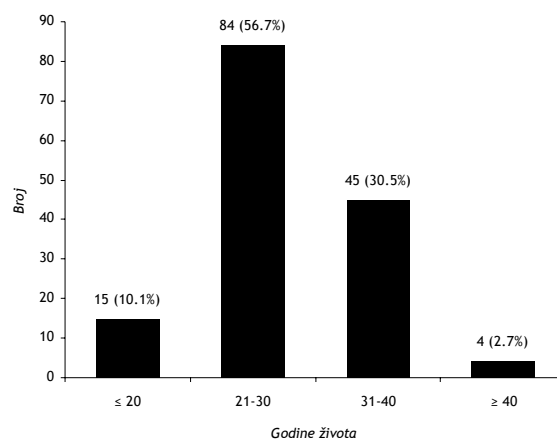
REZULTATI

U periodu od 2009 god. do 2013 god. na našem porodilištu je bilo ukupno 3398 porođaja od čega je 148 bilo prevremenih porođaja što čini 4,35% porođaja u posmatranom periodu. Učestalost prevremenih porođaja po godinama je data u Tabeli 1.

Tabela 1. Učestalost ukupnih i prevremenih porođaja

Godina	Broj porođaja	Prevremeni porođaji	%
2009	679	29	4,2%
2010	646	25	3,9%
2011	623	27	4,4%
2012	644	31	4,8%
2013	806	36	4,5%
Ukupno	3398	148	4,35%

U odnosu na godine života tj. starost trudnice najviše prevremenih porođaja je bilo u starosnoj grupi od 21 do 30 godina i to kod 84 pacijentkinja što predstavlja 56,7% od ukupnog procenta prevremenih porođaja. Potom u starosnoj grupi od 31 do 40 godina, njih 45 tj. 30,5%, a značajno manje je bilo kod pacijentkinja starijih od 40 godina 4 pacijentkinje ili 2,7%, dok je u populaciji mlađoj od 20 godina bilo njih 15 tj. 10,7%. Životna dob porodilja u trenutku porođaja je prikazana u Grafikonu 1.



Grafikon 1. Učestalost prevremenih porođaja u odnosu na životnu dob

U petogodišnjem periodu od 2009.god. do 2013.god., od 148 prevremenih porođaja njih 125 je završeno vaginalnim putem tj. 84,4%, a 23 prevremena porođaja su završena carskim rezom tj. 15,6%, što prikazuje Tabela 2.

Tabela 2 pokazuje način završavanja prevremenih porođaja po godinama, dok se za ceo petogodišnji period ispitivanja način završavanja prevremenih porođaja najbolje može prikazati grafički.

Na osnovu gestacijske starosti prevremene porođaje smo podelili na četiri perioda i to: na period od <28 n.g., na period od 29 - 30 n.g., na period od 30-32 n.g. i na period od 33-37 n.g. U prvoj grupi od <28 n.g. je bilo 2 prevremenih porođaja što čini 1,3%, a u drugoj grupi od 29-30 n.g. je bilo 5 prevremenih porođaja što čini 3,3% od ukupnog broja prevremenih porođaja. U trećoj grupi od 30-32 n.g. je bilo 23 prevremenih porođaja što čini 15,5% i četvrtoj grupi od 33-37 n.g. je bilo 118 prevremenih porođaja što čini 79,9% od ukupnog broja prevremenih porođaja. To pokazuje Tabela 3.

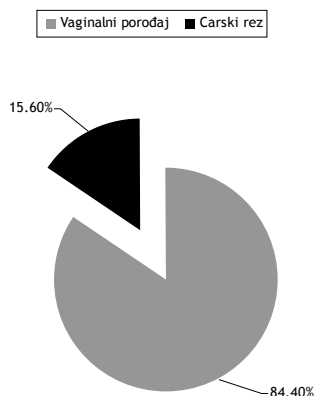
Iz 148 prevremenih porođaja je rođeno 163 dece, što ukazuje da je monofetalnih prevremenih porođaja bilo 133 ili 89,8%, a blizanačkih prevremenih porođaja bilo je 15 ili 10,2%.

Tabela 2. Način završavanja prevremenih porođaja

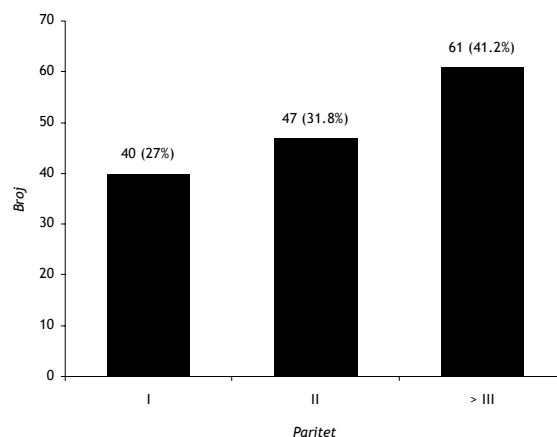
Ukupan broj prevremenih porođaja	Godine					Ukupno	%
	2009	2010	2011	2012	2013		
Vaginalni porođaj	24	22	23	26	30	125	84,4%
Čarski rez	5	3	4	5	6	23	15,6%
Ukupno	29	25	27	31	36	148	100%

Tabela 3. Učestalost PTP prema nedelji gestacije

Godina	<28	29 - 30 ng	30 - 32 ng	33 - 37 ng	Broj prevremenih porođaja
2009	1	1	3	24	29
2010	-	-	4	21	25
2011	-	-	3	24	27
2012	1	3	6	21	31
2013	-	1	7	28	36
Ukupno	2 (1,3%)	5 (3,3%)	23 (15,5%)	118 (79,9%)	148 (100%)

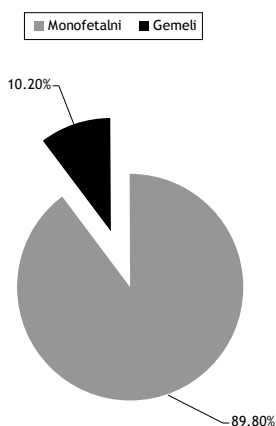


Grafikon 2. Način završavanja prevremenih porođaja

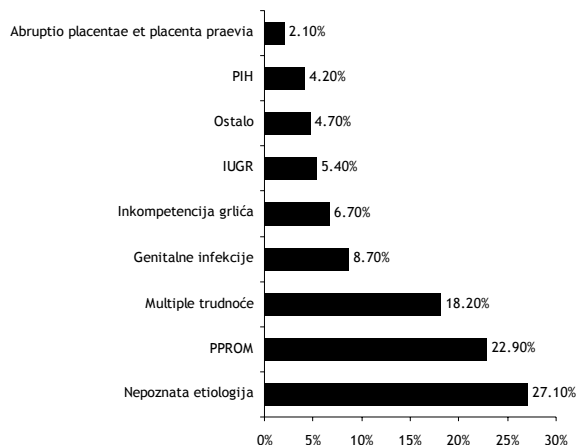


Grafikon 4. Učestalost PTP u odnosu na paritet

Prevremeni porođaji se češće javljaju kod multipara sa tendencijom recidiviranja. Učestalost PTP-a kod primipara je 27%, kod sekundipara 31,8% i kod multipara 41,2%. Učestalost prevremenih porođaja u odnosu na paritet u našem istraživanju prikazani su na grafikonu 4.



Grafikon 3. Učestalost monofetalnih i blizanačkih PTP

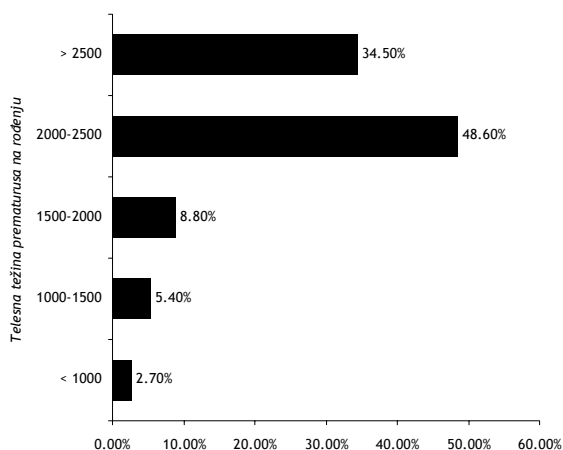


Grafikon 5. Najčešći etiološki faktori PTP

Najčešći uzroci koji su doveli do prevremenog porođaja bili su: prevremena ruptura plodovih ovojaka-PPROM (Preterm Premature Rupture of Membranes) i to kod 34 porođaja tj. 22,9%, multipla trudnoća kod 27 porođaja (18,2%), genitalne infekcije kod 13 porođaja (8,7%), inkompetencija grlića kod 10 porođaja (6,7%), intrauterini zastoj u rastu-IUGR (Intrauterine growth restriction) kod

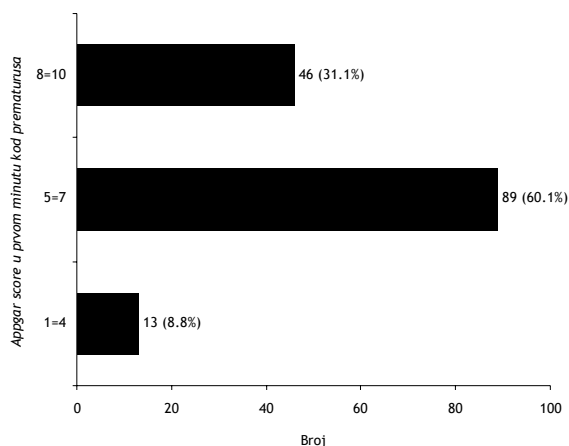
8 porođaja (5,4%), PIH (Pregnancy induced hypertension) kod 6 porođaja (4,2%), abrupcija placente i placenta previa kod 3 porođaja ili 2,1%, ostali uzroci kod 7 porođaja ili 4,7%. Nepoznata etiologija je bila kod 40 porođaja tj. u 27,1% slučajeva. Dijagnoze koje su bile najčešći razlog prevremenog porođaja u našem istraživanju prikazali smo na Grafikonu 5.

Telesnu masu manju od 1000 grama imalo je 4 prematurusa (2,7%), telesnu masu 1000-1500 grama imalo je 8 prematurusa (5,4%), telesnu masu 1500-2000 grama imalo je 13 prematurusa (8,8%), telesnu masu 2000-2500 grama imao je 72 prematurus (48,6%), i telesnu masu >2500 grama imalo je 51 prematurus (34,5%). Prikaz telesne mase prematurusa vidimo na grafikonu 6.



Grafikon 6. Telesna težina prematurusa na rođenju

Istraživanjem je obuhvaćena i ocena vitalnosti-APGAR SCORE prematurusa na rođenju u prvoj minuti. Apgar skor 1-4 imalo je 13 prematurusa (8,8%), 5-7 je imalo 89 prematurusa (60,1%), 8-10 imalo je 46 prematurusa (31,1%).



Grafikon 7. Ocena vitalnosti kod prematurusa u prvoj minuti

DISKUSIJA

Na odeljenju ginekologije, akušerstva i neonatologije Zdravstvenog Centra u Kosovskoj Mitrovici za period od 5 godina (2009.-2013.god.) registrovano je

3398 porođaja, od kojih je 148 (4,35%) bilo prevremenih ili 1 prevremeni na 23 terminska porođaja. Učestalost PTP u petogodišnjem periodu je iznosila 4,35% u odnosu na ukupan broj porođaja u posmatranom periodu što se uklapa u podatke iz literature kao i učestalost u odnosu na gestacijsku starost trudnoće [7, 8]. Poređenjem prema gestacijskoj starosti zapažamo u petogodišnjem periodu prematuruse rođene u većoj iznešenosti trudnoće od 34-37 n.g. U prvoj grupi od <28 n.g. je bilo 2 prevremenih porođaja što čini 1,3%, a u drugoj grupi od 29-30 n.g. je bilo 5 prevremenih porođaja što čini 3,3% od ukupnog broja prevremenih porođaja. U trećoj grupi od 30-32 n.g. je bilo 23 prevremenih porođaja što čini 15,5% i četvrtoj grupi od 33-37 n.g. je bilo 118 prevremenih porođaja što čini 79,9% od ukupnog broja prevremenih porođaja. Ovi prematurusi su fiziološki zreliji i manje podložni neonatalnom morbiditetu [12].

U odnosu na godine života tj. starost trudnice najviše prevremenih porođaja je bilo u starosnoj grupi od 21 do 30 godina i to kod 84 pacijentkinja što predstavlja 56,7% od ukupnog procenta prevremenih porođaja. Potom u starosnoj grupi od 31 do 40 godina njih 45 tj. 30,5%, a značajno manje je bilo kod pacijentkinja starijih od 40 godina ukupno 4 pacijentkinje ili 2,7%, dok je u populaciji mlađoj od 20 godina bilo njih 15 tj. 10,7%.

Izbor načina porođaja zavisi od gestacijske starosti i intrauterinog rasta i razvoja ploda, kao i od dodatnih indikacija koje potiču od strane majke i/ili ploda. Takođe je uvođenje elektronskog fetalnog monitoringa u redovnu kliničku praksu povećalo mogućnost za rano otkrivanje intrauterine ugroženosti ploda što je, takođe, doprinelo povećanju broja carskih rezova. Od 148 prevremenih porođaja, koliko ih je bilo u posmatranom periodu 23 (15,6%) je završeno carskim rezom.

Kao etiološki faktor za nastanak prevremenog porođaja u 22,9% slučajeva je navedena pretermijska prevremena ruptura plodovih ovojaka, a u nešto manje od trećine slučajeva je etiologija bila nepoznata. Multiple trudnoće su bile uzrok u 27 porođaja (18,2%) što se takođe uklapa u podatke iz literature i korelira sa činjenicom da trajanje trudnoće dramatično pada sa povećanjem broja fetusa. Kod nas je u 15 slučajeva bila gemelarna trudnoća, a ostali slučajevi su bili monofetalni. Caspi i sar. su pokazali da je učestalost PTP veća kod multiplih trudnoća i to za jednoplodne 39 n.g, za blizanačke 35, za trojke 33 i za četvorostruke 29 ng [18].

Kada je u pitanju paritet Dinulović i sar. navode da se PTP češće javljaju kod multipara sa tendencijom recidiviranja [2]. U pitanju su posledice veće zastupljenosti različitih faktora koji sami po sebi predisponiraju prevremenim porođajima. U našem slučaju učestalost PTP kod multipara je 41,2%, a kod prvorođanke 27%. PIH su kao uzrok navedene kod 6 porođaja (4,2%), s tim što podaci iz literature pokazuju trend porasta, što ukazuje na neophodnost edukacije pacijentkinja o zdravim stilovima života, naročito ishrani, značaju redovnih kontrolnih pregleda u trudnoći. Ostali uzroci koji su doveli do prevremenog porođaja bili su: genitalne infekcije kod 13 porođaja (8,7%), inkompetencija grlića kod 10 porođaja (6,7%), intrauterini zastoj u rastu-IUGR (Intrauterine growth restriction) kod 8 porođaja (5,4%), abrupcio placenta i placenta previa kod 3 porođaja ili 2,1%, ostali uzroci kod 7 porođaja ili 4,7%.

Telesna težina i ocena vitalnosti u našem istraživanju je u korelaciji sa podacima iz literature. Telesnu masu manju od 1000 grama imalo je 4 prematurusa

(2,7%), telesnu masu 1000-1500 grama imalo je 8 prematurusa (5,4%), telesnu masu 1500-2000 grama imalo je 13 prematurusa (8,8%), telesnu masu 2000-2500 grama imao je 72 prematurus (48,6%), i telesnu masu >2500 grama imalo je 51 prematurus (34,5%). Apgar skor 1-4 imalo je 13 prematurusa (8,8%), 5-7 je imalo 89 prematurusa (60,1%), 8-10 imalo je 46 prematurusa (31,1%).

ZAKLJUČAK

Rezultati rada i iskustva sa našeg odeljenja ukazuju da je dobra antepartalna zaštita, intenzivan nadzor u porođaju, na adekvatan način završen porođaj, prisustvo pedijatra na porođaju i selektivno upućivanje prematurusa u referentne centre rezultiralo značajnim smanjenjem prevremenog rađanja i perinatalnog morbiditeta i mortaliteta. Dalji razvoj preventive i praćenja trudnoće po savremenim protokolima, uvođenje najnovije medicinske opreme u rutinsku praksu dovešće svakako do još većeg smanjenja broja prevremenih porođaja što će rezultirati boljim perinatalnim ishodom. Iz svega navedenog proizilazi da treba insistirati na razvoju preventive i praćenja trudnoće prema savremenim protokolima kako bi se u budućnosti smanjio broj prevremenih porođaja, a samim tim i perinatalni morbiditet i mortalitet.

LITERATURA

1. Back S, Wojdyla D, Say L et. al. The worldwide incidence of preterm birth. A systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organisation* 2010;88(1):31-38.
2. Dinulović D, Avramović D. Prevremeni porođaji u Opstetricija, Novinsko-izdavačka ustanova, Službeni list SRJ, Beograd 1996. str.616-643.
3. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Garcia CV, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional and worldwide estimates of preterm birth. *The Lancet*, June 2012. 9;379(9832):2162-72.
4. Goldenberg R, Culhane J, Iams J, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet* 2008;371:75-84.
5. Martin JA, Hamilton BE, et al. no.1. Births: final data for 2008. *National vital statistics reports*, vol. 59. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2010
6. Institut za Javno Zdravlje Srbije „dr Milan Jovanović Batut” Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2012. beograd 2013. str. 445-446
7. The Global Burden of Preterm Birth. (2009). *The Lancet*, 374(9697), 1214.
8. Lumley, J. (2003). Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 110(Suppl 20), 3-7.
9. Muiglia L, Katz M. The Enigma of Spontaneous Preterm Birth. *The England Journal of Medicine* 2010;362:529-535.
10. Relic G. Prevremeni porođaji. XIV Kongres ginekologa i obstetricara. Srbije i Crne Gore, zbornik radova 2-5 oktobar 2005;75-78.
11. Relic G. Savremena tokoliticka terapija i prevremeni porođaj, monografija K. Mitrovica 2007.god.
12. WHO Department of making pregnancy safer (2006) Neonatal and perinatal mortality, country, regional and global estimates. Geneva, 1-13
13. Zbornik radova. 57 Ginekološko-akušerska nedelja. Srpsko lekarsko društvo. Ginekološko-akušerska sekcija. Beograd 2013
14. Smith R. Parturition. *The England Journal of Medicine* 2007;356:271-283.
15. Lewis DF, Fontenot MT, Brooks GG, Wise R, Perkins MB, Heymann AR. Latency period after preterm premature rupture of membranes: *Obstet Gynecol* 1995.
16. Mercer BM. Preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2003; 101:178-193 diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG* 2005.
17. Simhan HN, Canavan TP. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG* 2005.
18. Caspi E, Ronen J, Schreyer M.D. The outcome of pregnancy after gonadotropin therapy. *Br.J.Obstet.Gynecol.*, 1996, 83:967.
19. Asim Kurjak i saradnici: Ginekologija i perinatologija, Naprijed, Zagreb, 1987. god.

20. Genc M, Ford C. The clinical use of inflammatory markers during pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2010;22:116-121.
21. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyssen L, Romero R. The „Great Obstetrical Syndromes“ are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(3):193-201.

ENGLISH

ANALYSIS OF PREMATURE BIRTHS FOR THE PERIOD FROM 2009. TO 2013. IN HEALTH CENTER KOSOVSKA MITROVICA

Adžić V.¹, Galjak S.¹, Radojević G.¹, Relić G.²

¹ Department of Gynecology and Obstetrics, HC Kosovska Mitrovica, Serbia

² Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

Delivery before 37th week of gestation is defined as preterm, independently of body mass of babies, according to the World Health Organization. Premature birth is the current problem in the world due to the high risk of neonatal morbidity and mortality and incompletely clear etiology. In our country the frequency of preterm delivery is 6%. We have retrospectively analyzed early deliveries in Health Center Kosovska Mitrovica in the period from 2009 to 2013. In this five-year period, there were totally 3398 deliveries, of which 148 or 4.35 % were preterm delivery. The aim of this study was to investigate the incidence of premature birth in the five-year period in relation to: the total number of births in a given period, the age of the patients, the manner of completion of delivery, gestational week of pregnancy, parity and the most common causes that led to the PTP. In the analysis we have included the body weight and Apgar score of premature infants. We have used protocols of births, maternal history of disease, neonatal protocols and lists of newborns. Most of them were multiparas (41.2 %), 56.7 % of pregnant women were aged of 21-30 years and pregnancy in 79.9 % of cases ended with 33 to 37 ng. Vaginal deliveries were completed in 84.4% of premature births, and caesarean in 15.6%. Twin pregnancies with preterm deliveries were represented in 10.2%. The most common weight of premature infants ranged from 2000 to 2500 grams (48.6 %). The most common causes that led to the PTP were PPROM (22.9 %), unknown causes (27.1 %), multiple pregnancy (18.2 %), genital infection (8.7 %), cervical incompetence (6.7 %), IUGR (5.4%), PIH (4.2%), placental abruption and placenta previa (2.1 %) and other (4.7%) .

Key words: preterm delivery, gestational weeks, parity, premature infants, PPROM, IUGR, genital infections

SKRINING HRONIČNE BOLESTI BUBREGA KOD OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI

AUTORI

Mirović S.¹, Račić M.², Đukanović Lj.³, Joksimović N. B.², Joksimović R. V.², Mirić M.⁴, Pejić B.², Novaković I.⁵

¹ Dom zdravlja Han Pijesak, Bosna i Hercegovina

² Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Medicinski fakultet Foča, Bosna i Hercegovina

³ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Srbija

⁴ Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Srbija

⁵ Dom zdravlja Bijeljina, Bosna i Hercegovina

KORESPONDENT

BOJAN N. JOKSIMOVIĆ

*Katedra za patološku fiziologiju,
Medicinski fakultet u Foči,
Univerzitet u Istočnom Sarajevu*

✉ joksmovic_bojan@yahoo.com

SAŽETAK

Broj starih sa hroničnom bolesti bubrega (HBB) neprekidno se povećava širom sveta, a neredovan skrining uslovljava da se HBB najčešće otkriva u odmaklim stadijumima. Cilj studije je ispitati prisustvo biomarkera HBB kod osoba starije životne dobi koje se leče u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, te analizirati da li udruženost dijabetesa i hipertenzije sa starenjem povećava rizik za pojavu albuminurije i smanjenje jačine glomerulske filtracije (JGF). Studija preseka obuhvatila je 90 pacijenata - 65 godina, koji su registrovani u Edukativnom centru porodične medicine Doma zdravlja Bijeljina i podeljeni u tri grupe: prva - 30 pacijenata koji nisu imali hipertenziju, dijabetes niti drugo hronično oboljenje, druga - 30 pacijenata sa tipom 2 dijabetes melitusa, treća - 30 pacijenata sa arterijskom hipertenzijom. Pored detaljne anamneze svim pacijentima je izmeren krvni pritisak, ispitano prisustvo proteina, ćelijskih elemenata (test trake) i albumina (imunoturbidimetrijski) u urinu i izračunata JGF (MDRD formula). Rezultati su pokazali da su kod 20 (22,2%) pacijenata otkriveni biomarkeri hronične bolesti bubrega (JGF<60 ml/min/1,73m², proteinurija i mikroalbuminurija -MAU). Među njima je bilo 14 sa normalnom JGF i MAU (12) ili sa MAU i proteinurijom (2), dok je 6 imalo JGF<60 ml/min/1,73m² od kojih 3 sa proteinurijom i/ili MAU. Grupa sa dijabetesom imala je značajno češće MAU u odnosu na druge dve grupe, a grupe sa dijabetesom i hipertenzijom neznajčajno češće proteinuriju i eritrocituriju od kontrolne grupe. Hipertenzija i dijabetes kod starih osoba doprinosi pojavi biomarkera HBB, te su prevencija HBB kod starih sa ovim oboljenjima i redovan skrining HBB neophodni.

ključne reči: hronično bubrežno oboljenje, markeri, screening, faktori rizika

UVOD

Prosečna starost stanovništva se povećava širom sveta, a najbrže se povećava broj osoba starijih od 80 godina [1]. Paralelno raste i broj starih sa hroničnom bolesti bubrega (HBB), kao i broj starih u terminalnoj insuficijenciji bubrega koji zahtevaju lečenje dijalizama. U SAD 40% bolesnika u terminalnoj insuficijenciji bubrega je starije od 65 godina, a slično je i u razvijenim zemljama Evrope [2,3]. Ovaj procenat je nešto niži u evropskim zemljama u razvoju, pa je u Srbiji 30% bolesnika u terminalnoj insuficijenciji bubrega starije od 65 godina [3]. Taj porast broja starih sa HBB nije samo posledica starenja globalne populacije, nego i visoke učestalosti faktora rizika za HBB (hipertenzija, vaskularne bolesti, dijabetes) u opštoj populaciji, što će vremenom usloviti razvoj oboljenja i insuficijencije bubrega [4-6].

Prema vodiču Nacionalne fondacije za bubreg SAD - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Guidelines (KDOQI) - HBB se definiše kao oštećenje strukture ili

funkcije bubrega, koje traje preko tri meseca i/ili smanjenje jačine glomerularne filtracije (JGF) ispod 60 ml/min/1,73m². Oštećenje funkcije bubrega podrazumeva prisustvo patološkog nalaza u urinu (albuminurija, proteinurija, patološki nalaz u sedimentu) ili poremećaj tubulskih funkcija bubrega, a oštećenje strukture bubrega nenormalnosti otkrivene metodama vizualizacije ili patohistološkim pregledom tkiva bubrega. Ovaj vodič je, takođe, predložio podelu HBB u stadijume prema vrednosti JGF, pri čemu se stadijumi 3=5 sa JGF<60 ml/min/1,73m² smatraju stadijumima sa smanjenom funkcijom bubrega [7].

Dijabetes i hipertenzija su najčešći uzroci HBB u razvijenim zemljama. Pre nekoliko godina, u Australiji je sprovedena studija preseka o prevalenciji hronične bolesti bubrega. U populaciji od 11 247 odraslih osoba otkriveno je 3% sa proteinurijom, a 11% sa smanjenom funkcijom bubrega. Čak 75% ovih osoba je imalo hipertenziju i/ili dijabetes, a kod polovine od njih ove bolesti nisu bile prethodno dijagnostikovane [8]. Ovaj i slični

radovi ukazuju na još jedan problem, a to je kasno otkrivanje hroničnih bolesti bubrega, naročito kod pacijenata izloženih visokom riziku. HBB je u ranim stadijumima najčešće asimptomatska, pa se obično otkriva tek u odmaklom stadijumu, kada su mogućnosti lečenja i usporavanja progresije bolesti ograničene. Usled toga, međunarodni vodiči preporučuju godišnji skrining HBB kod svih osoba sa visokim rizikom za HBB, poput osoba starije životne dobi, onih sa dijabetesom i hipertenzijom [7,9,10].

Veoma mali broj bolesnika koji se leče u primarnoj zdravstvenoj zaštiti je obuhvaćen skriningom HBB. Podaci iz 2004. godine pokazuju da se u Holandiji samo 33% pacijenata sa dijabetesom ili hipertenzijom uputi u laboratoriju radi merenja kreatinina u serumu, dok se albuminurija radi kod 10% pacijenata sa dijabetesom [11]. Nedovoljan i neredovan skrining HBB uslovljava da mnogi bolesnici sa HBB ostaju neotkriveni, pa ne postoje podaci o prevalenciji HBB u ranim stadijumima bolesti. HBB se najčešće ne otkriva skriningom nego u odmaklim stadijumima kada se bolesnici obraćaju lekarima sa simptomima hronične bubrežne insuficijencije.

CILJ RADA

Cilj ove studije je da se ispita prisustvo biomarkera hronične bubrežne bolesti kod osoba starije životne dobi koje se leče u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, te analizira da li udruženost dijabetesa i hipertenzije sa starenjem povećava rizik za pojavu albuminurije i smanjene jačine glomerulske filtracije.

MATERIJAL I METODE

Studija preseka obuhvatila je 90 pacijenata starih 65 i više godina koji su registrovani u Edukativnom centru porodične medicine Doma zdravlja Bijeljina. Ispitanici su podeljeni u tri grupe. Prvu grupu je činilo 30 pacijenata koji nisu imali hipertenziju, dijabetes niti drugo hronično oboljenje, drugu grupu 30 pacijenata sa tipom 2 dijabetesa melitusa i treću grupu 30 pacijenata sa arterijskom hipertenzijom. Kriterijumi za uključivanje u drugu grupu su bili da pacijent ima dijabetes duže od tri godine, krvni pritisak <135/85 mmHg i da ne koristi antihipertenzivnu terapiju. Pacijenti sa dijabetesom dijagnostikovanim pre više od 10 godina, anamnezom keto-acidoze, na insulinskoj terapiji ili sa dijagnostikovanim mikrovaskularnim i makrovaskularnim komplikacijama (koronarna srčana bolest, retinopatija, neuropatija, cerebrovaskularna bolest i HBB) su isključeni iz studije. Kriterijumi za uključivanje u treću grupu su bili postavljena dijagnoza arterijske hipertenzije pre više od 5 godina, redovno uzimanje antihipertenzivne terapije. Pacijenti sa prisutnim komplikacijama bolesti (infarkt miokarda, moždani udar, retinopatija, HBB) su isključeni iz studije.

Etički komitet Medicinskog fakulteta u Foči je evaluirao i odobrio izvođenje studije. Ispitanici su obavješteni o ciljevima studije i svi su dali informisani pristanak.

Posle uzimanja porodične i lične anamneze, u sklopu opšteg fizikalnog pregleda, ispitaniku su mereni arterijski pritisak, telesna težina i visina i izračunat indeks telesne mase (ITM), na osnovu kojeg smo komparirali ispitanike i u odnosu na gojaznost. Arterijski pritisak je meren u

sedećem i ležećem položaju, na obe ruke, nakon najmanje pet minuta odmaranja, korišćenjem standardnog živinog sfingomanometra. Izračunata je srednja vrednost četiri merenja.

Uzorci prvog jutarnjeg urina i venske krvi natašte su uzeti svim ispitanicima. Proteinurija je određivana tekst trakama, a mikroalbuminurija (MAU) imunoturbidimetrijski. Kao pozitivna proteinurija označen je svaki nalaz proteinurije označen kao +/- . Mikroalbuminurija je smatrana patološkom ako je njena vrednost bila veća od 3,4 mg/mmol kreatinina. Sediment urina je pregledan mikroskopom. Nalaz leukocita i eritrocita (>5 ćelija u vidnom polju) i cilindara se smatrao patološkim.

Koncentracija kreatinina u serumu je određena Jaffe-ovom reakcijom. Na osnovu vrednosti kreatinina u serumu izračunavana je jačina JGF pomoću Modification of Diet in Renal Disease - MDRD formule [12,13].

$$\text{JGF (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Skr})^{-1.154} \times (\text{Godine})^{-0.203} \times (0.742 \text{ kod žena})$$

Na osnovu JGF pacijenti su podeljeni u stadijume HBB prema definiciji KDOQI [7].

Kompjuterska obrada podataka sprovedena je pomoću SPSS 20 for Windows softverskog statističkog paketa. U obradi podataka primijenjene su metode deskriptivne i analitičke statistike. Analiza statističke značajnosti razlika dobijenih rezultata vršena je primjenom Hi kvadrat testa (χ^2) u odnosu na grupe ispitanika. Podaci su prikazani tabelarno i pomoću grafikona. Kao nivo statističke značajnosti razlika uzeta je uobičajena vrijednost $p < 0,05$.

REZULTATI

Studijom je obuhvaćeno 90 ispitanika (56,7% muškaraca), među kojima je bilo 30 pacijenata sa tipom 2 dijabetesa melitusa, 30 pacijenata sa arterijskom hipertenzijom i 30 pacijenata koji nisu imali hipertenziju ni dijabetes. Najveći broj (70%) ispitanika je pripadalo starosnoj grupi od 65. do 74. godine, dok 30% ispitanika pripadaju starijoj grupi (75-84. godine). U raspodeli ispitanika prema starosti u tri ispitivane grupe ne uočava se statistički značajna razlika. Prosek starosti kod pacijenata koji boluju od dijabetesa je 70,5 godina, onih sa hipertenzijom 71,7 godina, a kod ispitanika bez ove dve bolesti 70,6 godina. Više od dve trećine ispitanika (84%) su penzioneri, samo jedan ispitanik se izjasnio kao radnik, a 2,2% ispitanika su zemljoradnici. Dvadeset pet posto ispitanika je fakultetski obrazovano, 35,5% ispitanika ima srednju školsku spremu, 10% ih ima osnovnu školsku spremu, dok je preostalih 28,9% ispitanika bez završene osnovne škole. Osamdeset posto ispitanika živi u gradu, dok ostatak živi na selu. Između ispitanika tri ispitivane grupe ne postoji statistički značajna razlika u pogledu zanimanja, obrazovanja ili mesta stanovanja (Tabela 1).

Kada je u pitanju dužina trajanja bolesti, kod pacijenata sa dijabetesom prosek je 10,7 godina, dok kod pacijenata koji boluju od hipertenzije bolest u proseku traje 13,4 godine i ova razlika je visoko statistički značajna razlika ($\chi^2=27,252$; $p < 0,0001$). Najveći broj ispitanika (75%) unosi 1-2 litra tečnosti u organizam dnevno, a između ispitanika različitih grupa nije uočena statistički značajna razlika u unosu tečnosti. Statistički značajna razlika između tri grupe ispitanika nije uočena

ni u ITM, mada je uočljivo da najveći broj ispitanika ima prekomernu telesnu težinu, i to 40% pacijenata sa dijabetesom, 36,7% pacijenata sa hipertenzijom i 50% ispitanika koji pripadaju kontrolnoj grupi. Blagu gojaznost ima 33,3% pacijenata sa dijabetesom, 30% pacijenata sa hipertenzijom i sedam zdravih ispitanika, dok ekstremnu gojaznost ima po jedan ispitanik iz svake grupe. Od ukupnog broja ispitanika samo šest se izjasnilo da su pušači, pri čemu između tri grupe ispitanika nije uočena statistički značajna razlika. Bolesti bubrega u porodici ima 10% ispitanika koji boluju od dijabetesa, 6,7% bolesnika sa hipertenzijom i 3,3% ispitanika koji pripadaju kontrolnoj grupi, a razlika između grupa ispitanika nije statistički značajna. Međutim, statistički značajna razlika postoji u učestalosti hipertenzije u porodici ($x^2=8,100$; $p=0,017$), pri čemu 86,7% pacijenata sa hipertenzijom, 56,7% ispitanika sa dijabetesom i 56,7% ispitanika iz kontrolne grupe imaju porodičnu anamnezu o hipertenziji. Visoka statistički značajna razlika uočena je, takođe, i u pogledu anamneze o dijabetesu u porodici ($x^2=11,077$; $p=0,004$), pri čemu je tri puta veći broj ispitanika sa dijabetesom imalo pozitivnu porodičnu anamnezu (50%) u odnosu na 16,7% bolesnika sa hipertenzijom i 16,7% ispitanika u kontrolnoj grupi. Prilikom merenja

krvnog pritiska uočeno je da od ukupnog broja ispitanika 44,4% ima vrednosti krvnog pritiska iznad ciljnih preporučenih vrednosti ($>140/90$ mmHg) ($x^2=11,97$; $p=0,003$). Kada je reč o upotrebi ACE inhibitora i AT2R, samo jedan ispitanik iz kontrolne grupe koristi neki od ovih lekova, dok 80% pacijenata sa hipertenzijom i 63,3% sa dijabetesom redovno koristi ove lekove. Razlika između ove tri grupe ispitanika u pogledu korišćenja ovih vrsta lekova je statistički značajna ($x^2=39,042$; $p=0,0001$) (Tabela 2).

