

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 3
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

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR IN CHIEF

Prof. dr Radoslav Katanić

ZAMENIK GLAVNOG UREDNIKA / DEPUTY EDITOR

Doc. dr Bojana Kisić

SEKRETARI / EDITORIAL SECRETARY

Dr Boban Biševac

Dr Raša Mladenović

UREĐIVAČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

Prof. dr Rade Grbić , prof. dr Radoslav Mitić, prof. dr Snežana Hudomal,
prof. dr Aleksandar Pavlović, prof. dr Branko Mihailović,
prof. dr Lepša Žorić, prof. dr Radojica Stolić, prof. dr Milan Parlić,
doc. dr Aleksandar Ćorac, doc. dr Vladimir Matvijenko,
prof. dr Petar Jovanović, doc. dr Ljiljana Šulović,
prof. dr Milutin Nenadović, prof. dr Slaviša Stanišić,
prof. dr Zdravko Vitošević, prof. dr Stojan Sekulić

DIZAJN I TEHNIČKI UREDNIK / DESIGN AND TECHNICAL EDITOR

Dr Raša Mladenović

LEKTOR ZA ENGLJSKI JEZIK / LECTOR FOR ENGLISH

Larisa Vujnović

IZDAJU / EDITED BY

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

GODIŠNJA PRETPLATA / SUBSCRIPTION

Za inostranstvo 50 €

Za ustanove 5000 RSD

Za fizička lica 2000 RSD

ČASOPIS IZLAZI ČETIRI PUTA GODIŠNJE, TIRAŽ: 500

ŽIRO RAČUN

41900-603-1-2799 sa naznakom:

Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica, pretplata za časopis.



SRPSKI

ORIGINALNI RADovi

- UPOREDNA ANALIZA NUMERIČKE GUSTINE GANGLIJSKIH ČELIJA SA ODREĐENIM SADRŽAJEM LIPOFUSCINSKOG PIGMENTA PO DELOVIMA SIMPATIČKOG STABLA U TOKU PROCESA STARENJA / Filipović T., Mandić P., Filipović M., Đukić N., Matejić S., Šaranović M..... 1-6
- UPOREDNA ANALIZA BIOHEMIJSKIH PARAMETARA ATEROSKLEROZE ADIPONEKTINA I REZISTINA U BOLESNIKA SA DIJABETES MELITUSOM I KORONARNOM BOLEŠĆU SRCA / Rašić D., Perić V., Rašić J., Lazić S., Nikolić G., Dejanović B..... 7-13
- PROMENA NIVOVA B-TIP NATRIURETSKOG PEPTIDA TOKOM STRES EHOKARDIOGRAFSKOG TESTA FIZIČKIM OPTEREĆENJEM KOD PACIJENATA SA IDIOPATSKOM DILATACIONOM KARDIOMIOPATIJOM SA I BEZ OČUVANE KONTRALTILNE REZERVE LEVE KOMORE / Perić V., Sovtić S., Perić D., Jovanović A., Đikić D., Lazić S., Šipić M., Otašević P..... 15-21

STRUČNI RADovi

- KOMPARATIVNA ANALIZA PARAMETARA OKSIGENACIJE, VENTILACIJE I ACIDO-BAZNOG STATUSA TOKOM INTRAOPERATIVNE PRIMENE KONVENCIONALNE I PROTEKTIVNE VENTILACIJE PLUĆA / Videnović N., Trpković S., Mladenović J., Pavlović A., Filipović M., Videnović V., Zdravković R. 23-28
- UTICAJ MIKROBIOLOŠKE FLORE NA KLINIČKI TOK MALIGNOG OTITIS EXTERNE / Janićijević M. 29-31
- ANALIZA FAKTORA KOJI UTIČU NA UČESTALOST PATOLOŠKIH PRELOMA KOD POSTMENOPAUSNIH ŽENA SA OSTEOPOROZOM / Karadžov Nikolić A., Vujasinović Stupar N., Miličević S., Bukumirić Z. 33-38
- PERSPEKTIVA EKSHUMACIJE I IDENTIFIKACIJE OSOBA KOJE SE I DANAS VODE KAO NESTALE U ORUŽANOM SUKOBU NA KOSOVU I METOHIJI 1998/99 GODINE / Matejić S., Miletić M., Milošević M., Jakšić V., Todorović M., Vitošević K., Zarić R..... 39-42
- MORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE MALOKLUZIJE II KLASE / Pavlović J., Simić S., Vukičević V., Vujačić A. 43-47

PREGLEDNI RADovi

- KVALITET ŽIVOTA I DERMATOVENEROLOGIJA / Relić M., Timotijević-Sojević Z., Radević T., Dejanović L., Relić N. 49-53



ENGLISH

PROFESSIONAL ARTICLES

- INFLUENCE OF KINESIOPHOBIA ON ACTIVITIES OF DAILY LIVING OF ELDER INSTITUTIONALIZED PERSONS WITH CHRONIC PAIN / Milenković M., Kocić M., Balov B., Stojanović Z., Savić N., Ivanović S..... 55-59
- FEAR OF FALLING / Stojanovic Z., Kocic M., Balov B., Milenkovic M., Savic N., Ivanovic S. 61-66
- CENTRAL CORNEAL THICKNESS, CORNEAL CURVATURE AND REFRACTIVE ERROR IN PATIENTS WITH PRIMARY ANGLE-CLOSURE GLAUCOMA AND PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA / Marić V., Marković V., Božić M., Marjanović I. 67-72

UPOREDNA ANALIZA NUMERIČKE GUSTINE GANGLIJSKIH ČELIJA SA ODREĐENIM SADRŽAJEM LIPOFUSCINSKOG PIGMENTA PO DELOVIMA SIMPATIČKOG STABLA U TOKU PROCESA STARENJA

AUTORI

Filipović T.¹, Mandić P.¹, Filipović M.², Đukić N.¹, Matejić S.³, Šaranović M.¹

¹ Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Institut za anatomiju

² Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Hirurška klinika KBC Priština

³ Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Institut za sudsku medicinu

SAŽETAK

Neuroni simpatičkog stabla kao i druge nervne ćelije podležu mnogobrojnim promenama u toku života. Najupečatljivija od tih morfoloških promena, a u toku normalnog starenja, je akumulacija vakuola ispunjenih lipofuscinom ili neuromelaninom. Obzirom da je pigment nerazgradiv i ne može se ukloniti egzocitozom, proces njegove akumulacije u postmitotičkim ćelijama je neizbežan. Uloga lipofuscina i njegov uticaj na funkciju ćelije nije razjašnjen. Postoji mišljenje da pigment ne oštećuje funkciju ćelije, osim ako ga ona ne sadrži u ogromnim količinama, pa mehanički onemogućava njenu funkciju, te njegovo gomilanje dovodi do smrti ćelija. Obzirom da je u literaturi jako malo podataka koji problem akumulacije pigmenta u ganglijskim ćelijama istražuju primenom morfometrijskih metoda, odnosno kvantifikuju zapažene promene, imali smo za cilj da utvrdimo prisustvo pigmenta i sagledamo životno doba kada se on pojavljuje u većoj meri, da odredimo dalju dinamiku njegove akumulacije u ganglijskim ćelijama i da izvršimo kvantifikaciju određivanjem numeričke gustine ganglijskih ćelija bez pigmenta, sa delimično prisutnim pigmentom i onih koje su potpuno ispunjene pigmentom u svim delovima simpatičkog stabla. Morfometrijska analiza je izvršena testnim sistemom M42. Numerička gustina ganglijskih ćelija je određena metodom za debele rezove po Floderusu. Došli smo do saznanja da je povećanje interneuronalne akumulacije lipofuscina u pravolinijskoj korelaciji sa procesom starenja.

Ključne reči: ganglion, simpatičko stablo, starenje, lipofuscin, numerička gustina

UVOD

Neuroni simpatičkog stabla kao i druge nervne ćelije podležu mnogobrojnim promenama u toku života. Najupečatljivija od tih morfoloških promena, a u toku normalnog starenja, je akumulacija vakuola ispunjenih lipofuscinom ili neuromelaninom. Obzirom da je pigment nerazgradiv i ne može se ukloniti egzocitozom, proces njegove akumulacije u postmitotičkim ćelijama je neizbežan. Čelije koje proliferišu, efikasno ga rastvaraju tokom deoba.

Stepen akumulacije lipofuscina u ćelijama je obrnuto proporcionalan dužini života ćelije [2]. Postoje različita mišljenja o poreklu ovog pigmenta. Neki autori smatraju da potiče iz mitohondrija [5,11], drugi iz Golgi aparata [1], a sve više preovlađuje mišljenje da je poreklom iz lizozoma. Učešće i drugih organela u stvaranju lipofuscina nije isključeno.

Strukturalno, lipofuscin predstavlja jednu intralizozomalnu, polimernu supstancu, primarno sačinjenu od izukrštanijih proteinskih rezidua [14] i lipida iz razorenih

mitohondrija [9]. Postoji verovanje da je pigment marker oksidativnog stresa i da se antioksidansima može smanjiti njegova akumulacija ali to in vivo nije dokazano [8].

CILJ RADA

Obzirom da je uticaj akumulacije lipofuscina na samu ćeliju i njeno funkcionisanje nepoznanica, a u literaturi je jako malo podataka koji kvantifikuju zapažene promene, imali smo za cilj da utvrdimo prisustvo pigmenta i sagledamo životno doba kada se on pojavljuje u većoj meri, da odredimo dalju dinamiku njegove akumulacije u ganglijskim ćelijama i da izvršimo kvantifikaciju određivanjem numeričke gustine ganglijskih ćelija bez pigmenta, sa delimično prisutnim pigmentom i onih koje su potpuno ispunjene pigmentom u svim delovima simpatičkog stabla, smatrajući da one sa velikom količinom pigmenta mogu biti i funkcionalno izgubljene.

KORESPONDENT

TATJANA FILIPOVIĆ

Medicinski fakultet, Institut za anatomiju - Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ milan.filipovic@sbb.rs

MATERIJAL I METODE

Kao materijal su korišćeni uzorci humanih gangliona, sa obdukcionog materijala Instituta za sudsku medicinu Nišu. Tkivni uzorci su uzimani iz vratnog dela (gornji vratni ganglion), iz grudnog, slabinskog i krsnog dela simpatičkog stabla, uvek sa istog nivoa, u različitim životnim dobima (od 20 do iznad 70 godina života) i razvrstani u tri starosne grupe: od 20-39 godina, od 40-69 godina i iznad 70 godina. Materijal je nakon fiksacije 10% neutralnim formalinom ukalupljen, a zatim rezan u preseke debljine 5 mikrometara. Preseci su bojeni na više načina, HE-metodom, Metilen-blu, Florantin trihromnim bojenjem, srebrnom impregnacijom po Masson-Fontani.

Morfometrijska analiza je izvršena testnim sistemom M42. Određena je površina testnog sistema, At koja je za deset polja na kojima je rađeno iznosila 0,23mm². Analizirano je 60 vidnih polja po svakom slučaju, a broj neophodnih polja određen je probnim uzorkom primenom formule: $N = (20 \cdot SD/X)^2$

Numerička gustina ganglijskih ćelija je određena metodom za debele rezove po Floderusu, a prema formuli: $NV = NA / (t + D - 2h)$. U navedenoj formuli NA predstavlja broj ganglijskih ćelija na površini testnog sistema, « t » je debljina reza, « D » prosečan prečnik ćelije, a « h » korekcionni faktor.

Korekcionni faktor dobijen je iz formule $h = R - (R^2 - r^2)^{1/2}$, gde R predstavlja najveći određeni prečnik, a r najmanji prečnik ganglijskih ćelija. Prethodno je okularnim mikrometrom određen prosečni, maksimalni i minimalni prečnik na 100 slučajno odabranih ganglijskih ćelija po starosnim grupama.

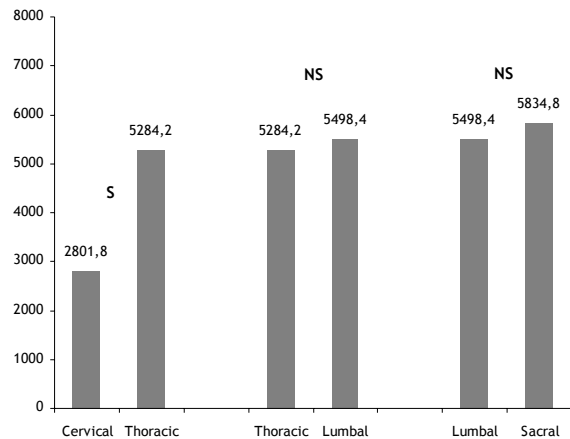
REZULTATI

Istražujući pojavu, distribuciju i način akumulacije lipofuscinskog pigmenta u ćelijama gangliona simpatičkog stabla, a na osnovu kvantifikacionih, stereoloških metoda odredili smo koji je broj ćelija i u kom obimu ispunjen lipofuscinskim pigmentom.

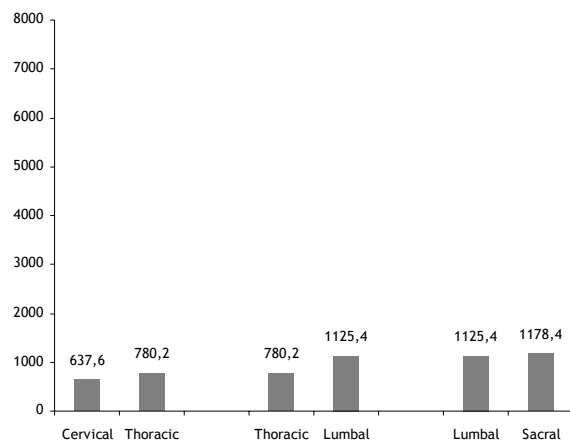
Raspodela gustine ganglijskih ćelija u starosnoj dobi od 20-39 godina, u odnosu na sadržaj pigmenta u njima, pokazuje da značajna razlika postoji kada su one bez pigmenta, i to samo između cervikalnog (2801.8mm⁻²) i torakalnog dela stabla (5284.2mm⁻²). Naime, postoji najmanja gustina ovakvih ćelija u cervikalnom delu, zatim do značajnog povećanja dolazi u torakalnom delu, a zapaža se i dalji porast gustine ovih ćelija ka lumbalnom (5498.4 mm⁻²) i sakralnom delu simpatičkog stabla (5834.8mm⁻²). (tabela 1. i grafik 1.1.)

Gustina delimično pigmentiranih ćelija u ovoj starosnoj grupi, prati raspodelu, odnosno gustinu ćelija bez pigmenta. Povećava se prisustvo delimično pigmentiranih ćelija od cervikalnog (637.6mm⁻²) do sakralnog dela simpatičkog stabla (1178.4mm⁻²) ali bez statistički značajne razlike u gustini ovih ćelija između delova stabla (tabela 1. i grafik 1.2.).

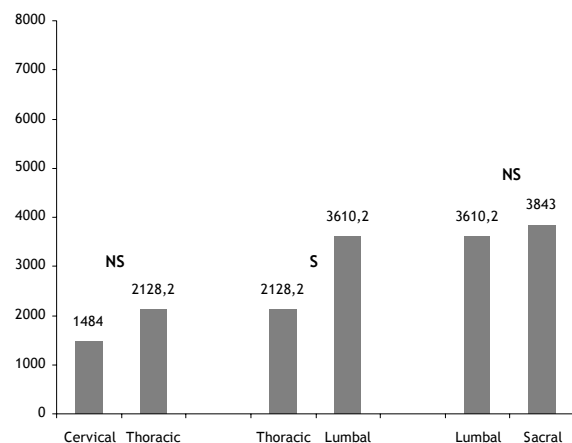
U starosnoj grupi od 40-69 godina, utvrđeno je značajno manje prisustvo ćelija bez pigmenta, po delovima simpatičkog stabla. Uz postepeni porast gustine ovih ćelija od cervikalnog (1484.0mm⁻²) ka sakralnom delu (3843.0mm⁻²), a nađeno je da statistički značajna razlika u njihovoj gustini postoji jedino između torakalnog (2128.2mm⁻²) i lumbalnog dela stabla (3610.2mm⁻²). (tabela 2. i grafik 2.1.)



Grafik 1.1. Uporedna statistička značajnost prisustva ganglijskih ćelija bez pigmenta po delovima simpatičkog stabla u starosnoj grupi od 20-39



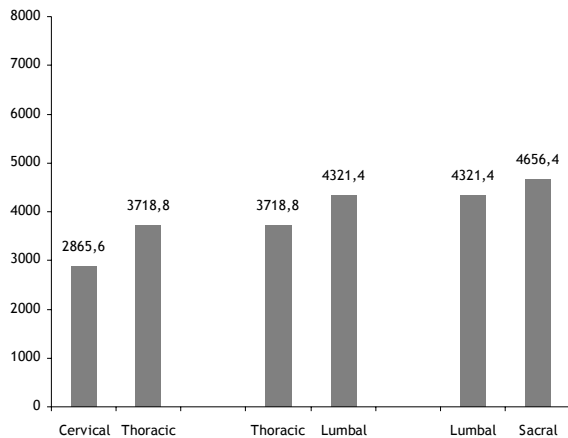
Grafik 1.2. Uporedna statistička značajnost prisustva ganglijskih ćelija delimično ispunjenih pigmentom po delovima simpatičkog stabla u starosnoj grupi od 20-39



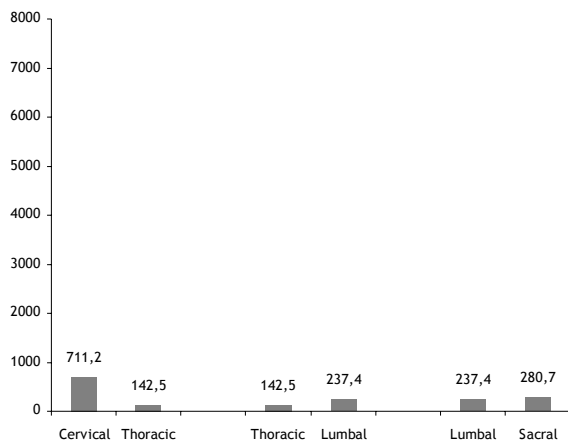
Grafik 2.1. Uporedna statistička značajnost prisustva ganglijskih ćelija bez pigmenta po delovima simpatičkog stabla u starosnoj grupi od 40-69

Istovremeno, značajna je pojava delimično pigmentiranih ćelija, sa tendencijom porasta od cervikalnog (2865.6mm⁻²) do sakralnog dela stabla (4656.4mm⁻²) ali

bez utvrđene statistički signifikantne razlike od dela do dela stabla (tabela 2. i grafik 2.2). Potpuno pigmentirane ganglijske ćelije koje se javljaju u ovoj starosnoj dobi, uz nešto veću gustinu u cervikalnom delu (711.2mm⁻²), ravnomerno su raspoređene po delovima stabla, bez značajnih razlika u gustinama (tabela 2. i grafik 2.3.).

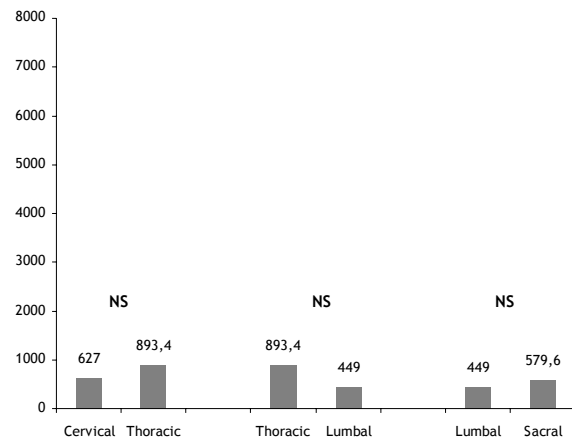


Grafik 2.2. Uporedna statistička značajnost prisustva ganglijskih ćelija delimično ispunjenih pigmentom po delovima simpatičkog stabla u starosnoj grupi od 40-69

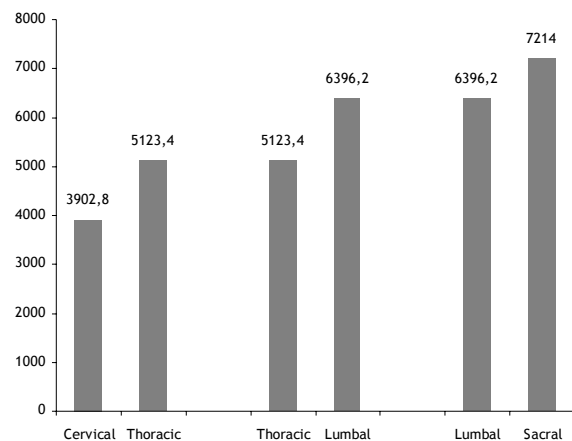


Grafik 2.3. Uporedna statistička značajnost prisustva ganglijskih ćelija potpuno ispunjenih pigmentom po delovima simpatičkog stabla u starosnoj grupi od 40-69

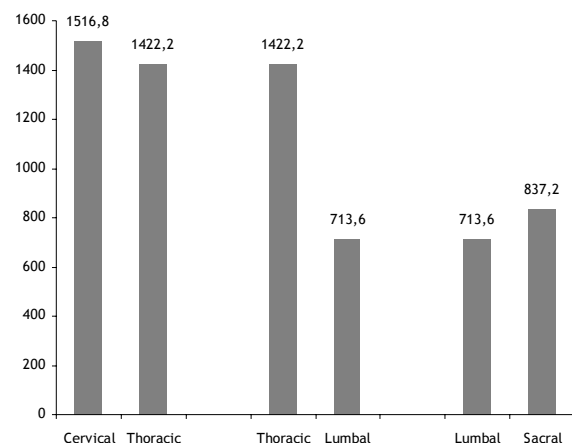
U starosnoj dobi 70 i više godina, gustina ganglijskih ćelija koje ne sadrže pigment značajno je manja i prilično ujednačena, u svim segmentima simpatičkog stabla, a u odnosu na niže starosne intervale. (tabela 3. i grafik 3.1) Zapazili smo da su u najstarijoj starosnoj grupaciji najzastupljenije delimično pigmentirane ćelije, a zatim potpuno ispunjene pigmentom. Delimično pigmentirane ćelije, kojih je najviše, signifikantno povećavaju svoju gustinu u torakalnom (5123.4mm⁻²) u odnosu na cervikalni deo (3902.8mm⁻²), uz dalje njihovo povećanje u ostalim delovima stabla, ali bez statistički značajne razlike (tabela 3. i grafik 3.2). Gustina potpuno pigmentiranih ćelija (tabela 3. i grafik 3.3.) se u starosnoj dobi od 70 i više godina povećava u cervikalnom (1516.8mm⁻²) i torakalnom delu (1422,2mm⁻²) u odnosu na preostala dva dela stabla ali, na zadatom nivou pouzdanosti, nije pokazano da postoji statistički značajna razlika u gustini ćelija potpuno ispunjenih pigmentom od dela do dela simpatičkog stabla.



Grafik 3.1. Uporedna statistička značajnost prisustva ganglijskih ćelija bez pigmenta po delovima simpatičkog stabla u starosnoj grupi od 70 godina i više



Grafik 3.2. Uporedna statistička značajnost prisustva ganglijskih ćelija delimično ispunjenih pigmentom po delovima simpatičkog stabla u starosnoj grupi od 70 godina i više



Grafik 3.3. Uporedna statistička značajnost prisustva ganglijskih ćelija potpuno ispunjenih pigmentom po delovima simpatičkog stabla u starosnoj grupi od 70 godina i više

Tabela 1. Distribucija kvantifikovanih ganglijskih ćelija u odnosu na sadržaj lipofuscina u delovima simpatičkog stabla, starosna grupa 20-39 godina

Deo stabla	Godište: 20-39 - numerička gustina (mm ⁻²)					
	Bez pigmenta		Delimično ispunjene pigmentom		Kompletno ispunjene pigmentom	
	Xsr	SD	Xsr	SD	Xsr	SD
Cervikalni	2801.8	361.9	637.6	175.5	-	-
sign.	s	Ns	ns	ns	-	-
Torakalni	5284.2	520.6	780.2	176.3	-	-
sign.	ns	ns	ns	ns	-	-
Lumbalni	5498.4	338.5	1125.4	318.7	-	-
sign.	ns	ns	ns	ns	-	-
Sakralni	5834.8	323.1	1178.4	351.9	-	-

S-signifikantno NS-nesignifikantno

Tabela 2. Distribucija kvantifikovanih ganglijskih ćelija u odnosu na sadržaj lipofuscina u delovima simpatičkog stabla, starosna grupa 40-69 godina

Deo stabla	Godište: 40-69 - numerička gustina (mm ⁻²)					
	Bez pigmenta		Delimično ispunjene pigmentom		Kompletno ispunjene pigmentom	
	Xsr	SD	Xsr	SD	Xsr	SD
Cervikalni	1484.0	636.9	2865.6	644.4	711.2	519.9
sign.	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Torakalni	2128.2	440.2	3718.8	1285.1	142.5	57.0
sign.	s	ns	ns	ns	ns	ns
Lumbalni	3610.2	901.2	4321.4	417.8	237.4	110.1
sign.	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Sakralni	3843.0	705.2	4656.4	564.6	280.7	114.7

S-signifikantno NS-nesignifikantno

Tabela 3. Distribucija kvantifikovanih ganglijskih ćelija u odnosu na sadržaj lipofuscina u delovima simpatičkog stabla, starosna grupa iznad 70 godina

Deo stabla	Godište: 70 i iznad - numerička gustina (mm ⁻²)					
	Bez pigmenta		Delimično ispunjene pigmentom		Kompletno ispunjene pigmentom	
	Xsr	SD	Xsr	SD	Xsr	SD
Cervikalni	627.0	131.3	3902.8	546.5	1516.8	214.6
sign.	ns	ns	s	ns	ns	ns
Torakalni	893.4	283.1	5123.4	348.7	1422.2	489.2
sign.	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Lumbalni	449.0	150.8	6396.2	1244.0	713.6	240.1
sign.	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Sakralni	579.6	183.6	7214.0	1520.9	837.2	134.7

S-signifikantno NS-nesignifikantno

Radi sagledavanja dinamike promena i bolje uporedivosti između delova stabla, poslužio je kao prikaziviji procentualni prikaz relativnog učešća kvantifikovanih ćelija sa različitim sadržajem pigmenta.

Tako je, u prvoj starosnoj grupi (20-39 godina), zastupljenost ćelija bez pigmenta iznosila u svim delovima u proseku oko 84%, a zatim dolazi do naglog pada zastupljenosti ovih ćelija drugoj starosnoj grupi (40-69 godina) na prosečnih 38%. U grupi iznad 70 godina, zastupljenost ćelija bez pigmenta iznosila u proseku svega 8,8%.

U isto vreme zastupljenost ćelija delimično ispunjenih pigmentom se po delovima stabla povećavala sa starenjem. U najmlađoj starosnoj grupi (20-39 godina) ove ćelije su u proseku bile zastupljene sa 16,3%. U drugoj starosnoj grupi (40-69 godina) primećena je tendencija porasta zastupljenosti ovih ćelija i to na prosečnih 56%. U grupi iznad 70 godina, zastupljenost ovih ćelija iznosila je prosečnih 75%.

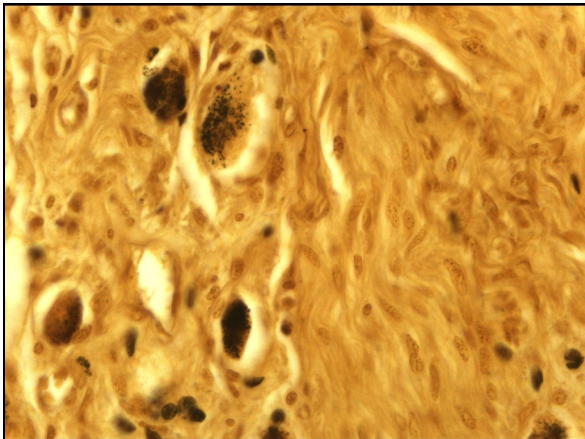
U najmlađoj starosnoj grupi (20-39 godina) nismo zapazili prisustvo ćelija potpuno ispunjenih pigmentom, ni u jednom delu simpatičkog stabla. Njihovu pojavu zabeležili smo tek u drugoj starosnoj grupi (40-69 godina), sa prosečnim učešćem od 5,7%. U trećoj starosnoj grupi, iznad 70 godina, došlo je do povećanja zastupljenosti ovih ćelija po delovima simpatičkog stabla i ona je prosečno iznosila 16%.

DISKUSIJA

Uloga lipofuscina i njegov uticaj na funkciju ćelije nije razjašnjen. Po pojedinim autorima pigment ne oštećuje funkciju ćelije, osim ako ga ona ne sadrži u ogromnim količinama, pa mehanički onemogućava njenu funkciju. Drugi autori smatraju da je njegova akumulacija odraz smanjene aktivnosti ćelija, te njegovo gomilanje dovodi do smrti ćelija [12]. Akumulacija lipofuscina ta-

kođe može umanjiti autofagocitozu, tako što će se pigment ponašati kao potapač za lizosomalne enzime i na taj način uticati na recikliranje celularnih komponenti. Međutim, moguć je i daleko direktniji uticaj lipofuscina u procesu starenja.

Podaci mnogih histoloških istraživanja ukazuju da se u ćelijama nervnog sistema odvija intenzivna akumulacija pigmenta u toku starenja. Shodno tome, našli smo da se i u svim delovima simpatičkog stabla dešava akumulacija lipofuscina, sa konsekvativnim gubitkom ganglijskih ćelija. Pigment se na preparatima ganglijskih ćelija, gangliona dobijenih iz mlađe starosne grupe, uočavao u vidu difuzno razbacanih, tačkastih granula. (slika 1)



Slika 1. Mason-Fontana, Ag impregnacija (40X)

Sa starenjem, uočili smo da dolazi do njegove pojačane akumulacije i da je češće grupisan u jednom delu ćelijske citoplazme ili je potpuno ispunjava, što se poklapa sa nalazima Termana i Brunka [13], koji su i ustanovili da je ovaj pigment nerazgradiv i da se ne može ukloniti egzocitozom. Akumulacija lipofuscinskog pigmenta je bila intenzivna i sa različitom distribucijom pigmentnih granula.

Stereološke metode koje smo koristili u našem istraživanju, su malo primenjivane na autonomnom nervnom sistemu i to pretežno radi određivanja broja ganglijskih ćelija i apsolutne zapremine gangliona. Numerička gustina ćelija sa određenim izmenama, kao što je akumulacija pigmenta, nije bila predmet istraživanja. Raniji radovi ukazuju da su korišćene samo semikvantitativne metode [10]. Tako je Ebberson još sredinom prošlog veka [3] kod čoveka u gornjem vratnom ganglionu određivao broj ganglijskih ćelija, apsolutnu zapreminu gangliona i volumensku gustoću ganglijskih ćelija kod mladih ljudi. Na simpatičkim sakralnim ganglionima Ohta [7] primenjuje neke od stereoloških metoda, a na spinalnim i simpatičkim torakalnim ganglionima istraživanja vrši Offord [6] ali gotovo da i nema podataka u literaturi da je problem akumulacije lipofuscina u smislu kvantifikacije i konsekvativnih izmena u toku starenja ganglijskih proučavan primenom stereoloških metoda.

Kvantifikovanje broja ganglijskih ćelija u odnosu na sadržaj lipofuscina, ukazuje da u cervikalnom delu simpatičkog stabla dolazi do drastičnog povećanja prisustva ćelija potpuno ispunjenih pigmentom u drugoj starosnoj grupi i taj trend povećanja se održava i u trećoj, dok su se ćelije ovog tipa, u torakalnom, lumbalnom i sakralnom delu održavale u relativno konstantnom odnosu i u maloj količini (2,5-3%). Ovo bi se, delimično,

moglo objasniti pojačanom aktivnošću cervikalnih gangliona i intenzivnim metabolizmom koji se u vezi s tim odvija u njihovim ćelijama.

Interesantno je, međutim, da i u starijoj životnoj dobi, iznad 70 godina, postoje ćelije koje ne sadrže pigment. Tačan uzrok pošteđenosti ovih ćelija nije poznat. Obzirom da se smatra da je lipofuscin otpadni proizvod metabolizma, postoje mišljenja da su ovakve ćelije metabolički slabije aktivne, pa samim tim „pošteđene“ akumulacije pigmentnih granula.

Naši podaci ukazuju i koji bi procenat ganglijskih ćelija po delovima simpatičkog stabla mogao biti i funkcionalno izgubljen, a što se donekle poklapa sa rezultatima pojedinih autora [4] koji su otkrili, da gubitak nervnih ćelija u proseku, a u različitim delovima nervnog sistema, iznosi od 15-30%.