Koncentracija hemoglobina je snižena kod 22 (30%) ispitanika, najčešće kod ispitanika sa dijabetesom, a najmanje kod ispitanika bez dijabetesa i hipertenzije. Međutim, ni za hemoglobin, kao ni za ostale ispitivane parametre krvne slike (broj eritrocita, leukocita, trombocita, hematokrit, MVV, MCH, MCHC) nije uočena statistički značajna razlika između tri grupe ispitanika. Koncentracije kreatinina i uree u serumu ispitanika tri grupe nisu se statistički značajno razlikovale, iako su bolesnici sa hipertenzijom imali nešto više koncentracije ovih azotnih jedinjenja od bolesnika sa dijabetesom i zdravih osoba. Najveći broj ispitanika (88,9%) imao je normalne vrednosti koncentracije kreatinina u serumu, dok je 7,7% ispitanika imalo povišene koncentracije kreatinina. Skoro

Tabela 1. Socio-demografske karakteristike ispitanika

Karakteristike	Grupe ispitanika			x ²	P	
	Pacijenti sa DM	Pacijenti sa HTA	Pacijenti bez DM i HTA			
Starost	65-74 godina	24 (80%)	17 (56.7%)	22 (73.3%)	4.127	0.127
	75-84 godina	6 (20%)	13 (43.3%)	8 (43.3%)		
Pol	Muški	15 (50%)	18 (60%)	18 (60%)	0.814	0.665
	Ženski	15 (50%)	12 (40%)	12 (40%)		
Zanimanje	Penzioner	23 (76.6%)	26 (86.7%)	27 (90%)	6.797	0.340
	Domaćica	6 (20%)	4 (13.3%)	1 (3.3%)		
	Radnik	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.3%)		
	Zamljorani	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (3.3%)		
Obrazovanje	< Osnovne škole	10 (33.3%)	9 (30%)	7 (23.3%)	6.455	0.596
	Osnovna škola	3 (10%)	5 (16.7%)	1 (3.3%)		
	Srednja škola	10 (33.3%)	10 (33.3%)	12 (40%)		
	Fakultet	7 (23.3%)	6 (20%)	10 (33.3%)		
Mesto stanovanja	Grad	22 (73.3%)	22 (73.3%)	28 (93.3%)	5.000	0.082
	Selo	8 (26.7%)	8 (26.7%)	2 (6.7%)		
Dužina trajanja bolesti, Godine		10.7	13.4	-	27.252	0.001

DM-diabetes mellitus, HTA-hipertenzija

Tabela 2. Podaci dobijeni anamnezom i porodičnom anamnezom i vrednosti indeks telesne mase (ITM) i krvnog pritiska ispitanika sa dijabetesom, hipertenzijom i ispitanika kontrolne grupe

Karakteristike	Grupe ispitanika			x ²	p	
	Pacijenti sa DM	Pacijenti sa HTA	Pacijenti bez DM i HTA			
Unos tečnosti	Do 1 litar	2 (6,7%)	2 (6,7%)	4 (13,3%)	6.726	0.566
	Od 1-2 litra	24 (80%)	24 (80%)	19 (63,4%)		
	Više od 2 litra	4 (13,3%)	4 (13,3%)	7 (23,3%)		
ITM, kg/m ²	Idealna težina	5 (16,7%)	9 (30%)	7 (23,3%)	6.366	0.606
	Prekomerna telesna težina	12 (40%)	11 (36,7%)	15 (50%)		
	Blaga gojaznost	10 (33,3%)	9 (30%)	7 (23,3%)		
	Teška gojaznost	2 (6,7%)	0 (0%)	0 (0%)		
Pušenje	Ekstremna gojaznost	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1.071	0.585
	Da	2 (6,7%)	1 (3,3%)	3 (10%)		
	Ne	28 (93,3%)	29 (96,7%)	27 (90%)		
Porodična anamneza	Bolesti bubrega	3 (10%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)	1.071	0,585
	Hipertenzija	17 (56,7%)	26 (86,7%)	17 (56,7%)	8.100	0.017
	Dijabetes	15 (50%)	5 (16,7%)	5 (16,7%)	1.077	0.004
Krvni pritisak	< 139/89	20 (66,7%)	9 (30%)	21 (70%)	11.970	0.003
	> 140/90	10 (33,3%)	21 (70%)	9 (30%)		
Upotreba ACEI i AT2R	Da	19 (63,3%)	24 (80%)	1 (3,3%)	39.042	<0.0001
	Ne	11 (36,7%)	6 (20%)	29 (96,7%)		

DM-diabetes melitus, HTA-hipertenzija, ACEI - inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima,

svi ispitanici (97,8%) imaju normalne koncentracije uree u serumu, dok samo dva ispitanika imaju povišene koncentracije uree. Kao što je i očekivano, merenjem koncentracije glukoze u serumu uočena je visoka statistički značajna razlika između tri grupe ispitanika ($x^2=53,561$; $p<0,0001$). U grupi sa dijabetesom, samo 20% ispitanika ima vrednosti glukoze u krvi < 7 mmol/L, a prosečna vrednost glukoze u krvi je 9,2 mmol/L. Dva ispitanika iz grupe oboljelih od hipertenzije i samo jedan ispitanik iz kontrolne grupe ima vrednosti glukoze u krvi veće od 7 mmol/L, a prosečne vrednosti glukoze u krvi obe grupe su u granicama normale. Od ukupnog broja ispitanika samo su tri imala proteinuriju (mereno test trakama), od čega 2 sa dijabetesom i 1 sa hipertenzijom. Povećan broj eritrocita u urinu je nađen kod samo dva ispitanika, po jedan bolesnik iz grupe sa dijabetesom i hipertenzijom. Leukociturija je otkrivena kod većeg broja ispitanika, 20% pacijenata sa dijabetesom, 26,7% sa hipertenzijom i 26,7% ispitanika koji pripadaju trećoj grupi. JGF je izračunata pomoću MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formule i 31 (34,4%) ispitanik ima JGF iznad 90 ml/min/1,73m², dok više od polovine ispitanika 53 (58,9%) ima JGF između 60 i 90 ml/min/1,73m² od čega 16 (17,8%) pacijenata sa dijabetesom, 18 (20%) pacijenata sa hipertenzijom i 19 (21,1%) ispitanika koji pripadaju kontrolnoj grupi. Smanjena funkcija bubrega (JGF<60 ml/min/1,73m²) je prisutna kod 6 (6,6%) ispitanika, od čega većina ima hipertenziju (Tabela 3).

Ovakva raspodela ispitanika prema JGF objašnjava dobijene prosečne vrednosti JGF u tri grupe ispitanika, koje za grupu sa dijabetesom iznose 86,4 ml/min/1,73m², za hipertenziju 80,3 ml/min/1,73m², a za prvu grupu 85 ml/min/1,73m². Razlika između ovih vrednosti nije bila statistički značajna MAU je dijagnostikovana kod 15 (16,6%) ispitanika, od čega najveći broj pripada grupi sa dijabetesom - 11 bolesnika ($x^2=11,098$; $p=0,004$) (Tabela 3). Znatno manji procenat bolesnika iz grupe oboljelih od hipertenzije je imalo povišene vrednosti MAU/uCr (10%), kao i onih iz kontrolne grupe (6,7%). U učestalosti MAU kod ispitanika tri grupe je uočena statistički visoko značajna razlika ($x^2=11,098$; $p=0,004$). Prosečna vrednost MAU u grupi ispitanika koji boluju od dijabetesa bila je povišena (4,6 mg/mmol Cr), dok su u grupama ispitanika sa dijabetesom i u kontrolnoj grupi u granicama normalnog (Tabela 4).

Od 84 bolesnika sa normalnom JGF (JGF>60 ml/min/1,73m²), što je 78% od ukupnog broja ispitanika, 14 je imalo patološki nalaz u urinu: 12 je imalo mikroalbuminuriju, a 2 proteinuriju. JGF ispod 60ml/min/1,73m² imalo je 6 (6,7%) ispitanika, od kojih je dvoje imalo mikroalbuminuriju, a jedan mikroalbuminuriju i proteinuriju. Svi ovi rezultati pokazuju da su kod 20 (22,2%) ispitanika otkriveni biomarkeri hronične bolesti bubrega (JGF<60 ml/min/1,73m², proteinurija i MAU).

Tabela 3. Broj (%) ispitanika tri ispitivane grupe sa normalnim, odnosno patološkim rezultatima laboratorijskih analiza

Karakteristike	Grupe ispitanika			x2	p	
	Pacijenti sa DM	Pacijenti sa HTA	Pacijenti bez DM i HTA			
Hemoglobin	Normalna vrednost	20 (66,7%)	23 (76,7%)	27 (90%)	4.757	0.093
	Snižena vrednost	10 (33,3%)	7 (23,3%)	3 (10%)		
Kreatinin u serumu, µmol/L	Normalna vrednost	17 (56,7%)	7 (23,3%)	8 (26,7%)	11.647	0.070
	Snižena vrednost	0 (0%)	3 (10%)	3 (10%)		
Urea u serumu, µmol/L	Nisu radili	12 (40%)	19 (63,4%)	19 (63,4%)	4.091	0.129
	Norman nalaz	30 (100%)	28 (93,3%)	30 (100%)		
Glukoza u krvi, mmol/L	Povišena vrednost	0 (0%)	2 (6,7%)	0 (0%)	53.561	<0.0001
	< 7mmol/L	6 (20%)	28 (93,3%)	29 (96,7%)		
	> 7mmol/L	24 (80%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)		
Patološki nalaz urina	Proteini	2 (6,7%)	1 (3,3%)	0 (0%)	2.069	0.355
	Eritrociti	1 (3,3%)	1 (3,3%)	0 (0%)	1.023	0.600
	Leukociti	6 (20%)	8 (26,7%)	10 (33,3%)	0.481	0.786
JGF, ml/min/1,73m ²	90 ml/min/1,73m ²	13 (43,3%)	8 (26,7%)	8 (26,7%)	4.490	0.344
	60 - 90 ml/min/1,73m ²	16 (53,3%)	18 (26,7%)	19 (63,4%)		
	< 60 ml/min/1,73m ²	1 (3,3%)	4 (13,3%)	1 (3,3%)		
MAU/uCr, mg/mmol Cr	Normalna vrednost	19 (63,3%)	27 (90%)	28 (93,3%)	11.098	0.004
	Povišena vrednost	11 (36,7%)	3 (10%)	2 (6,7%)		

JGF- jačina glomerulske filtracije izračunata pomoću MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formula; MAU - mikroalbuminurija

Tabela 4. Rezultati laboratorijskih analiza seruma i urina tri grupe ispitanika

Karakteristike	Grupe ispitanika		
	Pacijenti sa DM	Pacijenti sa HTA	Pacijenti bez DM i HTA
Kreatinin u serumu, µmol/L	74,9 (17,6%)	82 (26,3%)	77 (15,8%)
Urea u serumu, mmol/L	5,9 (1,2%)	7,1 (3,1%)	6,2 (1,7%)
Glukoza u serumu, mmol/L	9,2 (2,5%)	6,0 (0,7%)	5,7 (0,6%)
Kreatinin u urinu, mmol/L	8,0 (3,6%)	7,8 (2,8%)	9,2 (3,7%)
JGF, ml/min/1,73m ²	86,4 (19%)	80,3 (19,7%)	85,0 (16%)
MAU, mg/L	40,9 (69%)	10,5 (18,7%)	22,2 (62,2%)
MAU/uCr, mg/mmol Cr	4,6 (6,6%)	2,2 (6,2%)	1,9 (6,3%)

Prikazane su aritmetičke sredine (standardna devijacija)
JGF- jačina glomerulske filtracije izračunata pomoću MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formule;
MAU - mikroalbuminurija; MAU/uCr - mikroalbuminurija / kreatinin u urinu

DISKUSIJA

U ovoj studiji ispitivano je prisustvo markera hronične bolesti bubrega kod tri grupe ispitanika starijih od 65 godina: prve sa dijabetesom, druge sa hipertenzijom i treće grupe bez oboljenja koja štetno deluju na bubrege. Kod 20 (22,2%) ispitanika otkriveni su biomarkeri hronične bolesti bubrega (JGF<60 ml/min/1,73m², proteinurija i MAU): 12 sa normalnom JGF i MAU, dva sa normalnom JGF i MAU i proteinurijom, šest sa JGF<60 ml/min/1,73m² od kojih dva sa MAU, jedan sa MAU i proteinurijom i tri sa izolovanim smanjenjem JGF. Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti smanjene JGF između grupa, ali je grupa sa dijabetesom imala statistički značajno češće mikroalbuminuriju.

Jedan od vodećih zdravstvenih problema u populaciji osoba starije životne dobi je poremećaj funkcije bubrega koja ne predstavlja uvek «bolest» već smanjen funkcionalni kapacitet bubrega uslovljen starenjem. Punu anatomsku i funkcionalnu zrelost bubreg dostiže krajem treće decenije života. Nadalje bubreg odlikuju involutivne promene različitog intenziteta. Do kraja šeste decenije ove promene su spore; potom, sve do kraja života imaju trend veoma ubrzane progresije i posledica su, pre svega, smanjene perfuzije bubrega. Uprkos tome, u normalnim uslovima i u najdubljoj starosti ne pokazuju znake funkcionalne insuficijencije. Bubrezi osoba starije životne dobi su sposobni održavati homeostazu organizma u stanju zdravlja, ali imaju smanjenu sposobnost prilagođavanja na opterećenje [6,14].

Visoka prevalenca HBB kod starih osoba nije samo posledica opadanja JGF usled starenja bubrega, nego i prisustva brojnih faktora rizika za HBB, kao što su pozitivna porodična anamneza, hipertenzija, dijabetes ili druga komorbiditetna stanja [6]. Tri ispitivane grupe bolesnika razlikovale su se po prisustvu dva osnovna faktora rizika za nastanak HBB - dijabetesa i hipertenzije. Međutim, pored ova dva faktora rizika ispitano je i prisustvo još nekoliko faktora rizika: porodična anamneza, gojaznost, pušenje, kao i korišćenje lekova iz grupe blokatora angiotenzina koji predstavljaju protektivni faktor. Utvrđeno je da postoje statistički značajne razlike u porodičnoj anamnezi, jer je značajno više bolesnika sa dijabetesom imalo dijabetes u porodici, a značajno više bolesnika sa hipertenzijom je dalo podatak o hipertenziji u porodici. Mnogo veći procenat bolesnika sa dijabetesom i hipertenzijom je koristio ACEI ili blokatore angiotenzin 2 receptora u odnosu na bolesnike bez ove dve bolesti. U ispitivanim grupama bio je mali broj pušača i po tome se grupe nisu razlikovale. Iako nije utvrđena statistički značajna razlika između tri ispitivane grupe u učestalosti gojaznosti, oko 30% ispitanika je bilo gojazno. Nešto veći broj bolesnika sa dijabetesom je bilo gojazno i među njima je bilo i onih sa ozbiljnom i ekstremnom gojaznošću. Procenat gojaznih u ispitivanoj grupi je nešto niži nego u opštoj populaciji, jer prema istraživanju Instituta za zaštitu zdravlja Republike Srpske 62% stanovnika u BiH pati od gojaznosti, a predviđa se da će u sledećih nekoliko godina ovaj broj rasti [15].

Najčešće otkriven biomarker HBB kod ispitivanih bolesnika je bila MAU. Ona je bila značajno češća kod bolesnika sa dijabetesom u odnosu na bolesnike sa hipertenzijom i ispitanike bez hipertenzije i dijabetesa. Pored toga, prosečna vrednost MAU je bila najveća kod pacijenata sa dijabetesom (4,6 mg/mmol kreatinina) i

značajno se razlikovala od vrednosti kod bolesnika sa hipertenzijom (2,2 mg/mmol kreatinina) i onih bez hipertenzije i dijabetesa (1,9 mg/mmol kreatinina). Ovakvi rezultati su očekivani, jer je MAU jedan od prvih znakova dijabetesne nefropatije. Dve osnovne mere prevencije dijabetesne nefropatije su striktna regulacija glikemije i adekvatno lečenje hipertenzije [16]. Međutim, samo 20% ispitanika sa dijabetesom je imalo regulisanu glikemiju, a prosečna vrednost glukoze u krvi je iznosila 9,2 mmol/l. To potvrđuje da je neregulisani dijabetes značajan faktor rizika za nastanak HBB.

Više autora je pokazalo da je hipertenzija nezavisan faktor rizika za pojavu mikroalbuminurije [16-18]. U našoj studiji ciljne vrednosti pritiska su postignute kod gotovo 70% ispitanika sa dijabetesom i kontrolne grupe, ali samo kod 30% ispitanika sa hipertenzijom. Da bi lečenje hipertenzije bilo efikasno u prevenciji hronične bolesti bubrega neophodno je da se postigne ciljni krvni pritisak, ali i da se u lečenju primene inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEI) ili blokatori angiotenzin receptora. Iako je značajan procenat bolesnika sa dijabetesom koristio ACEI to ipak nije sprečilo pojavu MAU. Razlog tome bi mogao da bude što je značajan procenat bolesnika sa dijabetesom imao neregulisanu glikemiju, preko 40% je bilo gojazno, a 30% je u momentu ispitivanja imalo krvni pritisak iznad 140/90 mmHg. Sve su to značajni faktori rizika za pojavu MAU.

Kod bolesnika sa hipertenzijom učestalost MAU i proteinurije je bila značajno manja nego kod bolesnika sa dijabetesom. Pojava nefroangioskleroze se, pre svega, ispoljava smanjenjem JGF i smanjenjem bubrega, dok je proteinurija i mikroalbuminurija ili blaga ili odsutna [19,20].

U skladu sa preporukama Nacionalne fondacije za bubreg (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative of the National Kidney Foundation), JGF i albuminurija predstavljaju dva osnovna markera za klasifikaciju i skrining HBB [7]. U ovoj studiji, korišćeno je određivanje proteinurije i albuminurije uz izračunavanje JGF pomoću MDRD formule, te je pronađena različita kombinacija ovih markera u ispitivanim grupama. Kod više od 20 procenta ispitanika je pronađen najmanje jedan marker oštećenja bubrega. Naši rezultati pokazuju učestalost biomarkera HBB u populaciji starije životne dobi sličnu rezultatima dobijenim u nekoliko masivnih skrininga sprovedenih u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, gde je prevalenca JGF<60 mL/min/1,73 m² iznosila između 3,2 i 11,2% [8,16-18,22], a albuminurije između 2,4 i 15,6% [8,16,17,22-24]. Gotovo dvostruko viša prevalenca markera HBB otkrivena je u studijama koje su uključivale različite visokorizične grupe stanovništva. Početni rezultati poznatog programa za evaluaciju bolesti bubrega (KEEP) kod pacijenata sa dijabetesom, hipertenzijom ili pozitivnom porodičnom anamnezom za dijabetes ili hipertenziju ili HBB pokazala je da je od 6071 ispitanika, 29% imalo albuminuriju, a 16% JGF<60mL/min/1,73 m² [25]. Rezultati KEEP studije na 100 000 ispitanika pokazali su da je među njima 28,7% imalo HBB, a čak 20,8% HBB stadijum 3 ili više [26]. Slična prevalenca je dobijena u studiji KEEP u Meksiku [27] i u Japanu [28]. U drugim studijama na odraslim pacijentima sa dijabetesom, albuminurija je pronađena kod 20,4-48,6%, a snižena JGF kod 27,5 i 38% slučajeva [29,30]. Pored toga, Barrios i saradnici [31] su pronašli JGF<60 mL/min/1,73m² kod 24,6% pacijenata sa hipertenzijom i hroničnom ishemijskom bolesti srca. Važno je istaći da su

sve navedene studije, u kojima je pokazana visoka prevalenca HBB kod visokorizičnih grupa pacijenata, pokazale da većina ili gotovo svi uključeni ispitanici nisu znali da imaju bubrežno oboljenje. U našoj studiji prisustvo proteinurije i eritrociturije je bili češće kod bolesnika sa dijabetesom i hipertenzijom nego kod starih bez ove dve bolesti, ali razlike nisu bili statistički značajne. S druge strane, MAU je bila značajno češća kod bolesnika sa dijabetesom nego kod ostalih.

Ova studija ima nekoliko nedostataka. Prvi nedostatak je mali broj ispitanika, pa se dobijena prevalenca biomarkera i ne može porediti sa masovnim studijama skrininga HBB. Pored toga, ovo je studija preseka u kojoj su markeri HBB mereni samo jedanput, te se postavlja pitanje kod koliko ispitanika se moglo raditi o lažno pozitivnim ili lažno negativnim rezultatima. Prisustvo markera nije dovoljan parametar za postavljanje dijagnoze, jer definicija HBB zahteva perzistentnost oštećenja bubrega najmanje tri meseca.

ZAKLJUČAK

Starija životna dob predstavlja samostalan faktor rizika za nastanak HBB. Prisustvo hipertenzije i dijabetesa kod starih doprinosi smanjenju JGF i pojavi MAU, te je potrebno raditi više na prevenciji HBB kod bolesnika sa ova dva oboljenja. Rezultati naše studije su potvrdili da striktna regulacija krvnog pritiska i glikemije, primenom nefarmakoloških mera lečenja i korišćenje ACEI, kao i redovan skrining HBB u visokorizičnim grupama stanovništva, kojima pripadaju i stare osobe, je neophodna i opravdana

LITERATURA

1. Engberg H, Oksuzyan A, Jeune B, et al: Centenarians - a useful model for healthy aging? A 29-year follow-up of hospitalizations among 40,000 Danes born in 1905. *Aging Cell* 2009;8:270-276.
2. USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2012 Dostupno na: http://www.usrds.org/2012/pdf/v1_00intro_12.pdf [Datum pristupanja 30.06.2014.
3. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2011. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, The Netherlands, 2013. Dostupno na: <http://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2011.pdf> [Datum pristupanja 30.06.2014.]
4. Stevens LA, Viswanathan G, Weiner DE. Chronic kidney disease and end-stage renal disease in the elderly population: current prevalence, future projections, and clinical significance. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17(4):293-301.
5. Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, et al: The aging kidney. *Kidney Int* 2008;74:710-720.
6. Đukanović Lj. Hronična bolest bubrega kod starih. U: Kulić M, Račić M, urednici. *Gerontologija danas*. Foča: Medicinski fakultet u Foči; 2013. str. 51-68.
7. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (Suppl 1):S1-S266. Available at: http://www.kidney.org/sites/default/files/docs/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf Accessed February 11, 2015
8. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: TheAusDiab Kidney Study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S131-S138
9. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 1: S13-S61.
10. Grahaml, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 Suppl 2: E1-40.
11. NielenMMJ, Schellevis FG, Verheij RA. [Prevention of chronic kidney disease in primary care] in Dutch. Utrecht: NIVEL, 2006.
12. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
13. Miller WG. Estimating glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:1017-19.
14. Bačak-Kocman I, et al. Transplantacija bubrega kod starih osoba- važnost obilježja darivatelja i primatelja. *Acta Med Croatica* 2012; 66 : 203-206
15. Zavod za zaštitu zdravlja Republike Srpske. Zdravstveno stanje stanovništva Republike Srpske. Banja Luka; 2010.
16. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, VanLente F, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-47.
17. Chen W, Chen W, Wang H, Dong X, Liu Q, Mao H, et al. Prevalence and risk factors associated with chronic kidney disease in an adult population from southern China. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1205-21.

18. Ležaić V, Dimković N, Peruničić G, Bukvić D, Bajčetić S, Pavlović J, Bontić A, Zec N, Momčilović D, Stojanović Stanojević M, Djukanović Lj. Rezultati „Beogradske studije ranog otkrivanja bolesti buburega“. U: Djukanović Lj, Ležaić V, Dimković N, urednici. Hipertenzija i hronična bolest buburega. Monografije Akademije medicinskih nauka SLD. 2010;1:129-148.
19. Zucchelli P. Hypertension and atherosclerotic renal artery stenosis: Diagnostic Approach. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:S184-S186.
20. Ležaić V, Bajčetić S, Peruničić-Peković G, Bukvić D, Dimković N, Đukanović D. Screening of Elderly for Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res* 2012 ;35: 497-503.
21. Singh NP, Ingle GK, Saini VK, et al. Prevalence of low glomerular filtration rate, proteinuria and associated risk factors in North India using Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease equation: An observational, cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2009;10:4.
22. Kim S, Lim CS, Han DC, et al. The prevalence of chronic kidney disease (CKD) and the associated factors to CKD in urban Korea: A population-based cross-sectional epidemiologic study. *J Korean Med Sci*. 2009;24(Suppl. 1):S11-S21.
23. Król E, Rutkowski B, Czarniak P, et al. Early detection of chronic kidney disease: Results of the PolNef study. *Am J Nephrol*. 2009;29(3):264-273.
24. Heidland A, Bahner U, Deetjen A, et al. Mass screening for early detection of renal disease: Benefits and limitations of self-testing for proteinuria. *J Nephrol*. 2009;22:249-254.
25. Brown WW, Peters RM, Ohmit SE, et al. Early detection of kidney disease in community settings: The Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis*. 2003;42: 22-35.
26. Vassalotti JA, Li S, Chen S-C, Collins AJ. Screening populations at increased risk of CKD: The Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and the public health problem. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(S3):S107-S114
27. Obrador GT, García-García G, Villa AR, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) México and comparison with KEEP US. *Kidney Int Suppl*. 2010;77(116):S2-S8.
28. Takahashi S, Okada K, Yanai M. The Kidney Early evaluation Program (KEEP) of Japan results from the initial screening period. *Kidney Int* 2010; 77(suppl): S17-S23.
29. Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J, et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:88-92.
30. Watanabe Y, Fujii H, Aoki K, Kanazawa Y, Miyakawa T. A cross-sectional survey of chronic kidney disease and diabetic kidney disease in Japanese type 2 diabetic patients at four urban diabetes clinics. *Inter Med* 2009;48:411-414.
31. Barrios V, Escobar V, Murga N, et al. Clinical profile and management of hypertensive patients with chronic ischemic heart disease and renal dysfunction attended by cardiologists in daily clinical practice. *J Hypertens* 2008;26(11):2230-2235.

ENGLISH

SCREENING FOR CHRONIC KIDNEY DISEASE AMONG THE ELDERLY IN PRIMARY CARE

Mirović S.¹, Račić M.², Đukanović Lj.³, Joksimović N. B.², Joksimović R. V.², Mirić M.⁴, Pejić B.², Novaković I.⁵

¹ Health Centre Han Pijesak, Bosnia and Herzegovina

² University of East Sarajevo, Faculty of Medicine Foča, Bosnia and Herzegovina

³ University of Belgrade, Faculty of Medicine, Serbia

⁴ Faculty of Medicine University of Pristina, Kosovska Mitrovica

⁵ Health centre Bijeljina, Bosnia and Herzegovina

SUMMARY

The number of elderly with chronic kidney disease (CKD) is constantly increasing worldwide, and irregular screening of CKD leads to disease discovering usually in advanced stages. The aim of the study was to examine the presence of CKD biomarkers in the elderly primary care patients, and to analyze whether the presence of diabetes and hypertension in elderly increases the risk for microalbuminuria and reduction of glomerular filtration rate (GFR). Cross-sectional study included 90 patients older than 65 years of age who are registered in the Family medicine teaching centre of Health centre Bijeljina. Patients were divided into three groups: first consisted of 30 patients who had neither hypertension nor diabetes nor other chronic disease, second of 30 patients with type 2 diabetes mellitus and third of 30 patients with arterial hypertension. Data on patients were obtained by interview, analysis of medical records and physical examinations. Serum and urine creatinine, proteinuria, microalbuminuria (MAU, turbidimetry), and urinary sediment were analyzed. Biomarkers of chronic kidney disease (GFR <60 mL / min / 1.73m², proteinuria and mikroalbuminurija=MAU) were found in 20 (22.2%) patients. Among them, 14 had normal GFR and MAU (12) or MAU and proteinuria (2), whereas 6 had GFR <60 mL / min / 1.73m² of which 3 had proteinuria and / or MAU. The group with diabetes had significantly more MAU compared to the other two groups, while the groups with diabetes and hypertension had slightly more proteinuria and erythrocyturia than control group. Hypertension and diabetes in the elderly may result in development of CKD biomarkers, so prevention and regular screening of CKD in the patients with these two diseases are necessary.

Key words: chronic renal disease, markers, screening, risk factors.

EFIKASNOST ODREĐENIH ANTIBIOTIKA U LEČENJU AKUTNOG ZAPALJENJA SREDNJEG UHA KOD DECE

AUTORI

Trajković R.¹, Đokić N.², Trajković B.²

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

¹ Dom zdravlja Gračanica, Gračanica, Srbija

KORESPONDENT

RADA TRAJKOVIĆ

Medicinski fakultet Univerziteta u
Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ biljatrajkovic@gmail.com

SAŽETAK

Među brojnim antibioticima kojima se leče infekcije respiratornog sistema važnu ulogu imaju penicilini, cefalosporini i makrolidi. Akutno zapaljenje srednjeg uha je naglo nastala upala srednjeg uha sa trajanjem upalnog procesa do 3 nedelje. Po pravilu nastaje nosno-zdrelnim putem, a uzročnici su virusi, bakterije i/ili se radi o virusno/bakterijskoj koinfekciji. Utvrđivanje efikasnosti amoksicilina, amoksicilina sa klavulanskom kiselinom, ceftriaksona i azitromicina, kod dece uzrasta od 0 do 14 godina, u zavisnosti od broja ponovljenih epizoda. Materijal i metode: 120 pacijenata sa akutnim zapaljenjem srednjeg uha, lečenih u kabinetu za otorinolaringologiju Doma zdravlja Gračanica. Dijagnoza pacijentima je postavljena i potvrđena na osnovu fizičkog pregleda, laboratorijskih i mikrobioloških analiza i timpanometrijskog nalaza. Rezultati ispitivanja: 120 dece uzrasta od 0-14 godina. 52 (43,33%) muskog i 68 (56,67%) ženskog pola. U 37 (30,83%) jedna epizoda OMA, u 41 (34,86%) dve epizode, u 29 (24,16%) slučajeva tri i u 13 (10,83%) slučajeva više od tri epizode u proteklih godinu dana. Kod 23(19,16%) dve epizode akutnog zapaljenja kraći od dva meseca, kod 11(9,16%) dece 3 epizode u 6 meseci, i kod 13 (10,83%) dece četiri epizode OMA u periodu od godinu dana. Uzročnici: Streptococcus pneumoniae (37.64%), Haemophilus influenzae (14.11%), Moraxella catarrhalis (12.94%) i Pseudomonas (12.94%), Staphylococcus aureus (4.70%), Escherichia coli (4.70%) i Streptococcus pyogenes (3.52%). Amoksicilin (90mg/kg tt) i Amoksicilin + Klavulanska kiselina (90mg/kg tt), Azitromicina (5-10mg/kg tt), Ceftriakson (50mg/kg tt). Na osnovu našeg istraživanja došli smo do podataka koji se uglavnom poklapaju sa preporukama SZO u lečenju OMA kod dece.

Cljučne reči: akutno zapaljenje, antibiotik, srednje uho

UVOD

Infekcije respiratornog sistema su među najčešćim bolestima u dečijem uzrastu. Uglavnom su virusne etiologije i povoljnog toka. Među bolestima respiratornog sistema koje zahtevaju antimikrobno lečenje najčešće su akutna upala uha, streptokokna angina do upale pluća. Optimalno antimikrobno lečenje trebalo bi biti klinički efikasno, shodno tome da vodi brzom eradikaciji bakterija sa sluznica. Među brojnim antibioticima kojima se leče infekcije respiratornog sistema važnu ulogu imaju penicilini, cefalosporini i makrolidi [1].

Otitis media je zajednički termin za zapaljenski proces sluznice srednjeg uha. Oboljenje se ispoljava kao akutni proces, sporadični proces, rekurentni i u hroničnoj formi.

Otitis media acuta (akutno zapaljenje srednjeg uha) je naglo nastala upala srednjeg uha sa trajanjem upalnog procesa do 3 nedelje. Po pravilu nastaje nosno-zdrelnim putem, a uzročnici su virusi, bakterije i/ili se radi o virusno/bakterijskoj koinfekciji [2].

Faktori rizika su obdanište, izloženost dimu cigareta, prethodna primena antibiotika, prethodna upala

srednjeg uha. Veća učestalost AOM (akutni otitis media) je u periodu od 6-og do 24-og meseca života, jer su Eustahijeve tube kraće i pod manjim uglom predviđenim u navedenom uzrastu. Fiziološki i imunološki odgovor na infekcije u dečijem uzrastu takođe je nerazvijen. Dojenje prvih tri meseca štiti odojčad od AOM, zbog položaja prilikom dojenja, načina na koji se doji i prisustva zaštitnih faktora u majčinskom mleku. Kod dece muškog pola je blago povećana incidenca AOM u odnosu na decu ženskog pola. Povećana je incidenca AOM kod dece sa alergijskom rinitisom, rascepom nepca i Daunovim sindromom.

Najčešće izolovane bakterije iz sadržaja srednjeg uha dece sa akutnim otitisom su Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae i Moraxella catarrhalis. Pored ovih bakterija, AOM retko izazivaju i Staphylococcus aureus, anaerobni organizmi, gram-negativni bacili. Virusni takođe mogu biti uzročnici AOM (manje od 10%) i to respiratorni syncytial virus, adenovirus, rinovirus ili virus influence. Virusni mogu sinergistički delovati sa bakterijama. Koinfekcija sa bakterijama prisutna je kod više od 40% dece sa AOM virusnog porekla [3].

Kliničkom slikom dominiraju lokalni simptomi, dok su opšti simptomi uglavnom blagi. Javljaju se bol u uhu i naglupost, a od opštih simptoma javljaju se blaga do srednje povišena temperatura (retko visoka), plačljivost, razdražljivost, gubitak apetita uz znake nosno-ždrelne infekcije. Kod dece do godinu dana može se javiti povraćanje i/ili proliv. Bol u uhu se često opisuje kao specifičan simptom. Može se kao takav proceniti kod dece nakon navršene druge godine života, ali ga je kao simptom teško proceniti kod dece mlađe od dve godine. Bol u uhu se u ovom uzrastu procenjuje na osnovu uznemirenosti, plačljivosti, odbijanje hrane i buđenje u toku sna [2].

CILJ RADA

Cilj ovog rada je utvrđivanje efikasnosti amoksicilina, amoksicilina u kombinaciji sa klavulanskom kiselinom, ceftriaksona i azitromicina, kao i efikasnost simptomatske terapije u terapiji otitis media accuta-e, kod dece uzrasta od 0 do 14 godina, u zavisnosti od BROJA ponovljenih epizoda OMA.

MATERIJAL I METODE

Farmakodinamičko ispitivanje je obuhvatilo 120 pacijenata sa otitis media accuta-om (AOM), lečenih u kabinetu za otorinolaringologiju Doma zdravlja Gračanica, u vremenskom periodu od septembra 2012. do marta 2013. godine.

Dijagnoza pacijentima je postavljena i potvrđena na osnovu fizičkog pregleda, laboratorijskih i mikrobioloških analiza i timpanometrijskog nalaza.

Pacijentima je uglavnom propisana terapija na osnovu antibiograma. U terapiji su korišćeni sledeći antibiotici: amoksicilin u dozi od 80-90 mg/kg telesne težine (TT), amoksicilin + klavulanska kiselina u dozi od 90 mg + 6,4 mg/kg TT, azitromicin u dozi od 5-10 mg/kg TT i ceftriakson u dozi od 50 mg/kg TT.

Tabela 1. Antibiotici i doze kod pacijenata

Antibiotik	Doza
Amoxicilin	90 mg/kg TT
Amoxicilin + Klavul. Kis	90 mg/kg TT
Azitromicin	5-10 mg/kg TT
Cephtriakson	50 mg/kg TT

Određeni antibiotik je u terapiju uključen nakon 48 h monitoringa. Kontrola zdravstvenog stanja pacijenata urađena je nakon 5, 10 i 15 dana od uvođenja antibiotika u terapiju, u cilju praćenja efikasnosti antibiotika i povoljnog toka bolesti

REZULTATI

Terapijski monitoring antibiotika praćen je kod 120 dece uzrasta od 0 - 14 godine starosti sa akutnom upalom srednjeg uha. Od ukupnog broja dece koja su bila obuhvaćena ispitivanjem, 52 ispitanika su muškog pola, a 68 ženskog pola.

Tabela 2. Uzrast ispitanika i polna struktura

Uzrast	Muško	Ženski	Ukupno
0-3 meseci	2	4	6
4-6 meseci	5	3	8
7-9 meseci	10	7	17
10-12 meseci	8	13	21
2-4 godine	15	18	33
5-7 godina	3	13	16
8-10 godina	6	3	9
11-14 godina	3	5	8
Ukupno	52 (43.33%)	68 (56.67%)	120

Iz date tabele se može videti da je u ispitivanju učestvovalo šestoro dece uzrasta od 0 do 3 meseca, osmoro dece uzrasta od 4 do 6 meseci, sedamnaestoro dece uzrasta od 7-9 meseci, dvadeset i jedno dete uzrasta od 10-12 meseci, trideset i troje dece uzrasta od 2-4 godine, šesnaestoro dece uzrasta 5-7 godina, jedanaestoro dece uzrasta 8-10 godina i osmoro dece uzrasta od 11 do 14 godina.

Tabela 3a. Učestalost i broj ponovljenih epizoda OMA u periodu od 0 do 1 godine na osnovu heteroanamnestičkih podataka

Uzrast	1x	2x	3x	>3x	Ukupno
0-3 mes	6	/	/	/	6
4-6 mes	6	2	/	/	8
7-9 mes	9	8	/	/	17
10-12 mes	8	5	8	/	21
2-4 god	5	12	9	/	33
5-7 god	2	5	6	7	16
8-10 god	1	5	3	3	11
11-14 god	/	4	3	1	8
Ukupno	3	41	29	13	120

Na osnovu heteroanamnestičkih podataka, dobijenih od strane roditelja o zdravstvenom stanju deteta proteklih godinu dana, došli smo do podataka da je u 37 (30.83%) slučajeva postojala samo jedna epizoda OMA, u 41 (34,86%) slučajeva dve epizode, u 29 (24,16%) slučajeva tri epizode i u 13 (10,83%) slučajeva više od tri epizode akutnog zapaljenja srednjeg uha u proteklih godinu dana.

Najveći broj ispitanika sa dijagnozom akutnog zapaljenja srednjeg uha bio je uzrasta od 2 do 4 godine starosti.

Tabela 3b. Učestalost i broj ponovljenih epizoda OMA u periodu od 0 do 1 godine

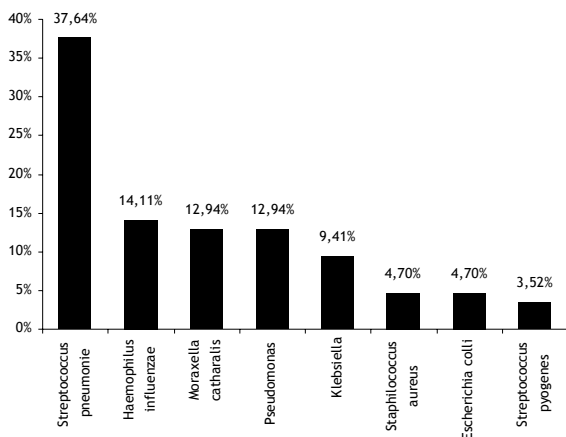
Uzrast	Int. između 2 epiz. <2 mes	Pojava 3 epiz. Unutar 6 mes	Pojava 4 epiz. Unutar 1 god
0-3 mes	/	/	/
4-6 mes	1	/	/
7-9 mes	2	/	/
10-12 mes	2	2	/
2-4 god	9	5	7
5-7 god	7	2	3
8-10 god	/	1	2
11-14 god	2	1	1
Ukupno	23 (19.16%)	11 (9.16%)	13 (10.83%)

Na osnovu tabele 2b došli smo do podataka da je kod 23(19,16%) ispitanika interval između dve epizode akutnog zapaljenja bio kraći od dva meseca, da je kod 11(9,16%) dece bilo dijagnostifikovano 3 epizode OMA unu-

tar 6 meseci, i kod 13(10,83%) dece četiri epizode OMA u periodu od proteklih godinu dana.

Od ukupno 120 ispitanika u 70.83% slučajeva (85 ispitanika) kulturom brisa grla i nosa izolovane su sledeće bakterije: Streptococcus pneumoniae u 37.64% slučajeva (32 ispitanika), Haemophilus influenzae u 14.11% slučajeva (12 ispitanika), Moraxella catarrhalis u 12.94% slučajeva (11 ispitanika), Pseudomonas u 12.94% slučajeva (11 ispitanika), Klebsiella u 9.41% slučajeva (8 ispitanika), Staphylococcus aureus u 4.70% slučajeva (4 ispitanika), Escherichia coli u 4.70% slučajeva (4 ispitanika), Streptococcus pyogenes u 3.52% slučajeva (3 ispitanika). U 29.17% slučajeva (35 ispitanika) uzročnik nije izolovan, ali zbog udruženih infekcija i kliničke slike, antibiotik je uključen u terapiju. U tabeli 3. prikazane su vrste izolovanih bakterija kulturom brisa grla i nosa i njihova zastupljenost kod pacijenata podeljenih u odgovarajuće starosne grupe.

Grafikon 1. Izolovana bakterija kulturom brisa grla i nosa u ispitanika



Iz priloženog grafikona može se videti da je u najvećem procentu iz brisa izolovana bakterija Streptococcus pneumoniae (37.64%). U značajno manjem procentu su izolovane Haemophilus influenzae (14.11%), Moraxella catarrhalis (12.94%) i Pseudomonas (12.94%), a neznatno su izolovane Staphylococcus aureus (4.70%), Escherichia coli (4.70%) i Streptococcus pyogenes (3.52%).

Tabela 5. Pozitivan odgovor na terapiju u periodu od 48-72h nakon prvog uvođenja antibiotika od dana javljanja uzimajući u obzir prethodne epizode otitisa u prethodnih godinu dana kao i opšte stanje deteta

Antibiotik	1x	2x	3x	>3x				
Amoxicilin	19	16	28	18	8	3	2	0
Amoxicilin + Klavul. Kis	10	8	8	7	12	5	2	1
Azitromicin	6	3	4	2	4	1	2	1
Cephtriakson	2	2	1	1	5	5	7	6

Na terapiju Amoksicilin i Amoksicilin + Klavulanska kiselina najbolje su odreagovala deca kod kojih je otitis prvi put dijagnostifikovan i to naročito deca uzrasta od 0 - 4 godine starosti, kao i deca kod kojih je između dve epizode otitisa prošlo više od 3 meseca.

Najmanje rezultata postiglo se uvođenjem Azitromicina u smislu leka prvog izbora.

Najpovoljniji rezultati postigli su se uvođenjem Ceftriaksona. Ceftriakson se uvodio kao lek izbora na osnovu antibiograma i kliničke slike, zatim nakon prethodnog

neadekvatnog ishoda lečenja ostalim antibioticima, odnosno izostajanjem pozitivnog delovanja ostalih antibiotika nakon 72h, kao i u težim stanjima kao što je supurativni otitis i otitisi kombinovani zapaljenjskim procesima gornjih i donjih disajnih puteva (angina, bronchitis, pneumonia itd).

DISKUSIJA

Vodjeni podacima iz literature o uzrastu dece sa OMA, u našem istraživanju obuhvaćena je ista starosna struktura, a to su deca od 0 do 14 godina starosti. U našem istraživanju nije utvrđena značajna razlika u učestalosti OMA među decom muškog i ženskog pola.

Od ukupnog broja ispitanika ženski pol je bio zastupljen sa 56,67%, a muški sa 43,33%. Približna zastupljenost polova nadjena je i u drugim istraživanjima [17,19,22].

Naše istraživanje je pokazalo da je u zavisnosti od učestalost i broja ponovljenih epizoda OMA u periodu od 0 do 1 godine na osnovu heteroanamnestičkih podataka, najviše bilo one dece kod koje su postojale dve epizode u 41 (34,86%), zatim sledi jedna epizoda sa zastupljenošću od 37(30,83%) i u 29 (24,16%) slučajeva tri epizode OMA, što se generalno poklapa i sa istraživanjima svetskih stručnjaka [13].

Najveći broj dece 23(19,16%) sa intervalom ponavljanja OMA iznosio je kraće od dva meseca i to u starosnoj granici od 2 do 4 godina starosti, slični podaci se mogu naći i istraživanjima sličnog tipa [19,24]

Kao i u literaturi i mi smo naišli na procentualno sličan odnos uzročnika OMA, na osnovu izolovanih bakterija kulturom brisa grla i nosa u ispitanika. Može se videti da je u najvećem procentu iz brisa izolovana bakterija Streptococcus pneumoniae (37.64%). U značajno manjem procentu su izolovane Haemophilus influenzae (14.11%), Moraxella catarrhalis (12.94%) i Pseudomonas (12.94%), a neznatno su izolovane Staphylococcus aureus (4.70%), Escherichia coli (4.70%) i Streptococcus pyogenes (3.52%).

Sto se tiče terapije, vodili smo se preporukama svetske zdravstvene organizacije i protokolom i rezultatima dobijenim na osnovu uradjenog antibiograma.

Positivan odgovor na terapiju u periodu od 48-72h nakon prvog uvođenja antibiotika od dana javljanja uzimajući u obzir prethodne epizode otitisa u prethodnih godinu dana kao i opšte stanje deteta, na terapiju Amoksicilin i Amoksicilin + Klavulanska kiselina najbolje su odreagovala deca kod kojih je otitis prvi put dijagnostifikovan i to naročito deca uzrasta od 0 - 4 godine starosti, kao i deca kod kojih je između dve epizode otitisa prošlo više od 3 meseca.

Najmanje rezultata postiglo se uvođenjem Azitromicina u smislu leka prvog izbora.

Najpovoljniji rezultati postigli su se uvođenjem Ceftriaksona. Ceftriakson se uvodio kao lek izbora na osnovu antibiograma i kliničke slike, zatim nakon prethodnog neadekvatnog ishoda lečenja ostalim antibioticima, odnosno izostajanjem pozitivnog delovanja ostalih antibiotika nakon 72h, kao i u težim stanjima kao što je supurativni otitis i otitisi kombinovani zapaljenjskim procesima gornjih i donjih disajnih puteva (angina, bronchitis, pneumonia itd).

Na osnovu našeg istraživanja došli smo do podataka koji se uglavnom poklapaju sa preporukama SZO u lečenju OMA [26].

ZAKLJUČAK

AOM je česta infekcija u dečijem uzrastu, gde se u okviru terapije često prepisuju antibiotici. Samim tim, dijagnoza i terapija AOM imaju važnu ulogu u zdravlju dece, u smanjenju velike neracionalne upotrebe antibiotika i u troškovima lečenja.

Na osnovu našeg istraživanja došli smo do podataka koji se uglavnom poklapaju sa preporukama SZO u lečenju OMA kod dece, da odojčad do šestog meseca života obavezno treba da uzimaju antibiotike, dok deca uzrasta od šest meseci do dve godine života treba da uzimaju antibiotike samo ako je potvrđena dijagnoza. Deca starija od dve godine treba da uzimaju antibiotike samo ako je potvrđena dijagnoza i ako se radi o težem obliku AOM. Ako dijagnoza nije potvrđena iako nije teži oblik bolesti, onda se samo prati tok bolesti. U slučaju težeg oblika bolesti, obavezno se primenjuju antibiotici.

Simptomatska terapija ima za cilj ublažavanje bola, što je vrlo važno u prva dva dana nakon postavljanja dijagnoze. U našem istraživanju kao simptomatsku terapiju koristili smo analgetik/antipiretik (paracetamol, ibuprofen), dekonjestive u vidu kapi za nos, sekretolitike i kor-

tikosterode (u kombinaciji sa analgetikom i antibiotikom) u vidu kapi za uši.

Međutim iako u podacima SZO stoji da se upotrebom simptomatske terapije ne poboljšava ishod i dužina trajanja lečenja, mi smatramo da primena analgetika i ostalih gore navedenih lekova, smanjenjem simptoma u vidu bola, prekomernog lučenja sekreta, visoke temperature itd, kod većine dece ipak povoljno utiče na tok bolesti.

LITERATURA

1. Mirza S, et al. Otic barotrauma from air travel. *Journal of Laryngology and Otology*. 2005;119(5):366-370.
2. Stangerup SE, Klokke M, Vesterhauge S, Jayaraj S, ReaP, Harcourt J, Point Prevalence of Barotitis and Its Prevention and Treatment with Nasal Balloon Inflation: A Prospective, Controlled Study. *Otol Neurotol* 25:89-94,2004.
3. Neff MJ (June 2004). „AAP, AAFP, AAO-HNS release guideline on diagnosis and management of otitis media with effusion“. *Am Fam Physician* 69 (12): 2929-31.PMID 15222658.
4. Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, ed. (2000). *Principles and Practise of Infectious Diseases* (5 ed.). Philadelphia, PA: Churchill Livingstone. DOI:10.1016/S1473-3099(10)70089-X. ISBN 044307593X.
5. Keith Parker; Laurence Brunton; Goodman, Louis Sanford; Lazo, John S.; Gilman, Alfred (2006). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (11 ed.). New York: McGraw-Hill. ISBN 0071422803.
6. Amdur MO, Doull J, Klaassen, CD. (2001). *Cassarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons* (6 ed.). New York: McGraw-Hill, Inc.. ISBN 0071347216.
7. David L. Nelson, Michael M. Cox (2005). *Principles of Biochemistry* (4th ed.). New York: W. H. Freeman. ISBN 0-7167-4339-6.
8. Thomas L. Lemke, David A. Williams, ed. (2007). „34. Antibiotics and Antimicrobial Agents“. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry* (6 ed.). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. ISBN 0781768799.
9. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2004;113(5): 1451-1465
10. Grijalva CG, Nuorti JP, Griffin MR. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA*. 2009;302(7): 758-766
11. McCaig LF, Besser RE, Hughes JM. Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents. *JAMA*. 2002;287(23):3096-3102
12. Vernacchio L, Vezina RM, Mitchell AA. Management of acute otitis media by primary care physicians: trends since the release of the 2004 American Academy of Pediatrics/American Academy of Family Physicians clinical practice guideline. *Pediatrics*. 2007;120(2):281-287
13. Coco A, Vernacchio L, Horst M, Anderson A. Management of acute otitis media after publication of the 2004 AAP and AAFP clinical practice guideline. *Pediatrics*. 2010;125(2):214-220
14. Marchisio P, Mira E, Klersy C, et al. Medical education and attitudes about acute otitis media guidelines: a survey of Italian pediatricians and otolaryngologists. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(1): 1-4
15. Arkins ER, Koehler JM. Use of the observation option and compliance with guidelines in treatment of acute otitis media. *Ann Pharmacother*. 2008;42(5): 726-727
16. Flores G, Lee M, Bauchner H, Kastner B. Pediatricians' attitudes, beliefs, and practices regarding clinical practice guidelines: a national survey. *Pediatrics*. 2000;105(3 pt 1):496-501

17. Bluestone CD. Definitions, terminology, and classification. In: Rosenfeld RM, Bluestone CD, eds. Evidence-Based Otitis Media. Hamilton, Canada: BC Decker; 2003:120-135
18. Bluestone CD, Klein JO. Definitions, terminology, and classification. In: Bluestone CD, Klein JO, eds. Otitis Media in Infants and Children. 4th ed. Hamilton, Canada: BC Decker; 2007:1-19
19. Dowell SF, Marcy MS, Phillips WR, et al. Otitis media: principles of judicious use of antimicrobial agents. Pediatrics. 1998;101 (suppl):165-171
20. Rosenfeld RM. Clinical pathway for acute otitis media. In: Rosenfeld RM, Bluestone CD, eds. Evidence-Based Otitis Media. 2nd ed. Hamilton, Canada: BC Decker; 2003: 280-302
21. Carlson LH, Carlson RD. Diagnosis. In: Rosenfeld RM, Bluestone CD, eds. Evidence-Based Otitis Media. Hamilton, Canada: BC Decker; 2003: 136-146
22. Bluestone CD, Klein JO. Diagnosis. In: Otitis Media in Infants and Children. 4th ed. Hamilton, Canada: BC Decker; 2007:147- 212
23. University of Oxford, Centre for Evidence Based Medicine. Available at: www.cebm.net/index.aspx?o=1044. Accessed July 17, 2012
24. American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. Pediatrics. 2004;114(3):874-877
25. Marcy M, Takata G, Shekelle P, et al. Management of Acute Otitis Media. Evidence Report/Technology Assessment No. 15. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2000
26. <http://www.who.int/en/>

ENGLISH

THE EFFECTIVENESS OF CERTAIN ANTIBIOTICS IN THE TREATMENT OF ACUTE OTITIS MEDIA IN CHILDREN

Trajković R.¹, Đokić N.², Trajković B.²

¹ Medical faculty University of Pristina, Kosovska Mitrovica

¹ Health Center of Gracanica, Gracanica, Serbia

SUMMARY

Among the many antibiotics that treat infections of the respiratory system, the most common and with a large role are penicillins, cephalosporins, and macrolides. Acute otitis media is rapidly formed otitis media, with the duration of the inflammatory process to 3 weeks. As a rule, there is a nasal-pharyngeal route, and causes are viruses, bacteria and / or a viral / bacterial coinfection. To determine the effectiveness of amoxicillin, amoxicillin with clavulanate, ceftriaxone and azithromycin in children aged 0 to 14 years, depending on the number of repeat episodes. 120 patients with acute inflammation of the middle ear, treated in the cabinet of Otorhinolaryngology of Health Center of Gracanica. Diagnosis of the patients was placed and confirmed on the basis of physical examination, laboratory and microbiological analysis and tympanometry findings. 120 children aged 0-14 years. 52 (43.33%) male and 68 (56.67%) female. In 37 (30.83%) an episode of OMA, in 41 (34.86%) two episodes, in 29 (24.16%) three, in 13 (10.83%) cases more than three episodes in the past year. In 23 (19.16%) two episodes acute inflammation shorter than two months, in 11 (9.16%) children 3 episodes in 6 months, and in 13 (10.83%) children four episodes OMA for a period of one year. Causes: Streptococcus pneumoniae (37.64%), Haemophilus influenzae (14.11%), Moraxella catarrhalis (12.94%) and Pseudomonas (12.94%), Staphylococcus aureus (4.70%), Escherichia coli (4.70%) and Streptococcus pyogenes (3.52%). Amoxicillin (90 mg / kg bw) and amoxicillin + clavulanate (90 mg / kg bw), azithromycin (5-10 mg / kg bw), ceftriaxone (50mg / kg). Based on our research, we came to the data that is generally consistent with the WHO recommendations for the treatment of OMA in children.

Key words: acute inflammation, antibiotic, middle ear

DIABETES MELLITUS I ORALNO ZDRAVLJE

AUTORI

Dorđević N.¹, Ajduković Z.², Šehalić M.¹, Marjanović D.¹, Mitić A.¹, Dragojević I.³, Ilić A.⁴

¹ Medicinski fakultet Priština, Katedra za stomatologiju, Kosovska Mitrovica

² Medicinski fakultet Niš, Klinika za stomatologiju, Organizaciona jedinica za Stomatološku protetiku, Niš

³ Medicinski fakultet Priština, Institut za biohemiju, Kosovska Mitrovica

⁴ Medicinski fakultet Priština, Katedra za preventivnu medicinu, Kosovska Mitrovica

KORESPONDENT

NADICA ĐORĐEVIĆ

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica

✉ nadicadi@yahoo.com

SAŽETAK

Diabetes mellitus je jedno od najčešćih nezaraznih hroničnih oboljenja koje nastaje zajedničkim delovanjem genetskih faktora, faktora spoljašnje sredine i načina života. U toku diabetes-a javljaju se specifični uslovi u usnoj duplji koji dovode do pojave promena na svim oralnim tkivima, sa različitim simptomima i znacima. Povećana koncentracija glukoze u pljuvački praćena je povećanom akumulacijom dentalnog plaka i smanjenom otpornošću tkiva na delovanje štetnih agenasa. Kod osoba obolelih od diabetes mellitus-a veća je prevalenca parodontopatije, sindroma pekućih usta i karijesa, poremećaja u protoku pljuvačke, česte su oportunističke infekcije, zatim veća je prevalenca proteznog stomatitisa, oralnog lihen planus-a, fisurnog jezika, cheilitis angularis-a itd. Stomatološke intervencije kod pacijenata sa dobro kontrolisanim diabetes-om ne razlikuju se od onih koje se primenjuju kod drugih pacijenata. Neophodna je redovna kontrola i praćenje ovih pacijenata zbog komplikacija koje se mogu javiti.

Gljučne reči: diabetes mellitus, oralne promene

UVOD

Diabetes mellitus je jedno od najčešćih nezaraznih hroničnih oboljenja koje nastaje zajedničkim delovanjem genetskih faktora, faktora spoljašnje sredine i načina života. Nastaje usled apsolutnog ili relativnog nedostatka insulina, što dovodi do poremećaja u metabolizmu masti, ugljenih hidrata i proteina [1-3].

Diabetes mellitus, kao i brojna hronična oboljenja, maligna, neurološka i druga, može nepovoljno da utiče na gotovo sva oralna tkiva dovodeći do pojave različitih promena i simptoma u usnoj duplji. Takve promene mogu da variraju od smanjene sposobnosti obnavljanja oralne sluzokože, pa do velikih oštećenja. U toku diabetes mellitus-a u usnoj duplji se javlja glikosijalija i povećana akumulacija dentalnog plaka sa prevalencom agresivnih parodontopatogena. Ubrzano je stvaranje zubnog kamenca i smanjena otpornost tkiva na delovanje štetnih agenasa koji potiču iz plaka [4]. Javljaju se promene na krvnim sudovima, smanjuje sekrecija pljuvačke, a samim tim i njeno baktericidno dejstvo. Pored toga dolazi do pojave inflamacije gingive, parodontopatije i resorpcije alveolarne kosti. Može se javiti crvenilo i otok jezika sa atrofijom jezičnih papila, kandidijaza, pečenje i žarenje, otežano zarastanje rana [5,6]. Za stomatologa je značajan ne samo uticaj koji diabetes može imati na oralna tkiva, već i uticaj koji različite bolesti usne duplje mogu da vrše na zdravstveno stanje obolelog od diabetes mellitus-a, kao i povezanost internističke i stomatološke terapije kod ovih pacijenata [7].

Zbog težine samog oboljenja, kao i komplikacija koje se mogu javiti uz pojavu promena na oralnim tkivima, pacijenti sa diabetes-om zahtevaju poseban tretman i pristup prilikom stomatoloških intervencija, a samim tim i u toku izrade zubnih nadoknada. Gubitak pojedinih ili svih prirodnih zuba dovodi do poremećaja funkcija stomatognatnog sistema: žvakanja, gutanja, varenja, disanja i govora [8]. Kod ovih pacijenata je pored poremećene funkcije narušen izgled i oblik lica. U cilju restauracije i rehabilitacije narušenih funkcija nameće se potreba da se, između ostalog, u određenim situacijama pristupi izradi zubnih nadoknada [9]. Pre početka protetske rehabilitacije, kost i meka tkiva usta moraju biti zdravi, a sve eventualne promene na oralnoj sluzokoži moraju biti sanirane i dovedene u zdravo stanje. Promene uzrokovane diabetes mellitus-om povećavaju mogućnost nastanka erozija i ulceracija oralne sluzokože na mestima gde je u kontaktu sa bazom zubne proteze. Iz tog razloga zubne nadoknade moraju ispuniti određene zahteve kako bi se omogućilo normalno obavljanje svih funkcija stomatognatnog sistema i sprečila pojava lezija na oralnim tkivima [10]. Kod pacijenata sa diabetes mellitus-om neophodan je interdisciplinarni pristup i saradnja lekara i stomatologa različitih specijalnosti.

DIABETES MELLITUS

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) definiše diabetes kao hroničnu bolest koja se javlja kada pankreas ne proizvodi dovoljno insulina, ili kada telo ne može efi-

kasno da koristi stvoreni insulin. U tim uslovima smanjeno je preuzimanje glukoze od strane perifernih tkiva uz istovremeno povećano oslobađanje iz jetre. To dovodi do povećanja koncentracije glukoze u krvi (hiperglikemija), dok ćelije trpe njen nedostatak [11]. Hiperglikemija koja prevazilazi bubrežni prag reapsorpcije glukoze dovodi do glikozurije. Usled efekta osmotske diureze, urinom se gube velike količine vode zajedno sa glukozom što dovodi do pojave poliurije.

Pored poremećaja u metabolizmu glukoze, poremećen je i metabolizam lipida i proteina. Povećava se katabolizam lipida, a smanjuje sinteza masnih kiselina i triacilglicerola. Povećana razgradnja triacilglicerola i oslobođenih masnih kiselina dovodi do nagomilavanja acetil Ko-A, čiji se višak prevodi u ketonska tela. Nastaje poremećaj u metabolizmu holesterola koji se karakteriše ili povećanom sintezom u jetri ili smanjenim uklanjanjem iz cirkulacije. Raste koncentracija VLDL i LDL holesterola u plazmi, i ubrzava se proces ateroskleroze. Uz hroničnu hiperglikemiju mogu nastati brojne patološke promene na raznim organima. U toku bolesti se progresivno razvijaju vaskularne (arterioskleroza, mikroangiopatija), neurološke (mononeuropatija, polineuropatija, amiotrofija, autonomna neuropatija), očne (retinopatija, slepilo, katarakta), renalne (nefropatija, uremija, lezije bubrega) i druge komplikacije [2,3]. Hronična hiperglikemija dovodi do povećanja aktivnosti ksantin oksidaze i pojačanog oksidacionog stresa u sočivu, što prouzrokuje raniji nastanak katarakte [12].

ORALNE MANIFESTACIJE DIABETES MELLITUSA

Postoji veoma širok spektar kliničkih promena i subjektivnih simptoma kojima se diabetes mellitus manifestuje u usnoj duplji. Kod obolelih se najčešće zapaža veća prevalenca parodontopatije, sindroma pekućih usta i karijesa, poremećaj u protoku pljuvačke kao i oportunističke infekcije [13,14]. Povećana sklonost ka infekcijama u usnoj šupljini povezuje se sa smanjenom sekrecijom pljuvačke, smanjenim puferskim kapacitetom pljuvačke i lošom oralnom higijenom [15]. Kod ovih pacijenata opisuje se i veća prevalenca proteznog stomatitisa, oralnog lihen planus-a, fisurnog jezika, cheilitis angularis-a itd. [16]. Hronična hiperglikemija kod diabetes-a dovodi do strukturnih promena u tkivima i do poremećaja u zarastanju rana, mikro i makro vaskularnih poremećaja [17,18]. Oralne promene kod pacijenata sa diabetes-om praćene su simptomima koji po karakteru variraju od blagih do veoma teških.

Parodontopatija

Parodontopatija je hronično oboljenje parodontocijuma za čiji nastanak najznačajniju ulogu imaju mikroorganizmi dentalnog plaka. Na nastanak i razvoj oboljenja pored lokalnih faktora utiče i opšte stanje organizma. Faktori rizika za nastanak parodontopatije su i sistemska oboljenja, kao što su bolesti krvi, diabetes mellitus i druga. Ove bolesti mogu delovati kao favorizujući faktor, pri čemu menjaju ili slabe otpornost oralnih tkiva i parodontocijuma na lokalne iritacije [19]. Patološke promene u toku parodontopatije dovode do destruktivnih promena parodontocijuma, koje vode do njegove anatomske i funkcionalne dezintegracije, a što za posledicu ima rasklacenje i kasnije gubitak jednog ili više zuba. Parodontopatija je pre skoro dve decenije uvrštena kao šesta

komplikacija diabetes-a [20]. Američka asocijacija za diabetes (American Diabetes Association) navodi da se hipertenzija, poremećaj u metabolizmu masti i parodontopatija često sreću kod osoba obolelih od diabetes mellitusa [21].

Diabetes mellitus uzrokuje povećanu koncentraciju glukoze u pljuvački i gingivalnoj tečnosti, što doprinosi većoj proliferaciji bakterija i oralnom zapaljenju. Kod pacijenata sa nekontrolisanom glikemijom zapaža se češća pojava gingivitisa i parodontopatije praćenih gubitkom alveolarne kosti [22]. Destrukcija parodontalnog tkiva je povećana usled mikroangiopatije, poremećaja metabolizma kolagena, imunološkog odgovora makrofaga na antigene dentalnog plaka i poremećenog hemotaksičnog odgovora neutrofila [4,23]. U centru patogenetskih zbivanja tokom parodontalne destrukcije kod osoba sa loše kontrolisanim diabetes-om leži povećanje nivoa krajnjih proizvoda glikacije-AGEs (engl. Advanced glycation end-products) u plazmi i tkivima pacijenata, koji pokreću lokalni inflamatorni odgovor tkiva parodontocijuma. U tkivima usne duplje oni se putem polipeptidnih receptora vezuju na površini ciljnih ćelija, makrofaga, dovodeći do povećane produkcije proinflamatornih citokina (IL-1 β , TNF- α), prostaglandina E2 i matriks metaloproteinaze, koji se smatraju ključnim faktorima destrukcije vezivnog tkiva i alveolarne kosti u toku parodontopatije [23-28].

U gingivi i parodontocijumu dijabetičara zapažaju se intenzivne inflamatorne promene, praćene obimnim razaranjem parodontalnih tkiva, sa pojavom dubokih parodontalnih džepova [4,25,28]. Gingiva kod obolelih je izrazito crvena i edematozna, krvari na najmanju provokaciju. Često se stvaraju parodontalni apscesi i bolest se razvija veoma brzo, tako da bolesnici za kratko vreme ostaju bez zuba [29]. Varijacija u težini oboljenja parodontocijuma usko je povezana sa stepenom metaboličke kontrole i dužinom trajanja bolesti [28]. U prilog ovim činjenicama idu i rezultati istraživanja koje su sprovedi Cicmil i saradnici [30], gde su pokazali da su kod bolesnika sa dobro kontrolisanim oboljenjem i dobrom oralnom higijenom vrednosti ispitivanih parodontalnih parametara, plak-indeksa (PI) po Silnes- Louu, indeksa krvarenja gingive (IKG), dubine parodontalnog džepa (DPDŽ) i nivoa pripojnog epitela (NPE), niže nego kod bolesnika sa loše kontrolisanim diabetes mellitus-om i lošijom oralnom higijenom.

Kserostomija

Kserostomija (suvoća usta) nastaje usled smanjenog lučenja pljuvačke (hiposalivacije) ili njenog potpunog nedostatka. Predstavlja jedan od inicijalnih simptoma diabetes-a na oralnoj sluzokoži. Hiposalivacija kod diabetes mellitus-a može biti uzrokovana poliurijom koja dovodi do smanjenja zapremine ekstracelularne tečnosti. Pored toga, diabetes mellitus je jedan od uzroka nastanka sijaloze, koja se manifestuje kserostomijom [31]. Cardu i sar. [32] su pokazali da je diabetes mellitus tip 2 faktor rizika za pojavu kserostomije. Naime, diabetes mellitus izaziva strukturne promene u pljuvačnim žlezdama u vidu atrofije acinusa i nagomilavanja lipidnih kapi u citoplazmi. Kserostomija može dovesti do poremećaja ukusa, otežanog gutanja, govora i problema u toku nošenja zubnih nadoknada. Moore i saradnici [33] su istraživali učestalost kserostomije, hiposalivacije i moguću povezanost između poremećaja u lučenju pljuvačke i di-

jabetičnih komplikacija kod pacijenata obolelih od dijabetesa tip 1. Salivacija se odvija pod uticajem autonomnog nervnog sistema. Rezultati njihovog istraživanja su pokazali da kserostomiju i smanjenu sekreciju pljuvačke znatno češće imaju pacijenti kod kojih se razvila neuropatija kao komplikacija diabetes-a. Kao posledica kserostomije javlja se suva, atrofična oralna sluznica, koju mogu da prate mukozitis, ulceracije, oportunističke bakterijske, virusne i gljivične infekcije [34].

Oralna kandidijaza

Oralna kandidijaza je česta oportunistička infekcija kod diabetes-nih bolesnika [35]. *Candida albicans* je gljivica koja čini deo normalne flore usne duplje i ne dovodi do kliničkih manifestacija sve dok postoji biološka ravnoteža. Diabetes mellitus remeti tu oralnu homeostazu i dovodi do disbalansa oralne flore sa posledičnim povećanjem broja i patogenih oblika *Candidae albicans*, pogotovu u slučaju loše glikoregulacije i češće kod pacijenata koji puše i/ili nose zubne proteze [36-38]. Smatra se da u osnovi učestale pojave kandidijaze kod diabetes-nih bolesnika leži poremećaj u funkciji polimorfonukleara (PMN), koji imaju ogroman uticaj u zaštiti tkiva od infekcije i predstavljaju prvu liniju odbrane. Kod obolelih od diabetes-a neutrofilni pokazuju značajno smanjenje hemotakse, fagocitoze i adherencije [39]. Većoj učestalosti oralne kandidijaze kod pacijenata sa diabetes-om, pored ostalih lokalnih i sistemskih predisponirajućih faktora, doprinosi i poremećaj u lučenju pljuvačke [40]. Oralna kandidijaza se najčešće lokalizuje na jeziku i uglovima usana, a kod pacijenata sa zubnim protezama na tvrdom nepcu ispod protezne baze.

Protezni stomatitis

Protezni stomatitis je inflamatorni proces koji uglavnom zahvata sluzokožu nepca i alveolarnog grebena koja je u kontaktu sa mobilnom zubnom nadoknadom. Etiologija je multifaktorijalna i najčešće se dovodi u vezu sa gljivicama iz roda *Candida* [41,42]. Jedan od opštih faktora rizika značajan za nastanak proteznog stomatitisa jeste diabetes mellitus. Istraživanja su pokazala da je kod nosilaca mobilnih zubnih nadoknada sa diabetes-om veća učestalost kolonizacije proteze *Candidom albicans*, a samim tim i povećan rizik za nastanak proteznog stomatitisa [38,43]. Smatra se da je kod ovih pacijenata usled traumatskog dejstva proteze smanjena otpornost tkiva na infekcije zbog povećane propustljivosti epitela za rastvorljive antigene i toksine gljiva iz roda *Candida* [37]. Prisustvo ovih štetnih produkata dovodi do uništavanja pljuvačnih imunoglobulina i inflamatornog odgovora tkiva [44]. Javlja se eritem ispod proteze koji može da varira od cirkumskriptnog do difuznog. Sluzokoža je suva i samim tim podložnija za nastanak erozija, ulceracija i traumatskih ulkusa. Prisutni su simptomi žarenja i pečenja, a u nekim slučajevima i foetor ex ore [7].

Usporeno zarastanje rana

Brojni lokalni i opšti faktori mogu da utiču na proces zarastanja rane. Od lokalnih faktora to su infekcija, prisustvo stranog tela u rani i nedovoljno snabdevanje kiseonikom. Od opštih faktora na zarastanje mogu da utiču stres, starenje, poremećaj cirkulacije, alkohol,

pušenje, uremija, određeni lekovi i mnoge sistemske bolesti, kao što je diabetes mellitus i itd. [45].