Iako nije jasno koliko pigment utiče na funkciju nervnih ćelija, izvesno je da akumulacija lipofuscina u postmitotičkim ćelijama nije samo neudžna posledica, već je taj proces jedan od važnijih uzroka starenja [15]. Ostaje pitanje kako taj proces usporiti i zaustaviti.

ZAKLJUČAK

Numerička gustina ganglijskih ćelija sa pigmentom povećava se statistički značajno u posmatranim delovima simpatičkog stabla, uz smanjenje učešća ćelija bez pigmenta u toku procesa starenja. Nagli porast gustine ćelija s pigmentom je u drugoj starosnoj grupi (40-69 godina).

U najmlađoj starosnoj grupi, od 20-39 godina nisu primećene ćelije potpuno ispunjene lipofuscinskim pigmentom. Njihova pojava zabeležena je u drugoj starosnoj grupi. Najveća zastupljenost ovih ćelija zabeležena je u cervikalnom delu u starosnoj grupi iznad 70 godina (25,1%). Porast numeričke gustine ćelija sa delimičnim prisustvom pigmenta uočava se i u starosnoj grupi iznad 70 godina i značajan je u cervikalnom, lumbalnom i sakralnom delu. Gustina potpuno pigmentiranih ćelija, se u starosnoj dobi od 70 i više godina povećava znatnije u cervikalnom i torakalnom delu u odnosu na preostala dva dela stabla ali na zadatom nivou pouzdanosti, nije pokazano da postoji statistički značajna razlika u gustini ćelija potpuno ispunjenih pigmentom od dela do dela simpatičkog stabla.

Dinamika promene učešća pigmentiranih ćelija u okviru dela simpatičkog stabla ili intervala godišta ili između njih, ukazuje da se ove promene u posmatranim segmentima i po godinama starosti ponašaju na sličan način.

Smatramo da je naše istraživanje promena na ganglijskim ćelijama simpatičkog stabla, primenom stereoloških metoda, samo skromni doprinos rešavanju problematike procesa starenja u nervnom sistemu i da bi, u nekim budućim istraživanjima bilo veoma interesantno, primenom stereoloških metoda, ispratiti promene koje nastaju i u gliji, a koje prate proces starenja u ganglionima simpatičkog stabla.

LITERATURA

1. Barden H. Relationship of Golgi thiaminophosphatase to neuromelanin and lipofuscin in cerebral neurones of the aging rhesus monkey. *J Neuropathol Exp. Neurol.* 1970; (29); 225-240
2. Brunk U.T, Terman A. Lipofuscin: mechanisms of age-related accumulation and influence on cell function, *Free Radic Biol Med.*, 2002 Sept 1, 33(5); 611-9
3. Ebbesson E.O. Sven. A Quantitative Study of Human Superior Cervical Sympathetic Ganglion. 1963, *Anat Res* (146); 353-356
4. Mann D.M., Yates P.O, Stamp J.E. The relationship between lipofuscin and ageing in the human nervous system; *J Neurol Sci* 1978. Jun; 37(1-2):83-93
5. Markelić M, Veličković K, Golić I, Klepal W, Otašević V, Stančić A, Janković A, Vučetić M, Buzadžić B, Korać B, Korać A. The origin of lipofuscin in brown adipocytes of hyperinsulinaemic rats: the role of lipid peroxidation and iron. *Histol. Histopathol.* 2013 Apr; 28(4):493-503
6. Offord V, Ohta M, Oenning F.R, Dyck J.P. Metod of morfometric evaluation of spinal and autonomic ganglia. 1974, *J of Neurol Sci* 22:65-71
7. Ohta M, Offord K, Dyck J.P. Morfometric evaluation of first sacral ganglia in man. 1974, *J Neurol Sci* 22:73-82
8. Porta EA. Pigments in aging: an overview; *Ann NY Acad Sci* 2002 Apr 959; 57-65
9. Sulzer, D., Mosharov, E., Tallozy, Z., Zucca, F. A., Simon, J. D. and Zecca, L. Neuronal pigmented autophagic vacuoles: lipofuscin, neuromelanin, and ceroid as macroautophagic responses during aging and disease. *Journal of Neurochemistry*, 2008, 106: 24-36.
10. SvıceV B.A. K metodike kolorestvenojı oceni morfologičeskei izmeni v centralni nervni sistemi. 1975, *Bilt Eksp Biol Med* 80(12):100-101
11. Szweda PA, Camouse M, Lundberg KC, Oberley TD, Szweda LI: Aging, lipofuscin formation, and free radical-mediated inhibition of cellular proteolytic systems. *Ageing Res Rev.* 2003 Oct; 2(4):383-405
12. Tappel A. I.. Biological antioxidant protection against lipid peroxidation damage. 1970, *Am J Clin Nutr.*, 23: 1137-1139
13. Terman A, Brunk UT. Lipofuscin : mechanisms of formation and increase with age; Department of Pathology II, Faculty of Health Sciences, Linköping University, Sweden. *APMIS.* 1998 Feb; 106 (2): 265-76 *Pub.Med.* PMID:9531959
14. Terman A., Gustafsson B., Brunk UT. The lysosomal-mitochondrial axis theory of postmitotic aging and cell death; *Chem Biol Interact* 2006 Oct; 163(1-2):29-37
15. Von Zglinicki T., Nilsson E., Docke WD., Brunk UT . Lipofuscin accumulation and ageing of fibroblasts, *Gerontology* 1995; 41 (2): 95-108

ENGLISH

COMPARATIVE ANALYSIS OF NUMERICAL DENSITY OF GANGLION CELLS WITH CERTAIN CONTENT OF LIPOFUSCIN PIGMENT IN THE PARTS OF SYMPHATIC TRUNK DURING THE AGING

Filipović T.¹, Mandić P.¹, Filipović M.², Đukić N.¹, Matejić S.³, Šaranović M.¹

¹ University of Pristina, School of medicine Kosovska Mitrovica, Department of anatomy

² University of Pristina, School of medicine Kosovska Mitrovica, Surgical clinic KBC Pristina

³ University of Pristina, School of medicine Kosovska Mitrovica, Department of forensic medicine

SUMMARY

The neurons of the sympathetic trunk as well as the other nerve cells undergo of many changes during life. The most striking of these morphological changes, during normal aging, is the accumulation of lipofuscin-filled vacuoles or neuromelanin. Considering that the pigment is a non-biodegradable and can not be removed by exocytosis, the process of its accumulation in cells is unavoidable. The role of lipofuscin and its impact on cell function is not quite clear. Some authors consider that pigment does not damage the function of the cell, unless it contains lipofuscin in large quantities, and then it mechanically prevents its function so that could lead to cell death. Since we found a very little data in the literature about using morphometric methods in accumulation of pigment in ganglion cells or quantified observed changes, we set that the aim of this study is to confirm the presence of pigment in ganglionar cells of the sympathetic trunk, when it occurs in greater extent, as well as dynamics of its accumulation (quantification of ganglionar cells without pigment, those with partial presence of pigment, and those that were completely filled with pigment) by using numerical density. For morphometric analysis we used test system M42. To determine the numerical density of ganglionar cells we used a method for thick cuts by Floderus. We found that interneuronal accumulation of lipofuscin is directly correlated with the aging process.

Keywords: ganglion, sympathetic trunk, aging, lipofuscin, numerical density

UPOREDNA ANALIZA BIOHEMIJSKIH PARAMETARA ATEROSKLEROZE ADIPONEKTINA I REZISTINA U BOLESNIKA SA DIJABETES MELITUSOM I KORONARNOM BOLEŠĆU SRCA

AUTORI

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

¹ Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet Kosovska Mitrovica, Srbija

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

SAŽETAK

Najznačajniji adipocitokini koji utiču na stvaranje i regresiju ateromskih plakova u koronarnim krvnim sudovima su adiponektin i rezistin. Suština ovog ispitivanja je da se utvrdi korelacija vodećih biohemijskih parametara ateroskleroze, adiponektina i rezistina i utvrdi njihova međuzavisnost sa ostalim biohemijskim parametrima u bolesnika sa dijabetes melitusom i koronarnom bolešću srca. U našem radu je bilo obuhvaćeno 140 ispitanika i to 40 kontrolna grupa (zdravi), 50 sa dijabetes melitusom i 50 sa koronarnom bolešću srca (infarkt miokarda i angina pectoris). Dobili smo da je prosečna vrednost adiponektina u grupi sa dijabetes melitusom tip 2 značajno manja u odnosu na kontrolnu grupu (4.38 prema 6.74, $p=0.001$, $p<0.05$). U istoj ispitivanoj grupi prosečna vrednost rezistina je značajno veća u odnosu na kontrolnu grupu (15.8 prema 7.88, $p<0.001$). Prosečna vrednost adiponektina i rezistina kod ispitanika sa infarktom miokarda i anginom pectoris se ne razlikuju od vrednosti dobijene kod dijabetes melitusa (4.94 prema 4.38, $p=0.397$ $p>0.05$). U istoj ispitivanoj grupi prosečna vrednost rezistina je značajno veća u odnosu na kontrolnu grupu (15.73 prema 7.88, $p=0.001$ $p<0.01$) i ne razlikuje se u odnosu na grupu sa dijabetes melitusom. Vrednosti Pearsonovog koeficijenta korelacije prikazuje da je najveća obrnuto proporcionalna zavisnost pada adiponektina uz istovremeni porast rezistina izražena kod pacijenata sa infarktom miokarda, što je izraženo vrlo dobrim koeficijentom korelacije (-0.36). U svim ispitivanim grupama se pokazuje da postoji negativna korelativna veza između rezistina i adiponektina, odnosno sa porastom rezistina vrednosti adiponektina se smanjuju.

Ključne reči: adipocitokini, diabetes mellitus, koronarna bolest.

UVOD

Adipocitokini adiponektin i rezistin predstavljaju veoma bitne sekretorne hormone masnog tkiva. Učestvuju u procesu ateroskleroze tako što adiponektin ispoljava svoje protektivno delovanje a rezistin direktno utiče na stvaranje ateromskih plakova. I jedan i drugi metabolit predstavljaju sastavni deo jednog šireg sistema negativnog delovanja na ateroskrozu krvnih sudova a koji se zajedničkim imenom zove metabolički sindrom. Faktori rizika koronarne bolesti predstavljaju veoma bitno polazište u razumevanju etiologije i patogeneze ateroskleroze koronarnih krvnih sudova a samim tim i pojedinih kliničkih oblika koronarne bolesti srca. Prospektivna Framinghamska studija (The Framingham Heart Study) obezbedila je jaku potporu konceptu u kome hiperholesterolemija, hipertenzija i drugi faktori rizika koreliraju sa kardiovaskularnim rizikom [1]. Slične observacione studije nezavisno rađene u SAD i drugim zemljama podržale su koncept „faktora rizika“ za kardiovaskularne bolesti. Brojne populacione studije uključujući i studiju sedam zemalja (Seven countries study) koju je vodio Keys

sa saradnicima, ukazale su na vezu između načina ishrane i kardiovaskularnog rizika. Praktično gledano faktore rizika delimo na one na koje možemo delovati (promenjivi faktori rizika), a to su pušenje, gojaznost, fizička neaktivnost, poremećaj lipida, hipertenzija i insulinska rezistencija. Nepromenjivi faktori rizika su: starosna dob, pol i genetika [2,3]. Faktori rizika koji su direktno odgovorni za nastanak aterosklerotskih plakova poremećaj lipida. Insulinska rezistencija i dijabetes melitus sa pojavom prekomerne gojaznosti definišu se kao metabolički sindrom i predstavljaju najodgovornije prekursora ateroskleroze i koronarne bolesti srca. Masne naslage u organizmu koje su deponovane u vidu visceralne i subkutane forme predstavljaju direktno i indirektno opasnost za ateroskrozu. Poznata je i endokrina aktivnost istih koje produkuju kako ateroprotektivne adipocitokine kao što je adiponektin tako i one koje oštećuju endotel krvnih sudova rezistin. Odnos vodećih faktora rizika koronarne bolesti srca i ovih adipospecifičnih peptida ima dijagnostičko prognostički značaj u nastanku pojedinih kliničkih manifestacija koronarne bolesti srca [4,5].

CILJ RADA

Cilj ovog rada je da se utvrdi korelacija vodećih biohemijskih parametara ateroskleroze adiponektina i rezistina i utvrdi njihova međuzavisnost sa ostalim biohemijskim parametrima u bolesnika sa dijabetes melitusom i koronarnom bolešću srca.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je obuhvatilo 140 ispitanika, muškog i ženskog pola podeljenih u 4 grupe. Svi ispitanici su dobrotvoljno 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 dijabetes 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 bolesnici muškog i ženskog pola sa dijabetes melitusom tip 2. To su bolesnici kod kojih je kliničkim ispitivanjem utvrđeno postojanje dijabetes melitusa, ali u istoj grupi nije utvrđeno postojanje klinički manifestnog oblika koronarne bolesti srca. Potvrda za odsustvo koronarne bolesti postavljena je na osnovu predhodno urađenog elektrokardiograma u miru, kao i pri testu fizičkim opterećenjem, rađenog na pokretnoj traci, a softverski obrađeni podaci na osnovu protokola po Bruceu. Kod svih ispitanika je itvrđeno postojanje faktora rizika za koronarnu bolest srca odnosno za klinički manifestne oblike.

Treću grupu čine ispitanici muškog i ženskog pola kod kojih je na osnovu kliničkog ispitivanja i urađenih laboratorijskih pretraga utvrđeno postojanje kliničke manifestacije koronarne bolesti srca, i to angine pectoris. Potvrda postojanja navedene dijagoze je postavljena na osnovu predhodne medicinske dokumentacije, elektrokardiograma u miru, kao i prilikom testa fizičkim opterećenjem rađenim po Bruce protokolu, na osnovu urađenih invazivnih dijagnostičkih procedura kao što je perkutana transluminalna koronarografija i kateterizacija srca. Kod iste grupe ispitanika kliničko-laboratorijskim ispitivanjem isključeno je postojanje akutnog infarkta miokarda kao i postojanje akutnih ili hroničnih inflamatornih procesa. Kod svih bolesnika su utvrđeni faktori rizika za koronarnu bolest srca.

Četvrtu grupu čine ispitanici muškog i ženskog pola koji su imali akutni infarkt miokarda sa pridodatim 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, x2 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 140 ispitanika. Od toga 40 ispitanika je predstavljalo kontrolnu grupu, 50 ispitanika sa dijabetes melitusom 50 ispitanika sa koronarnom bolešću srca. Sto se tiče broja ispitanika po grupama uočava se homogenost grupa po broju i ne

postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika po grupama, grafikon 1.

Analizom polne strukture u kontrolnoj grupi nije uočena značajnost u zastupljenosti jednog pola u odnosu na drugi, dok je u ispitanika sa infarktomiokarda daleko više bilo muškaraca 78.6% u odnosu na žene 21.4% ($p > 0.05$).

U cilju ispitivanja razlike u prosečnim vrednostima adiponektina i rezistina kao i ostalih biohemijskih parametara kod osoba sa diabetes melitusom tip 2 u poređenju sa kontrolnom grupom utvrđena je značajna razlika. Na tabeli 1. prikazane su prosečne vrednosti parametara, standardno odstupanje i signifikantnost razlika biohemijskih parametara kod osoba sa dijabetes melitu-

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

PARAMETAR	KONTROLNA GRUPA		DIABETES MELITUS TIP.2		P-vrednost
	Sr.vrednost	St.devijacija.	Sr.vrednost	St.devijacija	Sig.<0.05
Adiponektin	6.74	2.59	4.38	1.85	<0.001
Rezistin	7.88	1.80	15.80	5.95	<0.001
Holesterol	5.34	0.74	7.52	1.7	<0.001
Trigliceridi	1.62	0.27	3.1	1.0	<0.001
Uku.lipidi	7.24	0.64	10.6	2.0	<0.001
VLDL	0.84	0.16	1.24	0.4	<0.001
LDL	3.93	0.2	4.72	0.66	<0.001
HDL	1.07	0.23	0.91	0.38	<0.1
hsCRP	7.25	0.31	7.75	0.8	<0.011
p-fibrinogen	2.66	0.8	3.14	0.61	<0.027
SE	19.20	10.16	21.60	16.0	<0.56
Er	3.88	0.34	4.06	0.37	<0.089
Hgb	120.7	10.84	131.68	15.11	<0.009
Le	6.81	1.81	6.87	1.53	<0.908
s-glukoza	5.77	0.33	9.48	2.34	<0.001
s-urea	5.41	1.23	7.15	1.72	<0.001
s-kreatinin	62.20	9.62	76.12	23.7	<0.018
s-mokr.kiselina	234.55	95.2	273.60	91.31	<0.169
s-uk.proteini	77.70	5.0	74.80	5.6	<0.074
s-albumini	47.35	4.44	42.56	4.3	<0.001
s-ALT	30.70	12.8	32.36	8.53	<0.604
s-AST	29.05	8.2	31.80	9.57	<0.314
s-gamaGT	32.20	14.72	40.76	15.0	<0.061
s-LDH	278.60	41.5	310.44	52.84	<0.033
s-CK	73.95	37.0	63.60	34.25	<0.337

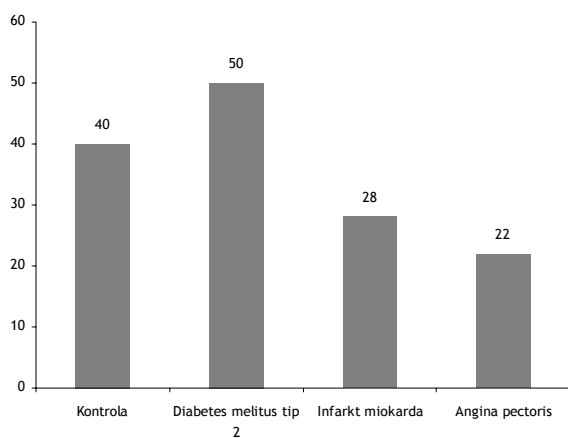
Tabela 2. Prosečne vrednosti, standardno odstupanje biohemijskih parametara i signifikantnost razlika između kontrolne grupe i grupe pacijenata sa anginom pectoris

PARAMETAR	KONTROLNA GRUPA		ANGINA PEKTORIS (AP)		P-vrednost
	Sr.vrednost	St.devijacija.	Sr.vrednost	St.devijacija	Sig.<0.05
Adiponektin	6.74	2.6	5.7	4.5	<0.0413
Rezistin	7.88	1.80	16.45	12.5	<0.005
Holesterol	5.34	0.77	6.92	2.1	<0.004
Trigliceridi	1.62	0.27	2.1	0.85	<0.024
Uku.lipidi	7.24	0.64	9.51	2.27	<0.001
VLDL	0.84	0.16	0.98	0.35	<0.130
LDL	3.93	0.2	4.25	0.67	<0.056
HDL	1.07	0.23	1.3	0.72	<0.195
hsCRP	7.25	0.31	7.47	0.62	<0.190
p-fibrinogen	2.66	0.8	2.91	0.43	<0.346
SE	19.20	10.16	27.73	19.9	<0.123
Er	3.88	0.34	3.92	0.47	<0.774
Hgb	120.7	10.84	126.27	14.83	<0.244
Le	6.81	1.81	6.18	1.55	<0.340
s-glukoza	5.77	0.33	7.55	3.45	<0.027
s-urea	5.41	1.23	7.67	2.52	<0.002
s-kreatinin	62.20	9.62	77.18	46.36	<0.169
s-mokr.kiselina	234.55	95.2	240.10	118.79	<0.888
s-uk.proteini	77.70	5.0	74.10	5.36	<0.067
s-albumini	47.35	4.44	43.36	4.25	<0.022
s-ALT	30.70	12.8	30.55	9.52	<0.972
s-AST	29.05	8.2	31.64	11.20	<0.467
s-gamaGT	32.20	14.72	32.00	11.26	<0.969
s-LDH	278.60	41.5	308.18	58.14	<0.111
s-CK	73.95	37.0	71.55	37.10	<0.864

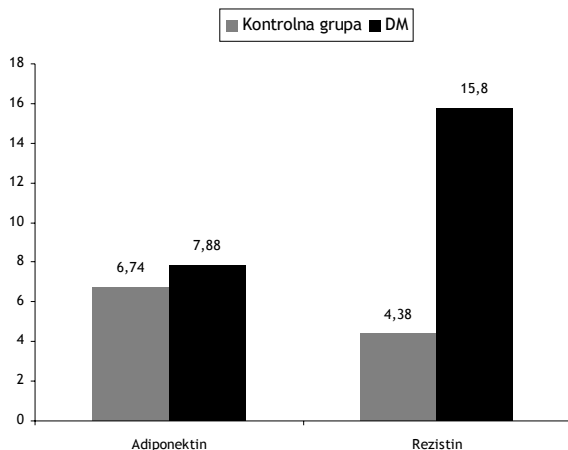
som tip 2 i zdravih osoba. Vrednosti holesterola i triglicerida, ukupnih lipida i pojedinih frakcija lipoproteina VLDL, LDL su kod oboljenja dijabetes melitus tip 2 značajno veće u odnosu na kontrolnu grupu. Pojedini analizirani biohemijski parametri takođe se značajno razlikuju u odnosu na kontrolnu grupu. Prosečne vrednosti s-fibrinogena, Hgb, s-glukoze, s-ureje, s-kreatinina, s-LDH sig-nifikantno su veće, dok je prosek s-albumina signifikantno manji u odnosu na prosek ovih parametara u kontrolnoj grupi.

Tabela 3. Korelacija adiponektina i rezistina po grupama

PARAMETAR	ADIPONEKTIN (koeficijent korelacije)			
	kontrolna	DM	IM	AP
REZISTIN	-0.205	-0.091	-0.360	-0.089



Grafikon 1. Raspodela ispitanika po grupama

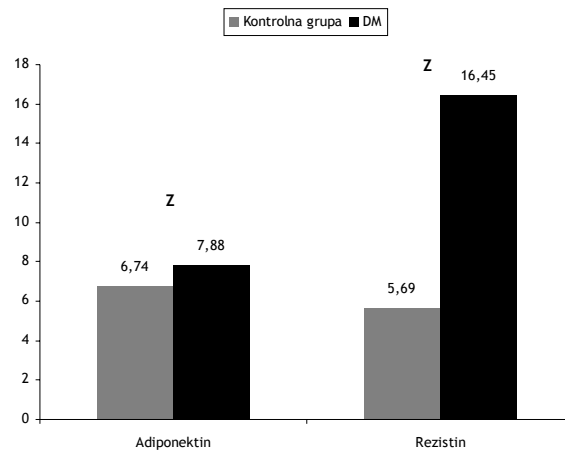


Grafikon 2. Koncentracije adiponektina i rezistina u kontrolnoj grupi i grupi sa dijabetes melitusom tip 2

Prosečna vrednost adiponektina u grupi sa dijabetes melitusom tip 2 značajno je manja u odnosu na kontrolnu grupu (4.38 prema 6.74, $p=0.001$, $p<0.05$). U istoj ispitivanoj grupi prosečna vrednost rezistina je značajno veća u odnosu na kontrolnu grupu (15.8 prema 7.88, $p<0.001$) (Grafikon 2).

Prosečna vrednost adiponektina u grupi sa infarktom miokarda značajno je manja u odnosu na kontrolnu grupu

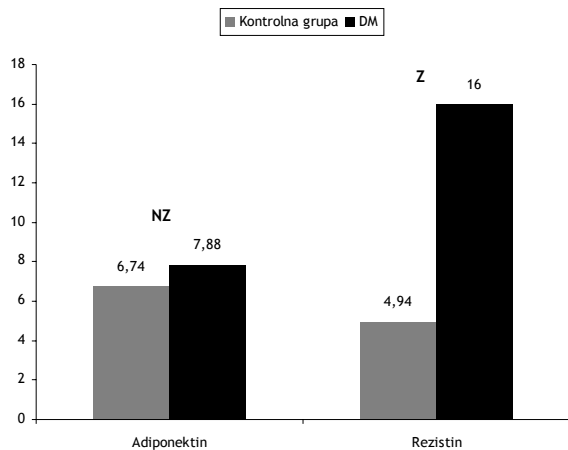
(4.94 prema 6.74, $p=0.043$ $p<0.05$), ali nema razlike u odnosu na grupu sa dijabetes melitusom (4.94 prema 4.38, $p=0.397$ $p>0.05$). U istoj ispitivanoj grupi prosečna vrednost rezistina je značajno veća u odnosu na kontrolnu grupu (15.73 prema 7.88, $p=0.001$ $p<0.01$) i ne razlikuje se u odnosu na grupu sa dijabetes melitusom (Studentov T- test, $p=0.581$ $p>0.05$) (Grafikon 3).



Grafikon 3. Koncentracije adiponektina i rezistina u kontrolnoj grupi grupi sa infarktom miokarda (Z-značajnost)

Na tabeli 2. prikazane su prosečne vrednosti parametara, standardno odstupanje i signifikantnost razlika biohemijskih parametara kod ispitanika muškog i ženskog pola, kod kojih je utvrđeno postojanje kliničke manifestacije koronarne bolesti srca i to angine pektoris. Vrednosti holesterola, triglicerida i ukupnih lipida kod pacijenata kod kojih je utvrđeno postojanje kliničke manifestacije koronarne bolesti srca, angine pektoris značajno su veće u odnosu na kontrolnu grupu ($p=0.004$, $p=0.024$ i $p<0.001$), ali se značajno ne razlikuju od prosečnih vrednosti u ostalim ispitivanim grupama. Za razliku od prosečnih vrednosti ostalih analiziranih biohemijskih parametara u grupama pacijenata sa dijabetes melitusom i infarktom miokarda, kod ispitanika sa anginom pektoris, postoji signifikantna razlika u dva parametra u odnosu na kontrolnu grupu. Tako je prosečna koncentracija glukoze značajno veća u odnosu na kontrolnu grupu (7.55 prema 5.77, $p=0.027$ $p<0.05$), ali se ne razlikuje u odnosu na ostale ispitivane grupe ($p=0.058$ $p>0.05$). Sledeća signifikantnost postoji u koncentracijama albumina koje su u ovoj ispitivanoj grupi, slično kao u ostalim ispitivanim grupama, značajno manje nego u kontrolnoj grupi ispitanika (Studentov T- test, $p=0.022$ $p<0.05$).

Prosečna vrednost adiponektina u ovoj ispitivanoj grupi, iako manja od proseka u kontrolnoj grupi, značajno se ne razlikuje na usvojenom nivou pouzdanosti ($p>0.05$), (5.69 prema 6.74, $p=0.413$). Međutim, ova vrednost nije značajno veća u odnosu na prethodne dve ispitivane grupe pacijenata: sa dijabetes melitusom i sa infarktom miokarda ($p=0.218$ $p>0.05$). U ispitivanoj grupi pacijenata sa anginom pektoris prosečna vrednost rezistina je značajno veća u odnosu na kontrolnu grupu (16.45 prema 7.88, $p=0.005$ $p<0.05$). U odnosu na ostale ispitivane grupe prosečna vrednost rezistina iako nešto veća statistički je slična, (Grafikon 4).

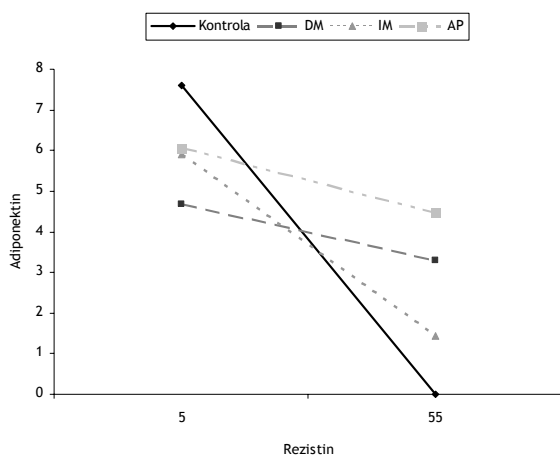


Grafikon 4. Koncentracije adiponektina i rezistina u kontrolnoj grupi i grupi sa anginom pektorisa (NZ-nije značajno, Z-značajno)

Korelaciona analiza adiponektina i rezistina u ispitivanim grupama.

Vrednosti Pearsonovog koeficijenta korelacije prikazani su u tabeli 3. Na pomenutoj tabeli se vidi da je najveća obrnuto proporcionalna zavisnost pada adiponektina uz istovremeni porast rezistina izražena kod pacijenata sa infarktom miokarda, što je izraženo vrlo dobrim koeficijentom korelacije (-0.36).

Prva analiza predstavlja ispitivanje međuzavisnosti između ovih, osnovnih adipocitokina, u odnosu na grupe ispitanika. U svim ispitivanim grupama se pokazuje da postoji negativna korelativna veza između rezistina i adiponektina, odnosno sa porastom rezistina vrednosti adiponektina se smanjuju (Grafikon 5).



Grafikon 5. Korelacija adiponektina i rezistina po grupama

DISKUSIJA

Adiponektin, rezistin, leptin i ostali metabolički aktivni hormoni utiču na promene u zidovima krvnih sudova i stvaranju masnih depoa u njima, ateroskopskih ploča. [6,7,8].

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].

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 rezistin i dobio ime. Pored toga, primena antitela na rezistin 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 s 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, 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. [13,14,15].

Koncentracija adiponektina i rezistina je analizirana u odnosu na kontrolnu grupu i grupu ispitanika sa dijabetes melitusom, infarktom miokarda i anginom pectoris.

Dobili smo da je prosečna vrednost adiponektina u grupi sa dijabetes melitusom tip 2 značajno manja u odnosu na kontrolnu grupu (4.38 prema 6.74, $p=0.001$, $p<0.05$). U istoj ispitivanoj grupi prosečna vrednost rezistina je značajno veća u odnosu na kontrolnu grupu (15.8 prema 7.88, $p<0.001$). Prosečna vrednost adiponektina u grupi sa infarktom miokarda značajno je manja u odnosu na kontrolnu grupu (4.94 prema 6.74, $p=0.043$, $p<0.05$), ali nema razlike u odnosu na grupu sa dijabetes melitusom (4.94 prema 4.38, $p=0.397$, $p>0.05$). U istoj ispitivanoj grupi prosečna vrednost rezistina je značajno veća u odnosu na kontrolnu grupu (15.73 prema 7.88, $p=0.001$, $p<0.01$) i ne razlikuje se u odnosu na grupu sa dijabetes melitusom (Studentov T- test, $p=0.581$, $p>0.05$). Prosečna vrednost adiponektina u ovoj ispitivanoj grupi, iako manja od proseka u kontrolnoj grupi, značajno se ne razlikuje na usvojenom nivou pouzdanosti ($p>0.05$), (5.69 prema 6.74, $p=0.413$). Međutim, ova vrednost nije značajno veća u odnosu na prethodne dve ispitivane grupe pacijenata: sa dijabetes melitusom i sa infarktom miokarda ($p=0.218$, $p>0.05$). U ispitivanoj grupi pacijenata sa anginom pectoris prosečna vrednost rezistina je značajno veća u odnosu na kontrolnu grupu (16.45 prema 7.88, $p=0.005$, $p<0.05$). U odnosu na ostale ispitivane grupe prosečna vrednost rezistina iako nešto veća statistički je slična.

Vrednosti Pearsonovog koeficijenta korelacije prikazani su u tabeli 3. Na pomenutoj tabeli se vidi da je najveća obrnuto proporcionalna zavisnost pada adiponektina uz istovremeni porast rezistina izražena kod pacijenata sa infarktom miokarda, što je izraženo vrlo dobrim koeficijentom korelacije (-0.36). Prva analiza predstavlja ispitivanje međuzavisnosti između ovih, osnovnih adipocitokina, u odnosu na grupe ispitanika. U svim ispitivanim grupama se pokazuje da postoji negativna korelativna veza između rezistina i adiponektina, odnosno sa porastom rezistina vrednosti adiponektina se smanjuju.

Dobili smo značajnu razliku u zastupljenosti koncentracije adiponektina u grupi ispitanika sa dijabetes melitusom kliničkim formama koronarne bolesti srca (infarktom miokarda, anginom pektoris) u odnosu na kontrolnu grupu. Postignuta značajnost je ($p < 0.05$). Nađena je negativna korelacija u zastupljenosti koncentracija adiponektina kod ispitanika sa dijabetes melitusom, infarktom miokarda i anginom pektoris 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. [16,17].

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 aterosklerozu. Vrsta i koncentracija pojedinih apolipoproteina je pod direktnom genskom kontrolom, za razliku od serumskih lipida koji zavise više od načina ishrane i stanja metabolizma. To je i razlog pada koncentracije adiponektina a porast vrednosti rezistina i kod bolesnika sa dijabetes melitusom. [18].

ZAKLJUČAK

Sušтина ovog ispitivanja je da se utvrdi korelacija vodećih biohemijskih parametara ateroskleroze adiponektina i rezistina i utvrdi njihova međuzavisnost sa ostalim biohemijskim parametrima u bolesnika sa dijabetes melitusom i koronarnom bolešću srca. Rezultati našeg ispitivanja su pokazali da su koncentracije adiponektina u negativnoj korelaciji sa dijabetes melitusom, infarktom miokarda i anginom pektoris i da njegovo protektivno dejstvo izostaje kod ovih bolesnika, za razliku od koncentracija rezistina čije su vrednosti u direktno pozitivnoj korelaciji sa dijabetes melitusom, infarktom miokarda i anginom pektoris. Dijabetes mellitus i kliničke forme koronarne bolesti srca su u direktno pozitivnoj korelaciji kada su u pitanju koncentracije adiponektina i rezistina, što ukazuje na veoma bitnu metaboličku komponentu nastanka ateroskleroze krvnih sudova, a dijabetes mellitus jedan od bitnih faktora rizika koronarne bolesti srca. 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 ateromatoze koronarnih krvnih sudova.

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

COMPARATIVE ANALYSIS OF BIOCHEMICAL PARAMETERS OF ATHEROSCLEROSIS ADIPONECTIN AND RESISTIN IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND CORONARY HEART DISEASE

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

¹ University of Pristina, Medical Faculty in Kosovska Mitrovica, Serbia

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

SUMMARY

The most important adipocytokines affecting the formation and the regression of atheromas plaque in the coronary blood vessels are adiponectin and resistin. The essence of this test is to determine the correlation of the leading biochemical parameters of atherosclerosis, adiponectin and resistin and determine their interdependence with other biochemical parameters in patients with diabetes mellitus and coronary heart disease. Our study group consisted of 140 patients and 40 control group (healthy), 50 with diabetes mellitus and 50 with coronary heart disease (myocardial infarction and angina pectoris). We find that the average value of adiponectin in the group with type 2 diabetes mellitus were significantly lower than in the control group (4.38 to 6.74, $p = 0.001$, $p < 0.05$). In the same study group average value of resistin was significantly higher than in the control group (15.8 to 7.88, $p < 0.001$). The average value of adiponectin and resistin in patients with myocardial infarction and angina pectoris are no different from the value obtained in diabetes mellitus (4.94 to 4.38 and $p = 0.397$, $p > 0.05$). In the same study group average value of resistin was significantly higher than in the control group (15.73 to 7.88, $p = 0.001$, $p < 0.01$) and not different than in the group with diabetes mellitus. Values Pearsonovg correlation coefficient shows that the biggest falls inversely proportional dependence of adiponectin with a simultaneous increase in resistin is expressed in patients with myocardial infarction, which is expressed very good correlation coefficient (-0.36). In all the groups, shows that there is a negative correlation between resistin and adiponectin, with increasing values of resistin values of adiponectin are reduced.

Keywords: adipocyte hormones, diabetes mellitus, coronary disease.

PROMENA NIVOVA B-TIP NATRIURETSKOG PEPTIDA TOKOM STRES EHOKARDIOGRAFSKOG TESTA FIZIČKIM OPTEREĆENJEM KOD PACIJENATA SA IDIOPATSKOM DILATACIONOM KARDIOMIOPATIJOM SA I BEZ OČUVANE KONTRAKTILNE REZERVE LEVE KOMORE

AUTORI

Perić V.¹, Sovtić S.¹, Perić D.², Jovanović A.¹, Đikić D.¹, Lazić S.¹, Šipić M.¹, Otašević P.³

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

² Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Klinika za stomatologiju - Kosovska Mitrovica, Srbija

³ Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Beograd, Srbija

KORESPONDENT

VLADAN PERIĆ

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ pericvladan@yahoo.com

SAŽETAK

U poslednje vreme je aktuelno proučavanje značaja postojanja kontraktilne rezerve leve komore i promene B-tip natriuretskog peptida (BNP) tokom fizičkog napora kod pacijenata sa idiopatskom dilatacionom kardiomiopatijom, ali su ova dva parametra retko dovođena u međusobnu vezu. Ispitivanje odgovora BNP-a tokom stres ehokardiografskog testa fizičkim opterećenjem kod pacijenata sa idiopatskom dilatacionom kardiomiopatijom sa i bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore. Ispitivano je 55 uzastopnih bolesnika sa idiopatskom dilatacionom kardiomiopatijom (prosečne starosti 54.98 ± 9.84 godina, 49 (89.1%) muškog pola), koji se leče u ambulanti za srčanu insuficijenciju Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ u Beogradu. Svim pacijentima je urađen stres ehokardiografski test fizičkim opterećenjem. Kontraktilna rezerva je procenjena merenjem promene ejectionne frakcije leve komore (ΔEFLK) bazalno i u prvom minutu od maksimalnog opterećenja. Nivo BNP-a je određivan u miru, u prvom minutu i 20 minuta od maksimalnog opterećenja. Prateći kinetiku nivoa BNP-a tokom opterećenja, nalazimo da kod bolesnika sa očuvanom kontraktilnom rezervom leve komore nivo BNP-a raste pri maksimalno postignutom opterećenju (Mediana (IQR) - 59 (22-113) vs. 91 (37-135) vs. 78 (30-159) ng/L, $p < 0.001$), dok kod bolesnika bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore on se ne menja značajno (Mediana (IQR) - 89 (50-322) vs. 119.5 (61.3-321.8) vs. 136 (72-281), $p = 0.102$). Porast BNP-a na piku opterećenja u odnosu na njegove vrednosti u miru je bio u pozitivnoj korelaciji sa očuvanom kontraktilnom rezervom ($r = 0.38$, $p = 0.009$), boljim indeksom pokreta zidova leve komore u miru ($r = -0.28$, $p = 0.04$), nižom NYHA klasom, većom razlikom u dvostrukom proizvodu ($r = 0.40$, $p = 0.002$) i radom ostvarenim na testu ($r = 0.47$, $p < 0.001$), kao i dužim trajanjem testa ($r = 0.43$, $p = 0.001$). Porast BNP-a tokom fizičkog opterećenja kod pacijenata sa idiopatskom dilatacionom kardiomiopatijom ukazuje na očuvanu kontraktilnu rezervu leve komore.

Cljučne reči: BNP, dilataciona kardiomiopatija, kontraktilna rezerva, stres ehokardiografski test fizičkim opterećenjem

UVOD

Idiopatska dilataciona kardiomiopatija je značajan zdravstveni problem i bolest sa lošom prognozom. Do danas je ispitivan veliki broj varijabli kao potencijalnih pokazatelja prognoze bolesnika sa idiopatskom dilatacionom kardiomiopatijom [1]. U poslednje vreme je aktuelno proučavanje kontraktilne rezerve leve komore i promene B-tip natriuretskog peptida (BNP) tokom fizičkog napora, ali su ova dva parametra retko dovođena u međusobnu vezu.

Kontraktilna rezerva je do sada najčešće procenjena korišćenjem farmakoloških agenasa (dobutamin, dipiridamol) kao inotropa [2,3] a znatno ređe je u tu

svrhu korišćen fizički napor [4]. Na tu temu je sproveden veći broj studija koje su pokazale da je očuvana kontraktilna rezerva udružena sa blažom formom srčane insuficijencije i/ili da identifikuje bolesnike sa boljom prognozom [2,3,4].

BNP je prvobitno ekstrahovan iz svinjskog mozga, prisutan je i u ljudskom mozgu, ali se značajno više nalazi u srčanim komorama. Najvažniji dijagnostički značaj BNP-a je razlikovanje disfunkcije leve komore od drugih uzroka dispneje, a glavna klinička korist je u isključivanju dijagnoze srčane insuficijencije [5]. Povećano oslobađanje BNP-a je odgovor na povećano naprezanje zida miokarda. Oslobađa se iz kardiomiocita i znatno manje iz srčanih fibroblasta, pojačanom ekspre-

sijom gena za BNP, uz modulaciju jona kalcijuma [6,7]. Dijagnostički i prognostički značaj merenja BNP-a u miru kod pacijenata sa dilatacionom kardiomiopatijom je nesumnjiv. Međutim, mnogo je manje jasna promena BNP-a tokom fizičkog napora kod različitih grupa bolesnika i značaj te promene.

Postoje prvi izveštaji u vezi sa mogućnošću da se na osnovu BNP odgovora tokom beta adrenergijske stimulacije proceni postojanje kontraktilne rezerve leve komore [8], ali do danas je malo ispitivana promena BNP-a kod pacijenata sa i bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore tokom stres ehokardiografskog testa fizičkim opterećenjem. Mi smo već izveštavali o kinetici BNP-a tokom fizičkog napora u zavisnosti od očuvane kontraktilne rezerve [9] i ova studija je korak u istom pravcu.

MATERIJAL I METODE

ISPITIVANI PACIJENTI

Sprovedena je prospektivna studija u tercijarnom kardiovaskularnom centru. U studiju je uključeno uzastopnih 55 bolesnika sa idiopatskom dilatacionom kardiomiopatijom koji se leče u ambulanti za srčanu insuficijenciju Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ u Beogradu. Svi bolesnici su detaljno bili upoznati sa ciljem, prirodom i načinom sprovođenja studije i svi su potpisali dobrovoljni pristanak za učešće u studiji. Sprovođenje ove studije je bilo odobreno od strane Etičkog komiteta Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“. Prosečna starost bolesnika je bila 54.98 ± 9.84 godina, 49 (89.1%) je bilo muškog pola. Dijagnoza idiopatske dilataativne kardiomiopatije je postavljena na osnovu ehokardiografskog nalaza i nalaza koronarne angiografije ukoliko nije bilo podataka o zloupotrebi alkohola, malignoj arterijskoj hipertenziji, izloženosti toksinima, miokarditisu, hipertrofičnoj kardiomiopatiji, valvularnoj bolesti i/ili značajnoj koronarnoj bolesti (definisana kao > 50 % diameter stenozna velike epikardne arterije). Koronarna angiografija je prethodno urađena svim bolesnicima. Korišćena je standardna terapija srčane insuficijencije, koja uključuje beta-blokatore, ACE inhibitore, blokatore angiotenzinskih receptora, diuretike, antagoniste aldosterona, digitalis, oralne antikoagulanse i/ili amiodaron. Kriterijumi za uključivanje u studiju su bili (bolesnici su morali ispuniti sve navedeno): 1) starost > 18 godina; 2) anamnestički, ehokardiografski i angiografski potvrđena dijagnoza dilataacione kardiomiopatije; 3) dobar ehokardiografski prozor, definisan kao vizualizacija najmanje 13/17 segmenata; 4) ejectiona frakcija leve komore < 40%; 5) potpisan pristanak za učešće u studiji. Kriterijumi za isključivanje iz studije su bili (bolesnici su isključivani iz studije ukoliko je postojalo makar jedno od navedenog): 1) nemogućnost da se bolesnik fizički opteret; 2) kompleksni komorski poremećaji ritma u miru; 3) povlačenje pismenog pristanka. Ovaj materijal i metode istraživanja su već korišćeni u naša dva objavljena rada [9,10],

KLINIČKE METODE

Test fizičkim opterećenjem. Test fizičkim opterećenjem je radjen na pokretnoj traci (treadmill) Schiller Cardiovit CS-200 (Schiller AG CH-6341 BAAR, Switzerland). Svi bolesnici su bili podvrgnuti simptomima ograničenom testu fizičkim opterećenjem prema modi-

fikovanom Bruce-ovom protokolu. Test bi bio ranije prekidan ukoliko bi bile registrovane kompleksne komorske aritmije. Svim bolesnicima su dva dana pre testa isključeni beta blokatori iz terapije, dok su svu drugu terapiju redovno uzimali. Sve vreme tokom testa beležen je 12-to kanalni EKG, a arterijski krvni pritisak je meren po završetku svakog stepena opterećenja. Tokom testa registrovane su sledeće varijable: srčana frekvencija i razlika u srčanoj frekvenciji u miru i pri maksimalnom naporu, krvni pritisak i razlika u krvnom pritisku u miru i pri maksimalnom naporu, trajanje testa, postignut stepen opterećenja, maksimalno radno opterećenje (METs), dvostruki proizvod, neželjeni događaji tokom testa.

Ehokardiografska studija. Svi pregledi su radjeni na ehokardiografskom aparatu VIVID 4 (GEMS Ultrasound, Tirat Carmel, Israel) korišćenjem sonde 3S (1.5 - 3.6 MHz) i snimani su na hard disk aparata radi naknadne analize. Sva merenja su rađena po preporukama Američkog društva za ehokardiografiju [11]. Određivani su sledeći ehokardiografski parametri: teledijastolni i telesistolni dijametar leve komore, dimenzija interventrikularnog septuma i zadnjeg zida, masa leve komore (Devereux-ove formula) [12], akceleraciono vreme protoka u plućnoj arteriji, brzina ranog dijastalnog (E) i pretkomorskog (A) punjenja leve pretkomore, njihov odnos (E/A), kao i deceleraciono vreme ranog utoka u levu pretkomoru, rani (Em), kasni (Am) i sistolni pomak (Sm) medijalnog dela mitralnog prstena, kombinovani indeks odnosa brzine ranog transmitalnog utoka i ranog pokreta mitralnog prstena (E/Em), kolor M-mod prikaz napredovanja brzine protoka (Color M mode propagation flow velocity - Vp), kombinovani indeks odnosa brzine ranog mitralnog utoka i kolor M-modom određene brzine nagiba ranog utoka u levu komoru (E/Vp), volumeni leve komore i ejectiona frakcija leve komore (EFLK) (modifikovano Simpsonovo pravilo) i indeks pokreta zidova leve komore (iPZLK).

Stres ehokardiografski test fizičkim opterećenjem. Svim bolesnicima uključenim u studiju urađen je stres ehokardiografski test fizičkim opterećenjem po standardnom protokolu [13,14]. Ehokardiografske slike su snimane pre početka testa i u prvoj minuti od maksimalnog opterećenja. Postojanje očuvane kontraktilne rezerve je određivano uz pomoć neinvazivnog indeksa kontraktilnosti leve komore - ejectione frakcije leve komore. Ona je procenjivana u bazalnim uslovima i u prvoj minuti od maksimalnog stepena opterećenja postignutom na testu. Kontraktilna rezerva je definisana kao razlika između vrednosti ejectione frakcije u prvoj minuti od maksimalnog opterećenja i njegove vrednosti u bazalnim uslovima ($\Delta EFLK$). Uzeto je da je kontraktilna rezerva očuvana ukoliko je $\Delta EFLK \geq 3\%$ [2]. Svi bolesnici su podeljeni u grupe u zavisnosti od postojanja očuvane kontraktilne rezerve leve komore.

BIOHEMIJSKE METODE

Uzorak krvi za biohemijske analize uziman je iz vene lakatnog pregiba leve ruke, pre početka testa (bolesnik bez fizičke aktivnosti 30 minuta pre toga), u prvoj minuti nakon maksimalnog opterećenja na testu i 20 minuta nakon maksimalnog opterećenja. Iz sva tri uzorka krvi, za svakog bolesnika, određivan je BNP. BNP je određivan pomoću BNP Triage reagent pack (Biosite Inc., San Diego, USA), metodom chemiluminescence (Access 2 - Beckman Coulter, USA). Referentne vrednosti za BNP su bile <100 ng/L. Uzorci krvi su uzimani u pol-

ipropilenske epruvete koje sadrže EDTA. BNP je određivan iz plazme, koja je dobijena centrifugiranjem na 3000 obrtaja, 15 minuta na 4 °C.

STATISTIČKE METODE

Sva numerička obeležja su izražena kao srednja vrednost + standardna devijacija ili kao medijana + interkvartilni opseg (IQR). Učestalosti između grupa su bile poređene Hi-kvadrat testom. Prilikom ispitivanja razlika između dve definisane grupe korišćen je t-test za numerička parametarska obeležja, a Mann Whitney-ev test za numerička neparametarska obeležja. Za ispitivanje statističke razlike izmerenih vrednosti BNP-a bazalno i tokom testa korišćeni su Wilcoxon-ov test ekvivalentnih parova i Friedman-ov test sa post hoc komparacijama po Holmu. Za utvrđivanje povezanosti između promene BNP-a i drugih ispitivanih varijabli korišćena je Spearman-ova korelacija.

REZULTATI

Osnovne karakteristike bolesnika sa i bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore su prikazane na tabeli 1. Nije bilo značajne razlike u godinama, polu, NYHA klasi, prisutnoj atrijalnoj fibrilaciji i učestalosti bloka leve grane Hiss-ovog snopa.

Razlike u ehokardiografskim parametrima između bolesnika sa i bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore prikazane su na tabeli 2. Bolesnici sa očuvanom kontraktilnom rezervom imaju manju dimenziju leve komore na kraju sistole (49.64 ± 7.26 vs. 55.27 ± 8.36 mm, $p=0.011$), manji indeks mase leve komore ($171.32.68 \pm 44.97$ vs. 194.83 ± 53.12 g/m², $p=0.04$), manji indeks volumena leve komore na kraju dijastole (77.35 ± 26.41 vs. 94.59 ± 34.97 ml/m², $p=0.012$) i na kraju sistole (59.31 ± 26.35 vs. 78.62 ± 24.32 ml/m², $p=0.005$), višu ejectionu frakciju leve komore ($25.48 \pm 8.32\%$ vs. $18.33 \pm 6.49\%$, $p=0.002$) i niži indeks pokreta zidova leve komore (2.23 ± 0.27 vs. 2.48 ± 0.27 , $p=0.002$) (tabela 2).

U poređenju sa bolesnicima bez očuvane kontraktilne rezerve, bolesnici sa očuvanom kontraktilnom rezervom leve komore imaju nešto niže vrednosti BNP-a u miru, ali te razlike nisu statistički značajne. Medijana BNP-a u miru kod bolesnika sa očuvanom kontraktilnom rezervom leve komore iznosi 59 (IQR, 22-113), dok je kod bolesnika bez očuvane kontraktilne rezerve 89 (IQR, 50-322), $p=0.101$. Medijana BNP-a pri maksimalnom opterećenju kod bolesnika sa očuvanom kontraktilnom rezervom leve komore iznosi 91 (IQR, 37-135), dok je kod bolesnika bez očuvane kontraktilne rezerve 119,5 (IQR, 61,3-321,8), $p=0.148$. Medijana BNP-a 20 minuta posle testa kod bolesnika sa očuvanom kontraktilnom rezervom leve komore iznosi 78 (IQR, 30-159), dok je kod bolesnika bez očuvane kontraktilne rezerve 136 (IQR, 72-281), $p=0.061$ (grafikon 1).

Tabela 1. Bazalne demografske i kliničke karakteristike ispitivanih bolesnika (podaci su prikazani kao učestalosti ili kao prosečne vrednosti ± standardna devijacija)

Varijabla	ΔEFLK ≥ 3%	ΔEFLK < 3%	p
Godine života	54.08 ± 12.02	55.73 ± 7.92	0.54
Pol (muški)	23 (92.0%)	26 (86.7%)	0.53
Trajanje bolesti (meseći)	78.92 ± 53.09	78.67 ± 45.09	0.98
NYHA klasa	1.64 ± 0.57	1.93 ± 0.69	0.096
Atrijalna fibrilacija	5 (20.0%)	6 (20.0%)	1
BLG Hiss-ovog snopa	5 (20.0%)	9 (30.0%)	0.4

Skraćenice: NYHA - funkcionalna klasifikacija dispneje prema Njujorškoj klasifikaciji, BLG - Blok leve grane

Tabela 2. Ehokardiografske karakteristike bolesnika sa i bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore

	ΔEFLK ≥ 3%	ΔEFLK < 3%	p
EDD (mm)	64.52 ± 6.70	68.40 ± 7.59	0.052
ESD (mm)	49.64 ± 7.26	55.27 ± 8.36	0.011
Leva pretkomora (mm)	43.40 ± 5.79	45.43 ± 7.10	0.26
Indeks mase leve komore (g/m ²)	171.32 ± 44.97	194.83 ± 53.12	0.04
Akceleraciono vreme protoka PV (ms)	99.31 ± 25.99	102.86 ± 21.44	0.58
Vp (cm/s)	48.09 ± 16.14	44.19 ± 20.19	0.058
E/A odnos	0.94 ± 0.56	1.04 ± 0.63	0.83
Vreme deceleracije E talasa (ms)	190.55 ± 63.36	177.57 ± 56.41	0.39
E/Vp odnos	1.62 ± 0.61	1.91 ± 0.74	0.14
Em medijalnog anulusa (cm/s)	5.61 ± 2.16	5.30 ± 2.16	0.50
Am medijalnog anulusa (cm/s)	9.92 ± 2.95	8.58 ± 2.47	0.11
E/Em odnos	14.09 ± 6.64	16.09 ± 7.14	0.29
Sm medijalnog anulusa (cm/s)	5.70 ± 1.66	4.93 ± 1.28	0.057
Indeks EDV (ml/m ²)	77.35 ± 26.41	94.59 ± 34.97	0.012
Indeks ESV (ml/m ²)	59.31 ± 26.05	78.62 ± 34.42	0.005
Ejekciona frakcija LK (%)	25.48 ± 8.32	18.33 ± 6.49	0.002
Indeks PZLK	2.23 ± 0.27	2.48 ± 0.27	0.002

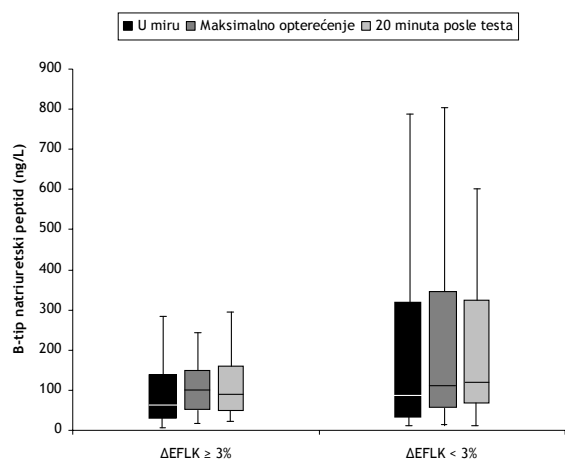
Skraćenice: ΔEFLK-promena ejectione frakcije leve komore, EDD - dimenzija leve komore na kraju dijastole; ESD - dimenzija leve komore na kraju sistole; PV - pulmonalna valvula; Vp - nagib ranog utoka u levu komoru; E - brzina ranog punjenja leve komore; A - brzina kasnog (prekomorskog) punjenja leve komore; Em - rani pomak mitralnog prstena; Am - kasni pomak mitralnog prstena; Sm - sistolni pomak mitralnog prstena; EDV - volumen leve komore na kraju dijastole; ESV - volumen leve komore na kraju sistole; PZLK - pokreti zidova leve komore

Tabela 3. Nađene korelacije između promene BNP-a tokom testa fizičkim opterećenjem (BNP na piku - BNP u miru) i ostalih ispitivanih parametara

Varijabla	r	p
ΔEFLK	0.38	0.009
Indeks PZLK u miru	-0.28	0.04
NYHA klasa	-0.32	0.019
Razlika dvostrukog proizvoda	0.40	0.002
Ostvareno METs-a	0.47	<0.001
Trajanje testa	0.43	0.001

Skraćenice: ΔEFLK-promena ejeckione frakcije leve komore; PZLK - pokreti zidova leve komore; NYHA - funkcionalna klasifikacija dispneje prema Njujorškoj klasifikaciji; MET - metabolički ekvivalent

Prateći kinetiku nivoa BNP-a tokom opterećenja, nalazimo da kod bolesnika sa očuvanom kontraktilnom rezervom leve komore nivo BNP-a raste tokom testa fizičkim opterećenjem (Mediana (IQR) - 59 (22-113) vs. 91 (37-135) vs. 78 (30-159) ng/L, $p<0.001$) (grafikon 1). Kod bolesnika bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore ne postoji statistički značajna promena vrednosti BNP-a tokom opterećenja (Mediana (IQR) - 89 (50-322) vs. 119.5 (61.3-321.8) vs. 136 (72-281), $p=0.102$) (grafikon 1).



Grafikon 1. Promena vrednosti BNP-a tokom opterećenja kod bolesnika sa i bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore. Kod bolesnika sa očuvanom kontraktilnom rezervom leve komore (ΔEFLK \geq 3%) postoji statistički značajna razlika u vrednosti BNP-a u odnosu na vreme merenja ($p<0.001$) (za poredenje vrednosti bazalno i na piku testa $p<0.001$, za poredenje vrednosti bazalno i 20 minuta posle $p=0.085$ i za poredenje vrednosti na piku i 20 minuta posle $p=0.094$). Kod bolesnika bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore ne postoji statistički značajna razlika u BNP u odnosu na vreme merenja ($p=0.102$).

Skraćenice: ΔEFLK - promena ejeckione frakcije leve komore

Urađena je korelacija između veličine promene BNP-a na piku i 20 minuta nakon maksimalnog opterećenja i svih ostalih ispitivanih varijabli (tabela 3). Porast BNP-a na piku opterećenja u odnosu na njegove vrednosti u miru je bio u pozitivnoj korelaciji sa očuvanom kontraktilnom rezervom ($r=0.38$, $p=0.09$), boljim WMSI u miru ($r=-0.28$, $p=0.04$), nižom NYHA klasom ($r=-0.32$, $p=0.019$), većim porastom dvostrukog proizvoda ($r=0.40$, $p=0.002$), radom ostvarenim na testu ($r=0.47$, $p<0.001$), kao i dužim trajanjem testa ($r=0.43$, $p=0.001$).

Promena BNP-a 20 minuta nakon maksimalnog opterećenja nije bila u korelaciji sa ispitivanim varijablama.

DISKUSIJA

Do sada su za ispitivanje kontraktilne rezerve leve komore najčešće rađeni farmakološki stres ehokardiografski testovi uz primenu dobutamina u različitim dozama [2,3], ili uz primenu dipiridamola [15]. Mnogo ređe je korišćen test fizičkim opterećenjem kao fiziološki inotropni stimulus [16]. Procena značaja očuvane kontraktilne rezerve leve komore tokom testa fizičkim opterećenjem u prognozi bolesnika sa idiopatskom dilatativnom kardiomiopatijom do danas je uglavnom ispitivana radionuklidnom ventrikulografijom. U našoj studiji je kao indeks kontraktilne rezerve korišćena promena EFLK tokom maksimalno postignutog opterećenja na testu fizičkim opterećenjem. Ovaj indeks je odabran jer su prethodna istraživanja pokazala da ima veliki klinički značaj u farmakološkim studijama, jer je neinvazivni i može se široko koristiti u svakodnevnoj praksi.

Bolesnici bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore imaju veću dimenziju leve komore na kraju sistole, veći indeks mase leve komore, veći indeks enddiastolnog i endsistolnog volumena, nižu ejeckionu frakciju leve komore, viši indeks pokreta zidova leve komore (tabela 2), nešto više nivoa BNP-a u miru, na piku opterećenja i 20 minuta posle maksimalnog opterećenja (grafikon 1). Ovakvi nalazi pokazuju da je srce bolesnika bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore, kada se poredi sa bolesnicima kod kojih je kontraktilna rezerva očuvana, značajnije strukturno oštećeno i morfološki više promenjeno, sa povećanim volumenima, većom masom, većim naprezanjem zidova i lošijom bazalnom kontraktilnom funkcijom. O ovome smo već ranije izveštavali [9,10], a ovi naši nalazi su u saglasnosti i sa nalazima drugih autora [17].

Pascual-Figal i sar. [18] u svojoj studiji ispituju ulogu oslobađanja BNP-a tokom simptomima ograničenog testa fizičkim opterećenjem na funkcionalnu nesposobnost bolesnika sa hroničnom srčanom slabošću i idiopatskom dilatativnom kardiomiopatijom. Oni po prvi put izveštavaju da bolesnici sa idiopatskom dilatativnom kardiomiopatijom mogu imati različiti odgovor BNP-a na fizički napor. Nivo BNP-a raste u naporu kod 63% bolesnika, kod 22% nema promene, dok kod 15% bolesnika dolazi do snižavanja nivoa BNP-a. BNP u miru i porast BNP-a tokom testa bili su u inverznoj korelaciji. Godine i niska EFLK bile su nezavisni prediktori višeg nivoa BNP-a u miru, kao i nižeg BNP odgovora. BNP u miru je bio u negativnoj, a porast BNP-a tokom opterećenja u pozitivnoj korelaciji sa funkcionalnim kapacite-

tom. U našoj studiji nalazimo slične rezultate. Porast BNP-a tokom fizičkog opterećenja je bio u pozitivnoj korelaciji sa trajanjem testa i postignutim radnim opterećenjem, a takođe je veći kod bolesnika sa nižim WMSI, kao i višom NYHA klasom (tabela 3).

Prateći kinetiku nivoa BNP-a tokom opterećenja, kod bolesnika sa očuvanom kontraktilnom rezervom leve komore nalazimo jasan porast BNP-a pri maksimalnom opterećenju (grafikon 1), dok je kod bolesnika bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore promena nivoa BNP-a nije statistički značajna (grafikon 1). Već smo ranije objavili da se kod pacijenata sa očuvanom kontraktilnom rezervom leve komore, koja je procenjena promenom indeksa pokreta zidova leve komore, takođe sreće porast nivoa BNP-a tokom testa fizičkim opterećenjem [9]. Međutim, Parthenakis i sar. [8] ispituju promenu NT pro BNP-a kao odgovor na dobutaminski test i nalaze rezultate suprotne našim, tj. da snižavanje njegove koncentracije tokom testa može biti nezavisni prediktor očuvane kontraktilne rezerve leve komore. Oni prate nivo NT pro BNP-a pre i 60 minuta nakon dobutaminskog testa. Snižavanje BNP-a kod bolesnika sa očuvanom kontraktilnom rezervom ovi autori objašnjavaju akutnim hemodinamskim poboljšanjem na male doze dobutamina. Male doze dobutamina poboljšavaju kontraktilnost i dovode do snižavanja pritiska u levoj komori na kraju diastole, a ne povećavaju značajno volumen, pa time dodatno ne naprežu i ne opterećuju levu komoru. Dobutamin, za razliku od fizičkog opterećenja, najpre povećava kontraktilnost miokarda preko aktivacije beta receptora sa samo minimalnim povećanjem srčane frekvencije. Kada se da bolesnicima sa hroničnom srčanom insuficijencijom, dobutamin takođe smanjuje sistemsku vaskularnu rezistenciju i tako povećava udarni i minutni volumen uz minimalnu promenu arterijskog krvnog pritiska. Fizički napor ne dovodi do ovakvih efekata, od samog početka dovodi do povećanja srčane frekvencije, porasta krvnog pritiska i povećanja cirkulišućeg volumena.

Mi smo se odlučili da nivo BNP-a pratimo na piku opterećenja i 20 minuta nakon pika jer su ranije studije pokazale da se oslobađanje BNP-a iz sekretornih granula javlja već u prvim minutama fizičkog napora [19] i da se najviši nivo BNP-a može zabeležiti upravo u trenutku maksimalnog opterećenja [20]. Porast BNP-a na piku opterećenja je bio u pozitivnoj korelaciji sa očuvanom kontraktilnom rezervom leve komore (tabela 3). S druge strane u grupi pacijenata bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore ne nalazimo značajnu promenu BNP-a na piku opterećenja (grafikon 1). Patofiziološki razlog za snižavanje nivoa BNP-a tokom fizičkog napora kod bolesnika bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore može biti njegova smanjena proizvodnja ili oslobađanje. Bolesnici bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore

imaju strukturno teže oštećenu levu komoru (tabela 2), čija sekretorna sposobnost može biti smanjena, pa ne može da odgovori na novonastale cirkulatorne zahteve koji se javljaju tokom opterećenja, jer dolazi do iscrpljivanja i relativnog nedostatka BNP-a [21]. S druge strane, dokazana je nemogućnost oslobađanja ANP kod izrazitog povećanja pretkomorskog volumena i pritiska, pa se slično može dešavati i sa BNP-om u komorama [22]. Kod nekih bolesnika razlog za snižavanje nivoa BNP-a tokom fizičkog napora može biti njegov povećan klirens, usled njegove pajačane razgradnje putem neutralne endopeptidaze, koja je široko rasprostranjena, a najviše je zastupljena u proksimalnim tubulima bubrega [23]. Poboljšan protok krvi kroz bubrege favorizuje ovu pojavu. Praćenje promene BNP-a 20 minuta nakon maksimalnog opterećenja postignutog na testu nije bilo od nikakvog značaja i nije bilo povezano sa ispitivanim varijablama.