Diabetes mellitus je oboljenje kod koga se javlja poremećaj u vaskularizaciji. Smanjenje vaskularizacije dovodi do hipoksije i poremećaja u zarastanju rana. Hipoksija dovodi do pojačanog inflamatornog odgovora tkiva i stvaranja slobodnih radikala koji dovode do otežanog zarastanja rana. Glavni izvor slobodnih radikala su enzimi NADPH oksidaza i ksantin oksidaza [46]. Povećanje nivoa glukoze u krvi i nivoa krajnjih proizvoda glikacije (AGEs) dovode do poremećaja u zarastanju rana [47]. Pojedini autori [48] su se u svojim istraživanjima bavili poremećajem cirkulacije kod diabetes-nih bolesnika i značajem vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF-Vascular endothelial growth factor) u zarastanju rana, s obzirom da se on smatra primarnim proangiogenim faktorom u ranama. Normalan tok zarastanja rana karakteriše stvaranje granulacionog tkiva, odnosno fibrovaskularnog tkiva koje sadrži fibroblaste, kolagen i krvne sudove. Vaskularni endotelni faktor rasta se u tkivu javlja veoma brzo nakon nastanka rane. Novostvoreni krvni sudovi omogućavaju bolju snabdevenost tkiva krvlju i hranljivim materijama. Poremećaj u stvaranju VEGF kod obolelih od diabetes-a dovodi do otežanog zarastanja rana [48,49].

Karijes

Karijes i parodontopatija spadaju u najčešća oboljenja čoveka i imaju veliki zdravstveni, socijalni i ekonomski značaj. Prema izveštaju Svetske zdravstvene organizacije karijes i dalje predstavlja svetski zdravstveni problem u mnogim razvijenim zemljama [50]. Karijes nastaje kao posledica međusobnog delovanja većeg broja uzročnika. Kod pacijenata sa diabetes mellitus-om zapazena je veća učestalost karijesa. Miralles i saradnici [51] su u svom istraživanju pokazali veću učestalost karijesa kod pacijenata obolelih od diabetes mellitus-a tip 1, ali nisu uspeali da utvrde povezanost veće incidence karijesa sa metaboličkom kontrolom, dužinom trajanja bolesti kao i pojavom kasnijih komplikacija diabetes-a. Sa druge strane, Jawed i saradnici [52] su u svom istraživanju utvrdili da je povećana učestalost karijesa povezana sa smanjenim protokom pljuvačke, lošom glikoregulacijom i povećanim vrednostima glikoziranog hemoglobina (HbA1c).

Sindrom pekućih usta

Sindrom pekućih usta je čest simptom kod pacijenata obolelih od diabetes-a. U literaturi i kliničkoj praksi za ova stanja se koriste različiti sinonimi, kao što su stomatopiroze, stomatodinije, glosodinije itd. [53]. Pacijenti se žale na osećaj pečenja i žarenja u ustima, a u odsustvu klinički vidljivih alteracija oralne sluzokože [53,54]. Različiti lokalni, sistemski i psihološki faktori su udruženi sa ovim sindromom [55]. Lokalni faktori su: smanjena retencija zubne proteze, dentalne anomalije, alergijske reakcije, infekcija, kserostomija. Sistemski faktori su: hipotireoidizam, diabetes mellitus, anemije. Psihološki faktori su: depresija, anksioznost. Moore i saradnici [56] su u svom istraživanju pokazali veću učestalost sindroma pekućih usta kod žena obolelih od diabetes mellitus-a tip 1 kod kojih se razvila periferna neuropatija kao komplikacija oboljenja. Slične rezultate su prikazali i Ship i saradnici [57]. Međutim, njegova eti-

ologija je još uvek nejasna, što stvara poteškoće oko lečenja i praćenja ovakvih bolesnika [58-60].

Oralni lihen planus

Lichen planus je hronično mukokutano, inflamatorno oboljenje, nepoznate etiologije koje osim kože često napada i sluzokožu usne duplje. Oralni lihen karakterišu bele papule, diskretne ili u obliku različitih formacija. Oralni lihen planus (OLP) se može razviti na bilo kom delu oralne sluzokože. Najčešće se pojavljuje simetrično obostrano na sluzokoži obraza i to u predelu okluzalne linije i u retro molarnom regionu, zatim na jeziku, gingivi, dok su ostale lokalizacije znatno ređe [61,62]. Grin-span [63] je u svom istraživanju ukazao na povezanost između OLP, diabetes-a i hipertenzije, a taj trijas simptoma je označen kao Grin-span-ov sindrom. Međutim, dosadašnja istraživanja nisu potvrdila povezanost između OLP i diabetes mellitus-a. Smatra se da su lihenoidne reakcije na oralnoj sluzokoži kod pacijenata sa neregulisanom glikemijom posledica odgovora na antidiabetesnu i antihipertenzivnu terapiju [64].

STOMATOLOŠKI PRISTUP PACIJENTIMA SA DIABETES MELLITUSOM

Stomatolog mora da obrati posebnu pažnju prilikom uzimanja anamneze i kliničkog pregleda pacijenata sa diabetes-om, jer oni najčešće prijavljuju određene simptome kao što su osećaj žarenja i pečenja, suvoća usta, otežano žvakanje i govor, promenjen ukus i nemogućnost adaptacije na mobilne zubne nadoknade [65]. Ukoliko pacijent zna da boluje od diabetes-a, stomatolog u anamnezi saznaje kojoj grupi dijabetičara pripada, vrednosti glikemije i koju terapiju koristi. Pacijenti sa regulisanom glikemijom mogu dobro podneti sve stomatološke intervencije. Intervencije bi trebalo izvoditi u jutarnjim časovima, nakon doručka i terapije koju je prepisao lekar internista, kako bi se izbegla hipoglikemija [66]. Hipoglikemija se prepoznaje po znojenju, tremoru, osećaju gladi, slabosti, pospanosti, poremećaju vida, pojavi dvostrukih slika, vrtoglavici, povraćanju. Ukoliko se izvode stomatološke intervencije iz oblasti oralne, maksilofacijalne hirurgije ili parodontologije, neophodno je propisati antibiotike kako bi se sprečila pojava infekcija kao i eventualne komplikacije [67]. Posebno treba obratiti pažnju zbog činjenice da je kod ovih pacijenata usporeno zarastanje rana [68]. Prilikom planiranja i izrade zubnih nadoknada neophodno je izvršiti pripremu usta i zuba, čime se postiže ne samo nadoknada onog što je izgubljeno, već i zaštita preostalih zuba i okolnih mekih tkiva od daljeg propadanja. Zubna nadoknada mora

biti dobro retinirana i stabilna kako bi se omogućilo obavljanje svih narušenih funkcija stomatognatnog sistema i sprečilo štetno delovanje na tkiva usne šupljine. Kod postojanja oralnih promena uzrokovanih diabetes mellitus-om sprovodi se odgovarajući terapijski protokol. Pacijenti moraju da dolaze na redovne kontrolne preglede, a stomatolog je dužan da ih edukuje i motiviše za redovno i pravilno održavanje oralne higijene usta i zubnih nadoknada [7].

ZAKLJUČAK

Diabetes mellitus se karakteriše širokim spektrom mogućih oralnih manifestacija. Kod bolesnika sa diabetes-om prisutna je značajno veće učestalost inflamatornog odgovora i sklonost ka parodontopatiji. Osim povećane sklonosti ka parodontopatiji često se javljaju i kserostomija, kandidijaza, protezni stomatitis, karijes i sindrom pekućih usta. Kod obolelih se javljaju i hiperplazija gingive, periodontalni apscesi, poremećaj u vaskularizaciji i otežano zarastanje rana. Pored toga bolest utiče na smanjenje rezilijencije oralne sluzokože, što dovodi do poremećaja u retenciji zubnih proteza, i povećane mogućnosti nastanka erozija i ulceracija, posebno na mestima gde je ona u kontaktu sa bazom zubne proteze. Stomatološke intervencije kod pacijenata sa dobro kontrolisanim dijabetesom ne razlikuju se od onih koje se primenjuju kod drugih pacijenata. Neophodna je redovna kontrola i praćenje ovih pacijenata kako bi se smanjio rizik od pojave mogućih komplikacija.

LITERATURA

1. Sudagani J., Hitman G.A. Diabetes Mellitus-Etiology and Epidemiology. In Encyclopedia of Human Nutrition (Second Edition), 2005, Pages 535-542.
2. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Nacionalni vodič dobre kliničke prakse DIABETES MELLITUS, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Drugo izmenjeno i dopunjeno izdanje, 2012.
3. The Global Burden of diabetes. Diabetes Atlas. 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2013; 19-26.
4. Dimitrijević B, Zelić O., Leković V. Klinička parodontologija. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 2011.
5. Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS, Taylor GW. The relationship between oral health and diabetes mellitus. J Am Dent Assoc. 2008;139:195-245. doi:10.14219/jada.archive.2008.0363

6. Saini R, Al-Maweri SA, Saini D, Ismail NM, Ismail AR .Oral mucosal lesions in non oral habit diabetic patients and association of diabetes mellitus with oral precancerous lesions. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 89(3):320-6.
7. Dedić A. *Dijabetes melitus: oralni aspekti.* Sarajevo: Stomatološki fakultet, 2004; 135-144.
8. Manfredini D. *Current Concepts on Temporomandibular Disorders.* Berlin: Quintessence Publishing, 2010.
9. Đorđević N., Ajduković Z., Petrović B.M., Milićević J., Mitić A., Živković D., Živković M. Protetska rehabilitacija malokluzije III klase- prikaz slučaja. *Praxis Medica.* 2010; 38 (3-4):155-158
10. Freitas JB, Gomez RS, De Abreu MH, Ferreira E. Relationship between the use of full dentures and mucosal alterations among elderly Brazilians. *J Oral Rehabil.* 2008 May; 35(5):370-4. doi:10.1111/j.1365-2842.2007.01782.x.
11. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. The World Health Organization 2006.
12. Miric DJ, Kistic BB, Zoric LD, Mitic RV, Miric BM, Dragojevic IM. Xanthine oxidase and lens oxidative stress markers in diabetic and senile cataract patients. *J Diabetes Complications* 2013; 2:171-6.
13. Patiño Marín N, Loyola Rodríguez JP, Medina Solís CE, Pontigo Loyola AP, Reyes Macías JF, Ortega Rosado JC, Aradillas García C. Caries, periodontal disease and tooth loss in patients with diabetes mellitus types 1 and 2. *Acta Odontol Latinoam.* 2008; 21(2):127-33.
14. Bastos AS, Leite AR, Spin-Neto R, Nassar PO, Massucato EM, Orrico SR. Diabetes mellitus and oral mucosa alterations: prevalence and risk factors. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Apr; 92(1):100-5. doi:10.1016/j.diabres.2011.01.011.
15. Astor FC, Hanft KL, Ciocon JO. Xerostomia: a prevalent condition in the elderly. *Ear Nose Throat J* 1999; 78:476-9.
16. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, Myers D, Mongelluzzo MB, Block HM, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies. I. Prevalence and characteristics of non-candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89:563-9.
17. Lacopino AM. Diabetic periodontitis: possible lipid-induced defect in tissue repair through alteration of macrophage phenotype and function. *Oral Dis* 1995; 1:214-29.
18. Collin HL, Niskanen L, Uusitupa M, Toivry J, Collin P, Koivisto AM, et al. Oral symptoms and signs in elderly patients with type 2 diabetes mellitus A focus on diabetic neuropathy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90:299-305.
19. Šehalić M., Knežević M., Tomić S., Gligorijević N., Stolić A. Stanje parodontijuma obolelih od bolesti crvene krvne loze. *Praxis Medica.* 2011; 39 (1-2): 43-46.
20. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:329-34
21. American Diabetes Association. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.* *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1):S62-S69. doi:10.2337/dc11-S062.
22. Vernillo AT. Dental considerations for the treatment of patients with diabetes mellitus. *JADA* 2003; 134: 245-335.
23. Salvi GE, Beck JD, Offenbacher S. PGE2, IL-8 and TNF- α response in diabetics as modifiers of periodontal disease expression. 1998, *Ann periodontol* 3 (1): 40-50.
24. Delima A, Oates T, Assuma R, Schwartz Z, Cochran D, Amar S, Graves D. Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 233-240.
25. Ryan ME, Carnu O, Kamer A. The influence of diabetes on the periodontal tissues. *JADA* 2003; 134:345-405
26. Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, Offenbacher S. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin dependent diabetes mellitus patients. *J. Periodontal Res.* 1997: 68:127-135.
27. Lalla E, Lamster IB, Feit M et al: Blockade of RAGE suppresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice. *J. Clin. Invest.* 2000; 105:1117-1124 .
28. Vlassara H, Palace MR. Diabetes and advanced glycation endproducts. *J Intern Med.* 2002 Feb; 251(2):87-101.
29. Đajić D., Đukanović D. Bolesti usta, Deveto, izmenjeno i dopunjeno izdanje, Univerzitetski udžbenik, Elit - Medica, Beograd 2006.
30. Cicmil S., Stojanović N., Krunic J., Vukotić O., Čakić S. Periodontal Status in Patients Suffering from Diabetes Mellitus in Relations to Glycosylated Hemoglobin Level and the Level of Oral Hygiene. *Serbian Dental Journal*, 2010;57(3):129-133. DOI: 10.2298/SGS1003129C
31. Carda C, Carranza M, Arriaga A, Diaz A, Peydro A, Ferraris ME. Structural differences between alcoholic and diabetic parotid sialosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10: 309-14.
32. Carda C, Mosquera-Lloreda N, Salom L, Ferraris ME, Peydro A. Structural and functional salivary disorders in type 2 diabetic patients. *Oral Med Pathol* 2010; *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E309-14.
33. Moore PA, Guggenheimer J, Etzel KR, Weyant RJ, Orchard T. Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001 Sep; 92(3):281-91.
34. Vernillo AT. Diabetes mellitus: Relevance to dental treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 263-70
35. Obradović RR, Kesić LG, Pejčić AN, Petrović MS, Živković ND, Živković DM. Diabetes mellitus i oralna kandidoza. *Acta stomatologica Naissi* 2011; 27(63):1025-1034.

36. Samaranyake, . L. P., Keung Leung, W. and Jin, L. Oral mucosal fungal infections. *Periodontology* 2000. 2009, 49: 39-59. doi: 10.1111/j.1600-0757.2008.00291.x
37. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies. II: prevalence and characteristics of Candida and Candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89(5): 570-576.
38. Daniluk T, Tokajuk G, Stokowska W et al. Occurrence rate of oral Candida albicans in denture wearer patients. *Adv Med Sci*. 2006; 51 Suppl 1: 77-80.
39. Ueta E, Osaki T, Yoneda K, Yamamoto T. Prevalence of diabetes mellitus in odontogenic infections and oral candidiasis: an analysis of neutrophil suppression. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 168-74.
40. Soysa NS, Samaranyake LP, Ellepola AN. Diabetes mellitus as a contributory factor in oral candidosis. *Diabet Med* 2006; 23:455-9.
41. Gendreau L, Loewy ZG. Epidemiology and etiology of denture stomatitis. *J Prosthodont* 2011; 20(4): 251-60.
42. Budtz-Jørgensen, E. Ecology of Candida-associated Denture Stomatitis. *Microbial Ecology In Health And Disease*.2000;12 (3). doi:http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v12i3.8189.
43. Dorocka Bobkowska B, Butz Jørgensen E, Wloch S Non insulin-dependent diabetes mellitus as a risk factor for denture stomatitis. *J Oral Pathol Med* 1996 Sept; 25:411-415
44. Salerno C, Pascale M, Contaldo M, Esposito V, Busciolano M, Milillo L, Guida A, Petruzzi M, Serpico R. Candida-associated denture stomatitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Mar 1;16 (1):e139-43.
45. Guo S., Dipietro L.A. Factors affecting wound healing. *J. Dent. Res*. 2010;89:219-229
46. Mathieu D, Linke J-C, Wattel F. Non-healing wounds. In: *Handbook on hyperbaric medicine*, Mathieu DE, editor. Netherlands: Springer, 2006; pp. 401-427
47. Huijberts MS, Schaper NC, Schalkwijk CG. Advanced glycation end products and diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008; 24(Suppl 1):S19-S24.
48. Brem H, Tomic-Canic M Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J Clin Invest*. 2007; 117:1219-1222.
49. Jiang X, Ge H, Zhou C, Chai X, Ren QS. The role of vascular endothelial growth factor in fractional laser resurfacing with the carbon dioxide laser. *Lasers Med Sci*. 2012 May; 27(3):599-606.doi:10.1007/s10103-011 0996-9.
50. Petersen PE. The world oral health report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century-the approach of the WHO global health programme. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2003; 31
51. Miralles L, Silvestre FJ, Hernández-Mijares A, Bautista D, Llambés F, Grau D. Dental caries in type 1 diabetics: influence of systemic factors of the disease upon the development of dental caries. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11: E256-60.
52. Jawed M, Shahid SM, Qader SA, Azhar A. Dental caries in diabetes mellitus: role of salivary flow rate and minerals. *J Diabetes Complications*. 2011 May-Jun; 25(3):183-6. doi:10.1016/j.jdiacomp.2010.07.001.
53. Gurvits GE, Tan A. Burning mouth syndrome. *World J Gastroenterol* 2013; 19(5):665-672 DOI: http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i5.665
54. Aggarwal A, Panat SR. Burning mouth syndrome: A diagnostic and therapeutic dilemma. *J Clin Exp Dent*. 2012;4(3):e180-5.
55. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos P, Sanchez-Siles M, Gomez-Garcia F. Burning mouth syndrome: Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010; 15(4):e562-8.
56. Moore PA, Guggenheimer J, Orchard T. Burning mouth syndrome and peripheral neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2007; 21:397-402.
57. Ship JA, Grushka M, Lipton J, Mott A, Sessle B, Dionne R. Burning mouth syndrome: an update. *JADA* 1995;126:842-53.
58. Minguéz-Sanz MP, Salort-Llorca C, Silvestre-Donat FJ. Etiology of burning mouth syndrome: A review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*.2011 Mar 1;16(2):e144-8.
59. Vitkov L., Weitgasser R., Hannig M., Fuchs K., Krautgartner W. D.: Candida-induced stomatopyrosis and its relation to diabetes mellitus. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 2003; 32: 46-50. doi: 10.1034/j.1600-0714.2003.00020.x
60. Šehalić M., Arsić Z., Marjanović D., Đorđević N., Ilić A. Procena simptoma kod pacijenata sa sindromom pekućih usta primenom verbalno deskriptivne skale. *Peti kongres stomatologa Vojvodine*. Novi Sad, 17-18. Maj 2014.
61. Šehalić M., Đorđević N., Marjanović D., Staletović D., Mitić N. Oralni lihen planus. *Praxis Medica*. 2014; 43(3): 71-75.
62. Šehalić M., Marjanović D., Djordjević N., Arsić Z. Frequency and Clinical Manifestation of Patients with Lichen Planus in Kosovska Mitrovica. 19th Congress of the Balkan Stomatological Society - BaSS, April 24-27, 2014, Belgrade, Serbia
63. Grinspan D, Diaz J, Villapal LO et al. Lichen ruber planus of the buccal mucosa. Its association with diabetes. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr*. 1966 Dec; 73(6):898-9.
64. Borghelli RF, Pettinari IL, Chuchurru JA, Stirparo MA.Oral lichen planus in patients with diabetes: An epidemiologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 498 -500.
65. Ikebe K, Morii K, Kashiwagi J, Nokubi T, Ettinger RL. Impact of dry mouth on oral symptoms and function in removable denture wearers in Japan. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99:704-10.
66. Bergman SA. Perioperative management of the diabetic patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007; 103:731-7.

67. Gutiérrez JL, Bagán JV, Bascones A, Llamas R, Llena J, Morales A, et al. Consensus document on the use of antibiotic prophylaxis in dental surgery and procedures. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11:188-205.
68. Abiko Y, Selimovic D. The mechanism of protracted wound healing on oral mucosa in diabetes. Review. *Bosn J Basic Med Sci*. 2010 Aug; 10(3):186-91.

ENGLISH

DIABETES MELLITUS AND ORAL HEALTH

Đorđević N.¹, Ajduković Z.², Šehalić M.¹, Marjanović D.¹, Mitić A.¹, Dragojević I.³, Ilić A.⁴

¹ Faculty of Medicine Priština, Department of Dentistry, Kosovska Mitrovica

² Faculty of Medicine Niš, Dental clinic, Department of prosthodontics, Niš

³ Faculty of Medicine Priština, Institute of Biochemistry, Kosovska Mitrovica

⁴ Faculty of Medicine Priština, Department of Preventive Medicine, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Diabetes mellitus is one of the most common non-communicable chronic diseases, which is the combined action of genetic factors, environmental factors and lifestyle. Specific conditions occur in the oral cavity in the course of diabetes that cause changes in all oral tissues with different symptoms and signs. Increased salivary glucose level is followed by increased accumulation of dental plaque and decreased resistance to noxious agents. The most common oral manifestations in diabetic patients include higher prevalence of periodontal disease, burning mouth syndrome, disruption in salivary flow, opportunistic infections, higher prevalence of denture stomatitis, oral lichen planus, fissured tongue, angular cheilitis etc. Dental interventions in patients with well-controlled diabetes are not different from those applied to nondiabetic patients. Regular monitoring of these patients is required because of the complications that can occur.

Key words: diabetes mellitus, oral changes

KULTUROLOŠKO I MEDICINSKO ODREĐENJE GOJAZNOSTI

AUTORI

Stolić R.
Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka Kragujevac, Srbija

KORESPONDENT

RADOJICA STOLIĆ
Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet
medicinskih nauka Kragujevac,
Srbija
✉ radojica.stolic@med.pr.ac.rs

SAŽETAK

Savremeni aspekti društvenog razvoja sa sobom donosi nove preokupacije koje doprinose pojavi gojaznosti, kao direktnu posledicu sveukupnog izobilja. Skoro da postoji deklarativno usaglašen stav da gojaznost, prema svojoj učestalosti, predstavlja globalnu epidemiju novog milenijuma a da je zbog posledica na sveukupno zdravlje neophodan komplementaran multidisciplinarni pristup, jer se njenom prevencijom može sprečiti i znatno umanjiti stopa mortaliteta. Tehnološki razvoj, automatizacija u proizvodnji hrane, smanjeno učešće manualnog rada i sedanterni način života, uslovljava porast gojaznih, ne samo u visoko industrijalizovanim već u manje razvijenim državama. Gojaznost predstavlja direktnu promociju iskušenja savremene civilizacije i veliki izazov za jednu zajednicu u kojoj hrane ima u izobilju. Ovakva činjenica povećava odgovornost svakog pojedinca i stavlja pred njim obavezu da prepozna uzroke gojaznosti kako bi, promenom sopstvenog ponašanja, mogao da smanji lični teret koji sa sobom nosi gojaznost.

Cljučne reči: gojaznost, društvo, epidemiologija, demografija, komorbiditeti, masno tkivo, stres

UVOD

Istorijski posmatrano, gojaznost je najčešći i najduže poznati metabolički poremećaj kod ljudi, koji je u početku bio statusni simbol i nije se posmatrao niti kao zdravstveni problem, niti kao estetski nedostatak. Definiše se akumulacijom viška telesne masti, kao rezultat neravnoteže između energetske unosa i njenog utroška, uzimajući u obzir pol, uzrast i telesnu visinu. Kao hronično oboljenje, gojaznost izaziva frustraciju i kod bolesnika i kod lekara, zbog značajnih zdravstvenih komplikacija koje umanjuju kvalitet života, skraćuje životni vek a lečenje gojaznih ima visoku cenu [1, 2, 3, 4]. Energetski višak od 10 kalorija stvara uslove za dnevno povećanje telesne težine za 0,45 kg, sve u skladu sa prvim zakonom termodinamike koji kaže da se višak stvorene energije skladišti u masnom tkivu, jetri, mišićima, pankreasu i u svim drugim organima koji su uključeni u metabolička zbivanja u organizmu [4].

Gojaznost se može tretirati i kao višegenska bolest u 25-70% slučajeva ali su njena genetska određenja dosta složena i nisu najbolje razjašnjena. Ipak, zbog individualnih razlika ona se smatra genetski uslovljenom kod 25-40% bolesnika. Isto tako, navodi snažan genski uticaj na raspodelu masti, što znači da je individualni genotip važna odrednica adaptiranja na višak unete energije. U tom smislu postoje podaci koji ukazuju da, kada određena populacija promeni svoj ambijent u ekonomski razvijeniju sredinu, nastaje značajan porast telesne težine, što potvrđuje važnost uticaja okruženja na pojavu gojaznosti. Zapravo, u većini slučajeva, geni koji su uključeni u gojaznost nisu direktni učesnici nastanka ovog oboljenja, već samo predisponiraju prijemčljivost za stvaranje masnog tkiva. Zbog toga se može zaključiti da gojaznost nastaje kao rezultat uticaja genetskih pre-

dispozicija ali i kao obrazac individualnog ponašanja, ne isključujući uticaj okruženja, fizioloških, kulturoloških i socijalnih faktora [5].

Istraživanjem u oblasti molekularne genetike utvrđeno je da postoji potencijalno desetak gena koji bi mogli imati uticaj na gojaznost. Studije na životinjama ukazuju da je gojaznost posledica mutacije na jednom genu. Od kada su Friedman i sar. 1994. godine otkrili protein od 16 kDa i nazvali ga leptin, od grčke reči leptos, što znači tanak, počinje ekspanzija istraživanja u oblasti regulacije ishrane. Leptin se pretežno sintetise u masnom tkivu, a u manjoj meri u placenti, mišićima sekeleta i fundusu želuca. Njegova funkcija je dokazana i u metabolizmu ugljenih hidrata, kosti, reproduktivnih organa, ali je uloga u regulisanju telesne težine presudna. U početku se smatralo da leptin daje signal mozgu da inhibira uzimanje hrane i smanji telesnu težinu, pa se tada smatralo da je nađen lek za gojaznost [6]. Međutim, pojam leptina, kao antigojazni hormon doveden je u pitanje jer je utvrđeno da i glodari i ljudi ne reaguju uvek povećanjem nivoa leptina na visokokaloričnu dijetu, takođe je dokazano da održavanje telesne težine negativno korelira sa koncentracijom leptina. Korišćenjem nuklearne magnetne rezonance kod ispitivane populacije, dokazana je povećana aktivnost onih delova mozga koji su zaduženi za emocije, iz čega može prosteći zaključak da masno tkivo, kao endokrini organ, komunicira sa mozgom [7,8,9,10].

EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE GOJAZNOSTI

U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) je 1960. godine bilo 13% gojaznih, 1980. godine taj je procenat iznosio 15% a u naredne dve decenije 31% ukupne populacije stanovništva imalo je elemente gojaznosti [4].

Brzina kojom gojaznost eskalira se može objasniti korelacijom genetske predispozicije i životnog okruženja [5]. Taj trend porasta u svim državama jedan je od očiglednih razloga što je Svetska zdravstvena organizacija definisala ovaj problem kao globalnu epidemiju, naime, pretpostavlja se da je između 300 miliona i milijardu ljudi ima prekomernu telesnu masu [4].

Mnogi istraživači su pokušavali da na kreativan način objasne ovu pojavu, ali se skoro svi slažu da je promena načina života, pre svega navike u ishrani, dovoljan razlog za nastanak ovog problema [4]. Gojaznost je poprimila epidemiju svetskih razmera koja doprinosi nastanku brojnih hroničnih bolesti i ranom mortalitetu. Ovakav trend rapidnog povećanja gojaznosti dobija pažnju i na nacionalnom i na međunarodnom planu, zbog štetnog uticaja na zdravlje i ogromnih ekonomskih izdataka na prevenciji i lečenju komplikacija. Prevalencija gojaznosti je u stalnom porastu i u razvijenom svetu i u zemljama u razvoju. U SAD-u je stopa gojaznosti poslednjih dvadeset godina veća nego što je ikad bila, od 1999. godine do 2000. godine, na osnovu indeksa telesne mase (ITM), procenjuje se da je gojazno 64,5% odrasle populacije, dok je u periodu 1976-1980. godine bilo 46% gojaznih. Gojaznost je bolest koja utiče na ljude svih uzrasta i na svim socijalno-ekonomskim nivoima. Kod mladih, životne dobi između 18 i 29 godina je u periodu od 1991. do 1998. godine gojaznost porasla za 70%. U istom razdoblju gojazne dece od 2-5. godine bilo je 15,3%, od 6-11 godina 15,3% a adolescenata 15,5%. Telesna težina se kod muškaraca i žena u SAD-u, starosne dobi od 25-55 godine života u proseku povećala za 9,1 kg. Ovakav porast težine može se pripisati padu koncentracije hormona rasta, dihidroepiandrosterona i testosterona u fazi starenja. Žene u premenopauzi, od 42-50 godine života, prosečno dobijaju 2,25 kg. Od 70-ih do 90-ih godina prošlog veka prosečna kalorijska potrošnja po stanovniku je u porastu skoro u svim krajevima sveta. U SAD-u u toku 1996. godine svaki je pojedinac prosečno konzumirao 3654 kalorija, u istom periodu u Evropi je pojedinačan prosečan unos 3394 kalorija, u razvijenim područjima Azije 2648 kalorija, dok se u subsaharskim područjima Afrike dnevno unese 2176 kalorija po osobi. Različiti su činioci doprineli stvaranju uslova za razvoj ove epidemije modernog društva. Američka prehrambena industrija svakodnevno proizvede 3700 kalorija po glavi stanovnika i za to potroši 36 milijardi dolara godišnje na reklamiranje svojih proizvoda, od čega je preko 10.000 reklama posebno dizajnirano za decu [5].

U SAD-u se za regulaciju gojaznosti godišnje troši oko 100 milijarde dolara, od toga su 52 milijarde direktni troškovi zdravstvene zaštite, koji u ukupnoj potrošnji učestvuju sa 5,7%. Ovome treba dodati i oko 3,9 milijardi dolara zbog gubitka usled neproduktivnosti uslovljene gojaznošću [11].

DEMOGRAFSKA STRUKTURA GOJAZNIH

U toku 2005 i 2006. godini u SAD-u je bilo preko 72 miliona ljudi sa elementima gojaznosti, što predstavlja više od trećine odraslih osoba, među njima je 33,3% muškaraca a 35,3% žena. Ovi podaci ne predstavljaju statistički značajnu promenu u odnosu na 2003-2004. godinu kada je bilo 31,1% muškaraca a 33,2% žena koji su spadali u grupu gojaznih. Odrasle osobe između 40-59 godine života imali su najveću prevalenciju gojaznosti u poređenju sa ostalim dobnim grupama. Približno 40%

muškaraca u ovoj starosnoj grupi je bilo gojazno, u poređenju sa 28% muškaraca u dobi od 20-39 godine i 32% muškaraca u dobi od 60 godina i starijih. Gojaznost kod žena u rasponu od 40. - 59. godine je zastupljena sa 41%, u poređenju sa 30,5% žena u dobi od 20. -39. godine života. Žene od 65. godine i starije imale su sličnu prevalenciju gojaznosti sa ženama dobnih grupa od 20 - 39 godina. Poslednjih 25 godina u SAD-u je primetna tendencija povećanja prevalencije osoba čiji je ITM \geq 25 kg/m², koje spadaju u grupu prekomerno uhranjenih, ali je, ipak, najveća stopa rasta uočena u kategoriji gojaznih, čiji je ITM \geq 30 kg/m². Statistički podaci, takođe, ukazuju da je u periodu od 2003. do 2004. godine bilo oko 17% dece i adolescenata predgojazno, sa ITM 25-29,9 kg/m². Podaci pokazuju da je ova kategorija gojaznih, u posmatranom periodu, u uzrastu od 2. - 5. godine života, porasla od 7,2% na 13,9% i od 11% na 19%, kod dece između 6. i 11. godine. Zbog velikog uticaja gojaznosti na zdravlje ljudi i smanjenje radne sposobnosti, jedan od osnovnih ciljeva zdravstvene politike u SAD-u za 2010 godinu jeste smanjenje stope gojaznosti kod odraslih na manje od 15% a kod dece i adolescenata na 5% [12-14].

GOJAZNOST I PORODICA

Gojaznost u porodici predstavlja veliku predispoziciju za gojaznost deteta u njegovom odraslom dobu. Ako je detetu jedan roditelj gojazan, onda je šansa da i ono bude gojazno u odraslom dobu tri puta veća a deset puta je veća mogućnost za to ako su mu oba roditelja gojazni. Smatra se da na gojaznost deteta više utiče gojaznost majke nego oca a da duže dojenje smanjuje verovatnoću nastanka gojaznosti. Gojazna deca u školskom uzrastu u 45-85% slučajeva postaju gojazne osobe, odnosno 20% gojazne dece u 4. godini života i 80% gojaznih adolescenata ostaje gojazno i u kasnijem životnom dobu. Interesantni su podaci koje su izneli naučnici sa Harvardskog i Kalifornijskog univerziteta iz San Dijega da, ako je osoba okružena gojaznim prijateljima, šanse da i sama postane gojazna rastu za 171%, ako je druženje sa gojaznim osobama samo povremeno te šanse su uvećane za 57%. Ukoliko su sestra ili brat gojazni, šanse su uvećane za 40% a ukoliko je gojazan bračni partner te šanse su 37%. Studija je ukazala da gojaznost predstavlja kolektivan problem, jer se pojedinac prilagođava svom okruženju, menjajući norme idealne telesne težine. U tom kontekstu je i tvrdnja da i socijalni i ekonomski faktori imaju značajnog uticaja na pojavu epidemije gojaznosti [10].

Nedavno je otkriven jedan mehanizam koji deluje tako što se u situacijama smanjenog kalorijskog unosa, u dužem vremenskom periodu, smanjuje bazalni metabolizam i kalorijska potrošnja. Najverovatnije da je ovakvo reagovanje organizma stvoreno milionima godina unazad, u trenucima kada nije postojao uobročen sistem prehrane, već se, iz perioda obilja hrane, kada se ulovi plen, naglo prelazilo u period oskudice (do sledeće ulovljene lovine ili pronalaženje adekvatne hrane), što je bilo od vitalnog značaja za opstanak i preživljavanje u momentima nestašice hrane [15].