Većina prethodnih studija, pa i naša, koristila je maksimalni, simptomima ograničen test fizičkim opterećenjem, pri čemu je BNP određivan pri maksimalno postignutom naporu. Iako dobar, ovakav pristup ima i nedostataka jer je nivo postignutog opterećenja varirao između različitih bolesnika, vreme testa je bilo različito, pa je tako i vreme neophodno da se BNP oslobodi iz svojih depoa i dostigne maksimalnu koncentraciju u plazmi bilo različito. Ipak, pored svih ograničenja, ova studija dokazuje pad BNP-a tokom testa fizičkim opterećenjem kod pacijenata sa idiopatskom dilatacionom kardiomiopatijom bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore. Porast BNP-a pri maksimalnom fizičkom naporu veći je što je očuvanija kontraktilna rezerva leve komore.

ZAKLJUČAK

Za razliku od dobutaminskog testa tokom koga dolazi do snižavanja BNP-a kod pacijenta sa očuvanom kontraktilnom rezervom, tokom testa fizičkim opterećenjem kod ovih pacijenta dolazi do značajnog porasta koncentracije BNP-a.

LITERATURA

1. Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2010;375:752-62. ([http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)62023-7/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)62023-7/abstract))
2. Pratali L, Otasevic P, Neskovic A, Molinaro S, Picano E. Prognostic value of pharmacologic stress echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a prospective, head-to-head comparison between dipyridamole and dobutamine test. *J Card Fail*. 2007;13(10):836-42. ([http://www.onlinejcf.com/article/S1071-9164\(07\)01020-2/abstract](http://www.onlinejcf.com/article/S1071-9164(07)01020-2/abstract))

3. Otasevic P, Popovic ZB, Vasiljevic JD, Pratali L, Vlahovic-Stipac A, Boskovic SD, et al. Head-to-head comparison of indices of left ventricular contractile reserve assessed by high-dose dobutamine stress echocardiography in idiopathic dilated cardiomyopathy: five-year follow up. *Heart*. 2006;92(9):1253-8. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1861177/>)
4. Latham RD, Thornton JW, Mulrow JP. Cardiovascular reserve in idiopathic dilated cardiomyopathy as determined by exercise response during cardiac catheterization. *Am J Cardiol*. 1987;59:1375-9. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3591694>)
5. Koglin J, Pehlibanti S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, von Scheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1934-41. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109701016722>)
6. Nader L, Smayra V, Jebara V, Bois P, Potreau D, Fares N. Brain natriuretic peptide secretion in adult rat heart muscle cells: the role of calcium channels. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008. 101(7-8):459-63. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875213608000399>)
7. Kudoh S, Akazawa H, Takano H, Zou Y, Toko H, Nagai T, Komuro I. Stretch-modulation of second messengers: effects on cardiomyocyte ion transport. *Prog Biophys Mol Biol* 2003;82(1-3):57-66. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079610703000051>)
8. Parthenakis FI, Patrianakos AP, Haritakis CN, Zacharis EA, Nyktari EG, Vardas PE. NT-proBNP response to dobutamine stress echocardiography predicts left ventricular contractile reserve in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(5):475-81. (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.ejheart.2008.03.003/abstract;jsessionid=8D51D78039B9926575DA8D4A1853969D.f04t01>)
9. Peric V, Jovanovic A, Sovtic S, Stolic R, Djikic D, Otasevic P. Temporal changes in plasma brain natriuretic peptide levels during exercise stress-echocardiography in patients with dilated cardiomyopathy. *Int Heart J*. 2014;55(5):428-32. (https://www.jstage.jst.go.jp/article/ihj/55/5/55_14-028/_article)
10. Perić V, Jovanović A, Rašić D, Todorović M, Lazić S, Đikić D, et al. Razlike u kliničkim karakteristikama bolesnika sa dilatacionom kardiomiopatijom u zavisnosti od postojanja očuvane kontraktilne rezerve leve komore procenjene stres ehokardiografskim testom fizičkim opterećenjem. *Praxis Medica* 2014; 43(2): 9-13. (<http://www.med.pr.ac.rs/praxis-medica/PDF/Praxis%20Medica%2043-2.pdf>)
11. Gardin JM, Adams DB, Douglas PS, Feigenbaum H, Forst DH, Fraser AG, et al. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(3):275-90. ([http://www.onlinejase.com/article/S0894-7317\(02\)59471-2/abstract](http://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(02)59471-2/abstract))
12. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55(4):613-8. (<http://circ.ahajournals.org/content/55/4/613.long>)
13. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, Weissman NJ, Peterson ED, Hendel RC, et al. ACCF/AASE/ACEP/AHA/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2008 appropriateness criteria for stress echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the Heart Rhythm Society and the Society of Critical Care Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(11):1127-47. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109707039629>)
14. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(9):1021-41. ([http://www.onlinejase.com/article/S0894-7317\(07\)00537-8/abstract](http://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(07)00537-8/abstract))
15. Pratali L, Otasevic P, Rigo F, Gherardi S, Neskovic A, Picano E. The additive prognostic value of restrictive pattern and dipyridole-induced contractile reserve in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(5):844-51. (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.ejheart.2004.10.010/abstract>)
16. Nagaoka H, Isobe N, Kubota S, Iizuka T, Imai S, Suzuki T, et al. Myocardial contractile reserve as prognostic determinant in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy without overt heart failure. *Chest*. 1997;111(2):344-50. (<http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1070367>)
17. Schinkel AFL, Vourvouri EC, Bax JJ, Boomsma F, Bountiokos M, Rizzello V, et al. Relation between left ventricular contractile reserve during low dose dobutamine echocardiography and plasma concentrations of natriuretic peptides. *Heart*. 2004;90:293-6. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1768093/>)
18. Pascual-Figal DA, Penafiel P, de la Morena G, Redondo B, Nicolás F, Casas T, et al. Relation of B-type natriuretic peptide levels before and after exercise and functional capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007;99(9):1279-83. ([http://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(07\)00161-0/abstract](http://www.ajconline.org/article/S0002-9149(07)00161-0/abstract))
19. de Bold AJ, Bruneau BG, Kuroski de Bold ML. Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. *Cardiovasc Res*. 1996;31:7-18. (<http://cardiovascres.oxfordjournals.org/content/31/1/7.long>)
20. Steele IC, McDowell G, Moore A, Campbell NP, Shaw C, Buchanan KD, et al. Responses of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide to exercise in patients with chronic heart failure and normal control subjects. *Eur J Clin Invest*. 1997;27:270-6.

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Responses+of+atrial+natriuretic+peptide+and+brain+natriuretic+peptide+to+exercise+in+patients+with+chronic+heart+failure+and+normal+control+subjects.>)

21. Kruger S, Graf J, Merx MW, Stickel T, Kunz D, Hanrath P, et al. Brain natriuretic peptide kinetics during dynamic exercise in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2004;95:49-54.
([http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(03\)00366-8/abstract](http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(03)00366-8/abstract))
22. Redfield MM, Edwards BS, McGoon MD, Heublein DM, Aarhus LL, Burnett JC Jr. Failure of atrial natriuretic factor to increase with volume expansion in acute and chronic congestive heart failure in the dog. *Circulation.* 1989;80:651-7.
(<http://circ.ahajournals.org/content/80/3/651.long>)
23. Kenny AJ, Stephenson SL. Role of endopeptidase-24.11 in the inactivation of atrial natriuretic peptide. *FEBS Lett.* 1988;232:1-8.
([http://www.febsletters.org/article/0014-5793\(88\)80375-2/abstract](http://www.febsletters.org/article/0014-5793(88)80375-2/abstract))

ENGLISH

CHANGES IN PLASMA BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE LEVELS DURING EXERCISE STRESS ECHOCARDIOGRAPHY TESTS IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC DILATED CARDIOMYOPATHY WITH OR WITHOUT PRESERVED LEFT VENTRICULAR CONTRACTILE RESERVE

Perić V.¹, Sovtić S.¹, Perić D.², Jovanović A.¹, Đikić D.¹, Lazić S.¹, Šipić M.¹, Otašević P.³

¹ University of Pristina, School of Medicine, Internal Clinic - Kosovska Mitrovica, Serbia

² University of Pristina, School of Medicine, Dental Clinic - Kosovska Mitrovica, Serbia

³ Dedinje Cardiovascular Institute, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction: The study of importance of left ventricular contractile reserve presence and changes plasma brain natriuretic peptide levels (BNP) during exercise in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy is very popular today, but these two parameters have rarely been interconnected. The study of response BNP during echocardiography stress tests in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy with or without preserved left ventricular contractile reserve. We studied 55 consecutive patients with idiopathic dilated cardiomyopathy (mean age 54.98 ± 9.84 , 49 (89.1%) male) treated in the outpatient clinic for heart failure at the Institute of Cardiovascular Diseases "Dedinje". All the patients underwent the echocardiography stress test. Contractile reserve was assessed by measuring of the changes of the left ventricle ejection fraction basally and in the first minute after the strongest stress. Level of BNP was measured at rest, in the first minute and after 20 minutes of maximal exercise stress. Following the kinetics of BNP level during stress testing, we find that in patients with preserved left ventricular contractile reserve BNP level is rising at maximum load achieved (Mediana (IQR) - 59 (22-113) vs. 91 (37-135) vs. 78 (30-159) ng/L, $p < 0.001$), whereas in patients without preserved left ventricular contractile reserve BNP level does not change significantly (Mediana (IQR) - 89 (50-322) vs. 119.5 (61.3-321.8) vs. 136 (72-281), $p = 0.102$). The increase in BNP in the peak load compared to its value at rest was positively correlated with preserved contractile reserve ($r = 0.38$, $p = 0.009$), better WMSI at rest ($r = -0.28$, $p = 0.04$), greater difference in the double product ($r = 0.40$, $p = 0.002$), as well as the work accomplished on the test ($r = 0.47$, $p < 0.001$), and longer duration of the test ($r = 0.43$, $p = 0.001$). The increase in BNP during physical exercise in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy suggests a preserved contractile reserve of the left ventricle.

Keywords: BNP, dilated cardiomyopathy, contractile reserve, exercise stress echocardiography

KOMPARATIVNA ANALIZA PARAMETARA OKSIGENACIJE, VENTILACIJE I ACIDO-BAZNOG STATUSA TOKOM INTRAOPERATIVNE PRIMENE KONVENCIONALNE I PROTEKTIVNE VENTILACIJE PLUĆA

AUTORI

Videnović N.^{1,2}, Trpković S.^{1,2}, Mladenović J.^{1,2}, Pavlović A.^{1,2}, Filipović M.^{1,2}, Videnović V.³, Zdravković R.^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica

² KBC Priština - Gračanica

³ Odeljenje neonatologije OB Leskovac

KORESPONDENT

NEBOJŠA VIDENOVIĆ

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica

✉ vidneb@yahoo.com

SAŽETAK

Cilj ovog rada bio je da se izvrši uporedna analiza primenjene konvencionalne (tradicionalne) i zaštitne (protektivne) mehaničke ventilacije pluća u kliničkim uslovima u pogledu intraoperativnih promena parametara oksigenacije, ventilacije i acido-baznog statusa. Sprovedena je prospektivna studija koja je obuhvatila 120 pacijenata. Svi pacijenti su podvrgnuti istoj elektivnoj operaciji (klasična holecistektomija). Pacijenti su podeljeni u dve grupe od po 60 pacijenata, A i B. Kod grupe A u toku operacije primenjena je konvencionalna ventilacija pluća sa disajnim volumenom 10-15 ml/kg t.t., frekvencijom disanja 12/min. i PEEP nula. Kod grupe B primenjena je protektivna ventilacija pluća sa disajnim volumenom 6-8 ml/kg t.t., frekvencijom disanja 12/min. i PEEP od 7 mbar. Monitoring oksigenacije podrazumevao je praćenje SaO₂ i PaO₂. Monitoring ventilacije obuhvatio je određivanje vrednosti disajnog volumena i minutnog volumena ventilacije, vršnog inspiratornog pritiska (Ppeak), srednjeg pritiska u disajnom putu (Paw.mean), PEEP, PaCO₂ i EtCO₂. Praćenje acido-baznog statusa vršeno je preko određivanja pH vrednosti arterijske krvi. Monitoring je vršen u 4 intervala: T1 - 5-10 minuta nakon uspostavljanja disajnog puta, T2 - nakon otvaranja peritoneuma, T3 - nakon skidanja žučne kese, T4 - nakon zatvaranja trbušnog zida. Svi rezultati monitoringa prikazani su kao srednja vrednost. Statistička značajnost razlika srednjih vrednosti testirana je primenom t-testa srednjih vrednosti u slučaju dva nezavisna uzorka. Kao statistička značajnost testa uzete su standardne vrednosti p<0,01 i p<0,001. Uporedna analiza vrednosti SaO₂, PaO₂, Ppeak nije pokazala statističku značajnost. Statistička značajnost postoji kod analize vrednosti disajnog volumena i Paw.mean (p<0,001). Analiza PaCO₂ i pH arterijske krvi nije pokazala statističku značajnost u prvom intervalu merenja ali jeste u intervalima T2-T4 (p<0,001). Na osnovu dobijenih rezultata ovog istraživanja, može se zaključiti da primenjeni tipovi mehaničke ventilacije pluća tokom izvođenja operativnih postupaka srednje dužine trajanja, nisu doveli do značajnijih promena u pogledu održavanja parametara oksigenacije, ventilacije i acido-baznog statusa, i da su oni ostali u normalnim, fiziološkim granicama.

Gljučne reči: konvencionalna i zaštitna mehanička ventilacija pluća, oksigenacija, ventilacija, acido-bazni status.

UVOD

Mehanička ventilacija pluća u poslednjih nekoliko decenija predstavlja bazičnu podršku održavanju života kritično obolelih. Široko je primenjena terapijska mera u jedinicama intenzivnog lečenja i sastavni je deo terapijskog tretmana pacijenata sa akutnom plućnom povredom (ALI) i akutnim respiratornim distress sindromom (ARDS) [1].

Takođe, ona je našla široku primenu u mnogobrojnim operativnim procedurama koje se izvode u opštoj anesteziji, kada je primenom različitih medikamenata i postupaka ukinuto spontano disanje bolesnika, a ova vitalna funkcija omogućena upotrebom ventilatora (respi-

ratora) inkorporiranih u savremene aparate za anesteziju. Mada esencijalna za uspešno tretiranje respiratorne insuficijencije, mehanička ventilacija takođe može pogoršati ili neposredno oštetiti pluća [2,3].

Nekoliko potencijalnih mana i komplikacija mehaničke ventilacije se nalaze nasuprot njenim korisnim efektima [4]. Jedna od tih komplikacija primene mehaničke ventilacije je ventilatorom izazvana povreda pluća (VILI), kojoj se pridaje veliki značaj, kako u eksperimentalnim, tako i u kliničkim studijama [5,6,7,8,9].

Primena mehaničke ventilacije sa velikim disajnim volumenom (10-15 ml/kg) tradicionalno se ranije preporučivala u cilju sprečavanja hipoksije i nastanka atelektaza kod anesteziranih pacijenata [10].

Međutim, postoje značajni dokazi, iz eksperimentalnih i kliničkih studija koji sugerišu da primena velikih disajnih volumena tokom primene mehaničke ventilacije može uzrokovati alveolarno prenaprezanje i na taj način da pokrene mehanizam nastanka VILI [11].

Istovremeno, kao posledica oslobađanja inflamatornih medijatora dolazi do ekstrapulmonalne disfunkcije organa [12,13].

CILJ RADA

Dati uporednu analizu primenjene konvencionalne (tradicionalne) i zaštitne (protektivne) mehaničke ventilacije pluća u kliničkim uslovima (tokom izvođenja određenih operativnih procedura) u pogledu intra-operativnih promena parametara oksigenacije, ventilacije i acido-baznog statusa.

MATERIJAL I METODE

Prospektivna klinička studija obuhvatila je 240 bolesnika koji pripadaju ASA klasifikaciji I i II, kod kojih je bila primenjena mehanička ventilacija tokom izvođenja elektivnog operativnog zahvata u opštoj anesteziji. Prospektivna studija je urađena u Opštoj bolnici u Leskovcu i Hiruškoj klinici KBC Priština sa sedištem u Gračanici. Kriterijumi za odabir pacijenata koji su bili uključeni u kliničko istraživanje bili su:

- bolesnici mlađi od 50 godina starosti,
- u momentu izvođenja hiruške intervencije tokom koje je primenjen tačno definisan režim mehaničke ventilacije pluća ne postoji propratni komorbiditet,
- postojanje negativne anamneze/heteroanamneze o prethodnim kardiopulmonalnim poremećajima,
- svi ispitanici se podvrgavaju istoj elektivnoj operaciji (klasičnoj holecistektomiji),
- dužina trajanja primenjene mehaničke ventilacije pluća bila je približno ista kod svih ispitanika iz određene grupe.

Ispitivani bolesnici podeljeni su u dve grupe:

Grupa A (kontrolna grupa) - oni kod kojih je primenjena konvencionalna (tradicionalna) ventilacija (IPPV) sa disajnim volumenom (V_t) od 10 do 15 ml/kg telesne težine, frekvencom disanja 12/min. i PEEP jednakim nuli. Grupi A pripadalo je 120 bolesnika.

Grupa B (ispitivana grupa) - obuhvatila je pacijente kod kojih je primenjena strategija ventilacije pluća malim disajnim volumenom (V_t 6-8 ml/kg telesne težine), frekvencom disanja 12/min. i PEEP od 7 mbar. Takođe, i u ovoj grupi je bilo 120 bolesnika.

ANESTEZIOLOŠKI PRISTUP

Preoperativna priprema bolesnika za klasičnu holecistektomiju podrazumevala je postavljanje elastičnih zavoja na donjim ekstremitetima tamo gde je konstantovano postojanje proširenih vena na nogama i primenu niskomolekularnog heparina u jednoj dozi, dva sata pre početka operativnog zahvata, a u cilju prevencije tromboembolijskih komplikacija. U cilju sprečavanja hemodinamske nestabilnosti i dobre preoperativne hidriranosti bolesnika ordinirane su intravenske infuzije kristaloidnih rastvora (10 ml/kg t.t.). Za obe grupe bolesnika primenjena je identična tehnika anestezije. Bolesnicima je po-

dovođenju u sobu za premedikaciju ordiniran midazolam u dozi od 0,1 mg/kg i atropin u dozi od 0,5 mg. Ovi lekovi su aplikovani intramuskularno. Za uvod u opštu anesteziju korišćen je propofol (Diprivan, Rekofol) u intravenskoj dozi od 2 mg/kg telesne težine. Relaksacija skeletne muskulature je ostvarena intravenskom primenom rokuronijum bromida u dozi od 0,6 mg/kg telesne težine.

Disajni put je obezbeđen endotrahealnom intubacijom. Dalja relaksacija bolesnika je postignuta fracioniranim, ponavljanim intravenskim davanjem rokuronijum bromida u dozi od 0,15 mg/kg telesne težine. Primenjena je tehnika totalne intravenske anestezije (TIVA) gde su pomoću perfuzora kontinuirano primenjeni remifentanil (Ultiva) u dozi 0,1-1 mikrogram/kg/min i propofol u dozi od 75 do 150 mikrograma/kg/min. Inspiratorna smeša gasova podrazumevala je kombinaciju kiseonika sa protokom od 1,5 l/min. i medicinskog vazduha od 4 l/min čime je obezbeđena inspiratorna koncentracija kiseonika ($F_i O_2$) 0,4 (40%).

Nakon uvoda u anesteziju primenjen je tačno određeni režim mehaničke ventilacije pluća u zavisnosti od grupne pripadnosti bolesnika, tokom izvođenja operativne procedure.

Bolesnici su postavljeni u vodoravan položaj na leđima sa postavljanjem umetka ispod desne lumbalne regije.

MONITORING OKSIGENACIJE

Monitoring oksigenacije podrazumevao je praćenje saturacije hemoglobina arterijske krvi kiseonikom (SaO_2) i parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krvi (PaO_2).

MONITORING VENTILACIJE

Ovaj monitoring je obuhvatio određivanje vrednosti disajnog (V_t) i minutnog volumena ventilacije, maksimalnog (vršnog) inspiratornog (P_{peak}) i srednjeg pritiska u disajnom putu ($P_{aw.mean.}$), PEEP-a, parcijalnog pritiska ugljen-dioksida u arterijskoj krvi ($PaCO_2$) i parcijalnog pritiska ugljen-dioksida u ekspiratornom vazduhu na kraju ekspirijuma ($EtCO_2$).

Numeričke vrednosti disajnog i minutnog volumena ventilacije, P_{peak} , $P_{aw.mean.}$ i PEEP-a praćene su i očitavane sa displeja aparata za anesteziju marke Dräger Fabius Tiro.

Vrednosti $EtCO_2$ pratili smo na displeju monitora koji je bio povezan sa kapnografom marke Scio.

Monitoring acido-baznog statusa

Monitoring acido-baznog statusa obuhvatio je određivanje vrednosti pH arterijske krvi, punktiranjem radialne ili femoralne arterije.

FAZE ODREĐIVANJA PRAĆENIH PARAMETARA VENTILACIJE, OKSIGENACIJE I ACIDO-BAZNOG STATUSA

Određivanje parametara monitoringa je vršeno u četiri vremenske faze istraživanja (intervala):

T1 - neposredno (5-10 minuta) nakon uvoda bolesnika u opštu anesteziju, uspostavljanja disajnog puta endotrahealnom intubacijom i započinjanja mehaničke ventilacije pluća;

T2 - neposredno po otvaranju peritoneuma;

T3 - odmah posle skidanja žučne kese;

T4 - nakon zatvaranja trbušnog zida.

STATISTIČKE METODE OBRADe PODATAKA

Svi rezultati monitoringa ventilacije, oksigenacije i acido-baznog statusa tokom kliničkog istraživanja prikazani su kao srednja vrednost. Statistička značajnost razlika srednjih vrednosti testirana je primenom poznatog t - testa srednjih vrednosti u slučaju dva nezavisna uzorka. Kao statistička značajnost testa uzete su standardne vrednosti $p < 0,01$ i $p < 0,001$.

REZULTATI

Distribucija bolesnika u odnosu na asa skor

Tabela 1. - Distribucija bolesnika grupa A i B u odnosu na ASA skor

ASA	Grupa A	Grupa B
ASA I	44 (36,6%)	56 (46,6%)
ASA II	76 (63,4%)	64 (53,4%)
ukupno	120 (100%)	120 (100%)

Od 120 bolesnika kontrolne grupe (grupa A), 36,6% je pripadalo ASA I, a 63,4% ASA II grupi. U ispitivanoj grupi (grupa B) 46,6% je pripadalo ASA I, a 53,4% ASA II grupi (tabela 1).

Dužina trajanja mehaničke ventilacije

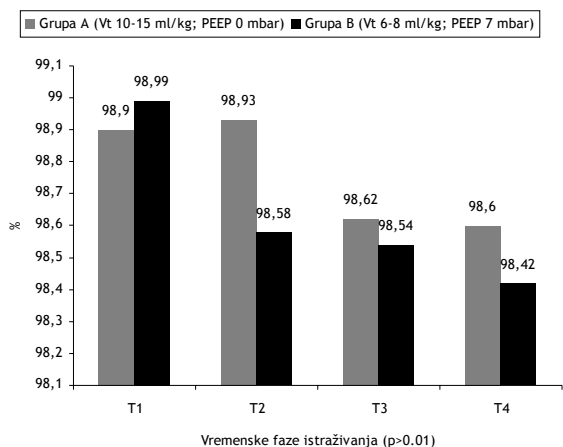
Tabela 2. - Vreme trajanja mehaničke ventilacije

Grupa A	Grupa B
78 min.	86 min.

Prosečno trajanje mehaničke ventilacije kod pacijenata iz kontrolne grupe bilo je 78 minuta. U ispitivanoj grupi, vremensko trajanje protektivne ventilacije pluća, iznosilo je 86 minuta (tabela 2).

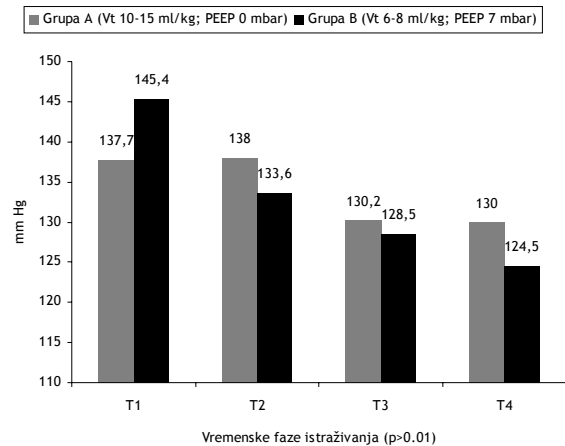
Monitoring oksigenacije

Saturacija hemoglobina arterijske krvi kiseonikom (SaO₂)



Grafikon 1. Prikaz srednjih vrednosti SaO₂ po vremenskim fazama istraživanja i testiranje značajnosti razlike između kliničkih grupa A i B upotrebom t-testa

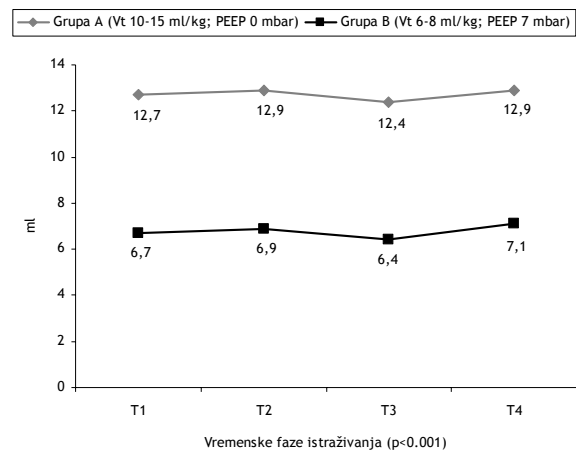
Parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi (PaO₂)



Grafikon 2. Prikaz srednjih vrednosti PaO₂ po vremenskim fazama istraživanja i testiranje značajnosti razlike između kliničkih grupa A i B upotrebom t-testa

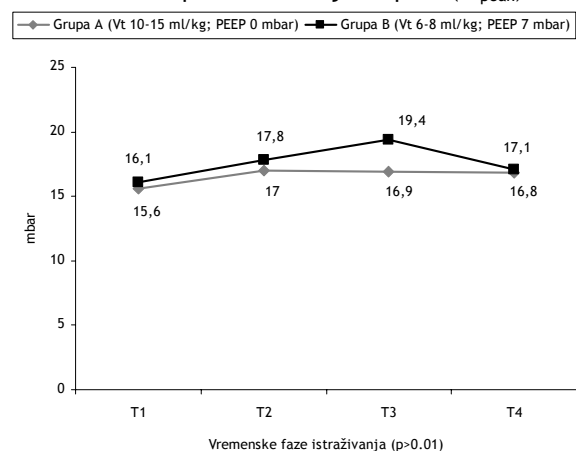
Monitoring ventilacije

Disajni volumen (Vt)



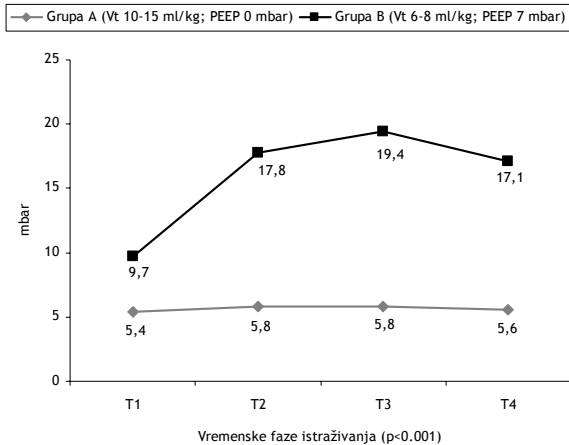
Grafikon 3. Prikaz srednjih vrednosti disajnog volumena (Vt), po vremenskim fazama istraživanja i testiranje značajnosti razlike između kliničkih grupa A i B upotrebom t-testa

Vršni pritisak u disajnom putu (P_{peak})



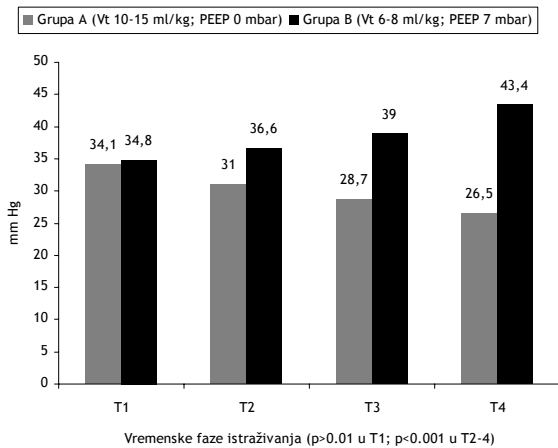
Grafikon 4. Prikaz srednjih vrednosti P_{peak} po vremenskim fazama istraživanja i testiranje značajnosti razlike između kliničkih grupa A i B upotrebom t-testa

Srednji pritisak u disajnom putu ($P_{aw, mean}$)

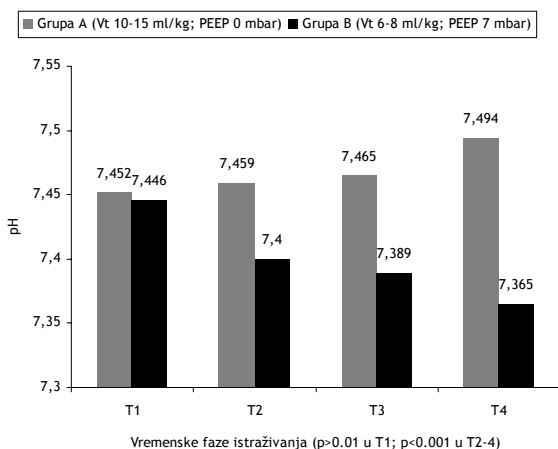


Grafikon 5. Prikaz srednjih vrednosti $P_{aw, mean}$ po vremenskim fazama istraživanja i testiranje značajnosti razlike između kliničkih grupa A i B upotrebom t-testa

Parcijalni pritisak ugljen-dioksida u arterijskoj krvi ($PaCO_2$)



Grafikon 6. Prikaz srednjih vrednosti $PaCO_2$ po vremenskim fazama istraživanja i testiranje značajnosti razlike između kliničkih grupa A i B upotrebom t-testa
Monitoring acido-baznog statusa pH arterijske krvi



Grafikon 7. Prikaz srednjih vrednosti pH po vremenskim fazama istraživanja i testiranje značajnosti razlike između kliničkih grupa A i B upotrebom t-testa

DISKUSIJA

Oba tipa mehaničke ventilacije pluća pokazala su se efikasnim u pogledu održavanja parametara oksigenacije u normalnim fiziološkim granicama. Komparativna statistička analiza srednjih vrednosti SaO_2 (grafikon 1) i PaO_2 (grafikon 2) upotrebom t-testa, nije pokazala postojanje statistički značajne razlike ($p > 0,01$). Na osnovu ovih rezultata, može se izvući zaključak da zdrava pluća, ventilirana ovim strategijama mehaničke ventilacije, u potpunosti mogu da održe homeostazu oksigenacije u normalnim fiziološkim granicama.

Primena PEEP-a je dovela do viših vrednosti $P_{aw, mean}$ u grupi B, gde je sprovedena zaštitna ventilacija pluća, ali istovremeno, to je uslovalo i pozitivan uticaj PEEP-a na oksigenaciju arterijske krvi. Vrednosti P_{peak} u obe grupe ispitivanih bolesnika (grafikon 4), u svim vremenskim fazama istraživanja, nisu prelazile 20 mbar.

Međutim, kada je u pitanju povezanost ventilacije ($PaCO_2$ - grafikon 6) i acido-baznog statusa (pH arterijske krvi - grafikon 7), testiranjem statističke značajnosti ukazuje na njeno postojanje i podudarnost u pojedinim vremenskim fazama istraživanja.

Ventilacija malim disajnim volumenom, pri konstantnoj frekvenciji disanja od 12 udaha za minut, biva praćena i ostvarenim manjim minutnim volumenom disanja, a ovo se odražava na povećanje vrednosti $PaCO_2$ i smanjenje vrednosti pH arterijske krvi. Nameće se logičan zaključak da se ovi parametri ($PaCO_2$ i pH) mogu držati u fiziološkim granicama povećanjem ili eventualno, smanjenjem respiratorne frekvence. Za razliku od protektivne ventilacije pluća, konvencionalna (tradicionalna) ventilacija pluća, u kliničkoj praksi, dovodi do umerene hiperventilacije pluća, većeg minutnog volumena ventilacije, hipokapnije i respiratorne alkaloze [14].

Istorijski posmatrano, primena velikog disajnog volumena ($>10\text{ml/kg}$) imala je za cilj prevenciju oslabljene oksigenacije i ponovno otvaranje kolabiranih plućnih jedinica [10].

U današnje vreme, protektivna ventilacija pluća postala je standardna mera u lečenju bolesnika sa ARDS-om. Sekundarna analiza strategija mehaničke ventilacije primenjenih kod ARDS-a pokazala je da smanjenje disajnog volumena sa 12 na 6 ml/kg biva praćeno određenim benefitima bez obzira na vrednosti pritiska platoa [15]. Tokom poslednjih nekoliko decenija, prisutna je tendencija smanjenja disajnog volumena u kliničkoj praksi (intraoperativno i u JIL) [16].

Chaney i sar. smatraju da primena PEEP i malog disajnog volumena (6 ml/kg) tokom kardiohiruških operacija može dovesti do poboljšanja mehanike pluća i gasne razmene, uz istovremenu prevenciju nastanka postoperativnog intrapulmonalnog šanta u poređenju sa standardnom ventilacijom disajnim volumenom od 12 ml/kg i PEEP-om od 5 cm H_2O [17].

Treschan i sar. demonstrirali su u svom istraživanju da primena Vt od 6 ml/kg tokom velikih operacija u abdominalnoj hirurgiji nije ublažila pogoršanje plućne funkcije u postoperativnom periodu u odnosu na konvencionalnu ventilaciju sa disajnim volumenom od 12 ml/kg i PEEP-om od 5 cm H_2O [18].

Međutim, Severgnini i sar. u svojoj studiji su pokazali da u poređenju sa konvencionalnom ventilacijom (Vt 9 ml/kg, bez upotrebe PEEP), primena protektivne ven-

tilacije (Vt 7 ml/kg, PEEP 10 cm H₂O), tokom intraabdominalnih operacija u trajanju više od 2 sata, dovodi do poboljšanja testova plućne funkcije u naredna 5 postoperativna dana, sa redukovanjem modifikovanog Clinical Pulmonary Infection Scores (mCPIS). Istovremeno se smanjuje incidenca plućnih komplikacija i poboljšava oksigenacija [19].

Sutherasan i sar. u svojoj meta-analizi, koja uključuje i najnovija ispitivanja, dolaze do zaključka da protektivna ventilacija pluća malim disajnim volumenom sa ili bez PEEP-a, u kritično obolelih pacijenata, bez prethodnih plućnih oštećenja, biva praćena povoljnijim kliničkim ishodom u pogledu smanjenja incidence ARDS-a i plućne infekcije. Međutim, nije konstantovan pad mortaliteta, smanjena učestalost pojava atelektaza i skraćenje intrahospitalnog boravka [20].

ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih rezultata ovog istraživanja, može se zaključiti da primenjeni tipovi mehaničke ventilacije pluća tokom izvođenja operativnih postupaka srednje dužine trajanja, nisu doveli do značajnijih promena u pogledu održavanja parametara oksigenacije, ventilacije i acido-baznog statusa, i da su oni ostali u normalnim, fiziološkim granicama.

LITERATURA

1. Fan E, Needham DM, Stewart TE. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2005; 294:2889-2896.(44)
2. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-1308.(144)
3. Oeckler RA, Hubmayr RD. Ventilator-associated lung injury: a search for better therapeutic targets. *Eur Respir J* 2007; 30:1216-1226.(98)
4. Pingleton SK. Complications of acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1463-1493.(105)
5. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347-354.(4)
6. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume Reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1831-1838.(15)
7. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. A metaanalysis of ALI and ARDS trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 28:28.(43)
8. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 355-361.(131)
9. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-1308.(135)
10. Bendixen HH, Hedley-Whyte J, Laver MB. Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation: a concept of atelectasis. *N Engl J Med* 1963;269:991-6.
11. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, et al. Association between use of lungprotective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308:1651-9.
12. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al. Injurious mechanical ventilation and endorgan epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2003;289:2104-12.
13. Lellouche F, Dionne S, Simard S, Bussieres J, Dagenais F. High tidal volumes in mechanically ventilated patients increase organ dysfunction after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2012;116:1072-82.
14. Videnović N. Oštećenja pluća izazvana mehaničkom ventilacijom. Doktorska disertacija 2012. Medicinski fakultet Priština-Kosovska Mitrovica.

15. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG, Network ACT: Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 172:1241-1245.
16. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Peñuelas O, Abreira V, Raymondos K, Rios F, Nin N, Apeztequia C, Violi DA, Thille AW, Brochard L, González M, Villagomez AJ, Hurtado J, Davies AR, Du B, Maggiore SM, Pelosi P, Soto L, Tomacic C, D'Empaire G, Matamis D, Abroug F, Moreno RP, Soares MA, Arabi Y, Sandi F, Jibaja M, Amin P, Koh Y, Kuiper MA, Bülow HH, Zeggwagh AA, Anzueto A: Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 188:220-230.
17. Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M: Protective ventilation attenuates postoperative pulmonary dysfunction in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000, 14:514-518.
18. Treschan TA, Kaisers W, Schaefer MS, Bastin b, Schmalz U, Wania V, Eisenberger CF, Saleh A, Weiss M, Schmitz A, Kienbaum P, Sessler DI, Pannen B, Beiderlinden M: Ventilation with low tidal volumes during upper abdominal surgery does not improve postoperative lung function. *Br J Anaesth* 2012, 109:263-271.
19. Severgnini P, Selmo G, Lanza C, Chiesa A, Frigerio A, Bacuzzi A, Dionigi G, Novario R, Gregoretti C, de Abreu MG, Schultz MJ, Jaber S, Futier E, Chiaranda M, Pelosi P: Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function. *Anesthesiology* 2013, 118:1307-1321.
20. Yuda Sutherland, Maria Vargas, Paolo Pelosi. Protective mechanical ventilation in the non-injured lung: review and meta-analysis. *Critical Care* 2014, 18:211.

ENGLISH

COMPARATIVE ANALYSIS OF PARAMETERS OF OXYGENATION, VENTILATION AND ACID-BASE STATUS DURING INTRAOPERATIVE APPLICATION OF CONVENTIONAL AND PROTECTIVE LUNG VENTILATION

Videnović N.^{1,2}, Trpković S.^{1,2}, Mladenović J.^{1,2}, Pavlović A.^{1,2}, Filipović M.^{1,2}, Videnović V.³, Zdravković R.^{1,2}

¹ Faculty of Medicine in Kosovska Mitrovica

² Clinical Hospital Center Pristina - Gracanica

³ Department of Neonatology - general Hospital in Leskovac

SUMMARY

The aim of this study was to perform a comparative analysis applied conventional (traditional) and protective mechanical lung ventilation in clinical conditions with regard to intraoperative parameters changes of oxygenation, ventilation and acid-base status. This was a prospective study that included 240 patients. All patients underwent the same elective surgery (classic cholecystectomy). Patients were divided into two groups of 120 patients, A and B. In group A during the operation had received conventional lung ventilation with tidal volume of 10-15 ml/kg body weight, respiratory rate 12/min. and a PEEP zero. In group B was applied protective lung ventilation with a tidal volume of 6-8 ml/kg body weight, respiratory rate 12/min. and a PEEP of 7 mbar. Monitoring of oxygenation included the monitoring SaO₂ and PaO₂. Monitoring of ventilation included the determination of the value of tidal volume and minute volume ventilation, peak inspiratory pressure (P_{peak}), medium pressure in the airway (P_{aw.mean}), PEEP, PaCO₂ and EtCO₂. Monitoring of acid-base status was performed via determination of the pH values of arterial blood. Monitoring was carried out in four intervals: T1 - 5-10 minutes after the establishment of the airway, T2 - after opening peritoneum, T3 - after removal of the gallbladder, T4 - after the closure of the abdominal wall. All monitoring results are presented as mean. The statistical significance of differences in mean values was tested by t - test mean values in the case of two independent samples. As a statistical significance test taken as standard values p < 0.01 and p < 0.001. Comparative analysis of the value of SaO₂, PaO₂, P_{peak} did not reach statistical significance. Statistical significance there is in the analysis of values of tidal volume and P_{aw.mean} (p < 0.001). Analysis of PaCO₂ and pH of arterial blood showed no statistical significance in the first interval measurements but did interval T2-T4 (p < 0.001). Based on the results of this study, it can be concluded that the applied types of mechanical ventilation of lungs during the performance of surgical procedures of medium duration, have not led to significant changes in terms of maintaining the parameters of oxygenation, ventilation and acid-base status, and they stayed in normal, physiological range.

Key words: Conventional and protective lung ventilation, oxygenation, ventilation, acid-base status.

UTICAJ MIKROBIOLOŠKE FLORE NA KLINIČKI TOK MALIGNOG OTITIS EXTERNE

AUTORI

Janićijević M.
Katedra za ORL Medicinski Fakultet Priština - Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Nekrotizirajući otitis eksterna, označen i kao maligni oblik zapaljenskog procesa, podrazumeva infekciju kože spoljašnjeg slušnog kanala, brz razvoj nekroze tkiva i širenje infekcije u okolne strukture. Osnovne kliničke karakteristike čine: jak bol u uvu, curenje iz uva, pojava granulacija na podu spoljašnjeg slušnog kanala, poremećaj slusne funkcije i potencijalna mogućnost za pojavu komplikacija (paralize facijalnog živca, intrakranijalne infekcije). Mikrobiološki, najčešće je prisutan *Pseudomonas aeruginosa*, Ostali mikroorganizmi koji se mogu izolovati *Aspergillus species*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida parapsilosis*. Bolest je češća kod bolesnika sa opštim oboljenjima, najčešće metaboličke prirode (diabetes mellitus). Pristup dijagnostici i terapiji je najčešće urgentan u cilju prevencije razvoja opasnih komplikacija. U radu su prikazani rezultati praćenja kliničkog toka malignog otitisa kod 25 pacijenata Klinike za ORL I MFH KCS u zavisnosti od vrste izazivača i razvijanja potencijalno opasnih komplikacija po život pacijenata.

Cljučne reči: maligni otitis eksterna, paraliza facijalnog živca, *Pseudomonas aeruginosa*

UVOD

Maligni otitis externa je progresivna infekcija kože spoljasnjeg slusnog hodnika koju karakterise brz razvoj nekroze tkiva i širenje na okolne mekotkivne strukture i kosti lobanje [1].

U pocetku bolesti ovo oboljenje je tesko razlikovati od akutnog otitisa externe ali razvoj specificne klinicke slike i posebno rezistencija na konzervativni tretman daje osnove da se posumnja na razvoj malignog otitisa externe. Na težinu kliničkog toka malignog otitisa eksterne pored opšteg stanja, pridruženih bolesti, jedan od najbitnijih elemenata je i virulencija i tip izazivača (Bakterije, gljivice) [2]. Glavni klinički simptomi bolesti su: Uporna otorea (purulentna ili čak sangvinolentna sekrecija nakon konzervativnog tretmana dužeg od nedelju dana), jaka otalgija, naglupost, prisustvo pareze facijalisa, trizmusa, zatim nalaz granulacija na podu kože kanala na mestu osteokartilaginoznog spoja samo su neki od najcesjih karakteristika ovog oboljenja [1,3,4].

Većina pacijenata su već imunokompromitovani i drugim bolestima, najčešće Diabetes mellitusom, ali i drugim hroničnim ili metaboličkim bolestima koji sve ukupno smanjuju otpornost organizma. Mikrobiološki kod svih od 25 pacijenata uzet je bris iz spoljašnjeg slušnog kanala i intraoperativno iz operativne šupljine. U literaturi su dostupni podaci da je *Pseudomonas* zavisno od studije do studije izazivač Malignog otitisa eksterne od 80-95% slučajeva [7]. Na osnovu tih podataka još od Doroghazija i saradnika iz 1981. godine Maligni otitis eksterna se može podeliti u dve grupe: 1. MOE izazvan *Pseudomonasom* i 2. MOE izazvan drugim izazivačima [4]. Brojna istraživanja su pokazala da kao komplikacija nele-

čenog ili neadekvatno lečenog Malignog otitisa eksterne mogu nastati veoma teška i po život opasna stanja kao što su mastoiditis, paraliza facijalisa, apscesi i flegmone vrata i ždrela, meningitis, bolest je podmuklog toka koja ukoliko se ne prepozna dovodi do teških komplikacija a nekada i do fatalnog ishoda [5]. U novijim studijama je dokazano da je terapija kod nekrotizirajućeg otitisa eksterne izazvanog sa Meticilin rezistentnim *Staphylococcus aureusom* u proseku za 2,4 nedelje duža u odnosu na terapiju kod MOE izazvanog *Pseudomonas aeruginosa* [6].

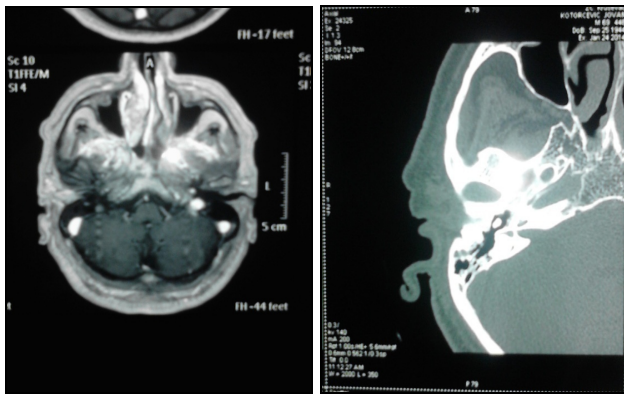
CILJ RADA

Cilj rada je bio da se utvrdi prisustvo mikroorganizma odgovornog za nastanak Malignog otitisa eksterne, da se prati klinički tok oboljenja i odgovor na različite terapijske pristupe oboljenju zavisno od izazivača Malignog otitisa.

MATERIJAL I METODE

U radu su prospektivno praćeni pacijenti, njih 21 hospitalizovani u Klinici za ORL I MFH sa simptomima Malignog otitisa eksterne od 2012 god. do 2015 god. Dijagnoza je bila postavljena na osnovu simptomatologije, otoskopskog, Otomikroskopskog nalaza, audiometrije, mikrobiološkog nalaza kao i dodatne imidžing dijagnostike (CT i MR). Kod svih pacijenata je uzet bris zahvaćenog uva koji je ponavljan minimum dva puta u toku hospitalizacije. CT i MR su kod svih pacijenata pokazale da se radi o edemu kože spoljašnjeg slušnog kanala zah-

vaćene strane koji je išao od blagog edema do potpunog zatvaranja spoljašnjeg slušnog kanala. Strukture srednjeg uva su bile uglavnom očuvane sem mastoida gde se uglavnom nalazila različita količina patološkog sadržaja različitog denziteta bez postkontrastnog pojačanja (slika 1 i 2). Uziman je bris na početku hospitalizacije, kao i kod onih pacijenata koji su bili podvrgnuti operativnom lečenju intraoperativno. Kao i u toku konzervativnog tretmana do otpuštanja iz Klinike, a takođe i na kontrolnom pregledu nakon hospitalizacije.



Slika 1 i 2.

REZULTATI

Starost pacijenata je bila od 58 do 76 godina. Najveći broj pacijenata je bio u dobi od 65 do 70 godina (85%), dok je najmanje onih ispod 60 godina (5%). Odnos prema polu u ispitivanoj grupi je 71 % muškaraca prema 29 % žena. Od 25 pacijenata, njih 22 (88%) je imalo Diabetes mellitus, 2 su imala dugogodišnji glomerulonefritis (8%), a jedan dugogodišnju nekorigovanu arterijsku hipertenziju (4%). Mikrobiološki je kod 20 pacijenata dokazano prisustvo *Pseudomonas aeruginosa* u brisu spoljašnjeg uva (80%), kod 3 pacijenta u pitanju je bio *Aspergillus species* (12%), kod 1 pacijenta *Candida* (4%) i kod 1 pacijenta *Staphylococcus aureus* (4%). Svi pacijenti su imali Otomikroskopski evidentno jako edematoznu kožu spoljašnjeg slušnog kanala, sa granulacijama na podu kanala na osteokartilaginoznom spoju. Kod 21 pacijenta je bila prisutna paraliza facijalisa sa iste strane kao dominantan klinički nalaz (82%). Od tih 21 pacijenta, njih 18 je imalo dokazan *Pseudomonas aeruginosa* u brisu Spoljašnjeg slušnog kanala (87%), što govori o visokoj korelaciji infekcije *Pseudomonasom* i paralizom facijalisa kao komplikacijom Malignog otitisa eksterne. Od svih hospitalizovanih pacijenata njih 18 (73%) je podvrgnuto operativnom lečenju, dok je ostalih 7 (23%) bilo podvrgnuto konzervativnom tretmanu usled prisutnih kontraindikacija za operativno lečenje. Od 18 operisanih pacijenata, njih 16 je imalo dokazan *Pseudomonas aeruginosa* u brisu (88%), a po 1 pacijent je imao *Candidu* (6%) i *Staphylococcus aureus* (6%). Intraoperativno je kod pacijenata učinjena mastoidektomija sa ekscizijom kože kanala. Nalaz je kod pacijenata koji su imali dokazan *Pseudomonas* bio umnogome lošiji od ostalih i kretao se od izrazito hipertrofične kože debljine i do 1cm, granulomatoznog izgleda. Bubna opna je kod 15 pacijenata bila zadebljana, bez perforacije, kod 3 je bila perforirana sa znacima zapaljenja i srednjeg uva. Kod 14 pacijenata je nađen i patološki nalaz u pneumatskom sis-

temu mastoida od kojih su 13 imali *Pseudomonas* a 1 *Staphylococcus*. Svi pacijenti su bili podvrgnuti konzervativnom tretmanu. Prema antibiogramu od 25 pacijenata njih 22 je bilo osetljivo na Ciprofloksacin, dok je kod 2 pacijenta primenjena terapija Diflucanom, a kod jednog je primarno u terapiji išao Klindamicin. Kod svih pacijenata je primenjena kombinovana antibiotska terapija sa Cefalosporinima III generacije. Kod 5 pacijenata sa *Pseudomonasom* uključena je I terapija Vancomicinom. Prosečna dužina lečenja svih pacijenata je bila 27 dana. Na kontrolnom pregledu nakon 7 i 15 dana nakon hospitalizacije kod 22 pacijenta je nalaz bio u granicama urednog, dok je kod 3 pacijenta (12%) i dalje postojao *Pseudomonas* u brisu.

DISKUSIJA

Maligni oblik zapaljenskog procesa u spoljašnjem slušnom hodniku danas je relativno redak medicinski problem. U literature se iznose različiti podaci o učestalosti ove infekcije. Zna se da određeni riziko faktori predisponiraju pojavu nekrotizirajućeg otitis eksterne (starost, diabetes mellitus, druge opšte bolesti, loš socio ekonomski status itd).

U dijagnostici se koriste preporuke u vidu vodiča koje nije moguće uvek primeniti. Preporuka dijagnostike se sastoji da treba uraditi otomikroskopiju, bris i mikrobiološki nalaz, CT dijagnostiku sa kontrastom, MRI prema potrebi.

Iz svih do sada publikovanih radova jasno je da je nekrotizirajući otitis eksterna oboljenje sa vrlo varijabilnim kliničkim tokom. U poslednjih petnaestak godina pronalaskom novije generacije antibiotika koji efikasno deluju na *Pseudomonas* jos uvek se u literaturi opisuju slucajevi sa teškim komplikacijama koji prouzrokuju ovo oboljenje. Vecina autora navodi da oboljenje u pocetku nije moguće razlikovati od akutnog otitis eksterne. Rezistencija oboljenja na konzervativnu terapiju, održavanje i propagacija infekcije mogu biti dovoljni razlozi da se posumnja na razvoj malignog otitisa. S obzirom da se radi o oboljenju koje daje jako heterogenu klinicku sliku sa cestim atipicnim tokom, tesko je izdvojiti precizno grupu znakova na osnovu kojih se moze izvršiti rana dijagnostika malignog otitis eksterne. Vecina autora se slaze da se kao osnovni pokazatelji koriste sledeci simptomi i znaci: jak bol i uporna sekrecija uprkos konzervativnom tretmanu duzem od nedelju dana, nalaz granulacija na podu slusnog kanala, pozitivan Tc 99 scan 4 (skeniranje sa Tehnecijumom 99 koji se talozi u kostima u kojima postoji osteoblasticna aktivnost), skeniranje sa Galijumom 67 koji nije specifičan za praćenje nekrotizirajućeg otitisa eksterne 5 (Ga 67 se talozi u granulocitima i bakterijama), MSCT snimak kostiju lobanje i MR, kao i izolovan *Pseudomonas* u 95% slucajeva. Ostali mikroorganizmi koji se mogu izolovati *Aspergillus species*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida parapsilosis*. U terapiji nekrotizirajućeg otitisa eksterne se vec 40 godina koristi Ciprofloksacin, ali je zadnjih godina primecena sve veća rezistencija *Pseudomonas aeruginosa* na njega 6. U novijim studijama je dokazano da je terapija kod nekrotizirajućeg otitis eksterne izazvanog sa Meticilin rezistentnim *Staphylococcus aureusom* u proseku za 2,4 nedelje duža u odnosu na terapiju kod MOE izazvanog *Pseudomonas aeruginosa* 10. Verovatnoca da se radi o nekrotizirajućem otitis eksterni se povecava ako se radi o starijim osobama i dugogodis-

nim dijabetičarima. U dečijoj populaciji je dosta redak, javlja se uglavnom u dece koja imaju česte infekcije spoljašnjeg slušnog kanala a koja žive u veoma lošim socio ekonomskim uslovima gde je neadekvatna terapija osnovnog oboljenja 11. Lokalni debridman, redovna terapija insulinom kod tih pacijenata kao i terapija intravenskih Karbapenema dovodi do brzog pozitivnog terapijskog odgovora i smanjenog broja teskih komplikacija 7. U terapiji nekrotizirajućeg otitis eksterne se primenjuje i lečenje hiperbaričnim kiseonikom. Dokazano je da je period oporavka kod tih pacijenata veoma kraci kao i da se komplikacije javljaju u manjem procentu. Medjutim jos uvek nije veliki broj pacijenata podvrgnut ovom vidu terapije da bi se mogao doneti konačan sud o efikasnosti hiperbarične terapije 8. Pareze kranijalnih nerava su obicno znak uznapredovalog oboljenja 9 tako da postavljanje dijagnoze u ovom stadijumu ne pomaze puno u sprečavanju trajnih sekvela oboljenja i eventualno letalnog ishoda.

Sledeći dijagnostičke nalaze primenjuje se određeni terapijski postupak. U nekim slučajevima dovoljna je i dobro izabrana medikamentozna terapija. Međutim ukoliko nalazi radiološkog ispitivanja ukažu na širenje infekcije u koštane strukture, što je čest nalaz i rasprostranjenost kroz temporalnu kost najčešće se koristi kombinacija medikamentozne i hirurške terapije.

ZAKLJUČAK

Postoji visoka zavisnost između izazivača i kliničkog toka Malignog otitisa. Pacijenti koji imaju izolovan *Pseudomonas aeruginosa* imaju lošiji klinički nalaz od ostalih. Češće kao komplikaciju imaju perifernu paralizu facijalisa, rezistentniji su na terapiju od Malignog otitisa izazvanog drugim uzročnicima. Egzokranijumske komplikacije se češće javljaju kod pacijenata kod kojih je Maligni otitis eksterna izazvan *Pseudomonas aeruginosa*.

LITERATURA

1. Babiatki A. ,Sade J. Malignant external otitis. *The Journal of Laryngology and Otology*; 1987, 101, 205- 210
2. Camps F. Otite externe pyocianique et paralysis faciale. *Les Cahiers d' ORL*;1983,T XVIII No2,627-628.
3. Cohen D. ,Friedmann P. The diagnostic criteria of malignant external otitis. *The Journal of Laryngology and Otology*;1987, 101,216-221.
4. Doroghazi R.M. ,Joseph B.N. ,Newton E.H. ,Baker A.S. ,Lloyd A. Invasive external otitis. *Am. Journal of Medicine*;1981, 71, 603-613
5. Lepoutre F. ,Desaulty A. ,Bouquillon P. ,Maes J.M. Otite externe maligne,paralysie faciale et ostite de la base du crane. *Les Cahiers d' ORL*;1988,T XXIII, No 1,36-40.
6. Hobson CE, Moy JD, Byers KE, Raz Y, Hirsch BE, McCall AA. Malignant otitis externa: Evolving Pathogens and implications for Diagnosis and treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Mar 26
7. Bernstein JM, Holland NJ, Porter GC, Maw AR. Resistance of *Pseudomonas* to ciprofloxacin: implication for the treatment of malignant otitis externa. *J Laryngol Otol*. 2007 Feb; 121(2); 118-23

ENGLISH

THE INFLUENCE OF MICROBIOLOGIC FLORA ON THE CLINICAL COURSE OF MALIGNANT OTITIS EXTERNA

Janićević M.

Faculty of Medicine Pristina, Department of ENT, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Necrotizing otitis externa, also known as malignant type of the inflammatory process, represents an infection of the skin of external hearing canal, a fast development of tissue necrosis and infection spreading to the surrounding structures. Basic clinical characteristics are: strong earache, leaking from ear, granulation findings at the bottom of the hearing canal, the disorder of hearing function and a potential possibility of complications (paralysis of facial nerve, intracranial infections). Microbiologically the most present bacterium is *Pseudomonas aeruginosa*. Other microorganisms that can be isolated are *Aspergillus* species, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida parapsilosis*. The disease is more common in patients with general diseases, mostly of metabolic nature (diabetes mellitus). The approach to diagnosis and therapy is usually urgent in order to prevent the development of serious complications. This paper shows the results of the analysis of clinical process of malignant otitis in 25 patients from the Clinic of ORL and MFS KCS according to the type of the cause and the development of potentially severe and life threatening complications.

Key words: malignant otitis externa, paralysis of facial nerve, *Pseudomonas aeruginosa*

ANALIZA FAKTORA KOJI UTIČU NA UČESTALOST PATOLOŠKIH PRELOMA KOD POSTMENOPAUSNIH ŽENA SA OSTEOPOROZOM

AUTORI

Karadžov Nikolić A.¹, Vujasinović Stupar N.², Milićević S.³, Bukumirić Z.⁴

¹ Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija

² Medicinski fakultet u Beogradu, Institut za reumatologiju, Srbija

³ Klinika za rehabilitaciju "Dr Miroslav Zotović", Beograd, Srbija

⁴ Medicinski fakultet u Beogradu Institut za statistiku i informatiku, Srbija

SAŽETAK

Osteoporoza je generalizovano oboljenje koje se karakteriše poremećenom čvrstinom kostiju i celokupnim slabljenjem skeleta, usled čega raste predispozicija za prelome. Identifikacija faktora koji mogu uticati na patološke prelome kod postmenopauzних žena i ispitivanje koji od navedenih faktora mogu imati najveći uticaj na razvoj osteoporotičnih preloma. U retrospektivnu studiju je uključeno 400 postmenopauzних žena sa novootkrivenom osteoporozom, pregledanih u Institutu za reumatologiju u Beogradu. Ispitivani su demografski podaci i sledeći faktori rizika za prelome: fizička aktivnost, menarha, menopauza, prelomi posle četrdesete godine života, osteoporotični prelomi u porodici, prisustvo komorbiditeta: zapaljenske reumatske bolesti, bolesti creva, hronična bubrežna insuficijencija i endokrinopatije (hipertireoza i diabetes) i korišćenje glikokortikoidne terapije. Vrednost koštane gustine je merena DXA metodom na kičmi i kuku, a na osnovu podataka o telesnoj visini i telesnoj masi vršeno je izračunavanje indeksa telesne mase. Od metoda za analizu odnosa binarnih ishoda i potencijalnih prediktora korišćena je logistička regresija. Statističke hipoteze testirane su na nivou statističke značajnosti od 0,05. U modelu multivarijantne logističke regresije statistički značajani prediktori nastanka osteoporotičnih fraktura su: više godine starosti ($B = 0,13$; $p = 0,001$), više vrednosti BMI ($B = 0,094$; $p = 0,022$) i niže vrednosti BMD (kuk) ($B = -3,060$; $p = 0,023$). Žene starije životne dobi, veće telesne mase sa nižim vrednostima BMD-a na kuku su češće bile podložne prelomima zbog osteoporoze, te je ova podgrupa ostmenopauzних žena važna za primenu mera primarne i sekundarne prevencije osteoporotičnih preloma.

Ključne reči: osteoporoza, osteoporotične frakture, predikcija, koštana gustina, indeks telesne mase

UVOD

Osteoporoza je bolest gubitka koštane mase i smanjenja kvaliteta kostiju. To je generalizovano oboljenje koje se karakteriše poremećenom čvrstinom kostiju i celokupnim slabljenjem skeleta, usled čega raste predispozicija za prelome [1]. Od osteoporoze sve učestalije bolesti savremenog doba, širom sveta boluje, prema podacima iz 2008. godine, preko 200 miliona žena, a više od 1,5 milion ima osteoporotični prelom [2].

Najteža posledica osteoporoze je prelom koji je često prvi simptom bolesti, kada je osteoporoza već u odmaklom stadijumu. Prelomi kostiju u osteoporozu nastaju spontano ili pod uticajem male traume (pad sa sopstvene visine) [3]. Najčešće lokalizacije preloma su kičmeni pršljenovi kuk ili vrat butne kosti i distalni deo podlaktice [4]. Kod osoba sa prelom dolazi do smanjenih aktivnosti dnevnog života kao i kvaliteta života, što neminovno dovodi do povećanja morbiditeta, troškova lečenja i mortaliteta [5]. Svetska zdravstvena organizacija je, tokom protekle decenije, sastavila upitnik-kalkulator, FRAX® (The Fracture Risk Assessment Tool), pomoću koga se, na osnovu anamnestičkih podataka i koštane

gustine, predviđa desetogodišnji rizik za nastajanje osteoporotične frakture.

Sve ovo nas upućuje na potrebu za razvoj nacionalne strategije u cilju ranog otkrivanja osteoporoze i prevenciju osteoporotičnih preloma. Rana dijagnoza bolesti predstavlja poseban problem pošto se osteoporoza razvija tiho, bez bolova i drugih simptoma. U svakodnevnom kliničkom radu akcenat se stavlja na prisutne faktore rizika za osteoporotične prelome, da bi se osobe u riziku uputile na dalja ispitivanja kao što su radiografija kičmenog stuba i određivanje koštane gustine (BMD-Bone Mineral Density) centralnom DXA metodom (Dvostruko energetska X zračna Absorpcijometrija).

CILJ RADA

Cilj rada je identifikacija faktora rizika za pojavu patoloških preloma kod postmenopauzних žena i da se ispita koji od navedenih faktora rizika može imati najveći uticaj na razvoj osteoporotičnih preloma.

MATERIJAL I METODE

U retrospektivnu studiju je uključeno 400 postmenopauzних žena sa novootkrivenom osteoporozom u Institutu za reumatologiju u Beogradu, u periodu od oktobra 2013 do maja 2015 godine. Istraživanje je odobreno 31. 07. 2015. godine odlukom (broj 25/1-28) Etičkog odbora Instituta za reumatologiju u Beogradu.

Podaci o faktorima rizika za prelome dobijeni su anamnestički na pregledu i korišćenjem druge dostupne medicinske dokumentacije. Ispitivani su demografski podaci, radni status, fizička aktivnost, menarha, menopauza, prelomi posle četrdesete godine života, osteoporotični prelomi u porodici.

Od komorbiditeta su registrovane zapaljenske reumatske bolesti, bolesti creva, hronična bubrežna insuficijencija (HBI) i endokrinopatije (hipertireoza i diabetes), kao i korišćenje glikokortikoidne (GK) terapije.

Registrovani su osteoporotični prelomi kičmenih pršljenova, dok su, ispitanice koje su tokom kliničkog pregleda prijavile jaku perkutornu bolnu osetljivost torakalnog ili L segmenta kičmenog stuba, a nisu posedovale radiografiju (RTG) upućene na RTG kičmenog stuba. Kod svih ispitanica je urađen DXA pregled na L segmentu (L1-L4) i kuku na aparatima Lunar Prodigy Advance ili Hologic Discovery W. Na osnovu podataka o telesnoj visini (TV) i telesnoj masi (TM) je izračunavan Indeks telesne mase (Body Mass Index, BMI) pomoću formule $BMI = TM \text{ kg} / TV^2 \text{ m}^2$.

STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode i metode za testiranje statističkih hipoteza. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija) i relativni brojevi. Za testiranje hipoteza o razlici učestalosti korišćeni su: Hi-kvadrat test i Fisherov test tačne verovatnoće. Za testiranje hipoteza o razlici aritmetičkih sredina korišćeni su: t-test i Mann-Whitney test. Od metoda za analizu odnosa binarnih ishoda i potencijalnih prediktora korišćena je logistička regresija. Statističke hipoteze testirane su na nivou značajnosti od 0,05.