DRUŠTVO I GOJAZNOST

Mnogo ljudi jede iz ljutnje, zbog nesigurnosti, dosade ili tuge, često hrana služi da nadoknadi nešto što je izgubljeno. I životno doba utiče na pojavu gojaznosti

jer je poznato da su osnovne energetske potrebe organizma smanjene posle 25. godine, smanjuje se i uticaj hormona na izgradnju tela, prestaje rast, dok se sa druge strane povećavaju katabolički procesi, za koje nije potrebna dodatna energija. I fizička aktivnost, kao značajan faktor energetske potrošnje, sa godinama se smanjuje, a sve su to mehanizmi koji utiču na pojavu gojaznosti. Gojaznost predstavlja jedan od najozbiljnijih problema javnog zdravlja današnjice, njenom prevencijom se može sprečiti i znatno umanjiti stopa smrtnosti. Međutim, istorijski posmatrano, gojaznost je dugo bila simbol bogatstva i plodnosti, i još uvek je u mnogim delovima Afrike, bez obzira na veliki stepen morbiditeta i mortaliteta koji se javlja kod gojaznih osoba, smatra se da svakih pola kg iznad idealne telesne težine smanjuje životni vek za mesec dana [16]. U industrijalizovanom svetu gojaznost sve više dobija razmere epidemije i nedavno je proglašena glavnim zdravstvenim problemom, istovremeno gojazna osoba je predmet različitog stepena subjektivne i objektivne diskriminacije. Održavanje konstantne telesne težine je permanentna borba jer su zabeležene značajne kliničke komplikacije kod osoba koje imaju izražen jo-jo efekat (napred nazad), a relapsi su vrlo uobičajeni, uprkos kontinuiranom nastojanju pacijenata da održe postignutu idealnu telesnu težinu. Iako su neke osobe granično blizu idealne telesne težine, one takođe mogu imati sve kliničke komplikacije koje prate izraženu gojaznost. Sa druge strane, uprkos povećanoj akumulaciji masnog tkiva, neke individue koje imaju izraženu gojaznost, ne pokazuju klasične komplikacije koje prate ovu bolest, što se naročito uočava kod žena. Kod njih je samo smanjenje telesne težine dovoljno da poboljša njihovo kliničko stanje. Nije nepoznata činjenica da su gojazne osobe diskriminisane u društvu, što utiče na smanjenje samopoštovanja, koje ih uvodi u depresivno stanje. Kod gojaznih osoba prisutna je i socijalna diskriminacija, utvrđeno je da su gojazni studenti slabije prihvaćeni od kolega. Radna diskriminacija ogleda se u tome što 16% poslodavaca ne bi zaposlili gojazne, 44% poslodavaca uposlilo bi gojazne osobe samo pod posebnim okolnostima. Druga studija je pokazala da 9% osoba koje imaju 10 kg više od idealne telesne težine, njihova su primanja bila između 25.000 i 50.000 dolara. Kod 39% izraženo gojaznih osoba zarade su se kretale između 10.000 i 20.000 dolara. Sa druge strane, poznato je da policija, vojska i vatrogasna služba, uopšte ne regrutuju osobe koje imaju problem sa viškom telesne težine. Mnoge gojazne osobe gube samopoštovanje, postaju uznemirene pri pogledu u ogledalu, što utiče na problem odnosa sa okolinom, dovodi do gubitka posla, izaziva pad libida i smanjuje kvalitet života. Iz ovoga proističe da se u gojaznosti ne pravi razlika da li je neko talentovan, bogat, inteligentan, gojaznoj osobi je njegova telesna težina pitanje od najveće važnosti i on svet oko sebe vidi kroz prizmu sopstvene težine. Konačno, gojazni žive sa mnogo socijalnih i subjektivnih ograničenja, često padaju u očaj zbog mnogih kliničkih komplikacija, a mnogi su i ogorčeni jer smatraju da ih je moderna medicina izdala [17].

UTICAJ GOJAZNOSTI NA ZDRAVLJE

Gojaznost je cena modernog načina života sa postojanjem brojnih dokaza, izvedenih iz kliničkih i eksperimentalnih studija, koji naglašavaju udruženost sa mnogim hroničnim bolestima. Sve ovo upućuje na pose-

ban napor da se shvati osnovna biologija ove bolesti i da se identifikuju svi faktori rizika [18,19].

Brojna su komorbidna stanja koja prate gojaznost [20]. Prva fizička posledica gojaznosti je aterosklerozom uslovljena kardiovaskularna bolest i diabetes mellitus. U kardiologiji je učestala pojava ishemijske bolesti srca, kongestivne srčane slabosti, hipertenzije, hiperholesterolemije, tromboze dubokih vena i embolije pluća. Razumevanje klasične patofiziologije ateroskleroze počiva na holesterolskoj hipotezi a intenzivno fokusiranje na ovu teoriju je u drugoj polovini 20. veka omogućilo značajne rezultate u otkrivanju terapije i dijagnostike ateroskleroze. Ipak, još uvek postoji neslaganje u pogledu mehanizama kojim visoke koncentracije LDL-a provokiraju aterosklerozu i njene komplikacije. Popularne formulacije, uz podršku velikog broja kliničkih i laboratorijskih podataka, sugerišu da, oksidacijom i glikozilacijom izmenjeni LDL lipoproteini provokiraju zapaljensku reakciju u arterijskom zidu, što predstavlja inicijaciju procesa ateroskleroze. Konačni biološki efekti vidljivi su na kardiovaskularnom sistemu, kao što je povećana osetljivost na insulin, smanjena masa visceralnog masnog tkiva, smanjuje se nivo triglicerida a koncentracija HDL holesterola se povećava [21]. Kardiovaskularne bolesti predstavljaju značajan zdravstveni problem u svetu čija je prevalencija u znatnom porastu. Preventivna strategija koja bi mogla pomoći u sprečavanju ovog oboljenja sastoji se u identifikaciji faktora rizika za nastanak srčanih oboljenja. A stim u vezi su nedavna istraživanja ukazala na udruženost prekomerne telesne težine sa povećanom incidencijom zatajenja srca [22]. Više studija je utvrdilo da je koncentracija adiponektina, kao jednog od adipokina, smanjena kod arterijske hipertenzije, bez obzira na prisustvo insulinske rezistencije. Visoke vrednosti adiponektina su zabeležene i kod osoba koje imaju povoljan lipidni profil [18]. Velika su neslaganja u rezultatima različitih studija kada je u pitanju uloga adiponektina u razvoju koronarne bolesti. Čini se, ipak, da nizak nivo ovog adipokina neće biti pouzdan marker koronarne bolesti. Jedno od objašnjenja ove nedoslednosti je da pad jačine minutnog volumena srca, doprinosi pogoršanju bubrežne funkcije, koja uslovljava pad koncentracije adiponektina. Nizak nivo ovog adipokina povezan je i sa nastankom hipertrofije leve komore. Konačno, nivo adiponektina može uticati na razvoj hronične srčane slabosti ali su ovi epidemiološki podaci pomalo kontradiktorni. To je, delom, zbog činjenice da je gojaznost tradicionalni faktor rizika za nastanak srčane insuficijencije. Sa druge strane, postoje određena istraživanja koja su utvrdila da je gojaznost prediktor preživljavanja bolesnika sa srčanom slabošću jer kod njih, u većoj meri dolazi do potrošnje adiponektina. Osim uticaja adiponektina na aterosklerozu, dokazan je i njegov efekat na angiogenezu i endotelnu disfunkciju. Serija in vitro i in vivo istraživanja ukazuju na zaštitnu ulogu adiponektina na endotelne ćelije, što, možda, objašnjava protektivnu funkciju gojaznosti na vaskularni sistem. Slično zaštitnim efektima na mišićima, pretpostavlja se da adiponektin reaguje aktiviranjem adenozinmonofosfat kinaze u zidovima krvnih sudova, koja je identifikovana kao regulator ćelijske azot monoksid sintetaze i stimulator njegove sinteze u ćelijskom zidu, a to implicira zaključak da adiponektin može igrati ključnu ulogu u održavanju funkcije i tonusa vaskularnog endotela. Novi dokazi ukazuju da adiponektin ima zapaženu funkciju u neoangiogenezi. Poznato je da gojaznost ima veliki uticaj

na učestalost ishemijske bolesti srca, ali postoje dokazi koji ukazuju da adiponektin u takvom ambijentu ima kardioprotektivnu ulogu. Ovaj efekat adiponektina je primenjen u praktičnom lečenju infarka srčanog mišića, gde je utvrđen reperfuzioni efekat i smanjenje veličine infarktne lezije, nakon 15-minutnog ubrizgavanja rekombinantnog proteina adiponektina [23,24].

Stotinu godina unazad diabetes mellitus se smatrala kao retka bolest. Međutim, u poslednje vreme došlo je do njenog eksplozivnog porasta. Značajni epidemiološki dokazi upućuju na to da je glavni razlog višak unetih kalorija, smanjena fizička aktivnost a hronična neravnoteža između unosa i potrošnje energetske aktivnih materija, najvažniji je faktor rizika za nastanak insulinske rezistencije kod diabetes mellitus tip II. Otuda veliki broj istraživanja, u poslednje vreme, menja ustaljeno razmišljanje o adipocitima, kao pasivnom skladištu viška energije, u obliku triglicerida, u aktivni metabolički organ koji reguliše energetske bilans brojnim neuropeptidnim signalima [25, 26]. Podaci o uticaju adipokina na insulin su kontroverzni. Neki autori navode udruženost povećanog nivoa rezistina i prekomerne telesne težine, i to njegovog visceralnog odeljka, kao i kalcifikacija koronarnih krvnih sudova [27], dok su pojedini ukazali na pozitivnu korelaciju sa metaboličkim, kardiovaskularnim i inflamatornim bolestima [28].

Povezanost gojaznosti sa diabetes mellitus tip 2 poznata je već više decenija. U patogenezi je posebno važna količina intraabdominalnog masnog tkiva i odnos između intraabdominalnog i subkutanog masnog tkiva. Intraabdominalno masno tkivo povećava insulinsku rezistenciju i povezano je sa grupom faktora rizika (tzv. komponenti metaboličkog sindroma), u literaturi poznat kao Reavn-ov sindrom X. Između gojaznosti, smanjene tolerancije na glukozu, diabetes mellitus tip 2 i hipertenzije postoji jasna povezanost. Precizne uzročno-posledične relacije u ovim oboljenjima još uvek se diskutuju, ali je očigledno da je faktor koji započinje zajednički patofiziološki krug zapravo insulinska rezistencija. U patofiziologiji insulinske rezistencije značajnu ulogu igra centralna gojaznost koju karakteriše prisustvo visceralne masti. Visceralna mast koja se zove centralna ili abdominalna mast se metabolički razlikuje od subkutanе masti, rezistentna je na lipotrofički efekat insulina, a reaktivna na lipolitički efekat kontraregulatornih hormona kao što su kateholamini i glikokortikoidi. Kao posledica toga se iz nje oslobađaju velike količine slobodnih masnih kiselina. Insulinska rezistencija, koja gotovo redovno prati razvoj centralne gojaznosti, istovremeno predstavlja fundamentalni činičnik u etiologiji diabetes mellitus tip 2 a njene ostale posledice obuhvataju hipertenziju, hiperlipidemiju, aterosklerozu kao i bolest policističnih ovarijuma [29-32].

Od gastrointestinalnog komorbiditeta javlja se gastroezofagealna refluksna bolest, steatoza jetre, holelitijaza, hijatalna hernija. Oboljenja respiratornog trakta koja pozitivno koreliraju sa prekomernom telesnom težinom su hipoventilacioni sindrom, slip apneja, astma, opstruktivne bolesti pluća. U dermatologiji se kod gojaznih značajno češće javljaju strije, Acanthosis nigricans, limfedema, celulitis, hirsutizam, intertrigo. Kod osoba sa prekomernom telesnom težinom od urološko-nefrološkog komorbiditeta javljaju se problemi sa erekcijom [33], inkontinencijom urina, hipogonadizam i hronična bubrezna insuficijencija [34,35]. Od ortopedsko-reumatološke kazuistike češća je pojava gihta, osteoartrisa i lumbalnog

sindroma, a ukupna pokretljivost ovih osoba značajno je redukovana. Reproduktivno-endokrinološki problemi se kod gojaznih manifestuju diabetes mellitus-om tip II, policističnim sindromom jajnika, poremećajem menstrualnog ciklusa, sterilitetom, komplikacijama u toku trudnoće, porođajnim problemima a može nastati i intrauterina fetalna smrt. Neurološke komplikacije gojaznosti ogledaju se pojavom sindroma karpalnog tunela, cerebralnim inzultom, parestezijama, migrenama, demencijom i idiopatskom intrakranijalnom hipertenzijom. Maligna oboljenja dojke, jajnika, ezofagusa, kolorektalne neoplazme, jetre, pankreasa, žučne kesice, cerviksa, prostate, bubrega, non-Hoćkin limfomi i multipli mijelomi se češće javljaju kod gojaznih osoba [36].

MALIGNITET I GOJAZNOST

Postoji više posrednih i direktnih dokaza o gojaznosti kao mortalitetnom faktoru rizika za malignitet. Pretpostavlja se da su metaboličke promene povezane sa gojaznošću, posebno abdominalnog tipa, kao i promene u funkciji adipocita, osnova povećanog rizika. Poznavanje patofiziološkog mehanizma koji objašnjava povezanost gojaznosti i maligniteta može biti važna strategija za razvoj preventivnih terapijskih strategija maligniteta. U 2003. godini je procenjeno da je malignitet, kao posledica gojaznosti, odgovorna za 14% svih smrtnih slučajeva kod muškaraca, odnosno, 20% kod žena. Povišen ITM je povezan sa povećanom incidencijom karcinoma endometrija, kolorektalnog i postmenopauznog raka dojke, ezofagealnog adenokarcinoma, karcinoma štitaste žlezde, bubrega, multiplog mijeloma, karcinoma žučne kesice kod žena, leukemije, karcinoma pankreasa, non-Hoćkin limfoma i karcinoma jajnika. Najznačajnija korelacija gojaznosti i maligniteta je utvrđena u odnosu na rak prostate [37].

Gojaznost, kao faktor rizika za nastanak malignih bolesti, je danas često eksploatisana tema u naučnoj literaturi. Najviše je ispitana uzročno-posledična veza gojaznosti i karcinoma dojke, jednjaka, želuca, debelog creva, pankreasa, prostate i edometrija. Multivarijantne analize su dokazale nesumnjiv kauzalni odnos između gojaznosti karcinoma [38]. Način ishrane karakterističan za gojazne osobe takođe je povezan sa nastankom malignih bolesti. Dijeta bogata rafiniranim šećerom a siromašna vlaknima je često povezana sa karcinomima digestivnog trakta [39].

GOJAZNOST I STRES

Najnovije studije ukazuju da stres može stimulisati gojaznost, sintezom neuropeptida Y za kojeg se pretpostavlja da utiče na određene receptore u masnom tkivu, regulišući njegov rast, broj i veličinu. Na taj način bi se mogla uspostaviti veza između hroničnog stresa i gojaznosti. Kao što se više od decenije zna da postoji udruženost između hroničnog stresa i gojaznosti, isto tako se zna da neuropeptid Y ima važnu ulogu i u drugim stres indukovanim stanjima, čime je identifikovan tačan put ili molekularan lanac događanja u vezi između hroničnog stresa i gojaznosti. Sindrom hroničnog stresa nastaje kao rezultat sinteze kortikotropnih faktora i njihovog različitog i višestrukog uticaja na sisteme organa. Dugoročna izloženost stresu može dovesti do ozbiljnih zdravstvenih smetnji, hipertenzije, slabljenje imunološkog sistema, povećava mogućnost nastanka

koronarne ili moždane ishemije, doprinosi sterilitetu i ubrzava proces starenja. Mnogi zdravstveni problemi su prouzrokovani ili se pogoršavaju stresom kao što su srčana oboljenja, digestivne smetnje, nesanicne, depresije, gojaznost, autoimune bolesti, ekcemi. Hronični stres izaziva stanje smanjenog imuniteta, dovodi do oštećenja kardiovaskularnog sistema, oštećuje memorijske ćelije u mozgu i predisponira deponovanje abdominalnog masnog tkiva. Istraživanja su pokazala da izlučivanje viška kortizola kod životinja dovodi do porasta visceralne masti. Naučnici su utvrdili da bi citokini, kao proteini koje proizvode imunološke ćelije, mogli imati uticaj na procese u mozgu, mehanizmom aktiviranja druge faze odgovora na stres. Nedavne studije su pružile pomoć u shvatanju korelacije stresa i kardiovaskularnih bolesti, diabetes mellitusa, reumatoidnog artritisa, fibromialgije, izražene depresije i drugih mentalnih oboljenja. Kada nervni sistem prepozna pretnju po sopstveni integritet, onda on odgovara sintezom hormona stresa koji priprema telo na hitnu akciju, što podrazumeva tahikardiju, povećanje tonusa mišića, tahipneju, hipertenziju, dok se sva čula izoštravaju. Ove promene, povećanjem fizičke snage i izdržljivosti, pripremaju organizam na predstojeću opasnost. Isto tako, mnoge studije su pokazale da je depresija povezana sa nemogućnošću prilagođavanja na stres, što dovodi do smanjenja kvaliteta života i osećaja zadovoljstva. Hronični stres i negativne emocije, kao što su bes i cinizam, povećavaju rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti [40].

Istraživanja su pokazala da dugoročno aktiviranje stres sistema izaziva povećan rizik za nastanak gojaznosti, diabetes mellitus tip II, kardiovaskularnih bolesti, depresije. Kao odgovor organizma na uočenu opasnost aktiviraju se određene moždane aktivnosti sistemom hipotalamus-hipofiza-nadbubreg, koji dovodi do sinteze hormona stresa-kortizola. Ova osovina, pod uticajem određenih neurotransmitera, odgovorna je i za lučenje dopamina, norepinefrina i epinefrina koji, aktiviranjem određenih moždanih sfera izazivaju emocionalni odgovor na stres, najčešće u vidu anksioznosti ili straha. Na taj način stres umanjuje kvalitet života, uz smanjenje osećaja zadovoljstva, ugrožavajući odnose sa ostalim članovima društvene zajednice. Na kardiovaskularni sistem stres utiče tako što se aktivira simpatički deo autonomnog nervnog sistema, izazivajući ozbiljne aritmije. Stres izaziva povećanje nivoa holesterola i arterijskog krvnog pritiska a kod žena dolazi do pada nivoa estrogena. Sve su to razlozi koji stres, poput pušenja, gojaznosti i smanjene fizičke aktivnosti, generiše kao značajan faktor morbiditeta za razvoj kardiovaskularnih bolesti [41].

Stres je odgovor organizma na događaje koji nam daje snagu i brzinu za odbranu ili za beg od predstojeće opasnosti. Hronični stres podrazumeva tegobe koji su relativno dugoročni i/ili se često ponavljaju tokom dužeg vremena. Akumulirani empirijski podaci pokazuju da hronični stresni događaji dovode do većih disfunkcija u organizmu nego veliki, intenzivni ali jednokratni događaji [42]. Hronični stres, taloženjem abdominalne masti, klinički se manifestuje nelagodnošću u stomaku, glavoboljom, nesanicom, osećajem straha, depresijom, osećajem ljutnje, hipertenzijom, hemoroidima, itd. [43, 44]. Epidemiološke studije su jasno pokazale jasnu vezu između psiholoških faktora i kardiovaskularnih bolesti ali postoji izražena sumnja o tome da li je ova pojava uz-

ročno-posledično povezana, odnosno, nije jasno kako se psihosocijalni faktori uklapaju u ovu sliku. Pretpostavljena intervencija u takvim relacijama podrazumeva primenu mera za smanjenje stresa. To podrazumeva pružanje socijalne podrške, kao jedan od mogućih vidova delovanja za lečenje posledica hroničnog stresa [45]. Depresija kod žena je veoma česta i oni imaju dva puta veće šanse da razviju kliničku sliku depresiju u odnosu namuškarce. Utvrđeno je da su gojaznost i depresija nezavisne varijable povećanja materijalnih izdataka zdravstvenih troškova, odnosno, apsolutno povećanje troškova lečenja gojaznih osoba ukazuje i na ekonomski imperativ prevencije gojaznosti [46, 47]. Moderno društvo dovelo je do dubokih promena u načinu života i do nametnutih uslova koji, u kriznim situacijama, uslovljavaju brojne probleme. U takvim situacijama sa kontinuiranim stresogenim efektima ne postoji adaptacija, odnosno, odgovor na stres je neadekvatan. U postkriznim vremenima posmatrana je interreakcija između ITM i depresivnih poremećaja ličnosti koja je izraženija kod žena nego kod muškaraca i u negativnoj su korelaciji sa socijalnim statusom i nivoom obrazovanja [47]. Interreakcija između gojaznosti i depresije je zanimljiva jer se depresija često povezuje sa niskim socijalnim i materijalnim statusom a u sadašnjoj konstelaciji može se s pravom istaći da je gojaznost ogledalo finansijskog i materijalnog blagostanja. Zato se postavlja logično pitanje da li ovakvi odnosi mogu biti dvosmerni [48].

Civilizacija donosi duboke promene u načinu života i povećanu incidencu aterosklerotske vaskularne bolesti. Telesna težina je u znatnom porastu, zdravlje dece je sve ugroženije, izražen je sedantarni način života, što rezultira metaboličkim promenama koje povećavaju rizik po zdravlje. U stvari, gojaznost, kao javnozdravstveni problem, dobija razmere epidemije, a moderno društvo nameće mnoge zahteve u suočavanju sa njim [41, 49].

ZAKLJUČAK

Postoje brojni dokazi da gojaznost, srazmerno indeksu telesne mase, značajno utiče na povećanje morbiditeta i mortaliteta u opštoj populaciji. Međutim, postoje i određene kontroverze i dileme o gojaznosti kao nezavisnom faktoru rizika, kao i o tome na kom nivou viška telesne mase započinje spektarspecifičnog uticaja na zdravlje ljudi. Savremeni aspekti društvenog razvoja sasobom donosi nove preokupacije, koje doprinose pojavi gojaznosti, kao direktnu posledicu sveukupnog izobilja. Skoro da postoji deklarativno usaglašen stav dagojaznost, prema svojoj učestalosti, predstavlja globalnu epidemiju novog milenijuma i da je, zbog posledica na sveukupno zdravlje, neophodan komplementaran, multidisciplinarni pristup, jer se njenom prevencijom možesprečiti i znatno umanjiti stopa mortaliteta.

LITERATURA

1. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Endocrinology & Metabolism*. 2003; 89: 2595-00.
2. Hu FB. Obesity Epidemiology. *NEJM*. 2008; 359: 1299-00.
3. Flegal KM, Tabak CJ, Ogden CL. Overweight in children: definitions and interpretation. *Health Educ Res*. 2006; 21:755-60.
4. Atkinson RL. Viruses as an Etiology of Obesity. *Mayo Clinic Proceedings*. 2007; 10: 1192-98.
5. Racette SB, Deusinger SS, Deusinger RH. Obesity: Overview of Prevalence, Etiology, and Treatment. *PHYS THER*. 2003; 83: 276-88.
6. Chan JL, Heist K, De Paoli AM, Veldhuis JD, Mantzoros CS. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest*. 2003; 111(9): 1409-21.
7. Gabriel I Uwaifo, Elif Arioglu: Obesity; <http://www.emedicine.medscape.com.123702-overview>.
8. Rosenbaum M, Sy M, Pavlovich K, Leibel RL, Hirsch J. Leptin reverses weight loss-induced changes in regional neural activity responses to visual food stimuli. *J Clin Invest*. 2008, 118(7): 2583-91.
9. Ahima RS. Revisiting leptin's role in obesity and weight loss. *J Clin Invest*. 2008; 118(7): 2380-83.
10. Rosenbaum M, Goldsmith R, Bloomfield D, Magnano A, Weimer L, Heymsfield S, et al. Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. *J Clin Invest*. 2005; 115(12): 3579-86.
11. Department of health and human services; Centers for diseases control and prevention: Overweight and obesity; www.cdc.gov/nccd/php/dnpa/obesity.
12. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of over weight and obesity among US children, adolescents and adults, 1999-2002. *JAMA*. 2004; 291: 2847-50.
13. Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. High body mass index for age among US children and adolescents. *JAMA*. 2008; 299: 2401-05.
14. Janovski SZ, Janovski JA. Obesity. *NEJM*. 2002; 346: 591-02.
15. Christiakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *NEJM*. 2007; 4: 357-79.
16. Department of health and human services; Centers for diseases control and prevention: Overweight and obesity; www.cdc.gov/nccd/php/dnpa/obesity
17. Belluscio DO The worldwide obesity epidemic; <http://indexmedico.com/english/obesity/obreview.htm>.
18. Inadera H. The usefulness of circulating adipokine levels for the assessment of obesity-related health problems. *Int J Med Sci*. 2008; 5: 248-62.
19. Thalmann S, Meier CA. Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors. *Cardiovascular Research*. 2007; 75(4): 690-01.
20. Stolić R. Socijalno-medicinski aspekt gojaznosti, str: 50-60; U Komorbiditeti gojaznosti i neka odabrana poglavlja, Urednik: Stolić R, K.Mitrovica, 2010.
21. Packard RRS, Libby P. Inflammation in Atherosclerosis: From vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clinical Chemistry*. 2008; 54: 24-8.
22. Frankel DS, Vasani RS, D'Agostino RB, Benjamin EJ, Levy D, Wang TJ, et al. Resistin, adiponectin, and risk of heart failure; The Framingham offspring study. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 754-62.
23. Hopkins TA, Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovascular Research*. 2007; 74(1):11-8.
24. Marčetić Z. Gojaznost, arterijska hipertenzija i ishemijska bolest srca, str: 84-97; U Komorbiditeti gojaznosti i neka odabrana poglavlja, Urednik Stolić R, K.Mitrovica, 2010.
25. Korner J, Leibel RL. To eat or not to eat-how the gut talus to the brain. *NEJM*. 2003; 349: 926-28.
26. Schuldner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity, and insulin resistance-the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ; *NEJM*. 2001; 345: 1345-46.
27. Norata GD, Ongari M, Garlaschelli K, Raselli S, Grigore L, Catapano AL. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2007; 156 (2): 279-84.
28. Rasić D, Stolić R, Jovanović A, Trajković G, Rasić J, Sovtić S. The significance of resistin concentration in metabolic diseases. *Vojnosanit Pregl*. 2010; 67(12): 965-68. (Serbian).
29. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995. 75: 473-86.
30. Goldstein BJ, Ahmad F, Ding W, Li PM, Zhang WR. Regulation of the insulin signalling pathway by cellular protein-tyrosine phosphatases. *Mol Cell Biochem*. 1998; 182: 91-9.
31. Kim YB, Nikoulina SE, Ciaraldi TP, Henry RR, Kahn BB. Normal insulin-dependent activation of Akt/protein kinase B, with diminished activation of phosphoinositide 3-kinase, in muscle in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 1999; 104: 733-41.
32. Jovanović A, Marković-Jovanović S. Dijabetes melitus tip 2 kao komplikacija gojaznosti, str: 142-153; U Komorbiditeti gojaznosti i neka odabrana poglavlja, Urednik: Stolić R, K.Mitrovica, 2010.
33. Stojadinovic M. Gojaznost i urogenitalno zdravlje, str: 207-219; U Komorbiditeti gojaznosti i neka odabrana poglavlja, Urednik: Radojica Stolic, K. Mitrovica, 2010.

34. Stolic R. Obesity in renal failure - health or disease? *Med Hypotheses*. 2010; 75: 497-00.
35. Stolic R, Trajkovic G, Stolic D, Peric V, Subaric-Gorgieva G. Nutrition parameters as hemodialysis adequacy markers. *Hippokratia*. 2010; 14(3): 193-7.
36. Stolic R. Socijalno-medicinski aspekt gojaznosti, str: 50-60; U Komorbiditeti gojaznosti i neka odabrana poglavlja, Urednik: Stolic R, K. Mitrovica, 2010.
37. van Kruijsdijk RCM, van der Wall E, Visseren FLJ. Obesity and Cancer: The Role of Dysfunctional Adipose Tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18: 2569.
38. Cejas P, Casado E, Belda-Iniesta C, De Castro J, Espinosa E, Redondo A, et al. Implications of oxidative stress and cell membrane lipid peroxidation in human cancer (Spain). *Cancer Causes Control*. 2004; 15: 707-19.
39. Sachdev D, Yee D. Disrupting insulin-like growth factor signaling as a potential cancer therapy. *Mol Cancer Ther*. 2007; 6: 1-12.
40. Hjendahl P. Stress and the metabolic syndrome an interesting but enigmatic association. *Circulation*. 2002; 106: 2634-6.
41. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry. *Psychol Bull*. 2004 Jul; 130(4): 601-630.
42. Lundberg U. Department of Psychology, Stockholm University for the Allostatic Load Notebook. John D, CT Mac Arthur, 2003. Research network on socioeconomic status and health: Catecholamines and environmental stress. www.macses.ucsf.edu/Research/Allostatic/notebook/cathecholamine. Last revised September.
43. Vaccarino V, McClure C, Johnson D, Sheps SD, Bittner V, Rutledge T, et al. Depression, the metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Psychosom Med*. 2008; 70: 40-8.
44. Gregory ES, Arterburn D, Rohde P, Ludman EJ, Linde JA, Operskalski BH, et al. Obesity, depression, and health services costs among middle-aged women. *J Gen Intern Med*. 2011. DOI: 10.1007/s11606-011-1774-x.
45. Segura J, Campo C, Roldan C, Christiansen H, Vigil L, Garcia-Robles R, et al. Hypertensive renal damage in metabolic syndrome is associated with glucose metabolism disturbances. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: S3 7-2.
46. Myles SF, Matz PE, Jorge MA. Obesity-depression associations in the population. *J Psychosom Res*. 2002; 53: 935-42.
47. Stolic RV, Trajkovic GZ, Mihailovic B, Sipic MV, Celic DB, Lazic SF, et al. Characteristics of depression in obese people living in an insecure environment. *Indian Journal of Medical Sciences*. 2010; 64(7): 307-14.
48. Onyike CU, Crum RM, Lee HB, Lyketsos CG, Eaton WW. Is obesity associated with major depression? Results from the third national health and nutrition examination survey. *Am J Epidemiol*. 2003; 158: 1139-47.
49. Elizabeth A. Jounng, Naomi Breslou: Cortisol and catecholamines in posttraumatic stress disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61: 394-01.

ENGLISH

THE CULTURAL AND MEDICAL DETERMINATION OF THE OBESITY

Stolić R.

University of Kragujevac, Faculty of Medicine, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Modern aspects of social development brings new concerns that contribute to obesity, as a direct result of the overall abundance. Almost that there is declarative consistent view that obesity, according to its frequency, a global epidemic of the new millennium and that is because of the effect on the overall health of the necessary complementary multidisciplinary approach, because its prevention can prevent and significantly reduce the mortality rate. Technological development, automation in the food production, reduced participation of manual labor and a sedentary lifestyle, obesity causes an increase not only in highly industrialized, but in the less developed countries. Obesity is a direct temptations of modern civilization and a major challenge for a community where food is plentiful. This fact increases the responsibility of each individual and placed before him the obligation to recognize the causes of obesity, so that, by changing their behavior, could reduce the burden involved with obesity.

Key words: Obesity, society, epidemiology, demographics, comorbidities, adipose tissue, stress

SYNDROMA STEVENS JOHNSON - EPIDERMOLYSIS NECROTICANS TOXICA OVERLAP POVEZAN SA KARBAMAZEPINOM KOD PACIJENTA SA SEKUNDARNOM EPILEPSIJOM UZROKOVANOM TUMOROM MOZGA (GLIOBLASTOMA MULTIFORME)

AUTORI

Vojvodić A., Dinić M., Kostić K
Vojnomedicinska Akademija - Klinika za kožne i polne bolesti

SAŽETAK

Syndroma Stevens Johnson, odnosno Toksična epidermalna nekroliza (TEN) je retka, epizodična, akutna mukokutana reakcija, koja je najčešće uzrokovana lekovima ili ređe infekcijom. Lekovi koji se najčešće povezuju sa ovim sindromom su antikonvulzivi, sulfonamidi, nesteroidni antiinflamatorni lekovi i antibiotici. Karbamazepin se često povezuje sa pojavom ovog sindroma. Prikazujem bolesnika kod koga je došlo do razvoja SJS-TEN overlap sindroma nakon primene karbamazepina u terapiji epileptičkog napada koji se javio tokom radioterapije primenjivane u cilju lečenja Glioblastoma multiforme, osnovne bolesti pacijenta, čija je simptomatologija pogoršala stanje pacijenta.

Gljučne reči: Syndroma Stevens Johnson, toksična epidermalna nekroliza, karbamazepin

UVOD

Syndroma Stevens Johnson i TEN predstavljaju jednu od najtežih neželjenih reakcija na lekove opisanih u literaturi, koje su najčešće izazvane primenom različitih vrsta antikonvulziva, posebno u kombinaciji sa drugim faktorima rizika za razvoj ovog sindroma, kao što su srednje životno doba, postojanje maligniteta i izloženost zračenju (primena radioterapije) [1]. Klinički, SJS se karakteriše pojavom makula, papula i urtikarijalnih promena na trupu, dlanovima, tabanima i sluzokožama, sa obimnom ekfolijacijom, praćenih povišenom temperaturom, malaksalošću, bolovima u mišićima i zglobovima, uglavnom 7-21 dan po početku uzimanja leka [2]. Zahvaćenost površine kože do 10% predstavlja SJS; 10-35% SJS-TEN overlap sindrom; a više od 35% TEN (toksičnu epidermalnu nekrolizu). Stopa smrtnosti za SJS je oko 1-5%, a za TEN i do 35%. Obimna ekfolijacija nastaje zbog smrti keratinocita putem apoptoze posredovane Fas - FasLigand mehanizmom, što dovodi do odvajanja velikih površina kože na dermalno-epidermalnoj granici, dajući izgled oparene kože i sluzokoža [3].

KLINIČKA SLIKA

Početni simptomi SJS i TEN su povišena temperatura, malaksalost, žarenje očiju, bolovi u grlu uz otežano gutanje i prethode promenama na koži 1 do 3 dana. Promene na koži se načešće prvo javljaju na trupu sa

širenjem na vrat, lice i proksimalni deo gornjih ekstremiteta u vidu tamno eritematoznih makula nepravilne veličine i oblika, koje se mestimično slivaju u plakove. Kako dolazi do zahvatanja celog epiderma, tako makule dobijaju sivu boju, sa razdvajanjem epiderma od derma sa ispunjavanjem tog prostora tečnošću što dovodi do nastanka plikova. Plikovi lako pucaju i šire se, ostavljajući ogoljeni derm koji lako krvari. Dlanovi i tabani su takodje često zahvaćeni i to u samoj početnoj fazi. Promene na bukalnoj, okularnoj i genitalnoj sluznici se javljaju kod više od 90% pacijenata. Može biti zahvaćena i respiratorna i gastrointestinalna sluznica uz pojavu hepatitisa i limfadenopatije.

SCROTEN faktori za procenu prognoze bolesti su: starost više od 40 godina, frekvencija srca viša od 120/min, postojanje kancera ili hematološkog maligniteta, zahvaćenost kože više od 10% prvog dana, serumski nivo ureje veći od 10mmol/L, serumski nivo bikarbonata veći od 20mmol/L, serumski nivo glukoze veći od 14mmol/L. Svaki prognostički znak nosi 1 bod, a skor govori o stopi mortaliteta. Skor 0-1 govori o stopi mortaliteta od 3,2% a skor 5 o stopi od 90%. (4-6). Lekovi koji se najčešće povezuju sa ovim sindromom su antikonvulzivi, sulfonamidi, nesteroidni antiinflamatorni lekovi i antibiotici [1].

DIJAGNOSTIKA I LEČENJE

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze o uzetim lekovima, kliničke slike, laboratorijske analize krvi sa posebnim osvrtom na funkciju jetre i bubrega, a

KORESPONDENT

ALEKSANDRA VOJVODIĆ
Vojnomedicinska Akademija -
Klinika za kožne i polne bolesti
✉ aleksandravojvodic@live.com

potvrda kliničke dijagnoze se dobija histopatološkim pregledom preparata biotirane kože [4]

Terapija podrazumeva isključivanje leka za koji se sumnja da je doveo do reakcije, adekvatnu negu i sistemsku terapiju. Nega podrazumeva prevenciju hipovolemije, elektrolitnog disbalansa, renalne insuficijencije i sepse u vidu adekvatne hidratacije, nutritivne podrške, i nege kože antibiotskim i kortikosteroidnim mastima uz korišćenje vazelinskih gaza, kao i redovne toalete usne duplje, nosne sluznice, sluznice anogenitalne regije i redovnih pregleda oftalmologa i toalete očne sluznice. Specifična terapija za SJS i TEN još nije pronađena. Uпотреba sistemskih kortikosteroida je opravdana i to kao pulsna, kratkotrajna terapija (prednison 1-2mg/kg/dnevno u početnoj dozi) [3-4].

PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnik M.B. u dobi 59 godina, iz Beograda, primljen je u Kliniku za kožne i polne bolesti VMA zbog sumnje na Stevens-Johnsonov sindrom, verovatno nastalog kao posledica terapije karbamazepinom. Dve nedelje po otpočinjanju primene karbamazepina indikovanog u terapiji epilepsije izazvane osnovnom bolešću pacijenta (tumorom na mozgu), došlo je do prvih promena na sluznici usne duplje u vidu crvenila sa jakim osećajem žarenja. Sledećeg dana su se javile erozije u usnoj duplji i crvene mrlje po leđima koje su se širile na vrat i pogravinu, kao i promene na konjunktivama, koje su postale crvene i bolne uz osećaj žarenja.



Slika 1.

Eritem se širio po gornjim i donjim ekstremitetima, šakama i stopalima, a na pogravinu, leđima i skrotumu su se javile erozije. Sem otežane konzumacije hrane pacijent se nije žalio na druge tegobe. Trećeg dana po otpočinjanju tegoba radiolog je isključio karbamazepin. Pacijent boluje od tumora corpus callosa (PH; Glioblastoma multiforme), dijagnostikovano 4 meseca pre prijema u Kliniku za kožne i polne bolesti VMA. Od tada je primio 27 od 30 propisanih zračnih terapija na IORS. Dobijao je i antiedematoznu terapiju - deksametazon (8 mg/dn). Zbog pojave Grand mal epileptičkog napada nadležni lekar u terapiju je uključio Karbamazepin

tablete u dozi od 400mg dnevno, koje je koristio dva dana posle početka pojave promena na koži. Već dve godine je lečen ConCor tabletama (u dnevnoj dozi od 2,5mg) u terapiji blagih aritmija. Naveo je alergiju na penicilin (ospa, pre više godina).



Slika 2.

Status localis na prijemu: na sluzokoži usne duplje i na površini jezika se nalaze brojne erozije. Konjunktive hiperemične sa erozijama, uz otok kapaka. Na koži trupa, ruku i nogu prisutne pojedinačne, ovalne eritematozne makule (izgled mete), koje se u predelu gornjeg dela trupa i leđja slivaju u veće eritematozne površine sa odvajanjem epiderma. Erozeje prisutne i na skrotumu, vratu i pogravinu. Ukupna zahvaćenost promenama oko 30% površine tela.

DISKUSIJA

Stevens-Johnsonov sindrom najčešće nastaje kao posledica uzimanja antikonvulzivnih lekova, antibiotika i analgetika (prvenstveno nesteroidnih antiinflamatornih lekova NSAID) [5]. Karbamazepin i lamotrigin su lekovi koji najčešće dovode do pojave SJS i TEN [6]. Od antibiotika najčešće povezivani sa ovim sindromom su trimetoprim-sulfametoksazol, ostali sulfonamidi i penicilin [7].

Godišnja incidenca za SJS i TEN se kreće od 1,2-6 odnosno 0,4-1,2 na million stanovnika [8]. Na incidencu utiče vrsta lekova koji se dominantno prepisuju, genetska predispozicija (HLA, metabolišući enzimi), postojanje tumora u komorbiditetu, primena radioterapije. Takođe,

porast HIVom inficiranih osoba je doveo do porasta SJS, pošto se u ovoj populaciji znatno češće javlja ovaj sindrom sa incidencom 1-2 na 1000 obolelih [9]. Period koji protekne od uzimanja leka do pojave prvih simptoma je prosečno oko 15,3 dana, sa rangom od 2 dana do 2 meseca, ali većina pacijenata razvije simptome unutar 2 nedelje. Antibiotici imaju najkraći interval do pojave simptoma, dok karbamazepin daje simptome, u proseku, 15 dana od početka primene [10].



Slika 3.

Ovaj sindrom nastaje kao posledica imunološke reakcije posredovane citotoksicnim T limfocitima, aktiviranim HLA putem. Postoji dokazana povezanost između određenih HLA tipova i TEN i SJS reakcije na određeni lek (HLA-B*15:02 i karbamazepin) [11]. Imunološka reakcija biva pokrenuta vezivanjem leka (karbamazepin) za HLA alel (HLA-B*15:02) na keratinocitima koje na taj način postaju glavne antigen prezentujuće ćelije u SJS-TEN. Zatim, specifični T ćelijski receptor (TCL) na CD8+ T limfocitima, prepoznaje vezan lek za HLA kompleks, što dovodi do aktivacije limfocita (CTL i NKL) i produkcije različitih citokina koji dovode do apoptoze keratinocita [12]. Takođe do aktivacije apoptoze može doći i putem interakcije FAS-FASL. Fas je receptor na površini ćelije čijom se aktivacijom pokreće apoptoza. FasLigand je receptor na T limfocitima koji prepoznaje izmenjen Fas (ili neizmenjen u AI bolestima). Dolazi do promene konformacije Fas i njihove trimerizacije, što omogućava vezivanje domena smrti regulatornih protein koji potom dovode do aktivacije kaspaze 8, koja zatim aktivira kaspazu 3 koja inaktivira inhibitor cepanja DNK, tako da se odgovarajući enzim oslobađa bez inhibitora, ulazi u nucleus i cepa DNK što dovodi do apoptoze keratinocita [13].

Nekoliko studija je pokazalo da postoji velika genetska povezanost između HLA alela i sklonosti ka hipersenzitivnim reakcijama na lekove. Genetska povezanost može biti specifična za lek, kao što je lokus HLA-B*1502 povezan sa pojavom SJS ili TEN usled uzimanja karbamazepina. Takođe, genetska povezanost može biti i fenotipski specifična, pa je tako isti HLA alel povezan samo sa karbamazepinom izazvanim SJS ili TEN, i ni sa jednom drugo hipersenzitivnom reakcijom. Osim toga, genetska povezanost može biti i etnički specifična, pa je tako karbamazepinom izazvan SJS ili TEN povezan sa HLA-B*1502 alelom jako čest kod Azijata ali se ne sreće kod pripadnika bele rase, što se može objasniti različitim frekvencijama alela. Ta povezanost je dokazana u 95% pacijenata Azijata kod kojih je došlo do zahvatanja kože više od 5% [14].

U najnovijim studijama, analizirani su nivoi endotelijalnog specifičnog molekula ESM1, markera endotelijalne disfunkcije, u sistemskoj cirkulaciji SJS/TEN pacijenata. Povise nivo ESM1 korelira sa težinom SJS/TEN [15].

Takođe, prema studijama, nekroza čitavog epiderma je povezana sa mortalitetom, ali u sklopu ostalih faktora Scroten prognoze, dok izraženost dermalnog infiltrata nije povezana sa mortalitetom [16].

Nas pacijent je od 7 prognostički bitnih faktora imao starost veću od 40 godina i postojanje maligniteta (glioblastoma multiforme), dok je frekvenca srca bila u granicama referentnih vrednosti, kao i nivoi ureje, bikarbonata, glukoze u krvi. Prvog dana je došlo do zahvatanja samo sluznice.

Međutim, stanje pacijenta na prijemu je bilo jako teško, zbog postojanja tumora na mozgu i iscrpljenosti organizma koju je pojava SJS sindroma još više pogoršala, prvenstveno zbog otežanog uzimanja hrane i tečnosti.

Takođe, naš pacijent je bio podvrgnut radioterapiji pri pojavi ovog sindroma, što je u skladu sa dosadašnjim istraživanjima da postojanje maligniteta uz radioterapiju povećava rizik od nastanka kutanih reakcija ovog tipa. Uz to, bio je na terapiji karbamazepinom, jednim od najčešćih uzročnika SJS.

SJS/TEN zahteva rano otkrivanje, odgovarajuću obradu i tretman, kako bi se smanjio potencijalni morbiditet i mortalitet. Reakcije ovog tipa su dosta retke, pa su izučavanje i razumevanje potencijalnih uzroka i režim lečenja od vitalnog značaja za ishod [17].

U lečenju je jako bitno što ranije identifikovati i isključiti lek koji je izazvao neželjenu reakciju. Pored toga, adekvatna nega je od ključalnog značaja i podrazumeva prevenciju sepse, hipovolemije, elektroloitnog disbalansa i renalne insuficijencije, a postiže se adekvatnom hidratacijom, nutritivnom podrškom, obradom rana na koži, koriscenjem vazelinskih gaza, adekvatnom obradom sluznica i sličnim [18].

Sistemska terapija kortikosteroidima se koristi decenijama, ali su mišljenja oprečna. Smatra se da je opravdana primena kortikosteroida bez povećanja učestalosti sekundarnih infekcija ako se koriste kratkotrajno u pulsanim dozama [19].

Naš pacijent je već bio na antiedematoznoj terapiji sistemskim kortikosteroidima pri pojavi SJS/TEN (deksametazon 8mg dnevno). Po prijemu je lečen metilprednizolonom u dozi od 80mg prvih 5 dana, zati 40 mg metilprednizolona uz 20 mg prednizona narednih 5 dana, a zatim do otpusta 40mg metilprednizolona, uz konsul-

taciju neurologa i neurohirurga o minimalnoj neophodnoj antiedematoznoj dozi. Celokupna nega i primenjena terapija su dovele do potpune regresije promena na koži.

Tokom nekih istraživanja dokazano je da istovremena primena sistemskih kortikosteroida i intravenskih imunoglobulina ne dovodi do boljeg terapijskog odgovora u odnosu na primenu samih kortikosteroida ili imunoglobulina [20]. U nekoliko studija je dokazano da je i samostalna primena intravenskih imunoglobulina u odgovarajućoj dozi efikasna [21].

ZAKLJUČAK

Zbog visokog mortaliteta SJS/TEN, potrebno je na vreme preoznati ovu neželjenu reakciju na lek, izdvojiti lek koji ju je izazvao i što pre ga isključiti. Takođe, pacijentima koji su na radioterapiji i sa malignitetom, poželjno je davati lekove koji imaju manju učestalost neželjenih reakcija ovog tipa (na primer valproinska kiselina (Eftil) umesto karbamazepina u cilju prevencije ponovnog epi napada).

LITERATURA

1. Khalid AlQuilti, Basem Ratrou, Alaa AlZaki; Antiepileptic drugs toxicity: A case of toxic epidermal necrolysis in patient with phenytoin prophylaxis post-cranial radiation for brain metastases. *Saudi Pharm J.* Sep 2014; 22(4): 381-384.
2. Tony Burns, Stephen Breathnach, Neil Cox, Christopher Griffiths. *Rooks Textbook of Dermatology.* Wiley-Bleckwell, 2010.; 4132-4164.
3. Jean L.Bologna, Joseph L.Jorizzo, Ronald P Rapini. *Dermatology*, 2nd edition. 2008.;319-334.
4. Klaus Volf, Lowell A.Goldsmith, Stephen I.Katz, Barbara A.Gilchrest, Amy S.Paller, David J.Leffel. *Fitchpatriks Dermatologz in General Medicine*, 7th edition, McGraw-Hill Companies, 2008.349-355.
5. Mokharti F, Nikyar Z, Naeini BA, Esfahani AA, Rahmani S. Adverse cutaneous drug reactions: Eight year assessment in hospitalized patients. *J Res Med Sci.* 2014 Aug;19(8):720-725.
6. *Litt's D.E.R.M. Drug Eruptions and Reactions Manual*, 20th Edition [20 ed.],CRC Press, 462-464.
7. David Gaist, Morten Andersen, Jens S Schou. Spontaneous Reports of Drug-Induced Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Denmark 1968- 1991, *Pharmacoepidemiology and drug safety.* Vol.5:79-86 (1996).
8. Thomas Harr ,Lars E French; Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010, 5:39 doi:10.1186/1750-1172-5-39.
9. Mittmann N, KnowlesSR, Koo M, Shear NH, Rachils A, Rourke SB. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study. *Am J Clin Dermatol.* 2012 Feb 1;13(1):49-54.
10. Tan SK, Tay YK. Profile and pattern of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a general hospital in Singapore: treatment outcomes. *Acta Derm Venereol.* 2012 Jan;92(1):62-6.
11. Chung WH, Hung SI. Recent advances in the genetics and immunology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol Sci.* 2012 Jun;66(3):190-6.
12. Chung WH, Hung SI. Genetic markers and danger signals in stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergol Int.* 2010 Dec;59(4):325-32.
13. Chung WH, Hung SI, Chen YT. Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007 Aug;7(4):317-23.
14. Hsiao YH, Hui RC, Wu T, Chang WC, Hsieh MS, Yang CH, Ho HC, Chang YG, Chen MJ, Lin JY, Chen DP, Chang PY, Wu TL, Hung SI, Chung WH. Genotype-phenotype association between HLA and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions: strength and clinical correlations. *J Dermatol Sci.* 2014 Feb;73(2):101-9.
15. Syed D1, Iqbal O, Mosier M, Mitchell R, Hoppensteadt D, Bouchard C, Fareed J, Gamelli R. Elevated endocan levels and its association with clinical severity in stevens johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Int Angiol.* 2014 Nov14.
16. Valeyrie-Allanore L1, Bastuji-Garin S, Guégan S, Ortonne N, Bagot M, Roujeau JC, Revuz JE, Wechsler J, Wolkenstein P. Prognostic value of histologic features of toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Feb;68(2):e29-35.
17. Ellender RP, Peters CW, Albritton HL, Garcia AJ, Kaye AD. Clinical considerations for epidermal necrolysis. *Ochsner J.* 2014 Fall;14(3):413-7.

18. Del Pozzo-Magana BR1, Lazo-Langner A, Carleton B, Castro-Pastrana LI, Rieder MJ. A systematic review of treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2011;18:e121-33.
19. Roongpisuthipong W, Prompongsa S, Klangjareonchai T. Retrospective Analysis of Corticosteroid Treatment in Stevens-Johnson Syndrome and/or Toxic Epidermal Necrolysis over a Period of 10 Years in Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok. *Dermatol Res Pract.* 2014;2014:237821.
20. Yang Y, Xu J, Li F, Zhu X. Combination therapy of intravenous immunoglobulin and corticosteroid in the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a retrospective comparative study in China. *Int J Dermatol.* 2009 Oct;48(10):1122-8.
21. Gubinelli E, Canzona F, Tonanzi T, Raskovic D, Didona B. Toxic epidermal necrolysis successfully treated with etanercept. *J Dermatol.* 2009 Mar;36(3):150-3.

ENGLISH

SYNDROMA STEVENS-JOHNSON - TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS OVERLAP ASSOCIATED WITH CARBAMAZEPINE IN PATIENT WITH SECONDARY EPILEPSY CAUSED BY BRAIN TUMOR (GLIOBLASTOMA MULTIFORME)

Vojvodić A., Dinić M., Kostić K

Military Medical Academy- Clinic for Dermatovenerology

SUMMARY

Stevens-Johnson syndrome (SJS) is a severe, episodic, acute mucocutaneous reaction that is most often elicited by drugs and occasionally by infections. The drugs commonly implicated as the cause of SJS are anticonvulsants, sulfonamides, non-steroidal anti-inflammatory drugs and antibiotics. Carbamazepine has been commonly implicated in SJS. We report a case of SJS-TEN overlap syndrome developing in patient who was prescribed carbamazepine after epileptic attack during radiotherapy for the purpose of treatment Glioblastoma multiforme, patients underlying disease, whose symptomatology deteriorated patients condition.

Key words: Stevens-Johnson syndrome; toxic epidermal necrolysis; carbamazepine

ZNAČAJ PRIMENE RANE REHABILITACIJE NAKON MENISKOTOMIJE KOD ADOLESCENTA

AUTORI

Balov B., Milenković M., Stojanović Z., Savić N.
Visoka medicinska škola strukovnih studija, Čuprija

KORESPONDENT

BILJANA BALOV
Visoka medicinska škola strukovnih
studija, Čuprija
✉ mikibalovhome@gmail.com

SAŽETAK

Povrede meniskusa zauzimaju značajno mesto među oštećenjima kolenog zgloba, a posebnu težinu imaju kod sportista. Artroskopija je metoda izbora kako u dijagnostičkom, tako i u terapijskom tretmanu. Motiv za prikaz ovog slučaja je veoma retka pojava ove povrede kod adolescenata i ukazivanje na značaj rane primene rehabilitacionog tretmana. U radu je prikazano lečenje bolesnice stare 14 godina nakon uklanjanja dela lateralnog meniskusa 08.05.2014.g. pet dana nakon intervencije započet fizikalni tretman. Od fizikalnih procedura uključena elektro i kinezi terapija. U okviru kinezi tretmana uključene statike kontrakcije, limfna drenaža, pasivne vežbe za povećanje obima pokreta i na kraju vežbe protiv otpora za jačanje muskulature. 07.06. 2014.g. završen tretman uz preporuku da nastavi sa jačanjem muskulature u kućnim uslovima. Prilikom zadnjeg pregleda konstatovano odsustvo otoka, bolne osetljivosti i ograničenja pokreta u zglobu kolena a na MMT (manuelnom misicnom testu) ocena za četvoroglavi butni misic (musculus quadriceps femoris) iznosila je 4. Pacijentkinji je predloženo da započne sa lakšim rekreativnim aktivnostima i potpuni povratak svakodnevnim aktivnostima. Artroskopska meniskotomija je relativno retka intervencija kod adolescenata a pogotovo mladih koji inisu aktivni sportisti. Primenom rane rehabilitacije u potpunosti je iskorišćen regenerativni potencijal ovog životnog doba i za optimalno vreme bolesnica se u potpunosti vratila svakodnevnim aktivnostima.

Cljučne reči: rana rehabilitacija, meniskotomija, adolescent

UVOD

Podsticaj za prikaz ovog slučaja je bio relativno mali broj meniskotomija kod adolescenata [1] koji se ne bave aktivno sportom a samim tim i veoma mali broj radova u literaturi koji obradjuje ovu temu. Većina radova razmatra rehabilitaciju nakon meniskotomije kod odraslih bilo da se radi o aktivnim sportistima, rekreativcima ili osobama koje se ne bave sportom. Sigurno da je kod sportista daleko veća mogućnost nastanka ove povrede i smatra se da u odnosu na ostalu populaciju odnos iznosi 4:1 u korist sportista. U većini slučajeva se radi o udruženim povredama meniskusa i ligamentarnog aparata kolena (najčešće prednjeg ukrštenog i kolateralnih ligamenata) [2]. Od svih povreda lokomotornog aparata kod adolescenata 14 - 16% otpada na povrede kolena.

Meniskusi predstavljaju vezivno-hrskavičave polumesečaste tvorevine oblika slova „S” u unutrašnjosti zgloba kolena. Njihova osnovna uloga je da održavaju kongruentnost zglobnih površina između femura i tibije a samim tim olakšavaju i osiguravaju izvođenje pokreta u zglobu kolena. Postoje lateralni i medijalni meniscus i oba su ligamentima povezana sa svim zglobnim strukturama. Povrede meniskusa se najčešće dešavaju prilikom sportskih aktivnosti mada se često sreću i u svakodnevnom životu. U mehanizmu nastanka povreda uglavnom se navodi pokret fleksije udružen sa spoljašnjom ili unu-

trašnjom rotacijom kolena. Statistički su mnogo češće povrede unutrašnjeg meniskusa.

Kliničkom slikom dominira bol i izliv u zglobu kolena koji se obično vezuju za određeni nagli pokret. Bol se javlja kako pri fleksiji tako i pri ekstenziji kolena, kao i ograničena pokretljivost u oba smera. Pacijenti često navode iblokadu u izvođenju pokreta uz veoma izraženu bol.

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, magnetne rezonancei naročito artroskopije koja je najpreciznija [3].

Ukoliko se postavi dijagnoza rascepa ili potpunog kidanja meniskusa lečenje je hirursko, bilo da se radi o ušivanju ili potpunom uklanjanju delova meniskusa koji se u slučaju potpunog kidanja ponašaju poput stranog tela u zglobu kolena. Nakon operativnog lečenja od izuzetnog značaja je rana primena rehabilitacionih tretmana radi što bržeg i potpunijeg oporavka. Od fizikalnih procedura preporučuje se primena IFS (interferentne struje), DDS (dijajinamicke struje), IMP (impulsno magnetno polje), lasera a poseban značaj se pridaje kinezi terapiji koja ima za cilj sprečavanje atrofije mišića kako prednje lože natkolenice (m.q vadriceps femoris) tako i zadnje lože potkolenice. U kinezi tretmanu primenjuju se statičke kontrakcije, pasivne vežbe za povećanje obima pokreta kao i vežbe protiv otpora za jačanje mišićne snage.

PRIKAZ SLUČAJA

Prikazana je pacijentkinja stara 14 godina koja se rekreativno bavila odbojkom. 19.06.2013.g. urađena je operativna stabilizacija leve patele zbog recidivantne subluksacije. Nakon operacije sproveden rehabilitacioni tretman. Decembra meseca iste godine zadobila ponovnu povredu istog zgloba i na osnovu kliničke sumnje upućena na MRI zbog suspektne povrede meniskusa. Kako je dijagnoza potvrđena pacijentkinji je predložen artroskopski pregled i eventualno intervencija. 08.05.2014.g. je urađena artroskopska subtotalna meniskotomija levog lateralnog ligamenta. Postoperativni tok protekao uredno, pacijentkinja obučena hodu uz pomoć štaka sa delimičnim osloncem na levu nogu i upućena na ambulantni fizikalni tretman.

Prilikom fizijatrijskog pregleda 13.05.2014. konstatovanje otok levog kolena bez znakova inflamacije uz ograničenu pokretljivost fleksije i ekstenzije. Pokret fleksije bio je moguć do 80 a ekstenzije 150 stepeni (normalno uzdužne osovine natkolenice i potkolenice zauzimaju ugao od 180 stepeni). Konstatovana je takođe i hipotrofija prednje lože natkolenice i zadnje lože potkolenice. Na 10cm od gornje ivice patele obim natkolenice leve noge manji za 3cm u odnosu na desnu. Na MMT cetvoroglav butni misic levo na oceni 2 dok je desni na oceni 5. Istogdana je započet sledeći fizikalni tretman: IFS, IMP, anodna galvanizacija i kineziterapija. Od kinezitretmana primenjene statičke kontrakcije opruzaca i pregibaca potkolenice leve noge uz lagane pasivne pokrete za savladavanje kontraktura u zglobu kolena. Nakon sedam dana tretmana kontraktura u potpunosti savladana i započete aktivne vežbe za jačanje snage i izdržljivosti ledirane musculature. Blagi otok jos uvek prisutan a štaka odbačene. Za sledećih sedam dana musculatura ojačana i na MMT cetvoroglav butni misic ocenjen ocenom 3. U terapiju uvedene aktivne vežbe protiv otpora i dozirana vožnja bicikla. 07.06.2014.g. na kontrolnom pregledu konstatovano sledeće stanje: kontraktura savladana, u zglobu nema izliva ni otoka, razlika u obimu natkolenica zdrave i tretirane natkolenice izosi 1cm. Na MMT musculatura na oceni 4. Završen fizikalni i kinezi tretman a pacijentkinji predloženo da nastavi sa vežbama za jačanje musculature u kućnim uslovima, vožnja bicikla i plivanje. 30.06.2014.g. napravljen ponovni kontrolni pregled nakon povratka sa letovanja na koma je ocena MMT iznosila 5 - dok je još uvek prisutna razlika u obimu natkolenica od 1cm. Pacijentkinja se u potpunosti vratila upobičajenim fizičkim aktivnostima bez osećaja bola i zamora u mišićima.

DISKUSIJA

Već smo naglasili da su meniskusi fibrozno hrskavičave tvorevine umetnute između zglobnih površina tibije i femura. Medijalni meniscus je polumesecastog a lateralni više kružnog oblika. Gornja površina oba meniskusa je konkavna i prilagođena konveksnoj površini kondila femura. Uloga im je da omogućavaju kongruentnost (podudarnost) zglobnih površina, ublažavaju trauma kod hoda i pokreta, stabilizuju zglob kolena, omogućavaju kretanje sinovijalne tečnosti i takođe štite zglob kolena od hiperekstenzije [4]. Prilikom povrede dolazi do uklještenja meniskusa između koštanih zglobnih površina

uglavnom pri pokretu fleksije i unutrašnje rotacije potkolenice (spoljašnji meniscus) spoljašnje rotacije (unutrašnji). Dijagnostika počinje detaljnom anamnezom o načinu povrede, inspekcijom i palpacijom zgloba, merenjem obima pokreta u kolenu i ev. MMT ukoliko je protekao duži period od povređivanja do pregleda. Obično se konstatuje otok i lokalna bolna osetljivost pri palpaciji, ponekad povišena lokalna temperatura ako ima reaktivne inflamacije, ograničena pokretljivost i eventualno misicna hipotrofija kod zakasnelih pregleda. Po pravilu kod ispitanika je pozitivan MekMarejev test [5]. Konvencionalna radiografija se često preporučuje radi eventualnog isključenja povreda koštanog tkiva. Artroskopija i artrografija predstavljaju invazivne dijagnostičke metode koje podrazumevsaju i subjektivnost ispitivača, dok magnetna rezonanca dijagnostikuje promenu sa 90-98% tačnosti. Prednost artroskopije je što se tokom iste intervencije može obaviti dijagnostika i saniranje lezije (meniskotomija, ušivanje meniskusa i ligamenata) pa je zato najčešća metoda izbora [6]. Na izbor tretmana utiče vrsta i težina lezije, starost pacijenta, vreme proteklo nakon povrede, stanje musculature, stepen bavljenja fizičkim aktivnostima. Nakon završene meniskotomije od primarnog značaja je rano započinjanje rehabilitacionog tretmana. Shodno osnovnim principima lečenja treba voditi računa o kotraindikacijama kod pacijenata. Cilj tretmana je smanjenje bola i otoka, stišavanje inflamacije ako postoji, očuvanje mišićne snage i povećanje obima pokreta u zglobu kolena. Ukoliko postoji reaktivno zapaljenje indikovana je primena NSAI (nesteroidni antiinflamatorni) lekovi, krioterapija, AE (antiedemski) odvod, IFS, IMP i naravno kinezitretman. U literaturi se sreću različiti stavovi u pogledu imobilizacije nakon meniskotomije [6]. Na osnovu uvida u različite protokole Barber [7] navodi da praktično ne postoji nikakva razlika u krajnjem ishodu kod pacijenata sa i bez imobilizacije nakon intervencije. Razlika po Barberu ide u korist pacijenata kod kojih je sproveden individualni program rane rehabilitacije [8] uz oslonac sa intenziviranjem kinezitretmana, Prilikom planiranja terapije treba voditi računa o vrsti izvršene intervencije, postojanju udružene patologije kolena, starosti bolesnika, preoperativnom statusu kolena, vremenu proteklom od povrede do intervencije kao i o motivaciji i očekivanjima pacijenta u pogledu daljeg bavljenja sportom.

U našem prikazu slucaja nakon ortopedске intervencije (meniskotomije) nije predložena imobilizacija i mirovanje od strane ordinirajućeg lekara te je odmah započet rehabilitacioni tretman u skladu sa lokalnim naslazom. Obzirom da je dominirala slabost misica prednje lože buta i zadnje lože potkolenice započet je tretman statickim kontrakcijama musculature [5] operisane noge i vežbama protiv otpora za misice zdrave noge. Kako kontraktura kolena nije bila tezež stepena fizikalnim procedurama i pasivnim vežbama je savladana očekivano u veoma kratkom roku. Pacijentkinja je vec nakon tri sedmice intenzivnog tretmana osposobljena za tretman u kućnim uslovima sto se uklapa sa podacima iz literature. Pacijentkinja je obučena vežbama za jačanje musculature pod nadzorom roditelja uz konsultaciju ordinirajućeg fizijatra. Na kontrolnom pregledu nakon pet sedmica konstatovan je potpuni oporavak. Jedino sto se preporučuje, a nismo bili u mogućnosti da primenimo iz objektivnih razloga je hidro-kinezi tretman.

Veliki broj studija je analizirao rehabilitacioni program i ishode nakon meniskotomije. Osti sa saradnicima [5] iznosi podatak da je prosečno vreme povratka na punu sportsku aktivnost 41 dan, a ukoliko se radi o udruženim povredama sa ligamentarnim aparatom 64 - 78 dana, prosek 61 dan. Metjuž i Sent Pjer [6] su pokazali daleko brži povratak fizičkim aktivnostima kod aktivnih sportista u odnosu na rekreativce, mladih u odnosu na starije pacijente.

Prikazani slučaj ukazuje da je ishod potvrdio opravdanost i značaj rane primene rehabilitacionog tretmana nakon meniskotomije. Doprinos i opravdanost prikaza ovog slučaja je da naglasi značaj individualnog pristupa i planiranja lečenja [9] u kome ključnu ulogu zauzima adekvatna primena kineziterapije [10] za jačanje hipotroficne muskulature. Ovakav pristup omogućava pacijentu sto brzi povratak svakodnevnim, profesionalnim i naročito sportskim aktivnostima

ZAKLJUČAK

Operativno lečenje povreda meniskusa u adolescentnom uzrastu je relativno retka pojava koja sa sobom nosi i određene specifičnosti vezane za rast, razvoj i intenzivnu fizičku aktivnost. Zbog toga se i insistira na skraćenju perioda rekonvalescencije gde je primarna rana rehabilitacija. U okviru terapije je naglašena posebno uloga kinezitretmana u smislu savladavanja kontraktura i jačanja oslabljene muskulature pacijenta. Ovakvim pristupom je vreme povratka na premorbidno stanje skraćeno i eventualne trajne rezidue svedene na minimum [11]. Ovde svakako treba razmišljati i o posledicama u kasnijoj životnoj dobi, jer se navodi češća pojava gonartroze za 19,4% kod pacijenata sa meniskotomijom u odnosu na zdravo koleno.

LITERATURA

1. Mintzer CM, Richmond JC, Taylor J. Meniscal repair the young athlete. *Am J Sports Med* 1998;26(5):630-3
2. Bonneux I, Vandekerchove B. Arthroscopic lateral meniscectomy long term in athletes. *Acta orthopedica Belg.* 2002; 68(4):356-61.
3. Magee DJ. *Orthopedic Physical Assessment.* Philadelphia. WB Saunders; 1992. U 560-563
4. Ž. Dašić, D. Radočić, Arthroscopic partial medial meniscectomy. *Vojno sanitetski pregled* 2011;68(9):774
5. Osti L, Liu SH, Raskin A, Merlo FB. Partial lateral meniscectomy in athletes. *Arthroscopy.* 1994; 10:424-30.
6. St. Pierre DMM, Laforest S, et al. Isokinetic rehabilitation after orthoscopic meniscectomy. *Eur J Appl Physical.* 1992; 64: 437-443.
7. Barber FA, Coons DA. Midterm results of meniscal repair using the BioStinger meniscal repair device. *Arthroscopy.* 2006; 22(4): 400-5.
8. Morrissey MC, Milligan P, Goodwin PC. Evaluating treatment effectiveness: Benchmarks for rehabilitation after partial meniscectomy knee arthroscopy. *Am J Phys Med Rehab.* 2006;85(6):490-501
9. Bajec, T. Artroskopski posegi v kolenu kat diagnostic; na in terapevtska metoda. In: Grabljivec K. Posebnosti rehabilitacije bolnikov z boleznimi in poškodbami kolena: zbornik predavanj strokovnega posveta: 2004 nov. 1920; Portorož, Slovenia. Ljubljana. Združenje fizikalno in rehabilitacijsko medicino pri Slovenskem zdravniškem društvu 2004.
10. Koutras, Georgios, et al. "A randomized trial of isokinetic versus isotonic rehabilitation program after arthroscopic meniscectomy." *International journal of sports physical therapy* 7.1 (2012): 31.
11. D. Reid; J. Rydwanski; W. Hing; S. White. The effectiveness of post-operative rehabilitation following partial meniscectomy of the knee. *Physical Therapy Reviews.* feb. 2012. 17(1) p. 45-54

ENGLISH

THE IMPORTANCE OF APPLYING EARLY REHABILITATION AFTER MENISCOTOMY TO ADOLESCENTS

Balov B., Milenković M., Stojanović Z., Savić N.
High Medical School of Professional Studies, Čuprija

SUMMARY

Meniscus injuries occupy an important place among damages to the knee joint and are crucially important for athletes. Arthroscopy is a method of choice in both diagnostic as well as therapeutic treatment. After the intervention, it is necessary to start physical therapy as soon as possible. The study presents the treatment of 14 year old female patient, who started physical therapy five days after the removal of part of the lateral meniscus. Procedures involved electrical and kinesy therapy. Within the kinesy treatment static contractions were included, lymphatic drainage, and also passive exercises in order to increase range of motion. In the end, exercises against resistance were conducted to strengthen the musculature. After one month of therapy the treatment was completed, and patient was advised to continue strengthening the musculature at home. During the last examination the absence of swelling was noted, with painful sensitivity and limited motion in the knee. The MMT score for quadriceps femoris was 4. The patient was advised to start with the lighter recreative activities. Arthroscopic meniscotomy is relatively rare intervention with adolescents, which was the motive for displaying this case. Applying early rehabilitation is fully exploited regenerative potential of this age and the optimal time for patients to return completely to usual activities.

Key words: Early rehabilitation, meniscotomy, adolescents

THE VARIABILITY IN P300 COGNITIVE EVOKED POTENTIAL AMPLITUDE IN THE AUDITORY ODDBALL PARADIGM

AUTHORS

Biševac B.¹, Popović Lj.², Milanović Z.¹, Nestorovic V.¹, Smiljić S.¹, Dejanović M.¹, Filipović-Danić S.³, Mitrović V.³, Mirić M.³

¹ Institute of physiology, Medical faculty, Kosovska Mitrovica, Serbia

² Institute of patophysiology, Medical faculty, Kosovska Mitrovica, Serbia

³ Medical faculty, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

One of the best-studied responses of cognitive evoked potentials is a so-called "P300", the late positive wave complex that occurs about 300-500 ms after the stimulus. It is obtained when the subject's attention is focused on a signal that is rare, especially if the signal has a motivational or emotional meaning. In the study of P300 potential, we followed the variations of potential amplitude and latency, so the objective was to examine whether there is a difference in Fz and Cz amplitudes of auditory induced cognitive evoked P300 potential depending on the performance of oddball tasks, both in male and female subjects. The study included 60 subjects (30 female respondents and 30 male respondents). P300 potential is induced by the auditory "oddball" paradigm with 80% of non-target and 20% of target stimuli that are presented to the patient through headphones. The target tones are high tones of 2000 Hz. The standard, 1000 Hz tones the respondent should ignore but when he hears the target tones the respondent should press the button on the special handle. The value of Fz and Cz amplitudes both in male and female subjects obtained in the classical "oddball" paradigm when the subject reacted to the signal by pressing the key with the dominant (right) arm were statistically significantly lower ($p > 0,05$) than the values of Fz and Cz amplitudes obtained when the key was pressed by the non-dominant hand. Based on this experiment it can be concluded that both in male and female subjects the performance of oddball tasks does not affect the amplitude of P300 cognitive evoked potentials.

Key words: P300, cognitive evoked potentials, oddball paradigm.