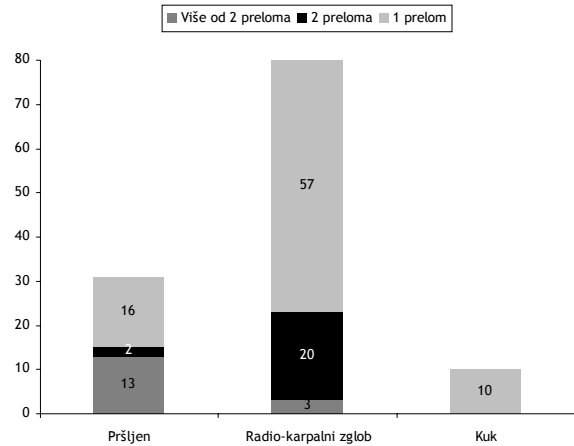
REZULTATI

U istraživanje je uključeno 400 postmenopauzних žena sa novootkrivenom osteoporozom, od kojih je 114 (28,4%) imalo osteoporotične frakture, dok je 286 (71,5%) bilo bez preloma. Prelomi pršljenova su registrovani kod 31 ispitanice, od kojih je 16 (52%) imalo po jednu, 2 (6%) dve frakture, a 13 (42%) više od dve frakture. Prelom radio-karpalnog zgloba je registrovan kod 81 ispitanice, od kojih je 57 (71%) imalo jednu, 20 (25%) dve frakture, a 3 (4%) više od dve frakture. Osteoporotičnu frakturu na kuku imalo je 10 ispitanica, i sve (100%) su imale po jednu frakturu (Grafikon 1).

Detaljne demografske karakteristike i faktori rizika za prelome kod postmenopauzних žena u zavisnosti od prisustva ili odsustva preloma su date u tabeli 1.

Prosečna starost ispitanica uključenih u istraživanje iznosi $64,2 \pm 8,7$ godina. Ispitanice sa osteoporotičnim

frakturama su značajno starije od ispitanica bez preloma ($p < 0,001$). Postoji statistički značajna razlika u stepenu obrazovanja između ispitivanih grupa ($p = 0,001$), pri čemu je najznačajnija razlika dobijena u grupi sa visokim obrazovanjem, 17,8% bez fraktura vs 7,9% ispitanica sa frakturama. Ispitanice sa i bez osteoporotičnih fraktura su najčešće imale srednje obrazovanje (47,4% prema 50,7%, respektivno).



Grafikon 1. Lokalizacija i broj osteoporotični preloma

Ispitanice obe grupe, sa i bez osteoporotičnih fraktura, najčešće su bili penzioneri (85,1% prema 73,0%, respektivno). Postoji statistički značajna razlika u radnom statusu između ispitivanih grupa ($p = 0,033$).

Fizičku aktivnost u detinjstvu su ispitanice sa i bez osteoporotičnih fraktura najčešće obavljale u okviru nastave fizičkog vaspitanja (57,9% prema 49,3%), grupe se nisu statistički značajno razlikovale ($p = 0,187$). Ispitanice u odraslom dobu, sa i bez osteoporotičnih fraktura, najčešće nemaju fizičku aktivnost (48,7% prema 46,2%), što nije statistički značajna razlika ($p = 0,141$).

Frakture u porodici je imalo 27,3% ispitanica sa prelomima, i 38,3% ispitanica bez preloma, što nije statistički značajna razlika ($p = 0,087$).

Neku zapaljensku reumatsku bolest imalo je 10,5% ispitanica sa frakturama i 14,7% ispitanica bez fraktura, što nije statistički značajna razlika ($p = 0,272$). Bolesti creva je imalo 1,8% ispitanica sa frakturama i 2,8% bez fraktura, i ova razlika nije bila značajna ($p = 0,731$). HBI je imalo 4,4% ispitanica sa osteoporotičnim frakturama i 2,8% bez fraktura, što nije statistički značajna razlika (0,532). Endokrinopatije je imalo 17,5% ispitanica sa osteoporotičnim frakturama i 21,3% ispitanica bez fraktura, što nije statistički značajna razlika (0,395). Terapiju GK je imalo 12,3% ispitanica sa frakturama i 14,7% bez fraktura, što nije statistički značajna razlika ($p = 0,532$).

Ispitanice sa osteoporotičnim frakturama imaju značajno ($p = 0,033$) više vrednosti BMI. Prosečna vrednost BMI ispitanica sa frakturama iznosi $25,9 \pm 4,2$, dok kod onih bez fraktura iznosi $24,9 \pm 4,1$. Nije nađena statistički značajna razlika ($p = 0,399$) u prosečnim vrednostima BMD L kičme u zavisnosti od prisustva ili odsustva preloma ($0,81 \pm 0,10$, vs $0,80 \pm 0,16$ respektivno). Međutim, ispitanice sa osteoporotičnim frakturama imaju značajno ($p = 0,019$) niže vrednosti BMD marenog na kuku ($0,67 \pm 0,12$ vs $0,72 \pm 0,14$). Prosečno trajanje estrogenog uticaja (generativnog perioda) kod

ispitanica po grupama se nije statistički značajno razlikovalo ($p=0,152$) ($33,3 \pm 5,6$ vs $32,4 \pm 5,5$ godina). Međutim, ispitanice sa frakturama su bile značajno duži period u menopauzi ($p = 0,008$), sa medijanom od 19 i 16 godina, i rasponima od 2 - 42 i 2 - 47, respektivno.

U model multivarijantne logističke regresije su uključeni prediktori osteoporotičnih preloma koji su u modelima univarijantne logističke regresije pokazali statističku značajnost na nivou $p < 0,05$ (Tabela 2).

Varijabla radni status nije uključena u ovaj model zbog multikolinearnosti sa varijablom starost. Model sadrži 5 prediktora koji su upoređeni na 208 ispitanika. Ceo model sa svim prediktorima je bio statistički značajan (Hi-kvadrat = 36,326; DF=5; $p < 0,001$). U modelu multivarijantne logističke regresije statistički značajni prediktori nastanka osteoporotičnih fraktura su: više godine starosti ($B=0,131$; $p = 0,001$), više vrednosti BMI ($B=0,094$; $p=0,022$) i niže vrednosti BMD (kuk) ($B=-3,060$; $p=0,023$).

DISKUSIJA

Rezultati naše studije su pokazali da su kod postmenopauzних žena godine starosti, više vrednosti BMI i niže vrednosti BMD (kuk) značajni prediktori nastanka osteoporotičnih preloma. Ovi rezultati su u korelaciji sa rezultatima drugih studija koje su ispitivale faktore rizika osteoporotičnih fraktura. Mnoga istraživanja su pokazala da je satrost pacijenata jedan od važnih faktora rizika za razvoj osteoporotične frakture. Tako su Domiciano i saradnici u svojoj studiji, objavljenoj 2014. godine, došli do zaključka da incidencija i rizik za osteoporotični prelom kičmenog pršljena raste sa godinama starosti i da je naveća među populacijom koja živi u siromašnijim uslovima [6].

Ođen i autori su ustanovili da ukupno u svetu sa osteoporotičnim frakturama ima 137 miliona žena i 21 milion muškaraca starih 50 i više godina, Oni daju proračun

Tabela 1. Demografske karakteristike pacijenata i faktori rizika za osteoporotične prelome

Varijable	Osteoporotični prelomi		p
	Da N=114	Ne N=286	
Starost, $\bar{x} \pm SD$	67,1 \pm 7,8	63,8 \pm 8,8	<0,001
Obrazovanje, n (%)			
osnovno	29 (25,4%)	70 (24,5%)	0,001
srednje	54 (47,4%)	145 (50,7%)	
više	22 (19,3%)	20 (7,0%)	
visoko	9 (7,9%)	51 (17,8%)	
Radni status, n (%)			
nezaposlen	8 (7%)	31 (10,9%)	0,033
zaposlen	9 (7,9%)	46 (16,1%)	
penzioner	97 (85,1%)	208 (73%)	
Fizička aktivnost (detinjstvo), n (%)			
ne	34 (29,8%)	91 (31,8%)	0,187
škola	66 (57,9%)	141 (49,3%)	
aktivno bavljenje sportom	14 (12,3%)	54 (18,9%)	
Fizička aktivnost (odrasli), n (%)			
ne	55 (48,7%)	132 (46,2%)	0,141
umerena	52 (46%)	120 (42%)	
bavljenje sportom	6 (5,3%)	34 (11,9%)	
Frakture u porodici, n (%)	21 (27,3%)	75 (38,3%)	0,087
Komorbidity, n (%)			
reumatska bolest	12 (10,5%)	42 (14,7%)	0,272
bolesti creva	2 (1,8%)	8 (2,8%)	0,731
HBI	5 (4,4%)	8 (2,8%)	0,532
endokrinopatije	20 (17,5%)	61 (21,3%)	0,395
Terapija GK, n (%)	14 (12,3%)	42 (14,7%)	0,532
BMI, $\bar{x} \pm SD$	25,9 \pm 4,2	24,9 \pm 4,1	0,033
BMD (kičma), $\bar{x} \pm SD$	0,81 \pm 0,10	0,80 \pm 0,16	0,399
BMD (kuk), $\bar{x} \pm SD$	0,67 \pm 0,12	0,72 \pm 0,14	0,019
Godine trajanja estrogenog uticaja, $\bar{x} \pm SD$	33,3 \pm 5,6	32,4 \pm 5,5	0,152
Godine trajanja menopauze medijana (raspon)	19 (2-42)	16 (2-47)	0,008

Tabela 2. Multivarijantna logistička regresija sa nastankom osteoporotične frakture kao zavisnom varijablom

Nezavisna varijabla	B	p	OR	95% interval poverenja	
				donja granica	gornja granica
Starost	0,131	0,001	1,140	1,057	1,230
Obrazovanje	-0,289	0,094	0,749	0,534	1,050
Dužina menopauze	-0,061	0,060	0,941	0,884	1,003
BMI	0,094	0,022	1,099	1,014	1,192
BMD (kuk)	-3,060	0,023	0,047	0,003	0,654

OR-odnos šansi

da će demografske promene u svetu usloviti porast ukupnog broja osoba sa osteoporotičnim prelomima u 2040. godini na 317 miliona sa najvećom stopom rasta u Evropi (preko 30%). Odnos žene/muškarci u njihovoj studiji iznosi 6,6/1 (Afrika 5,1/1 i Evropa 8,4/1). Godine starosti su bile značajan prediktor osteoporotičnih preloma, sa rasponom od 11.9% u grupi 50-54 godine, do čak 30% kod starih 80-84 godine [7]. U studiji Zhanga i autora, koja je obuhvatila 88,006 žena i 51,906 muškaraca sa osteoporozom je nađeno veće smanjenje BMD kod žena nego kod muškaraca iste starosti (50-70 godina). Prelomi su takođe bili učestaliji kod žena i češći su na kuku u odnosu na L deo kičme (23.9% vs 12.5%) [8].

Donedavno se smatralo da su osobe sa smanjenom telesnom masom u većem riziku od osteoporotičnog preloma. Macdonald i saradnici su ispitivali uticaj promene telesne mase, ishrane i fizičke aktivnosti na gubitak koštane gustine u ranoj menopauzi. U ispitivanju je učestvovalo 1064 žene prosečne starosti 48 godina. Nakon 3 godine praćenja došli su do zaključka da je smanjenje telesne mase uticalo na smanjenje BMD na kuku, ali da je razlika vrednosti bila manja kod ispitanica koje su na početku istraživanja, po vrednostima BMI, bile u kategoriji gojaznih. Autori su, takođe, došli do zaključka je pojačana fizička aktivnost dovela do manjeg procenta gubitka koštane gustine na kuku samo u grupi koja je u toku perioda ispitivanja povećala telesnu težinu, dok je kod onih koje su prijavile gubitak u kilazi, uticala i na smanjenje BMD na L kičmi [9]. Međutim, novija istraživanja daju kontradiktorne rezultate. Oralndin i autori su dokazali da postoji slična prevalencija i incidencija preloma kod gojaznih i pothranjenih postmenopauzних žena, što objašnjavaju smanjenom pokretljivošću, češćim padovima i lošijim kvalitetom života gojaznih osoba [10]. Premaor i autori su takođe ispitivali gojaznost kao faktor rizika osteoporotičnih preloma kod 1005 postmenopauzних žena. Prevalencija gojaznosti je bila 19.3%, a morbidne gojaznosti 8.4%. Normalna BMD vrednost je registrovana kod 59.1% gojaznih i kod 73.1% morbidno gojaznih žena, dok je osteoporozu imalo 11.7% gojaznih i 4.5% morbidno gojaznih žena. Modelom višestruke logističke regresije ustanovljena je pozitivna korelacija između BMI i osteoporotičnih preloma [11].

Pokazano je da gojaznost dovodi do povećanja BMD mehaničkom stimulacijom na koštani sistem dok gubitak telesne mase ima suprotan efekat. Za vreme postmenoapuznog perioda dolazi do porasta adipoznosti i smanjenje koštane mase. Povećanje masnog tkiva, koje je važan ideks gojaznosti ima štetan uticaj na kosti [12].

Ispitujući faktore koji mogu uticati na koštanu gustinu Heidari i autori su ustanovili da postoji negativna korelacija između dužine menopauze i prethodnih preloma i BMD dok gojaznost, fizička aktivnost i stepen obrazovanja imaju pozitivnu korelaciju sa BMD [13].

Kada je u pitanju fizička aktivnost, rezultati naše studije nisu u korelaciji sa rezultatima ove studije, naročito kada govorimo o fizičkoj aktivnosti kao prediktoru osteoporotičnih preloma. U našoj studiji fizička aktivnost nije statistički značajan prediktor osteoporotičnih preloma jer su sve ispitanice (sa i bez osteoporotičnih preloma) navele da u odraslom dobu najčešće nisu bile fizički aktivne. Inaktivitet, smanjena pokretljivost i spretnost povećavaju sklonost ka padovima i osteoporotičnim prelomima. Korpelainen i saradnici su ispitivali uticaj vežbanja na koštanu gustinu kod 160 postmenopauzних žena koje su pod rizikom od razvoja osteo-

porotičnih fraktura. Merenjem BMD-a na kuku i distalnom segmentu radiusa, na početku ispitivanja, nakon 12 i 30 meseci, su zaključili da vežbe nemaju efekat na poboljšanje koštane gustine, ali da utiču na održavanje već postojeće vrednosti. Izostanak povećanja vrednosti BMD kuka objašnjavaju degenerativnim promenama koje su se razvile u periodu između prvog i poslednjeg merenja, mogućim neadekvatnim postavljanjem pacijentkinja prilikom DXA pregleda i promenom debljine masnog tkiva u predelu proksimalnog femura, što navode kao nedostatak ove studije. Međutim, u ispitivanoj grupi je zabeležen manji broj preloma prouzrokovanih padom u odnosu na kontrolnu grupu, što su autori istakli kao pozitivnu uticaj redovne fizičke aktivnosti [14].

U istraživanju Englund i saradnika je dokazano da određeni tip vežbi smanjuje rizik od fraktura tako što utiče na povećanje koštane gustine, mišićne snage, spretnost i izdržljivost prilikom hoda. Ispitanice su bile žene od 66-87 godina koje su 12 meseci, 2 puta nedeljno upražnjavale 50-to minutni program vežbi koji podrazumeva odupiranje, istezanje i vežbe balansa i koordinacije. Statistička značajnost je ispitivana na nivou ($p < 0.05$). Zabeležen je značajan porast BMD (84%, $p < 0.01$), poboljšanje u maksimalnoj brzini hoda (11,4%, $p < 0.001$) i snazi stiska pesnice (9,9%, $p < 0.005$) u odnosu na kontrolnu grupu koja nije vežbala [15]. Sa ciljem razmatranja prevencije osteoporozе i preloma, grupa finskih autora, Vainionpaa i saradnici, su ispitivali uticaj vežbi jakog inenziteta na koštanu gustinu premenopauzних žena, starosti od 35-40 godina. Ispitanice su vežbale 12 meseci, 3 puta nedeljno, a BMD im je meren DXA metodom na L segmentu kičme, proksimalnom femuru i distalnom radijusu (0/12 meseca). Ista merenja su urađena i kontrolnoj grupi nevežbača. Zabeležena je značajnost u razlici BMD na kuku kod ispitanica u odnosu na kontrolnu grupu (total 0,1% vs -0,4%, $p = 0.006$), i L1pršljenju (2,2% vs -0,4%, $p = 0.002$), ali ne i na BMD L2-L4 segmenta i distalnog radiusa. Autori su zaključili da ovako značajan uticaj vežbi na L1 pršljen ima veliki klinički značaj zbog toga što se najveći broj atraumatskih preloma upravo desi na tom nivou kičmenog stuba [16].

ZAKLJUČAK

Na osnovu prikazanih rezultata možemo zaključiti da su postmenopauzne žene starije životne dobi, veće telesne mase i sa nižom vrednošću BMD-a na kuku češće bile izložene osteoporotičnim prelomima. Zbog toga je ovo ciljna grupa postmenopauzних žena za primenu mera prevencije prvog i novog osteoporotičnog preloma.

LITERATURA

1. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int* 1997;7:390-406.
2. Moayyeri A. The Association Between Physical Activity and Osteoporotic Fractures: A Review of the Evidence and Implications for Future Research. *Ann Epidemiol* 2008;18:827-35.
3. Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HM, Bezemer PD, Bouter LM, Lips P. Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol* 1996;143:1129-36.
4. Nevitt MC, Cummings SR, Kidd S, Black D. Risk factors for recurrent nonsyncopal falls. A prospective study. *JAMA* 1989;261:2663-8.
5. Delmas PD, Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY. Treatment of patients with postmenopausal osteoporosis is worthwhile. The position of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2005;16:1-5.
6. Domiciano DS, et al. Incidence and risk factors for osteoporotic vertebral fracture in low-income community-dwelling elderly: a population-based prospective cohort study in Brazil. The sao Paulo Ageing & Health (SPAH) Study. *Osteoporosis Int* 2014; 25:2805-15.
7. Odén AE, McCloskey EV, Kanis J.A, Harvey NC, Johansson H. Burden of high fracture probability worldwide: secular increases 2010-2040. *Osteoporos Int* 2015;26(9):2243-8.
8. Zhang Z-Q, Ho SC, Chen Z-Q, Zhang C-X, Chen Y-M. Reference values of bone mineral density and prevalence of osteoporosis in Chinese adults. *Osteoporos Int* 2014;25:497-507.
9. Macdonald HM, New SA, Campbell MK, Reid DM. Influence of weight and weight change on bone loss in perimenopausal and early postmenopausal Scottish women. *Osteoporos Int* 2005; 16: 163-71.
10. Premaor MO, Comim FV, Compston JE. Obesity and fractures. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014 Jul;58(5):470-7.
11. Premaor MO, Pilbrow L, Tonkin C, Parker RA, Compston J. Obesity and fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2010; 25(2): 292-7.
12. Colaianni G, Brunetti G, Faienza MF, Colucci S, Grano M. Osteoporosis and obesity: role of Wnt pathway in human and murine models. *World J Orthop* 2014;5:242-6.
13. Heidari B, Hosseini R, Javadian Y, Bijan A, Hassan SM, Ghorban NH. Factors affecting bone mineral density in postmenopausal women. *Arc Osteoporosis* 2015;10:15. doi: 10.1007/s11657-015-0217-4. Epub 2015 May 14.
14. Korpelainen R, Keinanen-Kiukaanniemi S, Heikkinen J, vaananen K, Korpelainen J. Effect of impact exercise on bone mineral density in elderly women with low BMD: a population-based randomized controlled 30-month intervention. *Osteoporos Int* 2006;17(1): 109-18.
15. Englund U, Littbrand H, Sondell A, Pettersson U, Bucht GA. 1-year combined weight-bearing training program is beneficial for bone mineral density and neuromuscular function in older women. *Osteoporos Int* 2005; 16:1117-23.
16. Vainionpää A, Korpelainen R, Lappaluoto J, Jamsa T. Effects of high-impact exercises on bone mineral density: a randomized controlled trial in premenopausal women. *Osteoporos Int* 2005; 16: 191-7.

ENGLISH

ANALYSIS OF THE FACTORS INFLUENCING THE FREQUENCY OF PATHOLOGICAL FRACTURES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS

Karadžov Nikolić A.¹, Vujasinović Stupar N.², Milićević S.³, Bukumirić Z.⁴

¹ Institute of Rheumatology, Belgrade, Serbia

² Faculty of Medicine in Belgrade, Institute of Rheumatology, Serbia

³ Clinic for Rehabilitation "Dr Miroslav Zotović", Belgrade, Serbia

⁴ Faculty of Medicine in Belgrade, Institute of Informatics and Statistics, Serbia

SUMMARY

Introduction: Osteoporosis is a disease characterized by bone strength disorder and weakness of the entire skeleton causing the predisposition to fractures to grow. Identification of factors which may influence pathological fractures in postmenopausal women and determining which of the identified factors have the largest influence on the development of osteoporotic fractures. A retrospective study has included 400 postmenopausal women with newly diagnosed osteoporosis examined at the Institute of Rheumatology in Belgrade. We have examined demographic data and the following fracture risk factors: physical activity, menarche, menopause, fractures after the age of forty, osteoporotic fractures in the family, comorbidity: inflammatory rheumatic diseases, intestine diseases, chronic kidney insufficiency and endocrinopathy (hyperthyroidism and diabetes) and taking glucocorticoid therapy. The value of bone density has been measured using DXA method in the spine and hip, and the body mass index has been calculated based on the body height and weight. Logistic regression has been used as the method for analyzing the relation between binary results and

potential predictors. Statistical hypotheses have been tested at the statistical significance level of 0.05. In the model of multivariate logistic regression, the significant predictors of osteoporotic fractures are as follows: older age ($B = 0.13$; $p = 0.001$), higher BMI values ($B = 0.094$; $p = 0.022$) and lower BMD values (hip) ($B = -3.060$; $p = 0.023$). Elderly overweight women with lower BMD values in the hip are more susceptible to fractures due to osteoporosis; therefore this subgroup of postmenopausal women is important for the application of the measures of primary and secondary prevention of osteoporotic fractures.

Key words: osteoporosis, osteoporotic fractures, prediction, bone density, body mass index

PERSPEKTIVA EKSHUMACIJE I IDENTIFIKACIJE OSOBA KOJE SE I DANAS VODE KAO NESTALE U ORUŽANOM SUKOBU NA KOSOVU I METOHIJI 1998/99 GODINE

AUTORI

Matejic S.¹, Miletić M.¹, Milošević M.¹, Jakšić V.¹, Todorović M.², Vitošević K.², Zarić R.².

¹ Medicinski fakultet u Kosovskoj Mitrovici, Univerzitet u Prištini, Srbija

² Fakultet Medicinskih nauka Kragujevac, Univerzitet u Kragujevcu, Srbija

KORESPONDENT

SUZANA MATEJIĆ

Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ matejics@gmail.com

SAŽETAK

Tokom oružanog sukoba na Kosovu i Metohiji, i posle njega, poginulo je više od 5 000 osoba, a prema popisu Međunarodnog Komiteta Crvenog Krsta iz marta 2001. godine, 3.338 osoba su se još vodile kao nestale. Do zaključivanja ovog rada, broj nestalih lica na prostoru Kosova i Metohije za kojima se traga iznosi oko 1700. Ovaj spisak uključuje ljude iz svih etničkih zajednica.. Primarni cilj forenzičke istrage je utvrditi identitet nestalog lica i nakon toga njegove ostatke predati porodici u skladu sa Ženevskim protokolima. Postmortalnim pregledom nakon izvršene ekshumacije stručnjaci utvrđuju i uzrok i način smrti koji ukazuje na kršenje ljudskih prava i na počinjene zločine. Zaključak. Razložen je strah da će sa protokom vremena sve manje interesovanja biti posvećeno ovoj temi i da će aktivnosti na pronalasku i identifikaciji nestalih potpuno zamreti.

Ključne reči: nestale osobe, Kosovo, ekshumacija, identifikacija, oružani sukobi

UVOD

Nakon oružanih sukoba koji su se devedesetih godina XX veka odvijali na teritoriji bivše SFRJ poseban stručni izazov predstavlja identifikacija žrtava rata, ratnih i posleratnih zločina, sahranjenih u pojedinačnim grobnim mestima i u masovnim grobnicama, kada se ekshumacija vrši više godina posle njihove smrti, a često se radi o sekundarnim i tercijernim grobnicama [1].

Tokom oružanog sukoba na Kosovu i Metohiji, i posle njega, poginulo je više od 5 000 osoba, a prema popisu Međunarodnog Komiteta Crvenog Krsta iz marta 2001. godine, 3.338 osoba su se još vodile kao nestale. Do zaključenja ovog rada, broj nestalih lica na prostoru Kosova i Metohije za kojima se traga iznosi oko 1700. Ovaj spisak uključuje ljude iz svih etničkih zajednica. Tokom oružanog sukoba, a naročito nakon uspostavljanja UN administracije na Kosovu, u prisustvu međunarodnih vojnih i policijskih snaga, nestala je 1.441 osoba srpske, crnogorske i ostalih nacionalnosti uključujući i jedan broj Albanaca. Raspoloživi podaci upućuju da je najveći broj ovih lica usmrćen, te da su njihovi posmrtni ostaci sahranjeni na različite načine, u skrivenim i neobeležanim pojedinačnim grobnim mestima ili u masovnim grobnicama [2].

Nakon oružanih sukoba i ratova, koji su se dešavali i dešavaju se u svetu, kao i u našem regionu, najtragičnija činjenica je veliki broj nestalih lica. Ovim su forenzičke istrage postale imperativ u razjašnjavanju sudbina nestalih lica. Jedino istina zasnovana na objektivnim

dokazima može vratiti mir i dostojanstvo porodicama nestalih lica i otvoriti put ka pravdi i pomirenju.

IDENTIFIKACIJA U ORUŽANIM SUKOBIMA

Identifikacija većeg broja nepoznatih ljudi je izuzetno osetljiv i komplikovan zadatak. Ona zahteva timski rad u koji su uključuju između ostalih specijalisti sudske medicine, antropolozi, odontolozi, rendgenolozi i DNK eksperti. Nakon oružanih sukoba na prostorima bivše Jugoslavije, oformljeni su međunarodni forenzički timovi koji su uključivali stručnjake različitih specijalnosti iz različitih zemalja. Međunarodne forenzičke istrage su primenjene u praksi prvi put u istrazi masakra koji se desio u Katinskoj šumi u toku Drugog svetskog rata kada su sovjetske jedinice pogubile veliki broj zarobljenih oficira poljske armije. Međunarodne forenzičke istrage su nakon tog perioda ponovo aktuelizovane osamdesetih godina prošlog veka inicirane oružanim sukobima u zemljama sveta kao što su Argentina, Čile, Ruanda i druge, kada se pojavljuje veći broj organizacija koje su obavile na desetine međunarodnih forenzičkih istraga u svetu, uključujući i ekshumacije na prostorima bivše Jugoslavije, kao i prostor Kosova i Metohije.

Forenzički timovi koji rade na rasvetljavanju sudbina nestalih lica nailaze na veliki broj problema u razjašnjavanju sudbina nestalih lica. Identifikaciju i danas, 15 godina nakon sukoba, na prostoru Kosova i Metohije otežavaju pre svega protok vremena od momenta smrti, nedostatak informacija i nemogućnost pronalaska potencijalnih masovnih grobnica koje su delom pre-

meštane, uništeni su dokumenti relevantni za identifikaciju, delimično su dostupne međunarodne arhive o obdukcijama nepoznatih leševa koje su obavljane neposredno nakon sukoba od strane različitih međunarodnih forenzičkih timova, raseljena je rodbina koja može potvrditi identifikaciju, ili nije više među živima i sl [3].

U svom radu stručnjaci se uglavnom suočavaju sa skeletisanim ljudskim ostacima, godinama nakon njihove smrti i sahranjivanja. Primarni cilj forenzičke istrage je utvrditi identitet nestalog lica i nakon toga njegove ostatke predati porodici u skladu sa Ženevskim protokolima [4]. Po pravilu identifikacija se postiže upoređivanjem ante-mortem podataka o nestaloj osobi sa postmortalnim odlikama pronađenim na skeletu.

U toku identifikacije forenzički timovi se suočavaju sa brojnim aspektima identifikacije koji su humanitarni, etički, sudskomedicinski i pravni [5]. Postmortalnim pregledom, nakon izvršene ekshumacije stručnjaci utvrđuju i uzrok i način smrti koji može da ukazuje na kršenje ljudskih prava i na počinjene zločine. Identifikacijom se rehabilituju žrtve, vraća im se ljudsko dostojanstvo i pruža moralna i socijalna satisfakcija porodicama nestalih osoba.

Cilj ovog članka je da prikaže osnovne principe u forenzičkim istraživanjima (sudskomedicinskim i antropološkim), na značaj ekshumacije i identifikacije u istraživanju kršenja ljudskih prava u okviru oružanih sukoba i ukaže na perspektivu razotkrivanja sudbina nestalih lica koja se i danas vode kao nestala, 15 godina nakon oružanog sukoba.

FORENZIČKE ISTRAGE

Forenzičke istrage u oružanim konfliktima su veoma složen proces koji se odvija multidisciplinarno u nekoliko etapa. U prvoj etapi koja predstavlja preliminarnu istragu odvijaju se pripremne radnje da bi se pristupilo pronalazenju i ekshumaciji posmrtnih ostataka nestalih osoba. Ona obuhvata formiranje baze podataka o nestalim licima i njihovom nestanku na osnovu izjava svedoka, razgovorima sa članovima porodica nestalih lica, predstavnicima vlasti itd. u cilju prikupljanja svih dostupnih informacija koje će ukazati na predmet istrage.

U drugoj etapi koja predstavlja arheološku istragu pristupa se lokaciji ili terenu gde se pronalaze dokazi o sahranjivanja nestalih osoba, razgovori sa licima koji su obavljavala zakopavanja, nakon čega se pristupa iskopavanjima. Nakon toga, sledi treća etapa koja obuhvata postmortalni pregled (sudskomedicinski i antropološki) i laboratorijske procedure kojima se pristupa identifikaciji posmrtnih podataka i utvrđivanju svih relevantnih podataka značajnih za krivičnu istragu (uzrok smrti, način umiranja, broj povreda, upotrebjeno oruđe ili oružje i sl) Ove etape treba ispoštovati određenim redosledom a pri tom je potrebno obezbediti osnovne uslove za uspešno obavljanje kompletne forenzičke istrage. Pri tome je, između ostalog, neophodno voditi računa o protoku vremena, obezbediti članove forenzičkih timova kako bi nesmetano obavljali svoj rad, i odgovarajuću logistiku-adekvatni uslovi rada, smeštaj timova i obezbeđivanje uslova za nesmetano odvijanje obdukcije, i očuvanje dokaza koji se u toku rada evidentiraju.

Humanitarni, politički, socijalni, kulturološki, religiozni, medicinski i pravni aspekti ekshumacije masovnih grobnica i procesa identifikacije nameću potrebu da

se u okviru međunarodnih forenzičkih timova angažuju i lokalni stručnjaci, bilo aktivno u celom procesu, bilo kao posmatrači i savetnici u procesu istrage i obrade posmrtnih ostataka [6]. Očekivanja porodica nestalih lica u forenzičkim istragama su velika, zato je neophodno da dobijaju pravovremene i adekvatne informacije o napredovanju istrage.

SUDSKOMEDICNSKO I ANTROPOLOŠKO ISTRAŽIVANJE

Iskustva u istraživanju sudbine nestalih lica u oružanim sukobima na prostoru bivše Jugoslavije [7], kao i iskustva na prostoru Kosova i Metohije sa sudskomedicinskog i antropologog stanovišta ukazuju da je za uspeh identifikacije neophodno:

- validna lista sa popisom nestalih osoba
- detaljno prikupljeni antemortem podaci
- lokalizacija grobnica
- ekshumacija sa radom na posmrtnim ostacima
- preliminarna identifikacija
- po potrebi DNK identifikacija
- konačna identifikacija

Validan popis nestalih osoba prilikom ekshumacije masovnih grobnica u jednom broju masovnih grobnica se pokazao veoma značajan za konačnu identifikaciju. Takođe, identifikacija se ne može obaviti ako ne postoje osnove za poređenje. Antemortem podaci ili premortalni podaci (sve ono što odlikuje svaku pojedinačnu osobu) predstavljaju važnu kariku u procesu identifikacije. Nedovoljno precizni podaci ili usmeravanje na pogrešne detalje mogu predstavljati samo problem u procesu identifikacije. Bez obzira na superiornost DNK identifikacije postoje slučajevi kada ni ta metoda ne može da pomogne (degradacija uzoraka i sl.). Prilikom nekih ekshumacija zbog mesta na kojem su leševi sahranjeni i protoka vremena DNK identifikacija nije ni mogla da se izvrši i tada se možemo osloniti samo na premortalne odnosno ante mortem podatke.