INTRODUCTION

The idea that a stimulus causes a specific response in the central nervous system was presented in 1875 by Richard Caton at the meeting of the British Medical Association, where he gave a lecture entitled "Electrical brain activity" in which he presented his observations on the changes in the brain of rabbits and monkeys under the influence of light (evoked activity). The term evoked activity denotes electrical or magnetic activity that is time associated with the stimulus, as opposed to spontaneous activity, such as the basic activity in the electroencephalogram. Evoked potentials are divided into exogenous and endogenous (cognitive) evoked potentials. Cognitive evoked potentials are defined as small phase potentials that are caused by cognitive events and can be detected by being recorded by scalp electrodes. The basic assumption with which we start the tests of cognitive evoked potentials and their links with higher brain activity is that neurophysiologic mechanisms that follow cognitive processes generate the so-called "far-field" potentials in the brain [1]. The term cognitive implies what we called "higher brain functions", such as selective attention, perception and recognition of significant stimuli, processing and retention of information, etc. Endogenous potentials have longer latency and higher amplitudes.

They can not be registered during anesthesia because of the necessary co-operation with the patient. They represent a series of positive and negative waves with a wide distribution on the scalp. They are marked as waves N1, P1, N2, P2, P300. They are induced by the application of different paradigms (events), that is, by different types of tasks. Previous studies clearly show that, for now, the P300 potential induced by "oddball" paradigm is reproducible, reliable, and easy and simple to register, therefore, it is clinically applicable. Cognitive evoked potentials are used for a non-invasive measurement of the function of cortical structures responsible for cognition (understanding), i.e. further processing of sensory stimuli, which interprets the received signal. Cognitive evoked potentials are used to explore the process of selective attention and perception. P300 wave is an endogenous response to a given task that is not certain, that is, the response received for the target stimuli is not certain. It depends on the perceptual and cognitive activities. It is of positive polarity with a maximum distribution and amplitude over the central and parietal regions. It occurs 300 ms after stimulation, although the latency of this wave depends primarily on the severity of the task and stimulus type (visual, acoustic or electric) [2]. One of the best-studied responses of cognitive evoked potentials is a so-called "P300", a late positive

KORESPONDENT

BOBAN BIŠEVAC

Institute of physiology, Medical faculty, Kosovska Mitrovica, Serbia

✉ bbisevac@yahoo.com

wave complex that occurs about 300-500 ms after the stimulus, that was first described by Sutton et al. [3]. It is obtained when the subject's attention is focused on a signal that is rare, especially if the signal has a motivational or emotional meaning. P300 is best studied in the so-called "oddball" paradigm in which the subject is faced with two different stimuli, one that occurs frequently and the other that occurs rarely ("oddball"). The subject is prepared to respond to the given example by pressing a button when an "oddball" signal occurs.

The "oddball" paradigm is commonly used in clinical practice because it is acceptable, understandable and accessible to subjects of various ages and degrees of mental ability. It is an auditory stimulation composed of two tones: "rare" or "unexpected", arrhythmic tone that is the target stimulus, and the "frequent", standard, rhythmic tone, to which the respondent does not pay any attention. The rare tone is different in frequency and intensity from the second standard tone. The "oddball" paradigm represents a task that requires respondent's attention and concentration. The amplitude of the P300 wave is higher for the significant informative stimulus which requires more attention. P300 amplitude variations are a manifestation of a redirected attentional capacity, and the latency variations of the same wave reflect the redirection speed of these capacities. Latency of P300 corresponds to the speed of stimulus classification based on discrimination of two events when the mental model of the stimulus structure adapts to the current condition.

STUDY OBJECTIVE

Regarding the fact that cognitive evoked potentials depend on endogen stimuli such as state of mind, concentration, attention and physiological states the aim of research was to examine whether there is a difference in Fz and Cz amplitudes of auditory induced cognitive evoked P300 potential depending on the performance of oddball tasks, both in male and female subjects.

MATERIAL AND METHODS

RESPONDENTS

The study included 60 subjects (30 female respondents and 30 male respondents). All responders were between ages 19 and 21. All were free of neurological or psychiatric disorders and with no recent usage of any medications.

METHOD

P300 potential is induced by the auditory "oddball" paradigm with 80% of non-target and 20% of target stimuli that are presented to the patient through headphones. Two tones of 1000 and 2000 Hz, with 90 dB in-

tensity are used as stimulus. The target tones are high tones of 2000 Hz. The standard tones of 1000 Hz the respondent should ignore, but when he hears the target tones the respondent should press the button on the special handle. P300 is registered when the participants pressed the button on the handle first by their dominant and then their non-dominant hand.

MATERIAL

Cognitive evoked potentials are detected by silver disk electrodes. The electrodes are 1 cm in diameter, with a small opening in the center through which the contact paste is applied. It enables the transmission of signals from the skin to the electrode via ionic interactions that occur between the electrolyte paste and the skin surface on one side, and between the electrolyte paste and inner electrode surface on the other side. Electrodes are placed according to the 10-20 international system, and the positions for each electrode are defined as percentages (10-20%) of the distances between orientation points such as nasion-inion and the ear lobe. Electrodes are placed along the midline scalp and marked with the letter z (Cz and Fz). We registered P300 cognitive evoked potential using a far-field technique, because in this way the electrodes have a lower impact on the size and shape of the potential, compared to the near-field recordings. The amplitude is given as μV , and it was measured from the isoelectric line to the top of the wave.

STATISTICAL ANALYSIS

All obtained data was statistically analyzed. The following variables were examined: Fz and Cz amplitudes when the button is pressed by the dominant and then by the non-dominant hand.

The presence of a normal distribution of values for all variables was checked individually and in all groups and subgroups of respondents using the Kolmogor-Smirnov test. The continuous variables with normal distribution values were expressed by the arithmetic mean and standard deviation ($\bar{x} \pm \text{SD}$). To determine the existence of statistically significant differences in the values of continuous variables with normal distribution in dependent samples, a parametric T-test for dependent samples was used.

RESULTS

The study was conducted on 60 subjects, divided into 2 groups of 30 subjects according to gender. The following parameters were examined: the difference in Fz and Cy amplitudes when the button was pressed by a dominant as opposed to a non-dominant hand when performing oddball tasks, both in male and female subjects. In all cases the right hand was dominant compared to the left.

Table 1. Arithmetic mean and standard deviation of the Fz amplitude in both studied models

Gender	N	Parameters	$\bar{x} \pm \text{SD}$	Mediana	Min-Max
Male	30	Fz amplitude of the right hand	12,35 \pm 10	9,20	4,9 - 53
Male	30	Fz amplitude of the left hand	11,43 \pm 6,35	10	5,3 - 29,20
Female	30	Fz amplitude of the right hand	10,91 \pm 7,61	8,95	4 - 37,1
Female	30	Fz amplitude of the left hand	9,95 \pm 6,09	9	3,9 - 28,6

Table 2. The difference in Fz and Cz amplitude values between the right and left hand in male subjects

Parameters	X ± SD	N	SE	Sig. (p)
Difference in Fz amplitude	0,918 ± 8,83	30	1,57	0,56
Difference in Cz amplitude	1,24 ± 6,37	30	1,12	0,27

Table 3. The difference in the value of Fz and Cz amplitude between the right and left hand for female subjects

Parameters	X ± SD	N	SE	Sig. (p)
Difference in Fz amplitude	0,96±5,60	30	1,05	0,36
Difference in Cz amplitude	0,03±5,84	30	1,10	0,97

Fz amplitude value in male patients, obtained in the classical "oddball" paradigm when the subject reacted to the signal by pressing a button by a dominant (right) hand, was significantly lower than the value of Fz amplitude obtained when the button was pressed by a non-dominant hand (Table 1 and 2).

The next followed parameter is the difference of Cz amplitude in the performance of the oddball tasks by a dominant and a non-dominant hand in male subjects, where we observe that there is no statistically significant difference ($p > 0.05$) between the right and the left hand (Table 2).

The value of Fz amplitude in female subjects obtained in the classical "oddball" paradigm when the subject reacted to the signal by pressing the button with the dominant (right) was not statistically significantly different ($p > 0.05$) from the values of Fz amplitudes obtained when the button was pressed by the non-dominant (left) hand (Table 3).

There was also no statistically significant difference found in any of the values of Cz amplitude in task performance by the dominant hand and the non-dominant in female subjects (Table 3).

DISCUSSION

Covington and Polich they analyzed the influence of stimulus intensity on latency and amplitude of P300 wave [4]. The P300 amplitude was not significantly changed with the change of the intensity of auditory stimuli as opposed to visual stimuli, while the P300 latency fell significantly during the increase in the intensity of stimuli, and the auditory stimulus showed a shorter latency than the visual. In our research the amplitude shows the existence of significant inter-individual variations that ranged from 4.9 to 53 in male subjects when the button was pressed by a dominant hand and from 5.3 to 29.20 when pressed by a non-dominant hand, and in female subjects the values ranged from 4 to 34.10 ms when the button was pressed by a dominant hand, and from 3.9 to 28.6 when the button was pressed by a non-dominant hand. Also there were observed variations in the same subject if the measurement was repeated. Nishida S et al. published a study of 12 young, healthy subjects and observed that P300 wave latency varies from subject to subject, and the standard deviation of the measured peak latencies was 27.5 [6]. Physiological variability of variables also appeared in the individual data, and the span of physiological variability that existed between the respondents ranged between 17 and 57. If the detection of P300 complex was made with a difficulty, due to a small number of subjects included in the study, the physiological variability could not be tested. One of the

most serious problems in estimating the P300 latency in clinical and experimental research, is to assess whether each measured latency is within normal limits, as the range of normal values is relatively wide and has not yet been precisely defined. P300 variability among normal subjects can be categorized in the interindividual or intraindividual variability. For the interindividual variability, the most studied and distinguished factor is the age factor [6-8], where the greatest variability appeared in subjects younger than 50 years of age and older than 55, but it was much smaller in subjects between 30 and 40 years of age. While the most familiar example is the intraindividual variability, the fact is that the given probability of the target stimulus manifestation can change the amplitude and latency of the P300 complex, because in the repeated recordings, the changes in the probability of the target stimulus manifestation changed the amplitude and also the latency of the P300 wave complex [5,9,10]. Nishida S. et al. presents a hypothesis that the width of the physiological variability interval between subjects, and in the same subject, may be reduced by increasing the number of target stimuli with the restriction of habituation or exhaustion of the subject due to the frequent scanning repetition [6]. In contrast to the uncertainty regarding the neural origin of P300 responses, there is more information about the factors that influence the amplitude and latency of P300 waves. Duncan-Johnson and Donchin reported that the amplitude of P300 waves was sensitive to the probability of the target stimulus manifestation, which means that the stimulus is relevant to a given task [9]. If the target stimulus occurs while the subject performs another task then even the rare stimuli do not induce a P300 response [9]. Further research shows that there is a more subjective than objective probability of P300 wave amplitude occurrence and control when the subject is presented with rare but not target stimuli compared to the target stimuli [11]. In addition to this there is a fact that the P300 response may be induced by the stimulus or stimuli in any scanning modality and the stimulus may be very different, as long as the subject is able to classify it as being different [12]. In other studies Donchin et al. demonstrated that the P300 waves amplitude is associated with sources which are responsible for processing and differentiating stimuli [13,14]. In this study where we have two tasks, P300 amplitude increases with the cognitive demands of information processing, while P300 response to a secondary task decreases.

CONCLUSION

All the above can lead us to the following conclusions: that, both in male and female subjects the performance of oddball tasks does not affect the amplitude

of P300 cognitive evoked potentials because there is no statistically significant difference in the Fz and Cz amplitude values of P300 potential when the task is performed by the dominant compared to the non-dominant hand. These results can indicate practical importance of standard recording of event related potentials when using the oddball paradigm.

REFERENCES

1. Hillyard SA, Kutas M. Electrophysiology of cognitive processing. *Annu Rev Psychol.* 1983;34:33-61.
2. Đurić S. Evocirani potencijali. Prosveta, Niš; 2002.
3. Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965;150(700):1187-8.
4. Covington JW, Polich J. P300, stimulus intensity, and modality. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1996;100:579-84.
5. Očić G. Klinička neuropsihologija. Beograd. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1998.
6. Nishida S, Nakamura M, Suwazono S, Honda M, Shibasaki H. Estimate of physiological variability of peak latency in single sweep P300. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997;104:431-6.
7. Goodin DS, Squires KC, Starr A. Long latency components of the auditory evoked potentials in dementia. *Brain* 1978;101:635-48.
8. Barrett K, McCallum WC, Pockock PV. Brain indicators of altered attention and information in schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1986;148:414-20.
9. Duncan-Johanson CC, Donchin E. "The time constant in P300 recording.". *Psychophysiology* 1977;16:53-5.
10. Biševac B. Funkcionalno stanje organizma i kognitivni potencijal P300. Magistarska teza. Medicinski fakultet, Kosovska Mitrovica; 2008.
11. Skinner JE, Beckman KJ, Gray CM. Detection of the cardiac patient at risk using the event-related slow potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1987;40:543-8.
12. Kutas M, McCarthy G, Donchin E. Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science* 1977;197 (4305):792-5.
13. Donchin E, Kramer AF, Wickens CD. Applications of event-related brain potentials to problems in engineering psychology. In: Coles MGH, Porges SW, Donchin E. (Eds.) *Psychophysiology: system, processes, and applications.* Guilford Press, New York 1986:26-40.
14. Donchin E, Coles MGH. Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav Brain Sci.* 1988;11: 357-74.

SRPSKI

VARIJABILNOST AMPLITUDE KOGNITIVNOG EVOCIRANOG P300 POTENCIJALA DOBIJENOG AUDOTIRNOM ODDBALL PARADIGMOM

Biševac B.¹, Popović Lj.², Milanović Z.¹, Nestorović V.¹, Smiljić S.¹, Dejanović M.¹, Filipović-Danić S.³, Mitrović V.³, Mirić M.³

¹ Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet, Kosovska Mitrovica, Srbija

² Institut za patofiziologiju, Medicinski fakultet, Kosovska Mitrovica, Srbija

³ Medicinski fakultet, Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Jedan od najbolje proučavanih odgovora kognitivno evociranih potencijala je tzv. "P300", kasni pozitivni talasni kompleks koji se javlja oko 300-500 ms posle stimulusa. Dobija se kada je pažnja subjekta usmerena na signal koji se retko javlja, naročito ako taj signal ima neko motivaciono ili emotivno značenje. Pri proučavanju potencijala P300, pratimo varijacije amplitude i latence potencijala, pa je i cilj rada bio ispitati da li postoji razlika u Fz i Cz amplitudi auditivno izazvanog kognitivno evociranog potencijala P300 u zavisnosti od načina izvođenja oddball zadatka, kako kod osoba muškog pola tako i kod osoba ženskog pola. U istraživanju je bilo uključeno 60 ispitanika (30 ispitanika ženskog i 30 ispitanika muškog pola). P300 potencijal izazvan je auditivnom "oddball" paradigmom sa 80% neciljnih i 20% ciljnih stimulusa koji su pacijentu predstavljani pomoću slušalica. Ciljni tonovi su tonovi visine 2000 Hz, a standardne tonove od 1000 Hz ispitanik treba da ignoriše i kada čuje ciljne tonove ispitanik treba da pritisne dugme na specijanoj ručici. Vrednost Fz i Cz amplitude kako kod osoba muškog tako i kod osoba ženskog pola dobijene u klasičnoj "oddball" paradigmi kada je subjekt na signal reagovao pritiskom na taster dominantnom (desnom) rukom nisu bile su statistički značajno kraće ($p > 0,05$) od vrednosti Fz i Cz amplitude koje su dobijene kada je taster pritisnut nedominantnom rukom. Na osnovu ovog istraživanja može se zaključiti da ni kod osoba muškog ni kod osoba ženskog pola način izvođenja oddball zadatka ne utiče na amplitudu P300 kognitivno evociranog potencijala.

Ključne reči: P300, kognitivno evocirani potencijali, oddball paradigma

P300 EVENT RELATED POTENTIAL APPLICATION TO COGNITIVE STATUS ASSESSMENT OF THE PATIENTS WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

AUTHORS

Dejanović M.¹, Ivetić V.², Nestorović V.¹, Milanović Z.¹, Biševac B.¹, Miletić M.¹, Mirić M.¹

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

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

CORRESPONDENT

MIRJANA DEJANOVIĆ

Medicinski Fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ mirjana.dejanovic@gmail.com

SUMMARY

Disturbances of thyroid function are often accompanied by cognitive and affective disorders. Assessment of cognitive status in the patients with subclinical hypothyroidism represents a possibility for early diagnostics of cognitive impairment and timely introduction of necessary pharmacotherapy treatment. The aim of this study was to quantify whether there are P3 event related potential (ERP) deviations as electrophysiological markers of cognitive activity in patients with subclinical hypothyroidism. P300 potentials were examined in thirty patients with subclinical hypothyroidism and in 30 healthy subjects of the control group. P300 was recorded using the classic auditory oddball paradigm, with 20% of target and 80% of non-target stimuli. The results analysis showed a significantly longer latency P300 and reduced amplitude P300 in subjects with subclinical hypothyroidism compared to euthyroid subjects. There is also a statistically significant negative correlation between the results of a mini mental state examination and the P300 latency at Fz electrode ($r = -0.47$, $p < 0.01$) and Cz electrode ($r = -0.43$, $p = 0.017$). P300 ERP is important in the evaluation of patients with subclinical hypothyroidism, due to the sensitivity in the detection cognitive disorders.

Key words: P300, hypothyroidism

INTRODUCTION

It is known that thyroid hormones are important for normal brain function [1,2]. Disturbances of thyroid function are often accompanied by cognitive and affective disorders. Of particular importance is the diagnosis of cognitive disorders, which are, however, often overlooked, and closely connected with the quality of life of patients. Clinically manifest hypothyroidism can lead to changes in many cognitive domains, including attention, concentration, memory, executive function, and impact of subclinical hypothyroidism on cognitive function is still unclear [3]. Subclinical hypothyroidism may have similar, but more subtle effects on cognitive functions.

Subclinical hypothyroidism, defined as an asymptomatic state with elevated serum thyroid stimulating hormone (TSH) levels while the values of free and total thyroxin (T4) are normal [4]. There is no consensus in the literature whether the subclinical hypothyroidism may induce change of the cognitive functions. Some authors argue that the mild subclinical hypothyroidism (average TSH concentration less than 10mU/L) may induce cognitive and affective disorders which can be corrected by the thyroxin substitution [5]. There are increasingly more evidence of a disturbance of cognitive function under subclinical hypothyroidism. Many authors believe that the decline in cognitive function may vary depending on the concentration of thyroxine.

Volpato followed the values of thyroxine and TSH in women with normal thyroid function for a period of three years and found that cognitive decline was faster among women with lower concentrations of thyroxine, although all were within the normal range [6]. Samuels et al. find weaker health status, cognitive dysfunction, impaired working memory, and motor learning in patients treated with thyroxine compared to 20 euthyroid persons aged 20-45 years, with TSH within the reference values [7]. Testing of thyroid function is an integral part of the diagnostic protocol for dementia [8]. On the other hand, some studies did not find a link between subclinical hypothyroidism and cognitive and affective disorders [9, 10]. There is not enough evidence that treating hypothyroidism recovers cognitive functions [11, 12, 13].

In clinical practice, for assessing and monitoring cognitive deficits, neuropsychological tests are usually used. However, the tests require the cooperation of patients and are often very complicated and exhausting. For these reasons, special interest piqued to learn that the recently introduced new neurophysiological methods in the study of cognitive processes in healthy subjects and in clinical practice- event-related potentials as an objective neurophysiological methods can contribute to the early diagnosis of cognitive impairment. In the last 20 years P3 cognitive potentials research is very intense and clearly indicate that this component can serve as an indicator of cognitive function. In this regard, it is quite

logical application of P300 event related potentials in patients with impaired function of the thyroid gland in the early detection and evaluation of cognitive dysfunction.

THE AIM

The aim of our study was to determine whether there are differences in the P3 potential as an electrophysiological marker of cognitive function in subclinical hypothyroidism compared to euthyroid subjects.

MATERIAL AND METHODS

The study included 30 patients (11 men and 19 women, mean age 50.1 ± 5.2 years, range 40-62 years), with subclinical hypothyroidism (normal mean value of FT4, mean value of TSH is 8,8). Patients with history of any other neurologic disease, history of traumatic brain injury, aphasia, defects in hearing, communication disorders, previous depression or other psychiatric illnesses as well as alcoholism and/or administration of medications known to influence cognitive functions were excluded. The control group consisted of 30 age and sex matched healthy volunteers (12 men and 18 women, mean age 51.2 ± 6.3 years, range 42-62 years). All tests were conducted in the neurophysiology laboratory of the Department of Physiology, Faculty of Medicine in Novi Sad, in the morning hours and the patients came rested. Before the experiment for each patient we conducted an approximate assessment of the state of hearing and neuropsychological assessment of cognitive status using the Mini Mental State Examination (MMSE) [14]. This scale is widely accepted as a simple and relatively reliable clinical assessment instrument. Before the experiment all subjects were given the full information about the trial and were requested for the participation approval.

ERP measurement

Bioelectrical activity of the brain was recorded using Ag/AgCl electrodes fastened on the scalp of the subject with the colodium. Two active electrodes were positioned at the central line of the scalp frontally (Fz) and centrally (Cz) according to the international 10-20 system. Reference electrodes were placed at the mastoids while the ground electrode was positioned at the subject forearm. Impedance of all electrodes in all recordings was under 5 k Ω .

P300 ERPs were recorded using the classic auditory oddball paradigm [15], with 20% of target and 80% of non-target stimuli. As the stimuli used were pure tones height of 1000 and 2000 Hz, the strength of 90dB. Tones were presented to the subject through binaural phones. The subjects were instructed to react as fast as possible to the target tones (2000Hz) by pressing the button on the special handle they were holding in their preferred hand, and at the same time to ignore rhythmical non-target tones (1000Hz). The subjects were sitting on the chair in the comfortable position in the silent darkened room with their eyes open.

A 1000 ms of the cortical electrical activity was recorded after each stimulus appearance. The signal was averaged during the recording. The cortical activity signal averaging was done separately for target and non-

target stimuli. At the end of the recordings P300 latency was identified as the largest positive peak at range 250-450 ms occurring for each electrode, in particular. Additionally, the reaction time (RT) was registered for each patient.

Statistical analysis

The statistical analyses were carried out using the Wilcoxon rank-sum test (Mann-Whitney) to compare the P300 amplitudes and latencies of the patients with those of the control subjects. Pearson's correlation coefficients were used to correlate the amplitudes and latencies of the P300 with the scores of the MMSE scale. In the interpretation of data, probability values of $p < 0.05$ (two tailed) were considered statistically significant. The statistical analysis was performed, using R version 3.1.0 [16].

RESULTS

The results analysis showed that the average P3 latency in SH patients was significantly longer (Fz- 373 ± 25.1 ms, Cz- 377 ± 24.7 , mean \pm S.D.) than in control subjects (Fz- 349 ± 31.4 ms, Cz- 348 ± 31.2 ; $p < 0.01$). P300 latencies were statistically significantly longer in both observed brain areas (fig. 1).

The values of the amplitudes were lower in the group of SH patients on both electrodes (Fz- $6.7 \pm 3 \mu V$, Cz- $6.5 \pm 2.8 \mu V$; mean \pm S.D) than in control subjects (Fz- $10 \pm 3 \mu V$, Cz- $9 \pm 3 \mu V$; mean \pm S.D) (fig.2). In both subject groups, the amplitudes P300 on Fz electrode were larger.

The reaction time in the group of patients was larger in comparison to the group of healthy subjects but that difference is not statistically significant. Considering the success rate and the number of errors in both groups, the group with SH patients has more errors but the difference was not statistically significant.

It is interesting to note the relationship between latency and amplitude of P300 and neurophysiological test for assessment of general cognitive capabilities (e.g. MMSE). The results show a statistically significant negative correlation between the results of a mini mental state examination and the P300 latency at Fz electrode ($r = -0.47$, $p < 0.01$) and Cz electrode ($r = -0.43$, $p = 0.017$) (fig.3).

On the other hand, there was no correlation when the results of the MMSE were compared to the amplitude of the P300 at Fz and Cz electrode (fig.4).

DISCUSSION

The numerous clinical P300 studies [17-23], strongly suggest that this ERP component, elicited by auditory, visual, olfactory or somatosensory stimuli, may be clinically useful as an index of cognitive function. Some studies show a significant correlation between weaker results on the scale of general cognitive abilities and prolonged P3 latencies. These characteristics qualify P3 component as a possible diagnostics method for cognitive status assessment. P3 ERP is particularly important in patients with weak cognitive changes regardless of its etiology which can not be proved during the clinical examination.

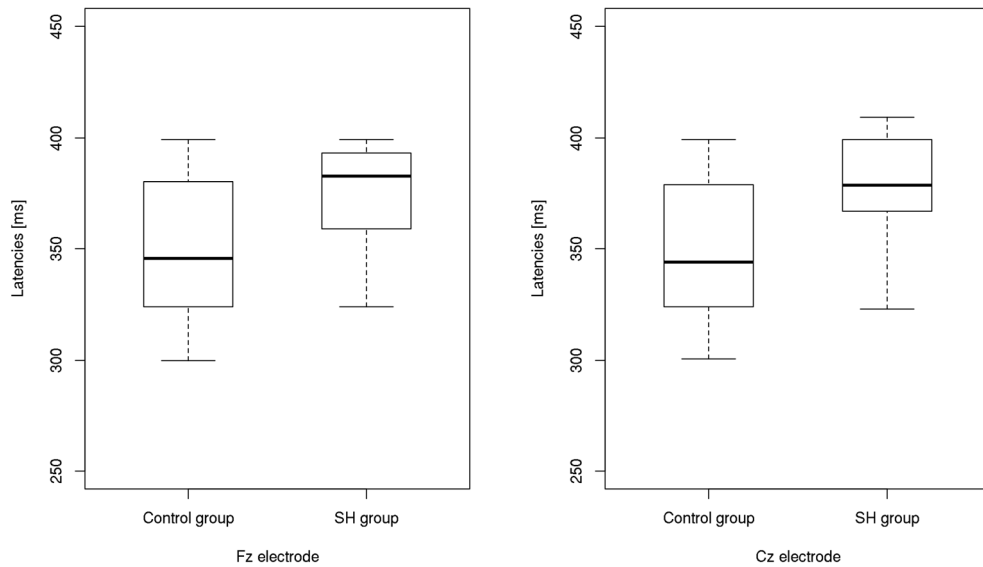


Figure 1. P300 latencies of the control group and group with subclinical hypothyroidism (SH) at Fz and Cz electrode

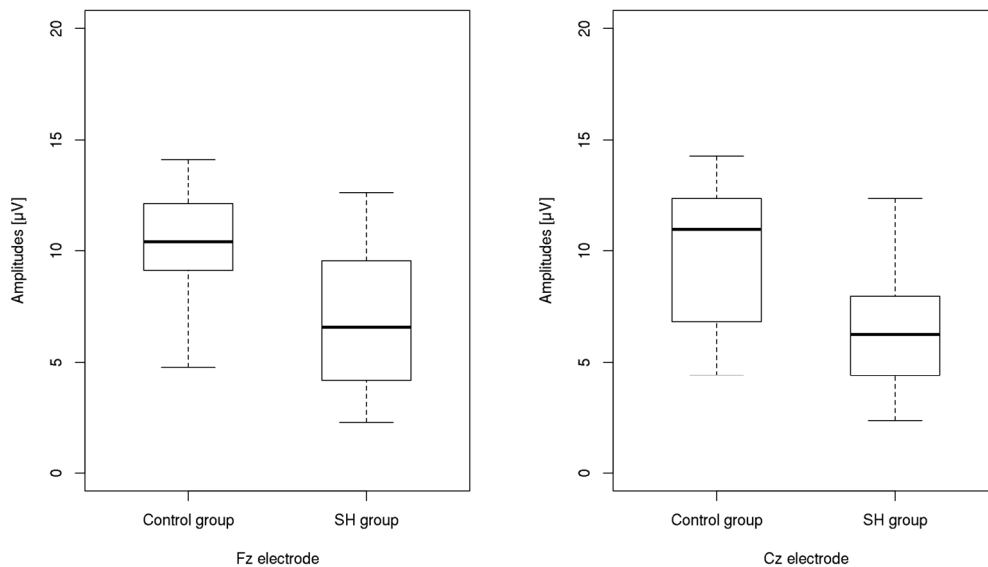


Figure 2. P300 amplitudes of the control group and group with subclinical hypothyroidism (SH) at Fz and Cz electrode

We have used P3 ERP component for the assessment of cognitive abilities in patients with subclinical hypothyroidism. By our knowledge there is just a few published works researching the possibility of using P3 ERP in the assessment of cognitive status in hypothyroidism. Jenovsky et al. used latency of P3 cognitive potentials in the evaluation of the impact of thyroxine therapy on the cognitive function [24]. They showed significantly prolonged P3 latency before levothyroxine treatment when the mean concentration of TSH was 7.1 mU/L. After the treatment, with the normalization of TSH, the values of P3 components are normalized also.

Munte et al. analyzed cognitive evoked potentials and neuropsychological tests in patients operated from thyroid cancer, first while being euthyroid and then during hypothyroidism over one month period without thy-

roxine in which they had been prepared for scintigraphy with iodine [25]. These authors used visual stimulation to elicit P3 components and founded prolonged latency and reduced P3 amplitude during hypothyroidism, which lasted only a month but was exceptional (total T4 mean 17.3 nmol/l, TSH mean 86.3 mU/l).

In our study, comparison of parameters P3 component showed a significantly longer latency and reduced amplitude in subjects with subclinical hypothyroidism compared to euthyroid subjects. There was no difference between the groups regarding other neurophysiological indicator of brain functions such as the reaction time. Analyzing the values of P3 latency and amplitude in the control group, we find that they do not differ significantly compared to the values obtained in most other studies. Latencies in our patients amounted 373 ms for

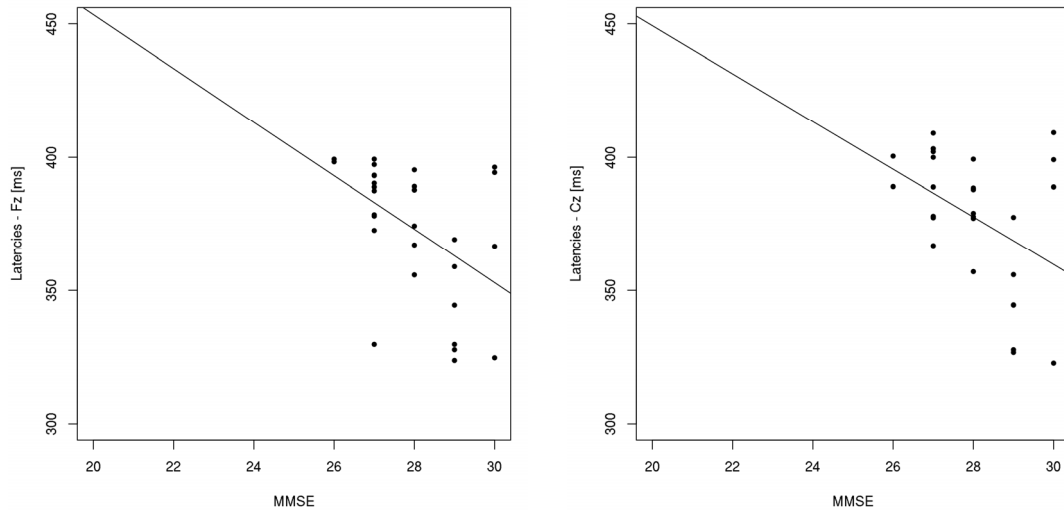


Figure 3. The correlation between the P300 latency at Fz and Cz electrode and the mini-mental state examination (MMSE) score

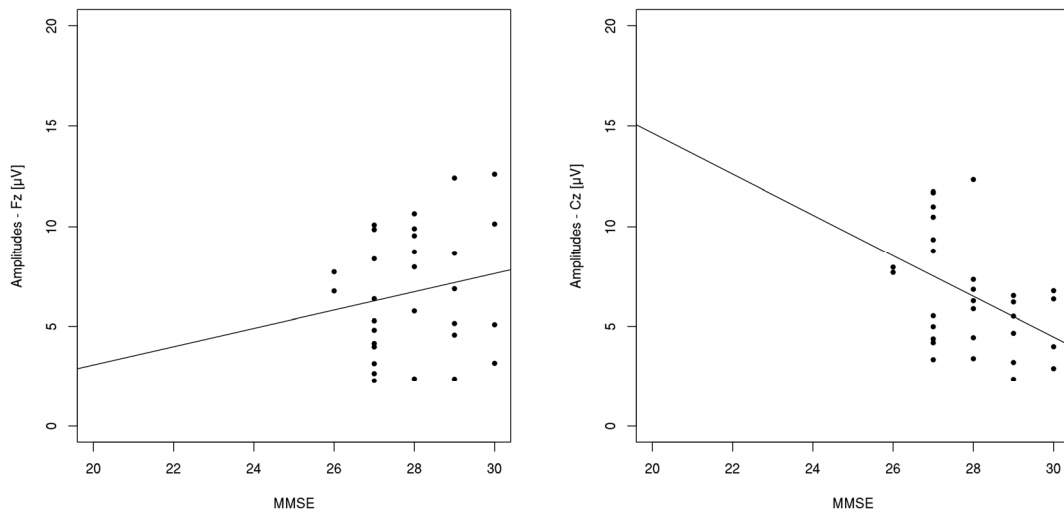


Figure 4. The correlation between the P300 amplitude at Fz and Cz electrode and the mini-mental state examination (MMSE) score

the Fz, and 377 ms for the Cz which is consistent with the statements of other authors [26].

Considering the latency of the P3a potentials (frontally localized) the most frequently quoted value is 220-280 ms, and for the P3b potentials (centroparietally localized) is 310-380 ms [27]. Parameters of the P3 potential primarily reflect basic cognitive domains such as attention and memory. P3 amplitude waves in our study have a higher variation which is consistent with other published studies and their importance is usually in the individual monitoring or comparing different groups of respondents [28].

The subjects with subclinical hypothyroidism show a lower speed of stimulus classification, less attention capacity and slower attention redirection which is correlated with prolonged P300 latency. Attention redirection speed correlated negatively with values of the MMSE. On the other hand, the capacity of attention, which is reflected in the amplitude of P3 were reduced by hypothyroidism but there is no correlation with the test for assessing general cognitive ability (MMSE). The importance

of prolonged latency of the P3 component is more sensitive in identifying small changes in working memory which may be found in hypothyroidism [29]. Determination of the event related potentials can be a useful tool in routine clinical practice as an additional diagnostic tool.

However, reaction time shows its shortcomings in the identification of subtle cognitive changes, since the reaction time reflects only a summary of all phases of cognitive processes, such as the perception of stimuli, discrimination, evaluation, selection and execution of appropriate response.

CONCLUSION

Our study emphasizes the importance of P300 ERP in the evaluation of patients with subclinical hypothyroidism, due to the sensitivity in the detection of specific and subtle cognitive disorders.