Lociranje grobnica je veoma zahtevna procedura narčito zbog toga što su uglavnom kopane bez nekog reda, obično u blizini mesta gde su ljudi streljani, bez svedoka [7]. Protokom vremena se menja i vegetacija i čitav teren dobija nova obeležja. Poseban problem predstavlja otkopavanje grobnica i premeštanja tela na druga mesta. Tada se pronalaze prazne grobnice sa ostacima odeće i delovima kostiju. Ekshumacija praktično predstavlja početak svake forenzičke istrage. Prilikom ekshumacije masovne grobnice neophodno je da joj prisustvuje i da je vodi specijalista sudske medicine da bi se što korektnije izvadila sva tela iz grobnice i dostavila na detaljnu analizu. Ovo je posebno važno u slučajevima velikih masovnih grobnica u kojima su tela pomešana a svaki detalj može biti presudan za identifikaciju. Najpre se moraju iskopati sva tela, po mogućnosti odrediti minimalan broj osoba koje se nalaze u grobnici kada je prisustvo antropologa u forenzičkom timu od izuzetnog značaja [8].

Tela se označavaju brojevima i unapred utvrđenim oznakama lokaliteta gde se obavlja ekshumacija, stavljaju se u posebne vreće i pripremaju za transport. Ako su tela raskomadana a delovi tela pomešani, potrebno ih je staviti u zajedničke vreće do obdukcijske sale u kojoj će se vršiti rekonstrukcija pojedinih tela. Tada se prelazi i na sudskomedicinsku i antropološku obradu ako je moguće u obdukcijskoj sali ili na terenu uz timski rad

sudske medicine, antropologa, odontologa, rendgenologa kao i pratećim osobljem prvenstveno fotografom, zapisničarima, pomoćnim osobljem, kako bi se proces nesmetano odvijao i detaljno i korektno dokumentovao. Uspjeh bilo koje sudske identifikacije u velikoj mjeri zavisi i od očuvanosti materijala koji se prikuplja na terenu [8,9]. Nekada i veoma mali fragmenti koštanog i zubnog tkiva mogu biti presudni za pozitivnu identifikaciju tražene osobe. Zato je primarni zadatak sudskog antropologa da prikupi sav prisutan osteološki i dentalni materijal. On procenjuje pol, životno doba, visinu, rasnu pripadnost i eventualno patološke promene na kostima. Ukoliko se pronađu i lični predmeti (nakit, odeva) uz ljudske osteološke ostatke, i uz izjave očevidaca antropolog može odbaciti ili potvrditi identifikaciju. Ovakav postupak se često sprovodi sa sudskim stomatologom koristeći se pri tome antemortalnim dentalnim kartonima ili rendgen snimcima. Ako ti podaci nisu dostupni zadatak antropologa je utvrđivanje podudarnosti u polu, životnoj dobi, visini i rasnoj pripisadnosti između pronađenih ostataka i tražene osobe. Informacije o položaju tela, dubini i vrsti ukopa, kao i materijalni ostaci vezani uz kostur ili telo, veoma su važni i imaju veliku ulogu u procesu identifikacije kao i za određivanje događaja koji je doveo do smrti određene osobe. Prilikom sudskomedicinske i antropološke obrade posmrtnih ostataka u najvećem broju slučajeva se uzimaju uzorci kostiju, najčešće butnih kostiju i zubi, za dalje laboratorijske procedure izolovanja DNK iz kostiju u cilju potvrde mogućeg identiteta ili utvrđivanja identiteta.

pozitivna identifikacija tražene nestale osobe zajedno sa utvrđivanjem uzroka smrti najčešći je krajnji cilj sudskomedicinskih i antropoloških analiza [9].

PERSPEKTIVA EKSHUMACIJE I IDENTIFIKACIJE OSOBA KOJE SE I DANAS VODE KAO NESTALE

Za sada najveći problem u forenzičkim istragama predstavlja pronalazanje i identifikovanje mesta dislocirane posmrtnih ostataka nestalih lica [10]. Pronalazak ostalih tela će biti veoma težak. Aktivnosti na potrazi grobnih mesta su gotovo obustavljene, kao da postoji nezainteresovanost kod albanskih vlasti na Kosovu i Metohiji i međunarodne zajednice, a srpske vlasti nemaju nikakvu mogućnost delovanja u južnoj pokrajini. Nedostaju informacije o potencijalnim lokacijama masovnih grobnica i pojedinačnih grobnih mesta, sve je manji broj međunarodnih snaga, praktično su svedene na minimum a i njihove nadležnosti su svedene na najmanju meru. Jedan broj nestalih i otetih lica je verovatno odveden i na teritoriju Albanije i tamo ubijen i sahranjen a postoje i za sada nedokazane tvrdnje Karle del Ponte, bivšeg glavnog tužioca ICTY da su neki od otetih upotrebljeni za ilegalnu trgovinu ljudskim organima. Razlozan je strah da

će sa protokom vremena sve manje interesovanja biti posvećeno ovoj temi i da će aktivnosti na pronalasku i identifikaciji nestalih potpuno zamreti.

Kada su u pitanju buduće aktivnosti na ekshumaciji i identifikaciji nestalih, prenećemo neke od preporuka organizacije Amnesty International iz njihovog izveštaja [11] koji je još uvek aktuelan:

- bivši članovi Oslobođilačke vojske Kosova (OVK) treba da pruže sve informacije o lokaciji individualnih grobnih mesta ili masovnih grobnica. Tu spadaju i oni bivši komandanti OVK ili političke vođe koji su trenutno na položajima u kosovskoj vladi ili koji su članovi skupštine, kao i članovi Kosovske službe bezbednosti. Premijer i predsednik Kosova trebalo bi da vode taj postupak

- treba uspostaviti dodatne mehanizme kako bi se prikupile informacije o lokacijama grobnica. Nadležne institucije u Srbiji i na Kosovu trebalo bi da zatraže finansijsku pomoć od EU i zemalja članica EU kako bi pružile podršku radu tih mehanizama;

- kancelarija glavnog tužioca u obe jurisdikcije trebalo bi da ponovo uspostavi protokole za razmenu svih informacija koje se odnose na lociranje potencijalnih grobnica

- zbog uloge koju je međunarodna zajednica odigrala na Kosovu, međunarodne organizacije i zemlje članice UN trebalo bi da pregledaju dokumentaciju koja se odnosi na oružani sukob i period nakon njega a koja se nalazi u njihovom vlasništvu, kako bi se utvrdilo da li imaju relevantne informacije o ljudskim leševima, grobnicama ili nestalim licima, i te informacije treba da dostave članovima Radne grupe ili Međunarodnom Komitetu Crvenog Krsta (ICRC)

- EU i zemlje članice EU trebalo bi da pruže Misiji EU za ostvarivanje vladavine na Kosovu (EULEX) a naročito Odeljenju za sudsku medicinu (DFM) tehnička i finansijska sredstva kako bi mogli da istraže i iskopaju sve potencijalne grobnice, Trebalo bi sklopiti sporazume sa susednim zemljama za koje postoji razumna sumnja da tamo postoje grobnice

- Međunarodna zajednica bi trebalo da nastavi da finansira pruži stručne savete i podršku za program DNK identifikacije koji sprovodi Međunarodna Komisija za nestala lica (ICMP)

Iako su ove preporuke korektno i neophodne, mora se imati u vidu da je od pogibije ovih ljudi prošlo oko petnaest godina, da se mogućnosti za dobijanje novih informacija o lokaciji grobnica vremenom smanjuju, a politička dešavanja ne daju prioritet u procesu identifikacije žrtava oružanog sukoba.

LITERATURA

1. Matejić S, Miletić M, Milošević M, Jakšić V, Filipović T, Šaranović M., Deletić N. DNK identifikacija žrtava oružanih sukoba i masovnih katastrofa. Praxis Medica 2014. 43 (1), 19-22.
2. Matejić S, Todorović M, Filipović T, Milošević M, Jakšić V. Ekshumacija masovnih grobnica i pojedinačnih grobnih mesta na Kosovu i Metohiji (2001-2004). Praxis Medica. 2008. vol. 36, br. 1-2, str. 19-25.
3. Matejić S, Mitić N, Todorović M, Otašević V, Bošković V, Gagić G. Forensic experience in exhumation of mass graves. NBP, Journal of criminalistics and law. Vol. XIV, No. 2, Kriminalističko - policijska akademija, 2009. Beograd.

4. United Nations. Office of the High Commissioner for Human Rights. Protocol additional to the Geneva Conventions of 12 August 1949, and relating to the Protection of Victims of International Armed Conflicts (Protocol I). Available from: <http://www.unhchr.ch/html/menu3/b/93.htm>
5. Matejić S, Otašević V.: Ethics and deontology in forensic medicine. *Vojnosanit. Pregl* 2010; September vol. 67 (No. 9): 774-776.
6. Skinner M, Alempijević D, Djurić-Srejić M. Guidelines for International forensic bio-archaeology monitors of mass grave exhumations. *Forensic Sci Int.*2003;134:81-92.
7. Zečević D. *Sudska medicina i deontologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2004
8. Huffine E., Crews J., Davoren J. Developing role of forensics in deterring violence and genocide. *Croat.Med. J.*, 2007, 48(4):431-436.
9. Matejić S. *Sudskomedicinska identifikacija leševa klasičnim metodama i metodom DNK - uporedna analiza*. Doktorska disertacija. Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Kosovska Mitrovica, 2005.
10. Miletić R. Milanka. *Metode uporedne analize DNK u identifikaciji posmrtnih ostataka ekshumiranih na Kosovu i Metohiji u periodu 2001-2009. godine*. Specijalistički rad. Univerzitet u Beogradu. Biološki fakultet. Beograd, 2010.
11. Amnesty International. *Sahranjivanje prošlosti: deset godina nekažnjavanja za otmice i nestanke na Kosovu*. Amnesty International, specijalni izveštaj EUR 70/07/2009 (dostupan na adresi: www.amnesty.org).

ENGLISH

THE PROSPECT OF EXHUMATION AND IDENTIFICATION OF THE PEOPLE WHO ARE STILL LISTED AS MISSING IN ARMED CONFLICT HAPPENED IN KOSOVO AND METOHIIJA 1998/99

Matejić S.¹, Miletić M.¹, Milošević M.¹, Jakšić V.¹, Todorović M.², Vitošević K.², Zarić R.².

¹ Faculty of Medicine in Kosovska Mitrovica, University of Prishtina, Serbia

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

SUMMARY

During the armed conflict in Kosovo and Metohija, and after it, were killed more than 5 000 people, and according to the International Red Cross Committee in March 2001, 3,338 people were still missing. Until the conclusion of this study, the number of missing persons in Kosovo and Metohia for which the trail is about 1700. This list includes people from all ethnic communities. The primary objective of the forensic investigation is to determine the identity of the missing persons and after that their remains return to the families, in accordance with Geneva protocols. Experts post-mortem examination after the exhumation determine the cause and manner of death, which indicates a violation of human rights and war crimes. Conclusion. We are facing with reasonable fear that with the passage of time, less interest will be devoted to this issue and the activities on finding and identifying missing persons will completely stop.

Key words: Missing persons, Kosovo, exhumation, identification, armed conflicts.

MORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE MALOKLUZIJE II KLASSE

AUTORI

Pavlović J., Simić S., Vukićević V., Vujačić A.

Stomatološka klinika, Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Malokluzije II klase predstavljaju kompleksne nepravilnosti skeletnog i dentalnog sistema. Cilj ove studije je da se rendgenkefalometrijskom analizom bliže odrede morfološke karakteristike ove malokluzije. Za ovo istraživanje korišćeni su telerendgenografski snimci 30 pacijenata kod kojih je predhodnom kliničkom analizom dijagnostikovana malokluzija II klase, preplaniranog ortodontskog tretmana. Rezultati analiziranih profilnih kefalometrijskih snimaka upoređeni su sa 30 pacijenata sa malokluzijom I klase. Analizirana su tri linearna i dva angularna parametra kranijalne baze i devet angularnih i četiri linearne mere facijalnog skeleta. Rezultati pokazuju da ne postoji signifikantna razlika veličine ugla kranijalne baze (SNBa) i dužine prednje kranijalne baze (N-S) između II i kontrolne I klase. Ugao maksimalnog prognatizma ne pokazuje signifikantnu razliku između II i I klase ali su uglovi SNB i SNP signifikantno manji. Dužina baze maksile (A`-SnP) je signifikantno veća a dužina korpusa mandibule (Pg`-MT1/MT) signifikantno manja. Smanjen je gonijalni (ArGoMe) a povećan artikularni ugao (GoAr-SN). Morfološke karakteristike malokluzije II klase su: retrognata i smanjena dužina mandibule, normognata i povećana dužina maksile, povećani artikularni ugao i tendencija povećanog vertikalnog kraniofacijalnog rasta.

Ključne reči: malokluzija, kefalometrija, Angle klasa II

UVOD

Malokluzije II klase predstavljaju kompleksne nepravilnosti skeletnog i dentalnog sistema. U literaturi postoje oprečna mišljenja o karakteristikama ove malokluzije. Glavne skeletne karakteristike malokluzije II klase se opisuju kao distalni položaj mandibule i protruzija maksile. [1] Nije jasno da li je ova malokluzija rezultat: samo distalnog položaja donje vilice, veličine donje vilice ili njihove kombinacije [2]. Perillo i sar. [3] procenjuje da dve trećine pacijenata sa II klasom imaju kliničke manifestacije skeletnih displazija. Henry [4] ističe da pacijenti sa malokluzijom II klase imaju značajno kraću mandibulu tokom ranog detinjstva i adolescencije u odnosu na pacijente sa neutrookluzijom kao i povezanost nasledno nerazvijene mandibule sa kliničkim tipom lica. Analizirajući malokluziju II klase kroz mlečnu i mešovitu denticiju, u longitudinalnoj studiji, Baccetti i saradnici nalaze znatno veći rast maksile u odnosu na mandibulu. Takođe, zadnju i donju inklinaciju kondilarne ose u odnosu na mandibularnu ravan što ima za posledicu manjeg povećanja gonijalnog ugla i ukupne zadnje rotacije [5]. Analizirajući antero posteriorni odnos maksile i mandibule i tip lica, neki autori ističu retrognatu mandibulu i povećan vertikalni rast donje trećine lica, [6] dok drugi autori u svojim istraživanjima nalaze smanjeni vertikalni rast donje trećine lica [7,8]. Medjutim, skeletnu II klasu po nekim istraživanjima pored sagitalnih i vertikalnih komponeneta karakteriše i morfologija baze lobanje [9]. Dužina baze lobanje je u direktoj korelaciji sa dužinom maksile a slabije sa dužinom mandibule.

Mada dužina maksile nema uticaja na prognatizam, a ugao kranijalne baze je u visokoj korelaciji (-0.7) sa uglom mandibularne inklinacije ili SNB uglom. Tako da oblik i veličina kranijalne baze preko anteroposteriornog položaja glenoidne fose mogu da utiču na položaj mandibule i mandibularni prognatizam. [10-12] Dentoalveolarna manifestacija malokluzije II klase se manifestuje distalnim odnosom zuba donje vilice u odnosu na zube gornje vilice i različitim stepenom incizalnog preklopa i incizalnog stepenika.

CILJ RADA

Cilj ove studije je da se rendgenkefalometrijskom analizom bliže odrede morfološke karakteristike ove malokluzije.

MATERIJAL I METODE

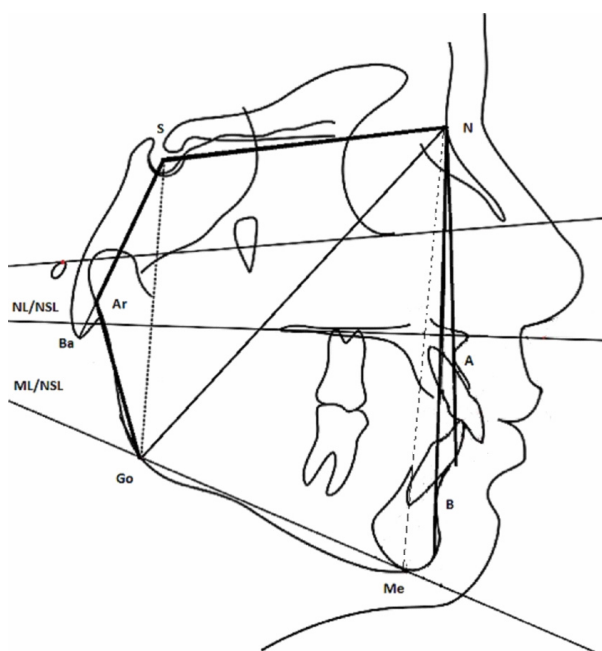
Rendgenkranioometrijska analiza profilnih snimaka kraniofacijalnog sistema nam omogućava dijagnostiku, predviđanja rasta i planiranje ortodontskog lečenja. Za ovu studiju smo koristili telerendgen snimke 30 ortodontski netretiranih pacijenata uzrasta od 18-30 godina. Rezultati telerendgen analize ovih pacijenata su upoređivani sa rezultatima kontrolne grupe, 30 pacijenata sa I klasom, neutrookluzijom. Dijagnoza je postavljena na osnovu odnosa prvih molara, incizalnog preklopa i incizalnog stepenika.

- I klasa: Normognati odnos prvih stalnih molara (po Angle-u) sa normalnim incizalnim preklapom (2-3mm.).

- II klasa: Distalni odnos prvih stalnih molara (po Angle-u), sa incizalnim preklapom većim od 4mm.

Standardnim rendgen aparatom svim pacijentima su urađeni telerendgen snimci pod istim ulovima tako da su u daljem radu korišćeni uniformni profilni snimci. Svaki snimak je iscrtan na paus papiru i na njemu je vršena analiza snimka. Osnovni morfološki tipovi se mogu proceniti na osnovu različitog facijalnog rasta u sve tri dimenzije. Međutim, razlike su najizraženije u sagitalnom i vertikalnom pravcu.

Analizirano je deset angularnih i sedam linearnih mera (Slika 1).



Slika 1. Angularne i linearne mere korišćene u telerendgen analizi

SNB - Ugao mandibularnog prognatizma, grade NSL ravan i NB linija

ANB - Ugao koji govori o sagitalnom odnosu tela gornje i donje vilice;

ML/NSL - Ugao inklinacije osnovne ravni donje vilice prema prednjoj kranijalnoj bazi

ArGoMe - Gonijalni ugao, grade ga ArGo i GoMe ravan

ArGoN - Gornji gonijalni ugao

NGoMe - Donji gonijalni ugao

GoArSN - Ugao koji grade ramus tangenta Go-Ar sa prednjom kranijalnom bazom S-N

SNA - Ugao maksilarnog prognatizma, grade ga NSL i NA ravni.

NL/NSL - Ugao inklinacije osnovne ravni gornje vilice prema prednjoj kranijalnoj bazi

NSBa - Ugao baze lobanje, grade ga NSL i SBa ravni

Pg`MT1/MT2 - Dužina tela mandibule

A' - Snp - Dužina tela maksile

S - N - Dužina prednje kranijalne baze

S-Ba - Dužina zadnje kranijalne baze

Ba-N - Ukupna dužina kranijalne baze

S-Go - Zadnja visina lica

N-Me - Prednja visina lica

Statistička analiza je sprovedena standardnim postupkom izračunavanja verovatnoće pojave pojedinih parametara, varijabiliteta podataka, prosečnih vrednosti. Zaključivanje o validnosti razlika u srednjim vrednostima i standardne devijacije između pojedinih parametara i njihovih verovatnoća utvrđeno je primenom Studentovog t testa, (t), i kompleta ANOVA. Za nivo pouzdanosti uzeto je do 5% ili $p < 0.05$. Razlika je signifikantna kada je izračunata vrednost t-testa veća od kritične vrednosti.

REZULTATI

STEPEN PROGNATIZMA I INKLINACIJA DONJE VILICE

Prosečne vrednosti ugla mandibularnog prognatizma, SNB ugla, pokazuju da je razlika vrednosti ovog ugla kod malokluzije II klase u odnosu na I klasu signifikantna (tabela 1). Ugao je značajno manji (75.2 stepena za II klasu prema 130.1 za I klasu ili $tiz=2.16$ veće od $tk=2.00$). Promene ugla mandibularnog prognatizma (SNB) kao parametra sagitalnog odnosa, ima značajnu ulogu u definisanju određene klase, u ovom slučaju, II klase. Pri tome ugao, inklinacija donje vilice (ML/NSL), nije od bitnog značaja za navedene pojave deformacije, već je samo činjenično stanje

Tabela 1. Srednja vrednost, standardna devijacija i signifikantnost razlike angularnih mera između malokluzije II klase i malokluzije I klase, primenom Studentovog t-testa

Parametri (stepeni)	II Klasa		I Klasa		P
	X sr.	Sd	X sr.	Sd	
NSBa	130.1	3.22	130.7	5.52	NS
SArGo	144.8	5.7	143.3	5.9	*
ArGoMe	126.9	6.1	131.4	6.3	*
NGoAr	50.8	5.0	55.5	4.7	*
NS-Ar	124.8	6.0	124.5	4.2	NS
SNA	81.0	4.6	79.5	2.4	NS
SNB	75.2	3.5	76.9	2.7	*
ANB	5.2	3.1	2.9	1.1	*
NL_NSL	8.7	4.2	8.4	3.9	NS
ML_NSL	38.1	7.7	35.1	6.7	*

*Statistička signifikantnost za $p < 0.05$

Signifikantno manja vrednost SNB i ML-NSL ugla, gonijalnog i gornjeg gonijalnog ugla i signifikantno veća vrednost ANB ugla i artikulacionog kod malokluzije II klase u odnosu na kontrolnu I klasu.

Analiza morfologije donje vilice pokazuje da je kod malokluzije II klase vrednost parametra SGoAr signifikantno je veća od kontrolne, malokluzije I klase ($tiz=3.62$ veće od $tk=2.00$), a parametri ArGoMe, i NGoAr signifikantno su manji od kontrolne, I klase ($tiz=2.78$ do 3.63 veće od $tk=2.00$). Jedino je parametar, ugao kranijalne baze NS-Ar, sličan kao u I klasi ($tiz=0.20$ manje od $tk=2.00$) (Tabela 1).

Dužina donje vilice (Pg`-MT1/MT2) je signifikantno manja, 74,9 mm kod ispitanika sa malokluzijom II klase, u odnosu na dužinu donje vilice u kontrolnoj I klasi gde iznosi 76,2 mm ($p < 0.05$) (tabela 2).

Tabela 2. Srednja vrednost, standardna devijacija i signifikantnost razlike između malokluzije II klase i malokluzije I klase, primenom Studentovog t-testa

Parametri (mm)	II Klasa		I Klasa		P
	X sr.	Sd	X sr.	Sd	
NS	73.8	3.5	73.4	4.5	NS
S Ba	48.2	5.6	47.8	4.5	NS
Ba N	111.6	7.4	110.8	5.9	*
A`-SnP	50.2	3.4	49.3	4.8	NS
Pg`-MT ₁ /MT ₂	74.9	6.2	76.2	6.3	*
N-Me	126	9.3	121.3	10.6	*
S-Go	81.3	7.7	76.4	7.5	*

*Statistička značajnost za p<0,05

Duzina tela mandibule statistički značajno manja kod malokluzije II klase nego u kontrolnoj I klasi. Statistički značajno veća vrednost ukupne dužine kranijalne baze, prednje i zadnje visine lica kod malokluzije II klase.

STEPEN PROGNAZMA I INKLINACIJA GORNJE VILICE

Ugao maksilarnog prognazma SNA, koga grade NS i NA ravan, primenom Studentovog t testa na usvojenom nivou pouzdanosti p<0.05, dokazuje da ne postoji signifikantna razlika u prosečnim vrednostima ovog ugla, kod malokluzije II klase u odnosu na I klasu. (tiz=1. 60 manje od tk=2. 00). To potvrđuju i parametri inklinacije gornje vilice, ugao NL/NSL, ugao facijalne inklinacije, ili stepen nagiba osnovne ravni gornje vilice prema prednjoj kranijalnoj bazi. Oni se ne menjaju i ostaju slični bilo da se radi o kontrolnoj grupi ili o malokluziji II klase (tabela 1).

Primenom Studentovog t testa (tabela 2), dokazuje se da je kod malokluzije II klase dužina gornje vilice (A`-SpP), signifikantno veća u odnosu na kontrolnu (50,2 u II klasi, prema 49,0 mm u I klasi) (tiz = 2.17 veće od tk=2.00 za p < 0.05).

Razlike u prosečnim vrednostima ugla koji govori o sagitalnom odnosu gornje i donje vilice ANB ugla su posledica ponašanja uglova SNA i SNB i on je signifikantno veći kod malokluzije II klase (5.2 u II klasi prema 2.9 u I klasi) (tiz=3.76 veće od tk=2.00). Povećan ugao ANB je rezultat signifikantno manjeg ugla SNB (Tabela1).

Analizirajući distribuciju uglova koji govore o sagitalnom odnosu vilica uočavamo da je ponašanje ugla SNB jednosmerno, odnosno grupiše se u domenu znatno ispod normale u II klasi. Verovatnoća pojave veličine ugla SNB kod II klase je u oko 63% (36. 7 + 26. 7%) slučajeva ispod ili znatno ispod normale. Ugao inklinacije gornje vilice SNA, je u 20% slučajeva zastupljena u normali. (Tabela 3)

Table 3. Distribucija angularnih parametara sagitalnog odnosa vilica kod malokluzije II klase

Param. (stepeni)	II Klasa					
	z.ispod %	ispod n.%	normala %	lznad n. %	z.iznad %	
SNA	23.3	10,6	20	9,4	36,7	
SNB	36.7	26.7	13.3	16.7	6.7	

Distribucija veličina ugla mandibularnog prognazma, SNB kod malokluzije II klase u 63% (36,7%+26,7%) slučajeva je u domenu ipod normale. Distribucija ugla SNA u 20% slučajeva u domenu normale.

KRANIJALNA BAZA

Primenom Studentovog t testa na nivou pouzdanosti p<0,05, dokazuje se da ne postoji signifikantna razlika između prosečnih vrednosti ugla kranijalne baze SNBa, kod II klase u odnosu na ugao kranijalne baze kontrolne malokluzije I klase. (tabela 1) (tiz=0. 41 manje od tk=2. 00) .

Analiza prosečnih vrednosti dužina prednje, srednje, zadnje i ukupne dužine kranijalne baze pokazuje da ne postoji signifikantna razlika svakog pojedinačnog parametara, u II klasi u odnosu na kontrolnu I klasu. (tiz = od 0,03 do 0,79 manje od tk = 2.00). (Tabela 2)

Kako su po prosečnoj vrednosti oblika i veličine kranijalne baze I i II klase slične, to za nastanak malokluzije II klase nije prevashodno odgovorna nesignifikantna promena ugla kranijalne baze, već su to neki drugi prateći mehanizmi.

PREDNJA I ZADNJA VISINA LICA

Upoređujući prednju (N-Me) i zadnju visinu lica (S-Go), uočavamo da su kod malokluzije II klase one signifikantno veće nego kod kontrolne I klase (tabela 2) što ukazuje na povećan vertikalni rast lica.

DISKUSIJA

Malokluzija II klase je bila predmet brojnih istraživanja sa veoma oprečnim rezultatima. Ona je rezultat brojnih kombinacija skeletnih i dentalnih komponenti; maksilarne protruzije [15] ili mandibularne retruzije [2]. Ova studija je pokazala statistički značajne razlike između malokluzije II klase i kontrolne, malokluzije I klase. Kriterijumi za formiranje grupa za analizu bili su: odnos prvih molara, incizalni preklop i incizalni stepenik. Kefalometrijska merenja i njihova interpretacija zavisila su od odabranih analiza angularnih i linearnih mera.

Ugao SNB, ugao mandibularnog prognazma je kod malokluzije II klase signifikantno manji u odnosu na I klasu. To pokazuje da je donja vilca retrognata u odnosu na bazu lobanje. Postoje relevantne studije [13-16] koje govore da je takav, retrognat položaju donje vilice, bitna karakteristika malokluzije II klase.

Efektna dužina tela donje vilice (Pg`-MT₁/MT₂) pokazuje manju donju vilicu. Ovi rezultati su u saglasnosti sa literaturom [5,8] što potvrđuje da veličina donje vilice opredeljuje ovu vrstu malokluzije.

Sagitalni odnos gornje vilice ili ugao maksilarnog prognazma (SNA) i ugao inklinacije gornje vilice NL/NSL su slični sa kontrolnom grupom. Dobijeni rezultati govore o dobro postavljenoj gornjoj vilici u odnosu na bazu lobanje i slažu se predhodnim studijama [5,7,14,15]. Rezultati dokazuju da ovi parametri nemaju uticaj na nastanak malokluzije II klase. Međutim, linearne mere veličine gornje vilice (A`-SnP) pokazuju veće vrednosti u odnosu na kontrolnu I klasu. Freitas i sar.[16] nalaze normalnu dužinu maksile, dok Stahl i sar. [17] kod malokluzije II klase nalaze kraću maksilu. U tumačenju ovog rezultata treba biti oprezan, zbog mogućih grešaka pri linearnim (u milimetrima) merenjima kao i otežanog nalaženja referentnih tačaka.

Razlike u prosečnim vrednostima ugla ANB su posledica ponašanja uglova SNA i SNB. Ugao ANB je signifikantno veći u II klasi (5.2 u II klasi prema 2.9 u I klasi) u

odnosu na I klasu ($tiz=3.76$ veće od $tk=2.00$). Proces kraniofacijalnog rasta i razvoja u normalnim uslovima utiče na smanjenje ugla ANB, različitim tipom rasta gornje i donje vilice što dovodi do ispravljanja inače konveksnog profila. U slučaju malokluzije II klase to izostaje. Umesto smanjenja dešava se obrnuto, povećanje ovog ugla.[18] Zato treba naglasiti da se kod malokluzije II klase ne dešava samokorekcija već se smanjenje ugla ANB može postići samo terapijom.[19]

Kraniofacijalni rast pokazuje tendenciju vertikalnog rasta. Ovi rezultati su saglasni sa većinom studija. [5,13,17] Povećan vertikalni rast kraniofacijalnih komponenti kod malokluzije II klase je posledica povećanja donje trećine lica. [5,20] Međutim, neki autori ističu suprotne rezultate i smanjenu donju trećinu lica. [9,10,16]

Ugao kranijalne baze NSBa, njegove prosečne vrednosti, ne pokazuje signifikantnu razliku između I i II klase, ($tiz=0,41$ manje od $tk=2,00$). Ove rezultate potvrđuju istraživanja Varrela [20], Wilhem B. i sar.[22] za razliku od Johansona i sar [23] koji nalaze suprotne rezultate - veći ugao kranijalne baze kod II klase. Iz navedene analize sledi zaključak da su za okluziju II klase, kada se posmatraju odnosi ugla baze lobanje i uglovi sagitalnih odnosa vilica, odgovorne promene SNB ugla.

Vrednost parametra SARGo koji govori o položaju ramusa mandibule u odnosu na kranijalnu bazu signifikantno je veća od kontrolne ($tiz=3.62$ veće od $tk=2.00$), neutrookluzije što može biti uzrok povećanog vertikalnog rasta donje trećine lica i slaže se sa rezultatima McNamara [6]. Ovo potvrđuje da povećani verikalni rast donje trećine lica predstavlja jednu od bitnih karakteristika malokluzije II klase. Parametri ArGoMe i NGoAr, signifikantno manji nego u I klasi. ($tiz=2.78$ do 3.63 veće od $tk=2.00$). Jedino je parametar, NSAr sličan kao u I klasi ($tiz= 0. 20$ manje od $tk= 2. 00$).

ZAKLJUČAK

Rezultati ove studije pokazuju da malokluziju II klase karakterišu: retrognata i smanjena dužina mandibule, normognata i povećana dužina maksile, povećani artikularni ugao i povećan vertikalni kraniofacijalni rast.