Patients with subclinical hypothyroidism had significantly longer P3 latency and reduced P3 amplitude as compared to healthy individuals which gives evidence for impaired cognitive functions in SH patients. Latency of P300 potentials stands out as a very good indicator of cognitive decline in subclinical hypothyroidism

REFERENCES

1. Davis JD, Tremont G. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility. *Minerva Endocrinologica*. 2007; 32: 49-65.
2. Bernal J. Action of thyroid hormone in brain. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2002; 25: 268-288.
3. Owen PJ, Lazarus JH. Subclinical hypothyroidism: the case for treatment. *Trends Endocrinol Metab*. 2003; 14: 257-261.
4. Monzani F, Dardano A, Caraccio N. Does treating subclinical hypothyroidism improve markers of cardiovascular risk? *Treat Endocrinol*. 2006; 5: 65-81
5. Gharib H, Tuttle M.R, Baskin J.H, Fish L.H, Singer P.A, Mcdermott M.T. Subclinical thyroid dysfunction: A joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(1): 581-5; discussion 586-7
6. Volpato S, Guralnik JM, Fried LP, Remaley AT, Cappola AR, Launer LJ. Serum thyroxine level and cognitive decline in euthyroid older women. *Neurology* 2002; 58(7):1055-1061.
7. Samuels MH, Schuff KG, Carlson NE, Carello P, Anowsky JS. Health status, psychological symptoms, mood, and cognition in l-thyroxine-treated hypothyroid subjects. *Thyroid*. 2007; 17: 249-258.
8. Bird T. D, Miller B.L. Alzheimer's disease and other dementias. In: Kasper D. L, Braunwald E, Hauser S. L, Longo D. L, Jameson L. J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16 edn. New York. McGraw-Hill. 2005; 2397.
9. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrrnes A, Sundsfjord J, Jenssen TG. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(1):145-153.
10. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A et al. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med*. 2006; 145(8):573-581
11. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* . 2004; 291:228-238.
12. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Int Med*. 2004; 140: 128-141
13. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; 153(6):747-753.
14. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *J Psychiatr Res*. 1975 Nov; 12(3):189-98.
15. Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int J Psychophysiol*. 2000; 38: 3-19.
16. R Core Team R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2014. URL <http://www.R-project.org/>
17. Yamaguchi S, Knight RT. P300 generation by novel somatosensory stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991; 78: 50-55.
18. Bennys K, Portet F, Touchon J, Rondouin G. Diagnostic value of event-related evoked potentials N200 and P300 subcomponents in early diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Clin Neurophysiol*. 2007, 24: 405-412.
19. Golob EJ, Irirajiri R, Starr A. Auditory cortical activity in amnesic mild cognitive impairment: relationship to subtype and conversion to dementia. *Brain* 2007; 130: 740-752.
20. Frodl T, Hampel H, Juckel G, Bürger K, Padberg F, Engel RR, Möller HJ, Hegerl U. Value of event-related P300 subcomponents in the clinical diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease. *Psychophysiology* 2002; 39: 75-181.
21. Golob EJ, Johnson JK, Starr A. Auditory event-related potentials during target detection are abnormal in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 151-161.
22. Irirajiri R, Golob EJ, Starr A. Auditory brain-stem, middle- and long-latency evoked potentials in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol*. 2005; 116: 1918-1929.
23. Polich J. P300 in clinical applications. In *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields*. Edited by Niedermayer E, Lopes de la Silva, Urban F. Schwartzberger, Baltimore-Munich. 1999; 1073-1091.
24. Jenovsky J, Ruzicka E, Spackova N, Hejdukova B. Changes of event related potentials and cognitive processes in patients with subclinical hypothyroidism after thyroxine treatment. *Endocrine Regulations*. 2002; 36: 122-155.

25. Munte TF, Lill C, Otting G, Brabant G. Cognitive changes in short-term hypothyroidism assessed with event-related brain potentials. *Psychoneuroendocrinology*. 2004; 29(9):1109-1118.
26. Hansenne M. The p300 cognitive event-related potential. II. Individual variability and clinical application in psychopathology. *Neurophysiol Clin*. 2000; 30: 211-231.
27. Bocquillon P, Dujardin K, Betrouni N, Phalempin V, Houdayer E, Bourriez JL, Derambure P, Szurhaj W. Attention impairment in temporal lobe epilepsy: a neurophysiological approach via analysis of the P300 wave. *Hum Brain Mapp*. 2009; 30(7):2267-77.
28. Chiappa KH: Principles of evoked potentials. In: Chiappa KH, ed. *Evoked potentials in clinical medicine*. Raven Press. 1990; New York, 1-36. Ed. 2
29. Zhu DF, Wang ZX, Zhang DR, Pan ZL, He S, Hu XP, Chen XC & Zhou JN, fMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Brain*. 2006; 129: 2923-2930.

SRPSKI

PRIMENA P300 KOGNITIVNO EVOCIRANOG POTENCIJALA ZA PROCENU KOGNITIVNOG STATUSA KOD SUBKLINIČKE HIPOTIREOZE

Dejanović M.¹, Ivetić V.², Nestorović V.¹, Milanović Z.¹, Biševac B.¹, Miletić M.¹, Mirić M.¹

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

² Zavod za Fiziologiju, Medicinski fakultet, Novi Sad, Srbija

SAŽETAK

Oboljenja štitaste žlezde su često praćena kognitivnim i afektivnim poremećajima. Procena kognitivnog statusa kod bolesnika sa subkliničkom hipotireozom predstavlja mogućnost za ranu dijagnostiku kognitivnog oštećenja i blagovremeno uvođenje farmakološke terapije. Cilj ovog istraživanja bio je da utvrdimo da li postoje promene P3 latence i amplitude kao elektrofizioloških markera kognitivne aktivnosti kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom u odnosu na eutiroidne subjekte. U ispitivanje je uključeno trideset pacijenata sa subkliničkom hipotireozom i 30 zdravih ipitanika u kontrolnoj grupi. Za izazivanje P3 potencijala koristili smo klasičnu oddball paradigmu sa 20% ciljnih i 80% neciljnih stimulusa. Rezultati su pokazali produžene P300 latence i smanjene P300 amplitude kod osoba sa subkliničkom hipotireozom u odnosu na eutiroidne subjekte. Takođe postoji statistički značajna negativna korelacija između rezultata male skale za procenu mentalnog statusa i P300 latenci na Fz elektrodi ($r = -0.47$, $p < 0,01$) i Cz elektrodi ($r = -0.43$, $p = 0.017$). P300 kognitivni potencijal je važan u evaluaciji pacijenata sa subkliničkom hipotireozom zbog osetljivosti u otkrivanju kognitivnih poremećaja.

Ključne reči: P300, hipotiroidizam

STEM CELL TREATMENT FOR AGE-RELATED NEURODEGENERATIVE DISEASES

AUTHORS

Nurkovic J.¹, Bisevac B.², Mustafic F.³, Hajrovic S.⁴, Regic E.⁴, Nurkovic S.⁵, Kurtagic I.⁵, Dolicanin Z.¹

¹ Department of Biomedical Sciences, State University of Novi Pazar, Serbia

² Faculty of Medical Sciences, University of Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia

³ Medical School of Novi Pazar, Serbia

⁴ General Hospital Novi Pazar, Serbia

⁵ School of Medicine, University of Belgrade, Serbia

SUMMARY

The belief in the inability of neurogenesis, that is the inability to create new neurons after embryonic and early postnatal development of the central nervous system, was rejected in the mid-nineties, when the existence of neurogenesis in restricted areas of CNS adult mammals, including humans, was discovered. Transplantation of stem cells or their derivatives into respective tissues or organs is considered as one of the most promising remedies for many incurable diseases. In this review, we summarized current knowledge and present and future perspectives and challenges regarding stem cells treatment for Parkinson's and Alzheimer's disease, as the most common age-related neurodegenerative diseases.

Key words: stem cells, Parkinson's disease, Alzheimer's disease

INTRODUCTION

Stem cells are self-renewing, unspecialized cells capable of differentiating into any specialized cell type in the human body [1]. Stem cells are important for embryonic development and organogenesis, but also for tissue homeostasis and regeneration in the post-natal and adult stages of life [2]. Stem cells have three important characteristics: self-renewal, clonality and differentiation potential into multiple cellular lineages [3-5].

According to the source, stem cells can be classified into embryonic (ESCs), fetal (FSCs), and adult stem cells (ASCs) [6]. ESCs are the most undifferentiated cells found in early development, first derived from the inner cell mass of the blastocyst. After fertilization and first two divisions, formed cells are totipotent, and they are capable of differentiating into three germ layer cells and extraembryonic tissues [7]. Recently, Takahashi and Yamanaka generated pluripotent cells by reprogramming somatic cells through overexpression of Oct4, Sox2, Klf4, and c-Myc. These cells are called induced pluripotent stem cells (iPSCs) and share similar characteristics with ESCs [8]. FSCs are undifferentiated cells found in the organs of fetuses, such as neural crest, hematopoietic system and pancreatic islet. These cells have a low potential compared to the ESCs, but greater potential compared to the ASCs [9]. Although the activity of stem cells in many tissues and organs is proven, the exact localization of ASCs is still not known because of current lack of well-defined tissue-specific markers. It is assumed that adult stem cells are in mobile niches and thus provides

tissue homeostasis [10]. Hematopoietic stem cells (HSCs) and mesenchymal stem cells (MSCs) are the most recognized ASCs. ASCs are adherent to cell culture dishes and are characterized by specific surface cell markers. These cells can differentiate into mesoderm-derived tissue, such as adipose tissue, bone, cartilage, and muscle. Recently, ASCs were differentiated into neuronal tissue which derive from the ectoderm. This is an example of transdifferentiation, i.e. when a cell from one germ layer (mesoderm) differentiates into neuronal tissue (ectoderm) [11-13].

In addition to ability to differentiation, stem cells can modulate the immune response and thereby a therapeutic effect against many diseases, including neurological disorders. With the advancement of stem cell technologies and the ability to generate different types of neuronal and glial cells from stem cells, there is hope for stem cell therapeutics as novel treatments for neurological diseases [14].

NEUROGENESIS

There are several major challenges in the treatment of incurable neurological disease. The nervous system remains till today the least understood system of all, even with most research concentrating on it for the past few decades. Another factor is that neuronal cells are one of the very few body cells that remain almost post-mitotic. A third reason is the scarcity and restriction of the endogenous pool of neuronal stem cells [15]. Neurogenesis occurs in a specialized microenvironment estab-

CORRESPONDENT

JASMIN NURKOVIĆ

*Department of Biomedical Sciences,
State University of Novi Pazar,
Serbia*

✉ jnurkovic@gmail.com

lished by both the neurogenic and non-neurogenic cells within the neurogenic area, and from cells and compartments in direct contact with the niche [16]. Carriers of neurogenesis in the adult CNS are stem cells - neural progenitor cells (NPC), which are capable of self-renewal, i.e. creating identical daughter cells, and differentiation of cells towards a neuronal or glial type [17-19]. The number of these cells is relatively small and limited to few regions of adult CNS, where they reside in "stem cell niches" - the hippocampus, and subgranular zone [20], the dentate gyrus and the subventricular zone of the lateral chamber [21]. However, in the past decade researchers have showed that neurogenesis and gliogenesis are widely spread in the adult brain, particularly after injury [22, 23]. In niches ruled optimal conditions for self-renewal of NPC. Adult neurogenesis is not static, and its rate may fluctuate in response to environmental change, even subtle microenvironmental alterations. Stressors modify this microenvironment, whereas NPCs are not spared by the systemic stress responses driving adaptation. Hypoxia, inflammation, metabolic or psychological stressors have been shown to provoke the altered NPCs "behavior" as a reaction to the modified environment [24]. The amount of stem cells, as well as the speed of neurogenesis in the adult CNS are not sufficient for the regeneration and repair of defects that exist in neurological diseases, although shown to stimulate neurogenesis of brain tissue damage, as well as the particular hormones and neurotransmitters, but also that there is a circulating population of stem cells in the blood, that could perform supplementation of NPC of adult CNS [25]. Possible therapeutic exogenous sources of stem cells are ESCs, FSCs, ASCs and iPSCs [26-28].

PARKINSON'S DISEASE

Parkinson's disease (PD) is most frequently neurodegenerative disorder which affects elderly individuals. During the course of the pathogenesis of PD there is a decrease of neurotransmitters dopamine in the basal ganglia: pars compacta substantia nigra with consequent denervation of the striatum, which results bradykinesia, rigidity, tremor and postural instability [29]. Existing therapies for PD only treat symptoms but do not address the underlying cause. Currently, the PD is treated with pharmacological substances and/or neurosurgical approach. The major treatment for PD is dopamine precursor, L-DOPA, with carbidopa to prevent systemic effects of the drug. Besides this cure, other drugs can also be used for example dopaminergic agonists (e.g., pramipexole and ropinirole) and drugs that slow the catabolism of DA in the brain (e.g., entacapone) [30]. Additionally, Olanow et al. showed that drug rasagiline, a selective irreversible inhibitor of monoamine oxidase-type B, can slow or delay disease progress and may offer disease modification [31]. Taken together, these drugs are considered the gold standard of pharmacological treatment to restore dopaminergic function, although, with time, patients no longer respond to these treatments. In patients who are nonresponsive to pharmacological interventions, neurosurgical approaches and enzymatic enhancement therapy are considered. Unfortunately, a reliable long-term treatment to halt the progression of the disease and restore motor and cognitive function remains elusive [30, 31].

Progress in the field of stem cells "opens the door" to potential use of these cells in the treatment of PD [32]. The results of the first, small clinical trials with intrastriatal transplantation of fetal dopaminergic neurons have shown that the transplanted neurons to survive and the dopamine released and reinnervation of the striatum [33-35]. However, there were some disappointing results in terms of frequent untoward side effects, such as dystonia and dyskinesia [35]. Soon initiated a series of clinical studies [34-36]. Kordower et al. treated 40 patients with a severe form of PD (at 20 he performed the implantation of fetal mesencephalic tissue in the putamen bilaterally, and in the other 20 "false neurosurgery - without implantation") [34]. The results were unexpectedly modest. In fact, some improvement has been achieved in patients younger than 60 years, but there has been development of dystonia and dyskinesia in 15% of transplant patients after one year. At the same time, survival and preservation of function of the transplanted stem cells rich in dopamine was confirmed [34, 35]. In another placebo - controlled study led by Olanow, a clinical improvement was achieved on the border of statistical significance, 56 % of patients have developed dyskinesia [36]. For graft-induced dyskinesia was found that is not the result of excessive release of dopamine from the graft, but the possible consequences of the uneven and partial reinnervation of the striatum [37]. Thus, the better the selection of patients or the selection of those with less advanced disease, would provide a better clinical effect after transplantation. The use of stem cells from bone marrow that have been amplified in vitro and differentiation to the dopaminergic neurons, would significantly improve the transplantation in PD, because of the ethical constraints which carries the application of fetal stem cells and the fact that a larger number of fetuses for transplantation one [35]. Also, it is necessary to locate the transplant prior to the degeneration of dopaminergic neurons by using 18 F - dopa uptake using positron emission tomography (PET), and then perform multiple target implantations of stem cells in these parts, which would result in better clinical recovery and lack of dyskinesia [36]. However, owing to limited tissue availability and other issues surrounding cell therapy, the use of fetal tissue is unlikely to become a routine treatment for PD. Currently, the major focus in this area is on developing pluripotent/reprogrammed cell-based strategies.

Recently, encouraging results have been published application line derived glial cell neurotrophic factor, GDNF, in the form of direct infusion of the putamen of patients with PD during one year [38]. This growth factor-expressing stem cells transplanted into the experimental model of PD. It has been shown that it exhibits a powerful neuroprotective action, affecting the recovery of dysfunctional dopaminergic neurons, which opens the possibility of its application in combination with the transplantation of stem cells in a PD [38].

However some questions remain unanswered, such as: the low survival rate of dopaminergic neurons in grafts, difficulty in integrating transplanted cells into the host brain's circuitry, defining the number of dopaminergic neurons needed for a transplant, site of injection, and graft-induced dyskinesia. Solving these issues will require properly controlled animal and human studies using a well characterized cell product made with defined protocols and reagents.

ALZHEIMER'S DISEASE

Alzheimer's disease (AD) is neurological disease, which is characterized by progressive deterioration of neurons and neural synapses in different parts of the brain, such as cortex, hippocampus, amygdala and nucleus basalis of Meynert. Typically, several years pass between the initial onset of symptoms and eventual death. Increased extracellular amyloid plaques and intracellular neurofibrillary tangles in the brain seem to play essential role in pathogenesis of AD. Particularly significant is the deficiency of cholinergic neurons in the nucleus basalis of Meynert given that this region is responsible for cholinergic innervations of the cortex and hippocampus, and just a lack of acetylcholine is considered crucial for the development and manifestation of AD [39]. Clinical characteristics are progressive loss of memory and other cognitive functions with dementia and progressive depletion of daily-living activities as consequence. Available therapy is based on enhancing cholinergic function in the brain by using an inhibitor of acetyl cholinesterase, which has a limited effect, although cognitive improvement and psychiatric repairment are possible. In this regard, cell-replacement therapies, such as ESC, FSC, ASC or iPSC derived neural cells, hold potential for treating AD patients who may be beyond the help of pharmacological therapies [40, 41].

AD models in rats that received NPC exhibited an increased hippocampal volume and synaptic density, which improved cognitive function, learning and memory [42-45]. Thus, the therapeutic target in the treatment of AD could be a stimulation of neurogenesis in the hippocampus. Neurogenesis stimulates learning, social contacts, physical activity, high levels of estrogen, diet, corticosteroids, stress, inflammation and subordinate, inferior position of the individual as an inhibitor. Interestingly, neurogenesis is reduced in depression, and all known anti-depressants, even electroconvulsive therapy, stimulate neurogenesis according to the data obtained in studies [46-49]. Intraventricular transplantation of human NPC overexpressing choline acetyltransferase sufficiently restored learning and memory ability of AD rats [44]. In addition, a recent study demonstrated that human MSCs can enhance autophagy in amyloid β -treated neurons and mice, thus promoting amyloid β clearance and increasing neuronal survival against amyloid β toxicity [50]. Transplantation of human adipose tissue-derived MSCs into the brains of aged mice enhance the levels of acetyltransferase, thereby significantly improve the cognitive ability and locomotor functions of the mice [51]. Furthermore, in patients with AD reduced number of circulating HSCs (CD34⁺ cells) were found [52]. Bearing in mind the potential of hematopoietic stem cells to differentiate to neurons, this finding could speak in favor of the failure of these particular cells under conditions of heightened need for repairing the damaged parts with AD [53]. In this way, even systemic application of hematopoietic stem cells or mesenchymal stem cells would have justification in treating AD.

Grafted NPCs can also be significantly influenced in their migration and differentiation by the microenvironment in recipient brains. Nerve growth factors (NGF) are thought to promote survival and differentiation of transplanted NPCs. Accordingly, it is shown that the use of NGF, which prevents depletion of cholinergic neurons,

have a neuroprotective effect and leads to the improvement of memory in an animal model of AD [54, 55].

New studies show potential of medial ganglionic eminence (MGE) cells. MGE is an embryonal structure of ventral telencephalon which can be dissected and transplanted into adult animals. MGE-derived interneurons have high capacity of migration and autonomous integration. Also, these inhibitory neurons show a possibility of connecting and influence on a large number of excitatory cells and, therefore, they could improve memory and learning [41].

It appears that future studies and clinical trials in AD can go in different directions - stimulation of neurogenesis in the SVZ and hippocampus, but also in parts of the brain where it does not occur spontaneously, but where there are stem cells that can be induced to further differentiation; use of a growth factor that has neuroprotective potential of using the genetically modified stem cells. Due to the diffusion process and the diversity of damaged neurons local or systemic application of stem cells is the most therapeutic challenge.

FUTURE PERSPECTIVES AND CHALLENGES

The field of stem cell research in the area of neurodegenerative disorders is highly promising and still in its infancy. Neurodegenerative diseases affect human health due to their devastating nature, cost, and lack of effective therapies. Although stem cells offer a great promise of treating these ailments, there are still several issues needed to be solved prior to the translation of stem cells into clinical setting. Success of stem cell therapy depends on several critical issues, including route and accuracy of cell transplantation, long-term functionality of engrafted cells, and, most importantly, how cells interact with the host microenvironment. Currently there are several options for stimulating neurogenesis in therapy for neurodegenerative diseases and injuries, but none of it actually gave a long-term effect. Further studies examining the effectiveness of stem cells overexpressing various growth factors to reduce degeneration neurons and improve clinical outcomes will help to maximize the positive effects of cell therapy. Furthermore, the affinity for stem cells, especially MSCs, to migrate to the brain make them attractive for gene and drug delivery [56]. In clinics, although the use of stem cell therapy for neurodegenerative diseases has gained considerable momentum in the recent past, there are still numerous hurdles that must be overcome. It is extremely important that these stem cell-based therapies must pass vigorous safety and quality control testing. To date, most countries do not have established standard protocols for cell expansion and storage, handling and shipping of stem cells, to check quality of cells at the time of administration, and evaluate long-term safety. It is necessary to introduce guidelines for more rigorous research practices, encourage more scientific clarity, and create stringent scientific standards that could guide the commercial development of stem cell-based therapies in the future. Altogether, while number of questions for stem cell application remain unanswered, the concerted efforts on stem cell research have already made a great progress toward cell replacement therapy in order to assure the best safety for patients.

CONCLUSION

The development of neurological disease therapy with stem cells requires a detailed knowledge of the pathogenesis of these diseases, as well as which cell types are affected. In the treatment, depending on the disorder, a variety of cell types and neuroprotective

molecules will be required. In some disorders, the therapeutic gain is likely to be achieved by transplanting the cells generated from stem cells in vitro, while in some other disorders therapeutic benefit may be obtained by stimulation of endogenous stem cells of CNS.

REFERENCES

1. Kolios G, Moodley Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine. *Respiration*. 2013; 85(1):3-10.
2. Nurković J, Dolićanin Z, Tutić I, Hajrović Š, Mustafić F, Todorović V, Kovačević-Filipović M. Mezenhimalne matične ćelije iz masnog tkiva - izolacija, kultivacija i ciljana diferencijacija. *Praxis Medica* 2013; 42(3):45-50.
3. Nurković J, Lužajić T, Francuski J, Dolićanin Z, Radovanović A, Todorović V, Kovačević-Filipović M. Potencijal za diferencijaciju mezenhimalnih matičnih ćelija iz masnog tkiva čoveka. 5. Kongres medicine sporta i sportskih nauka sa međunarodnim učesćem, Beograd, 6-7. decembar 2012; Knjiga apstrakata, str. 10-11.
4. Volarevic V, Bojic S, Nurkovic J, Volarevic A, Ljujic B, Arsenijevic N, Lako M, Stojkovic M. Stem Cells as New Agents for the Treatment of Infertility: Current and Future Perspectives and Challenges. *BioMed Res Int*. 2014; 2014:507234.
5. Volarevic V, Nurkovic J, Arsenijevic N, Stojkovic M. Concise Review: Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for the treatment of acute liver failure and cirrhosis. *Stem Cells*. 2014; 32(11): 2818-2823.
6. De Miguel MP, Fuentes-Julian S, Alcaina Y: Pluripotent stem cells: origin, maintenance and induction. *Stem Cell Rev* 2010; 6:633-649.
7. Evans MJ, Kaufman MH: Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 1981; 292:154-156.
8. Takahashi K, Yamanaka S: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126:663-676.
9. Ishii T, Eto K. Fetal stem cell transplantation: Past, present, and future. *World J Stem Cells*. 2014; 6(4):404-420.
10. Augello A, Kurth TB, De BC: Mesenchymal stem cells: a perspective from in vitro cultures to in vivo migration and niches. *Eur Cell Mater* 2010; 20:121-133.
11. Barzilay R, Melamed E, Offen D: Introducing transcription factors to multipotent mesenchymal stem cells: making transdifferentiation possible. *Stem Cells* 2009; 27:2509-2515.
12. Nurkovic J, Mustafic F, Vucelj S, Mahmutovic E, Nurkovic S, Dolicanin Z. Mesenchymal stem cells from dental pulp. EMBO Conference Stem Cells in Cancer and Regenerative Medicine, Heidelberg - Germany, Oct 9-12, 2014. P131, p157.
13. Nurković J, Dolićanin Z. Induced differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells. 1st Annual Conference 2013 of the German Stem Cell Network (GSCN), Berlin - Germany, November 11-13, 2013. Abstracts No P091, p172.
14. Martínez-Morales PL, Revilla A, Ocana I, Gonzalez C, Sainz P, McGuire D, Liste I.. Progress in stem cell therapy for major human neurological disorders. *Stem Cell Rev* 2013; 9: 685-699.
15. Maldonado-Soto AR, Oakley DH, Wichterle H, Stein J, Doetsch FK, Henderson CE. Stem cells in the nervous system. *Am J Phys Med Rehabil*. 2014; 93(11 Suppl 3):S132-144.
16. Johansson PA, Cappello S, Gotz M. Stem cells niches during development-lessons from the cerebral cortex. *Curr. Opin. Neurobiol*. 2010; 20:400-407.
17. Rakić P. Limits of neurogenesis in primates. *Science* 1985; 227(4690): 1054-1056.
18. Johansson CB, Svensson M, Wallstedt L, Janson AM, Frisén J. Neuralstem cells in the adult human brain. *Exp Cell Res* 1999;253(2): 733-736.
19. Obradovic D, Balint B, Dincic E, Raicevic R, Obradovic S, Toncev G, Kostic V. Primenamatičnihćelija u lečenjuneurološkihoboljenja - da li je budućnostvećstigla? *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(6): 473-480.
20. Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian centralnervous system. *Annu Rev Neurosci* 2005; 28: 223-250.
21. Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science*2000;287(5457): 1433-1438.
22. Robins SC, Stewart I, McNay DE, Taylor V, Giachino C, Goetz M, Ninkovic J, Briancon N, Maratos-Flier E, Flier JS, Kokoeva MV, Placzek M. α -Tanycytes of the adult hypothalamic third ventricle include distinct populations of FGF-responsive neural progenitors. *Nat. Commun*. 2013; 4:2049.
23. Lin R, Cai J, Nathan C, Wei X, Schleidt S, Rosenwasser R, Iacovitti L. Neurogenesis is enhanced by stroke in multiple new stem cell niches along the ventricular system at sites of high BBB permeability. *Neurobiol. Dis*. 2015; 74:229-239.
24. Koutmani Y, Karalis KP. Neural stem cells respond to stress hormones: distinguishing beneficial from detrimental stress. *Frontiers in Physiology*. 2015; 6:77.
25. Temple S. The development of neural stem cells. *Nature* 2001;414(6859): 112-117.

26. Tong LM, Fong H, Huang Y. Stem cell therapy for Alzheimer's disease and related disorders: current status and future perspectives. *Exp Mol Med*. 2015; 47:e151.
27. Adami R, Scesa G, Bottai D. Stem cell transplantation in neurological diseases: improving effectiveness in animal models. *Front Cell Dev Biol*. 2014; 2:17.
28. Ortiz-Gonzalez XR, Keene CD, Verfaillie CM, Low WC. Neural induction of adult bone marrow and umbilical cord stem cells. *Curr Neurovasc Res* 2004; 1(3): 207–213.
29. Moris-De la Tassa G, Arias-Rodríguez M. Treatment of motor symptoms in Parkinson's disease. *Rev Neurol*. 2009; 48 Suppl 1:S27-31.
30. Hauser RA. Early pharmacologic treatment in Parkinson's disease. *Am J Manag Care*. 2010; 16 Suppl Implications: S100-107.
31. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, Langston W, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009; 361:1268-1278.
32. Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells for the treatment of neurological disorders. *Nature* 2006; 441(7097): 1094–1096.
33. Lindvall O, Rehnström S, Brundin P, Gustavii B, Astedt B, Widner H, Lindholm T, Björklund A, Leenders KL, Rothwell JC, Frackowiak R, Marsden D, Johnels B, Steg G, Freedman R, Hoffer BJ, Seiger A, Bygdeman M, Strömberg I, Olson L. Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease. A detailed account of methodology and a 6-month follow-up. *Arch Neurol* 1989; 46(6): 615–631.
34. Kordower JH, Freeman TB, Snow BJ, Vingerhoets FJ, Mufson EJ, Sanberg PR, Hauser RA, Smith DA, Nauert GM, Perl DP, Olanow CW. Neuropathological evidence of graft survival and striatal reinnervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1995; 332(17): 1118–1124.
35. Piccini P, Brooks DJ, Björklund A, Gunn RN, Grasby PM, Rimoldi O, Brundin P, Hagell P, Rehnström S, Widner H, Lindvall O. Dopamine release from nigral transplants visualized *in vivo* in a Parkinson's patient. *Nat Neurosci* 1999; 2(12):1137–1140.
36. Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, Sossi V, Brin MF, Shannon KM, Nauert GM, Perl DP, Godbold J, Freeman TB. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 54(3): 403–414.
37. Piccini P, Pavese N, Hagell P, Reimer J, Björklund A, Oertel WH, Quinn NP, Brooks DJ, Lindvall O. Factors affecting the clinical outcome after neural transplantation in Parkinson's disease. *Brain* 2005; 128(Pt 12):2977–2986.
38. Gill SS, Patel NK, Hotton GR, O'Sullivan K, McCarter R, Bunnage M, Brooks DJ, Svendsen CN, Heywood P. Direct brain infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease. *Nat Med* 2003; 9(5):589–595.
39. Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell* 2012; 148: 1204–1222.
40. Yu DX, Marchetto MC, Gage FH. Therapeutic translation of iPSCs for treating neurological disease. *Cell Stem Cell* 2013; 12: 678–688.
41. Tong LM, Fong H, Huang Y. Stem cell therapy for Alzheimer's disease and related disorders: current status and future perspectives. *Experimental & Molecular Medicine*. 2015; 47(3):e151.
42. Blurton-Jones M, Kitazawa M, Martinez-Coria H, Castello NA, Müller FJ, Loring JF, Yamasaki TR, Poon WW, Green KN, LaFerla FM. Neural stem cells improve cognition via BDNF in a transgenic model of Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106:13594–13599.
43. Park D, Joo SS, Kim TK, Lee SH, Kang H, Lee HJ, Lim I, Matsuo A, Tooyama I, Kim YB, Kim SU. Human neural stem cells overexpressing choline acetyltransferase restore cognitive function of kainic acid-induced learning and memory deficit animals. *Cell Transplant*. 2012; 21:365–371.
44. Yamasaki TR, Blurton-Jones M, Morrisette DA, Kitazawa M, Oddo S, LaFerla FM. Neural stem cells improve memory in an inducible mouse model of neuronal loss. *J Neurosci* 2007; 27: 11925–11933.
45. Suksuphew S, Noisa P. Neural stem cells could serve as a therapeutic material for age-related neurodegenerative diseases. *World J Stem Cells*. 2015; 7(2):502–511.
46. Elder GA, De Gasperi R, Gama Sosa MA. Research update: neurogenesis in adult brain and neuropsychiatric disorders. *Mt Sinai J Med* 2006; 73(7): 931–940.
47. Hodges H, Veizovic T, Bray N, French SJ, Rashid TP, Chadwick A, Patel S, Gray JA. Conditionally immortal neuroepithelial stem cell grafts reverse age-associated memory impairments in rats. *Neuroscience* 2000; 101(4): 945–955.
48. Malberg JE. Implications of adult hippocampal neurogenesis in antidepressant action. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29(3): 196–205.
49. Vučelj S, Zečević E, Nurković J. Mogućnost magnetske rezonance u proceni volumena hipokampalne formacije. IX/XV kongres neurologa Srbije sa međunarodnim učesćem, Beograd; 14–16. novembar 2013; P52, p144.
50. Shin JY, Park HJ, Kim HN, Oh SH, Bae JS, Ha HJ, Lee PH. Mesenchymal stem cells enhance autophagy and increase B-amyloid clearance in Alzheimer disease models. *Autophagy*. 2014; 10:32–44.
51. Park D, Yang G, Bae DK, Lee SH, Yang YH, Kyung J, Kim D, Choi EK, Choi KC, Kim SU, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve cognitive function and physical activity in ageing mice. *J Neurosci Res*. 2013; 91:660–670.
52. Maler JM, Spitzer P, Lewczuk P, Kornhuber J, Herrmann M, Wiltfang J. Decreased circulating CD34+ stem cells in early Alzheimer's disease: Evidence for a deficient hematopoietic brain support? *Mol Psychiatry* 2006; 11(12): 1113–1115.

53. Cogle CR, Yachnis AT, Laywell ED, Zander DS, Wingard JR, Steindler DA, Scott EW. Bone marrow transdifferentiation in brain after transplantation: a retrospective study. *Lancet* 2004; 363(9419): 1432–1437.
54. Fischer W, Wictorin K, Björklund A, Williams LR, Varon S, Gage FH. Amelioration of cholinergic neuron atrophy and spatial memory impairment in aged rats by nerve growth factor. *Nature* 1987; 329(6134): 65–68.
55. Tuszynski MH, Thal L, Pay M, Salmon DP, U HS, Bakay R, Patel P, Blesch A, Vahlsing HL, Ho G, Tong G, Potkin SG, Fallon J, Hansen L, Mufson EJ, Kordower JH, Gall C, Conner J. A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. *Nat Med* 2005; 11(5): 551–555.
56. Aleynik A, Gernavage KM, Mourad YS, Sherman LS, Liu K, Gubenko YA, Rameshwar P. Stem cell delivery of therapies for brain disorders. *Clinical and Translational Medicine*. 2014; 3:24.

SRPSKI

MATIČNE ĆELIJE U TERAPIJI NEURODEGENERATIVNIH BOLESTI VEZANIH ZA STARENJE

Nurkovic J.¹, Bisevac B.², Mustafic F.³, Hajrovic S.⁴, Regic E.⁴, Nurkovic S.⁵, Kurtagic I.⁵, Dolicanin Z.¹

¹ Departman za biomedicinske nauke, Državni univerzitet u Novom Pazaru, Srbija

² Medicinski fakultet u Prištini, sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Univerzitet u Prištini, Srbija

³ Medicinska škola Novi Pazar, Srbija

⁴ Opšta bolnica Novi Pazar, Srbija

⁵ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

SAŽETAK

Verovanje u nemogućnost neurogeneze, tj. nemogućnost stvaranja novih neurona posle rođenja i ranog postnatalnog perioda, odbačeno je sredinom devedesetih godina prošlog veka, kada je dokazana neurogeneza u određenim područjima CNS-a odraslih sisara, uključujući i čoveka. Transplantacija matičnih ćelija ili njihovih derivata u odgovarajuća tkiva ili organe smatra se jednim od lekova budućnosti za mnoge, za sada, neizlečive bolesti. U ovom preglednom radu, sumirali smo trenutno znanje, buduće perspektive i izazove u primeni matičnih ćelija za lečenje Parkinsonove i Alchajmerove bolesti, kao najčešćih neurodegenerativnih bolesti vezanih za starenje.

Ključne reči: matične ćelije, Parkinsonova bolest, Alchajmerova bolest

UPUTSTVO AUTORIMA

OPŠTA UPUTSTVA

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

PRVA STRANICA

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

POSEBNA STRANICA

Kratak sadržaj (100-250 reči)

Originalan rad:

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

Prikaz bolesnika:

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

Ostali tipovi radova:

- nema segmenata

TEKST RADA

Originalan rad (do 5.000 reči):

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

Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):

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

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

(do 5.000 reči):

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

POSEBNA STRANICA

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

POSEBNA STRANICA

Summary (100-250 words)

Original article:

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

Case report:

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

Articles for other columns:

- nema segmenata

PRILOZI

Tabele (Word):

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

Grafikoni (Excel, link u Word):

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

Slike (original, skenirano)

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

Sheme (CorelDraw ili Adobe Illustrator)

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

OSTALO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Molimo sve autore zainteresovane za publikovanje radova u naučnom časopisu *Praxis medica* (M52) da za prijavu koriste isključivo **ASISTENT** sistem za onlajn uređivanje i publikovanje časopisa na linku :

<http://scindeks.ceon.rs/journaldetails.aspx?issn=0350-8773>

ili

<http://aseestant.ceon.rs/index.php/pramed/login>

Molimo Vas da radove ne saljete vise na mail casopisa (praxismedica@med.pr.ac.rs) i da strogo pridrzavate uputstva autorima za pisanje radova, posebno dela koji se odnosi na literaturu (citatni stil) prema Vankuverskom stilu (http://library.vcc.ca/downloads/VCC_VancouverStyleGuide.pdf)

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

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

FOTO: PROMOCIJA ORALNOG ZDRAVLJA