LITERATURA

1. McNamara JA Jr, Peterson JE, Alexander RG. Three-dimensional diagnosis and management of Class II malocclusion in the mixed dentition. *Semin Orthod* 1996;2:114-37
2. Antonini A, Marinelli A, Baroni G, Franchi L, Defraia E. Class II malocclusion with maxillary protrusion from the deciduous through the mixed dentition: A Longitudinal Study. *Angle Orthod.* 2005 Nov;75(6):980-6.
3. Perillo L, Masucci C, Ferro F, Apicella D, Baccetti T. Prevalence of orthodontic treatment need in southern Italian schoolchildren. *Eur J Orthod* 2010;32:49-53.
4. Henry RG. A classification of class II, division 1 malocclusion. *Angle Orthod* 1957; 27:83-92.
5. Baccetti, T; Franchi, L; McNamara, JA; Tollaro, I: Early dentofacial features of Class II malocclusion: A longitudinal study from the deciduous through the mixed dentition. *Am J Orthod.* 1997;111 (5): 502-509
6. McNamara JA. Components of Class II malocclusion in children 8-10 years of age. *Angle Orthod* 1981;51:177-202
7. Šidlauskas A, Švalkauskienė V, Šidlauskas M. Assessment of Skeletal and Dental Pattern of Class II Division 1 Malocclusion with Relevance to Clinical Practice. *Stomatologija. Baltic Dent Maxillofac J* 2006;8:3-8.
8. Bishara Se. Mandibular changes in person with untreated and treated Class II division 1 malocclusion. *Am J Orthod.* 1998;113(6):661-73
9. Vukičević V, Pavlović J, Vujačić A, Simić S. Varijacija odnosa mandibule i maksile prema bazi lobanje kod osoba sa I, II i III klasom po Angle-u. *Praxis Medica* 2009; vol 35, br. 1-2, str. 69-71
10. Kerr WJ, Adams CP. Cranial base and jaw relationship. *Am J Phys Anthropol.* 1988; 77 (2): 213 - 220).
11. Pancherz H, Zieber K, Hoyer B. Cephalometric characteristics of Class II division 1 and Class II division 2 malocclusions: A comparative study in children. *Angle Orthod* 1997;67:111-20.
12. Sayžn MO, Turkkahraman H. Cephalometric evaluation of nongrowing females with skeletal and dental Class II, division 1 Malocclusion. *Angle Orthod* 2005; 75:656-60
13. Carter NE. Dentofacial changes in untreated Class I division 1 subjects. *Br J Orthod* 1987; 14(4) : 225-34
14. Moyers RE, Riolo ML, Guire Ke, Wainright RL, Bookstein FL. Differential diagnosis of class II malocclusions . Part1. Facial types associated with class II malocclusion. *Am J orthod.* 1980; 78(5): 477-94
15. Rosthein T, Yoon-Tarlie C. dental and facial skeletal characteristics and growth of 10 and 14 (revisited)-part 1: characteristics of size, form, and position. *Am j Orthod Dentofacial Orthop.* 2000; 117(3):320-32.
16. Freitas MI, Santos MI, Freitas K, Janson G, Freitas D, Henriques J. Cephalometric characterization of skeletal Class II, division 1 malocclusion in white Brazilian subjects. *J. Appl. Oral Sci.* 2005;13 (2)
17. 17. Stahl F, Baccetti T, Franchi L, McNamara Jr. Longitudinal growth changes in untreated subjects with Class II Division 1 malocclusion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008; 134(7):125-137

18. Buschang PH, Tanguay R, Turkewicz J, Demirijan A, La Palme L. A polynomial approach to craniofacial growth: Description and comparison of adolescent males with normal occlusion and those with untreated Class II malocclusion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1986;90(5):437-42
19. Bishara SE. Mandibular changes in person with untreated and treated Class II division 1 malocclusion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1998; 113(6):661-73
20. Phelan T, Buschang PH, Behrents RG, Wintergerst AM, Ceen RF, Hernandez A. Variation in Class II malocclusion: comparison of Mexican mestizos and American whites. *Am J Orthod.* 2004, 125(4): 418-25
21. Wilhelm BM, Beck FM, Lidral AC, Vig KW. A comparison of cranial base growth in class I and class II skeletal patterns. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2001;119:401-40
22. Varella J. Early development traits in class II malocclusion. *Acta Odontol Scand* 1998;56:375-7.
23. B. Johannsdottir, Aehordarson and TE. Magnuson. Craniofacial morphology in 6-year-old Icelandic children. *European Journal of orthodontics* 1999; 21(3) 283-290

ENGLISH

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MALOCCLUSION CLASS II

Pavlović J., Simić S., Vukićević V., Vujačić A.

Dental Clinic, Faculty of Medicine, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

Class II malocclusion are complex anomalies of the skeletal and dental systems. The aim of this study is that the rengenkefalometrics analysis closer determine the morphological characteristics of this malocclusion. For this study were used 30 patients aged 18-30, previously clinically diagnosed class II, before the planned orthodontic treatment. The results analysis lateral cephalometric radiographs were compared with the 30 patients with class I malocclusion. Analyzed three linear and two angular cranial base dimensions and nine angular and four linear measures from the facial skeleton. The Results show: No statistically significant difference in cranial base angle (SNBa) and anterior cranial base length (S-N) between class II and control Class I. Angle maxillar prognathism (SNA) is no significant different between class I and Class II but SNB angle were significant smaller. The length of maxillary base (A`-SnP) is longer and the length of mandible (Pg`-MT1/MT) is significantly smaller. The gonial angle (ArGo-Me) was smaller with open articular angle (GoArSN). Morphological characteristics of class II malocclusion are , retrognathic and smaller mandibular length, normognathic and longer maxilla, open articular angle with vertical tendency of the craniofacial growth pattern.

Keywords: malocclusion, cephalometrics, Angle class II

KVALITET ŽIVOTA I DERMATOVENEROLOGIJA

AUTORI

Relić M.¹, Timotijević-Sojević Z.¹, Radević T.¹, Dejanović L.², Relić N.³

¹ Dermatovenerologija Medicinski fakultet Priština

² Dermatovenerologija KBC Priština

³ Medicinski fakultet Beograd

SAŽETAK

Kvalitet života (QoL) se koristi u prirodnim i društvenim naukama kao relativno nova kategorija kojoj se poklanja sve veća pažnja u istraživanjima. Kvalitet života u vezi sa zdravljem je termin koji se uobičajeno se koristi kada se QoL odnosi na zdravlje. Sve je veći broj istraživanja i studija koje se baziraju na ispitivanju QoL. U radu je analiziran koncept QoL, mogućnosti merenja QoL, a poseban akcenat je na merenju QoL u dermatovenerologiji. S obzirom da kožne bolesti imaju poseban značaj za obolelog, navedeni su dermatološki indeksi kvaliteta života, posebno kvalitet života dermatoloških bolesnika (DLQI).

Ključne reči: zdravlje, kvalitet života, dermatološki upitnici kvaliteta života

UVOD

POJAM I DEFINICIJA

Kvalitet života (eng. Quality of life- QoL) je širi pojam koji se koristi u prirodnim i društvenim naukama kao relativno nova kategorija, kojoj se poklanja sve veća pažnja. Može se odnositi na aspekte spoljašnje sredine, sredine u kojoj živimo, socijalno-geografske aspekte i drugo. Kada se QoL odnosi na zdravlje, uobičajeno se koristi termin "kvalitet života u vezi sa zdravljem" (engl. Health related quality of life-HRQoL). QoL se odnosi na socijalno, emocionalno i fizičko blagostanje bolesnika posle lečenja, odražavajući definiciju zdravlja Svetske zdravstvene organizacije (SZO), tako da i interesovanje za QoL raste od 40-tih godina prošlog veka, a naročito od donošenja ove definicije zdravlja SZO, 1957.godine [1,4]. Iz ove definicije SZO proističe da je zdravlje veoma složena kategorija, pojam zdravlja se značajno proširuje i obuhvata opšte i lične potrebe, motive i psihološke osobine ličnosti, obrazovanje, kulturu, tradiciju, veroispovest i dr. Zanemarivanje mnogobrojnih uticaja koji određuju kvalitet života i kvalitet zdravlja značajno umanjuje uspehe medicinskih istraživanja i zaključaka koji se na osnovu njih donose [1]. Međutim, teško je dati jedinstvenu definiciju pojma QoL s obzirom na njegovu širinu i brojne faktore koje obuhvata [3,4].

SZO promovise zdravlje kao " proces koji omogućava ljudima da povećaju kontrolu nad svojim zdravljem i njegovim determinantama , i time poboljšaju svoje zdravlje" (Povelja SZO Bangkok, 2005). Jedna od najvažnijih determinanti zdravlja je QoL [5-8].

Multidimenzionalni naučni koncept QoL prema Međunarodnom udruženju za istraživanje QoL ima korene u istraživanju sreće, istraživanju socijalnih pokazatelja i istraživanju zdravstva. Grupa eksperata SZO dala je definiciju QoL 1994.godine koja uzima u obzir zapažanja

pojedince i njegov odnos prema okolini: "Kvalitet života je percepcija (zapažanje) pojedinca o sopstvenom položaju u životu u kontekstu kulture i sistema vrednosti u kojima žive, kao i prema svojim ciljevima, očekivanjima, standardima i interesovanjima. Ovaj široki koncept čine: fizičko zdravlje pojedinca; psihički status; materijalna nezavisnost; socijalni odnosi; odnosi prema značajnim karakteristikama spoljašnje sredine". Pokazalo se da u praćenju toka neke bolesti nisu dovoljni, iako su važni, znaci i simptomi te bolesti, već i to kako pacijent doživljava svoju bolest i kako funkcioniše u obavljanju svakodnevnih životnih aktivnosti. Uvedeni su novi pokazatelji koji bi sveobuhvatnije prikazali stanje pacijenta, a bazirani su njegovom percipiranju sopstvenog stanja zdravlja [1,2,9]. Može se reći da se QoL sve više prihvata kao ideal moderne medicine sa aspekta biopsihosocijalnog stanovišta jer omogućava i etički napredak metoda kliničke evaluacije. Uvođenje kvaliteta života kao svojevrstnog entiteta je bez sumnje humanizovalo medicinsku nauku. U svom suštinskom pristupu ovaj koncept bolesnika uvažava kao kompletnu osobu neodvajajući bolesnikovo telo od njegove ličnosti [3].

Kvalitet života predstavlja funkcionalni efekat bolesti i posledične terapije na bolesnika, onako kako to sam bolesnik zapaža. Postoje četiri velike oblasti koje doprinose sveukupnom kvalitetu života ljudi: fizička i radna sposobnost, psihološki status, socijalni kontakt i somatsko osećanje. Ukupni QoL uključuje sve faktore koji imaju uticaja na život pojedinca, a zdravstveno-relevantni QoL samo faktore koji utiču na zdravlje [1].

Uslud poboljšanja uslova života, eliminisanja ili uspešne borbe protiv mnogih izazivača različitih oboljenja znatno je produžen životni vek stanovništva. Međutim, nije više samo važno produžiti, već i poboljšati život ljudi, pa se javlja potreba za boljim kvalitetom života [1].

KORESPONDENT

MILIJANA RELIĆ

Medicinski fakultet Priština,
Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ djukic.macut.natasa@gmail.com

Mujović međutim smatra da je to ipak ideal kome treba i valja težiti, ali ga manji broj ljudi može ostvariti, jer je to sve relativno i strogo individualno. Bolji je pristup definiciji zdravlja kao stanju unutrašnje dinamičke ravnoteže ili homeostatske harmonije organizma, bez obzira na promene u našem okruženju [2]. Rasprava o kvalitetu života seže do Platona i Aristotela i podaci se mogu naći u literaturi [3].

Pre izvođenja merenja QoL se moraju precizno odrediti i utvrditi pretpostavke: šta se meri i zašto se određene varijable mere, da bi njihova procena bila validni indikator celokupnog načina života pojedinca [1].

Merenje QoL se sprovodi iz više razloga, a to su:

- klinički: intenzitet bolesti na osnovu procene znakova i simptoma
- istraživački: odluka o uvođenju novih terapijskih procedura
- evaluacija zdravstvene politike
- finansijski (QoL kao dokaz o hendikepu i finansijskim posledicama po bolesnika) i
- revizija poreza [1].

MERENJE KVALITETA ŽIVOTA

Merenje kvaliteta života u vezi sa zdravljem vrši se zdravstvenim upitnicima formiranim i standardizovanim posebnom naučnom metodologijom, jer moraju imati određene psihosomatske karakteristike, pre svega da su: precizni (precizno merenje zdravlja); pouzdani (za pouzdano razlikovanje raznih stepena poremećaja zdravlja) i precizno osetljivi (prema značajnim promenama zdravlja); ponovljivi (test-retest pouzdani); jednostavni, standardizovani i validni (da zaista mere QoL). Upitnici su obično u formi kliničkih listi, sličnih formularima "istorija bolesti", koje prema opštoj saglasnosti popunjava isključivo sam bolesnik. Saglasnost je postignuta zbog toga što sam bolesnik najbolje zna svoja osećanja, svoje misli i sve što doživljava u vezi sa svojom bolešću, pa će odgovarajući na pitanja u upitniku dati i najbolji uvid u to. Sa druge strane lekar može da oceni sveukupnu kliničku procenu težine oboljenja i stepena pogoršanja. Dosadašnja istraživanja su pokazala da se najčešće procene bolesnika i lekara razlikuju [1].

Upitnici mogu biti opšti ili generički, upitnici specifični za određeno oboljenje, specifični za specijalnost i za procenu subjektivne sposobnosti i korisnosti [1].

Opšti zdravstveni upitnici izražavaju meru oštećenja zdravlja, i to onako kako to sam bolesnik vidi. To su: SIP (engl. The Sickness Impact Profile)- opšte merenje zdravstvenog stanja kroz vreme i između grupa; SF-36 (engl. Short Form-36)- za upotrebu u kliničkoj praksi, istraživanju, evaluaciji zdravstvene politike i opšta psihosocijalna merenja; GHQ (engl. General Health Quality)- otkrivanje psihijatrijskih poremećaja; QLI (engl. Quality of Life Index) i brojni drugi. Oni imaju tzv. "širinu", jer omogućavaju poređenje QoL ne samo između bolesnika i različitih oboljenja, već i između različitih populacija bolesnika i različitih terapijskih i drugih zdravstvenih intervencija [1]. Merenje kvaliteta života pacijenta postaje nezaobilazno u rutinskom radu, jer predstavlja nov parametar određivanju celokupnog zdravstvenog stanja uz konvencionalne pokazatelje praćenja toka bolesti i terapijskih procedura [9].

Upitnici specifični za bolest usmereni su na određeno oboljenje i njegovo lečenje i koriste se u različitim oblastima medicine. Imaju odgovarajuću "dubinu", tj.

osetljivost za specifično oboljenje. Formirani su sa ciljem da na zadovoljavajući način mere promene u kvalitetu života u toku određenog perioda, a kao posledica neke medicinske intervencije [1,9].

Obavljanje svakodnevnih životnih aktivnosti i funkcionalni status bolesnika predstavljaju široki pojam koji obuhvata mnoge različite sfere, poput sposobnosti za obavljanje različitih fizičkih aktivnosti, prisustva simptoma bolesti i dr. Upitnici specifični za oboljenje najčešće obuhvataju najvažnije sfere funkcionisanja bolesnika, odnosno najvažnije aspekte njihovog QoL. Određene grupe pitanja upitnika koje se odnose na konkretne sfere funkcionisanja bolesnika čine oblasti upitnika, a aspekti kvaliteta života bolesnika koje odražavaju nazivaju se oblasti QoL [1].

Ispitivanje QoL treba da radi obučena osoba. Bolesnicima najpre treba kratko objasniti svrhu i način popunjavanja upitnika. Tek tada se, uz njihov dobrovoljni pristanak, u opuštenoj i neformalnoj atmosferi koja doprinosi poverenju i boljoj saradnji, pristupa popunjavanju zdravstvenog upitnika [1,9].

Iako lekari i drugi zdravstveni radnici mogu dati sveukupnu kliničku procenu težine oboljenja bolesnika ili stepena pogoršanja, neprikladno je da lekari daju ocenu kvaliteta života bolesnika. Informacija o kvalitetu života se može dobiti samo od strane bolesnika jer jedino bolesnici imaju direktan uvid u svoja osećanja i misli. Pretpostavlja se da, ukoliko su jedan ili više konvencionalnih pokazatelja težine oboljenja poboljšani, kvalitet života bolesnika u vezi sa zdravljem biće takođe poboljšan. Međutim, to nije uvek tako - bolesnik se može osećati ili funkcionisati bolje, a da to ne bude povezano sa bilo kojim konvencionalnim pokazateljem. QoL treba shvatiti kao poseban aspekt koji se uveliko razlikuje od klasičnih ishoda, pa se i podaci o bolesnikovom doživljavanju zdravstvenog stanja ne mogu posmatrati izolovano od kliničkih manifestacija [1].

Ispitivanje QoL bolesnika više nije samo stvar nauke i istraživanja. Naime, sve više je prisutno i u rutinskoj lekarskoj praksi. Lekari sada na lak način - primenom jednostavnih upitnika za merenje kvaliteta života svojih bolesnika, određuju ovaj korisni pokazatelj svoje zdravstvene intervencije. Time, ustvari, najviše dobijaju sami pacijenti koji se sada aktivno uključuju u donošenje terapijske odluke [1].

Upitnici QoL imaju i svoju vremensku bazu za postavljanja pitanja. Ona može biti: za taj dan (ukoliko se aktivnosti ponavljaju dnevno); za 1-4 nedelje (dugotrajnije ispitivanje); pre i na kraju terapijske primene i upitnici za praćenje (ne duže od tri nedelje), kao i pre i 4 nedelje posle bolničkog lečenja [1].

MERENJE QOL U DERMATOLOGIJI

Dermatologija, kao grana medicine ima svoje određene specifičnosti, kao što su: većina bolesnika su ambulantni bolesnici, najveći broj ima hroničnu bolest, koja ne utiče na dužinu života, bolest kože ima snažan uticaj na bolesnika, jer je vidljiva. Bolest kože (dermatosa), može da izazove: psihički poremećaj, dismorfobiju i da naruži bolesnika, kao i da stvara probleme na poslu i u socijalnim kontaktima. Bolesti kože su retko fatalne, ali na mnogo načina mogu nepovoljno uticati na aspekte života pacijenta. Ovaj uticaj je znatno veći kod obolelih od psorijaze u odnosu na druge dermatoze. Kod dece kožna bolest ima poseban značaj jer može da izazove:

zadirivanje druge dece, sa povlačenjem u sebe i nastanak usamljenosti, strah od socijalne izolacije, inhibiciju socijalnih sposobnosti, izbegavanje grupnih aktivnosti (sport, plivanje, izleti), osećaj poniženja i postidečnosti i neprijateljsko ponašanje prema ljudima koji se raspituju o bolesti. Bolesti kože utiču i na život obolelog, ali imaju i sekundarne uticaje na QoL porodica i/ili partnera obolelog, što ima daje posebnu specifičnost [1,4].

Merenje QoL u dermatologiji je relativno novo područje. Uticaj bolesti kože na QoL registruje još 1970.godine Whitmore, a Robinson 1973.godine predlaže sistem merenja nesposobnosti bolesnika sa kožnim bolestima [1]. Kasnije studije pokazuju da mnoge kožne bolesti, ali i načini njihovog lečenja, imaju negativan uticaj na život obolelog. Ovo se pre svega odnosi na obolele od hroničnih dermatoza, kao što su: psorijaza, akne, atopijski dermatitis, ulkusi nogu, fotooštećenja, vitiligo. Osim značajnog pogoršanja kvaliteta života obolelih, ne može se zanemariti ni finansijski uticaj i na pacijenta i na zdravstvenu službu, što ovim bolestima daje posebnu dimenziju [4].

Krajem devedesetih godina prošlog veka Finlay predlaže upitnik koji se odnosi na kvalitet života dermatoloških bolesnika (DLQI) i time praktično počinje novo poglavlje ispitivanja QoL u dermatologiji. DLQI se može svakodnevno koristiti u dermatologiji i to u širokom opsegu dermatoza. Može se koristiti: za klinička ispitivanja, istraživanja novih metoda lečenja, istraživanja rezultata zdravstvenih službi, procenu efikasnosti dermatoloških usluga u nezi ovih bolesnika. Ovaj indeks ima primenu širom sveta i koristi se u mnogim zemljama pri studijama bolesnika sa: aknama, alopecijom, atopijskim dermatitisom, ihtiozom, hidradenitisom, ulceracijama na nogama, pemfigusom itd. Veoma je važno da se ovaj indeks može koristiti istovremeno sa opštim upitnicima [1,8,10].

DLQI (Dermatology Life Quality Index) je najpraktičniji i najšire primenjivan opšti indeks za kvantitativno izražavanje kvaliteta života dermatoloških bolesnika [11].

DLQI se popunjava podacima koji se dobijaju direktno od samog bolesnika, a odnose se na prošlonedeljno iskustvo. Sadrži deset pitanja, a svako ima po četiri alternative (od 0 do 3). Maksimalni rezultat se odnosi na maksimalnu onesposobljenost, a iznosi 30 [1].

DLQI čine sledeća pitanja: 1. Simptomi, uključujući svrab, osetljivost, bol, 2. Osećanja nelagodnosti i samospoznaje, 3. Uticaj na kupovinu ili poslove u kući ili basti, 4. Odeća, 5. Društvene i slobodne aktivnosti, 6. Sport, 7. Uticaj na posao i učenje, 8. Problemi sa partnerom ili bliskim prijateljima i rođacima, 9. Seksualne teškoće i 10. Uticaj lečenja. Ona su grupisana na sledeći način: 1. Znaci i simptomi (1 i 2), 2. Svakodnevne aktiv-

nosti (3 i 4), 3. Slobodno vreme (5 i 6), 4. Posao/škola (7), 5. Lični odnosi (8 i 9) i 6. Lečenje (10) [1].

U upotrebi su i sledeći upitnici: DSQL (engl. Dermatological specific quality of life) sastavljen da izmeri individualne raličke u QoL sa dermatološkim bolestima i SKINDEX koji meri posledice efekta bolesti kože na QoL bolesnika [2]. Upitnici specifični za dermatologiju su: ADI (engl. Acne disability index); Acne Quality of Life Index (engl. Acne-QOLI); CADI (engl. cardiff acne disability index); APSEA (engl. Assessment of the psychological and social effects of Acne); PDI (engl. Psoriasis disability index); DQOLS (engl. Dermatology Quality of Life Scales); EDI (engl. Eczema disability index) i CDLQI (engl. Childrens dermatology life quality index) upitnik prilagođen deci, uzrasta od 4 do 16 godina, inače sličan DLQI; Euro-QoL EQ-5D (engl. EuroQoL EQ-5D (Quality of Life Scale-EQ-5D) opšti zdravstveni upitnik, koji se koristi za merenje QoL mnogih bolesti, uključujući i psorijazu; QUAVIDERM (Qualita di Vita Italiana in dermatologia); PLSI (engl. Psoriasis Life Stress Inventory); SPI (engl. Salford Psoriasis Index); kao i: Psoriasis Disability Scale i Psoriasis Stressor Scale [1,4,11-27]. Da je ispitivanje QoL i dalje veoma aktuelno u stručnim krugovima potvrđuje podatak da ukucavanjem reči kvalitet života (quality of life) na Google pretraživaču pokazuje 1.160.000.000 rezultata, a na Pub Med-u: 221698; ali se nudi veći broj pojmova, pa se može pretpostaviti da je sumarno broj mnogo veći; npr. quality of life questionnaire: 56956 rezultata; a quality of life questionnaire dermatology: 975 rezultata.

ZAKLJUČAK

Istraživanje QoL postaje neophodno u savremenoj nauci i medicini. Takođe i istraživanje QoL i uticaj dermatoza na njega ima poseban značaj u savremenoj medicini. Napred su navedeni uticaji dermatoza na QoL, s obzirom da je koža najveći organ tela, pa i njene bolesti imaju posebne reperkusije na kvalitet i način života ne samo obolelih od dermatoza, već i njihovih porodica, ali i socijalno-medicinski i ekonomski značaj za čitavo društvo. I osobe sa blagom kliničkom slikom neke dermatoze mogu imati značajne psihičke i socijalne poremećaje, naročito ukoliko se radi o deci i adolescentima, pa je važno je ispitati QoL i ovih bolesnika. Kod njih uspešan medicinski tretman ima poseban značaj. Takođe, bolesti kože su najčešće hronične, dugo traju, recidiviraju, pa imaju poseban odraz na QoL ovih bolesnika. Ovu, relativno noviju metodu istraživanja u medicini, treba što više primenjivati, jer omogućava merenja i komparaciju u kliničkoj praksi.

LITERATURA

1. Paravina M, Poljački M, Stanojević M. Kvalitet života i instrumenti njegovog meranja u dermatologiji. VI BDD. Beograd, 12-14 novembar 1999. Zbornik radova. 35-38.
2. Mujović VM. Kvalitet života i faktori rizika. Biblioteka Stručna knjiga. Beograd, 2006.
3. Ilić I, Milić I, Arandelović M. Procena kvaliteta života-sadašnji pristup. Acta Medica Medianae 2010, Vol.49(4):52-60.
4. Sojević-Timotijević Z. Odnos težine bolesti i kvaliteta života obolelih od psorijaze. Doktorska disertacija, 2009.godina, Kosovska Mitrovica.
5. Ghaderi R, Saadatjoo A. Quality of life in patients with hand eczema as health promotion: a case control study. Acta Dermatovenerol Croat. 2014 Apr;22(1):32-9.

6. Ghaderi R, Saadatjoo A, Ghaderi F. Evaluating of Life Quality in Patients with Acne Vulgaris Using Generic and Specific Questionnaires. *Dermatol Res Pract.* 2013; 2013: 108624. Published online Nov 25, 2013.
7. Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J and Nijsten T. Critical Review of Generic and Dermatology-Specific Health-Related Quality of Life Instruments. *Journal of Investigative Dermatology* (2007) 127, 2726-2739.
8. Hongbo Y, Thomas LC, Harrison MA, Salek SM, Finlay AY. Translating the Science of Quality of Life into Practice: What Do Dermatology Life Quality Index Scores Mean? *Journal of Investigative Dermatology* (2005) 125, 659-664.
9. Stanimirović D, Stanojević D, Vasiljević D, Rakić S, Mitrović A. Uticaj polnih bradavica na kvalitet života obolelih pacijentkinja. *Med Pregl* 2009; LXII (3-4): 177-179. Novi Sad: mart-april.
10. Finlay AY. Quality of life assessments in dermatology. *Dermatologic Therapy. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery.* 17 (4) Dec 1998;291-296.
11. Roš T, Poljački M, Jovanović M, Stojanović S. Dermatološki indeks kvaliteta života.-validacija upitnika i preliminarni rezultati. XII BDD, Zbornik rezimea. Beograd, 17 i 18. novembar, 2006.13.
12. Martinez -Garcia E. et al. Quality of life in persons living with psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol.* 2014 May 14.
13. Blome C, Beikert CF, Rustenbach SJ and Augustin M. Mapping DLQI on EQ-5D in psoriasis: transformation of skin-specific health-related quality of life into utilities. *Arch Dermatol Res.* 2013 Apr;305(3):197-204.
14. Hawro T, Zalewska A, Hawro M, Kaszuba A, Krolikowska M, Maurer M. Impact of psoriasis severity on family income and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 May 22.
15. Herédi E. et al. Exploring the relationship between EQ-5D, DLQI and PASI, and mapping EQ-5D utilities: a cross-sectional study in psoriasis from Hungary. *Eur J Health Econ.* 2014 May 16.
16. Anderson RT, Rajagopalan R. Development and validation of a quality of life instrument for cutaneous diseases. *J Am Acad Derm,* 37(1) July 1997;41-50.
17. Singh A, Ganguly R, Sato R. Clinically Meaningful Improvement in Dermatology Life Quality Index in Patients With Chronic Plaque Psoriasis: A Meta-Analytic Summary of Randomized Clinical Trials of Etanercept. 34th Annual European Society for Dermatological Research (ESDR) Meeting. 9-11 September 2004, Vienna, Austria.
18. Sampogna F, Sera F, Abeni D. and the IDI Multipurpose Psoriasis Research on Vital Experiences (IMPROVE) Investigators. Measures of Clinical Severity, Quality of Life, and Psychological Distress in Patients with Psoriasis: A Cluster Analysis. *J Investig Dermatol.* (2004) 122, 602-607.
19. Rapp SR, Feldman SR, Graham G, Fleischer AB, Brenes G, Dailey M. The Acne Quality of Life Index (Acne-QOLI): Development and Validation of a Brief Instrument. *Am J Clin Dermatol.* 7(3):185-192, 2006.
20. Lennox RD, Leahy MJ. Validation of the Dermatology Life Quality Index as an outcome measure for urticaria-related quality of life. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology, Volume 93, Number 2, August 2004 , pp. 142-146(5).*
21. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol.* 1995 Jun;132(6):942-9.
22. Spalević Lj, Pivač- Marinković D, Ljubisavljević D. Kvalitet života kod vulgarnih akni meren pomoću Skindex-29 upitnika. I/XVII Kongres udruženja dermatovenerologa Srbije i Crbe Gore. Beograd, 2-4. jun, 2005.
23. Z. Sojević-Timotijević, P. Majcan, N. Dostanić, S. Perišić, J. Popović, M. Relić, G. Trajković. Promene kvaliteta života obolelih od Psorijaze posle PUVA terapije. XIII KONGRES Dermatovenerologa Srbije sa međunarodnim učesćem. 4-6. jun, 2009. Zbornik sažetaka.40.
24. Abeni D, Picardi A, Pasquini P, Melchi CF, Chren MM. Further evidence of the validity and reliability of the Skindex-29: an Italian study on 2,242 dermatological outpatients. *Dermatology.* 2002;204(1):43-9.
25. Bronsard V. et al. What are the best outcome measures for assessing quality of life in plaque type psoriasis? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Apr;24.Suppl 2:17-22.
26. Nijsten TE, Sampogna F, Chren MM, Abeni DD. Testing and reducing Skindex-29 using Rasch analysis: Skindex-17. *J Invest Dermatol.* 2006 Jun;126(6):1244-50.
27. Sampogna F, Abeni D. Interpretation of Skindex-29 Scores. *J Invest Dermatol* (2011) 131, 1790-1792.

ENGLISH

QUALITY OF LIFE AND DERMATOVENEROLOGY

Relić M.¹, Timotijević-Sojević Z.¹, Radević T.¹, Dejanović L.², Relić N.³

¹ Dermatovenerology, Medical faculty Priština

² Dermatovenerology, Health Center Priština

³ Medical faculty Belgrade

SUMMARY

Quality of life (QoL) is used in the natural and social sciences as a relatively new category which deserves more attention in research. Quality of life related to health is a term commonly used when QoL on health. An increasing number of research studies that

are based on an examination of the QoL. This paper analyzes the concept of the QoL, the possibilities of measuring the QoL, a special emphasis is placed on measuring QoL in dermatovenereology. Given that the skin disease are of particular significance for the patient, the said indices are dermatologically quality of life, especially the quality of life of patients dermatological (DLQI).

Keywords: health, quality of life, dermatological quality of life questionnaires.

INFLUENCE OF KINESIOPHOBIA ON ACTIVITIES OF DAILY LIVING OF ELDER INSTITUTIONALIZED PERSONS WITH CHRONIC PAIN

AUTHORS

Milenković M.¹, Kocić M.^{2,3}, Balov B.¹, Stojanović Z.¹, Savić N.¹, Ivanović S.¹

¹ College of Health Studies Čuprija, Čuprija, Serbia

² Physical Medicine and Rehabilitation Clinic, Clinical Center Niš, Serbia

³ School of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia

SUMMARY

Aging of population leads to limitations in functional abilities and in activities of daily living (ADL) which are the essential elements of independent care of oneself. Limitations in performing these activities result in increasing need for assistance and institutionalizing of the elderly. The aim of this study was to investigate the influence of fear of movement, or kinesiophobia, on ADL in elder institutionalized people with chronic pain. The research included 60 individuals older than 65 suffering from chronic musculoskeletal pain, institutionalized in Gerontoloski Centar Nis. The participants' fear of movement was assessed by Tampa Scale of Kinesiophobia, performing ADL was assessed by Katz index and pain intensity was evaluated by Numerical Rating Scale. We found that a large number of participants had high degree of kinesiophobia (63%), as well as that there is statistically significant negative correlation between the values of Katz index and Tampa Scale ($r=-0.583$, $p<0.01$). There is no statistically significant negative correlation between the values of Numerical Rating Scale and Katz index ($r=0.139$, $p<0.289$). There is no statistically significant positive correlation between the values of Numerical Rating Scale and Tampa Scale ($r=0.215$, $p=0.098$). The research showed that kinesiophobia has influence on ADL in elder institutionalized people with chronic pain. Higher degree of fear of movement corresponds to greater dependence of the participants in performing ADL. Pain intensity influenced neither the fear of movement nor the dependence/independence in performing ADL.

Key words: kinesiophobia, activities of daily living, pain, the elderly

INTRODUCTION

Activities of daily living (ADL) are basic people's everyday activities related to eating, dressing, bathing, toileting, continence and mobility. Furthermore, the activities of ADL are the essential elements of self-care and if even one of these activities can't be independently performed, there is a need for supportive assistance. Limitation in performing ADL is an important factor in case of assessment of the indications for supportive services, starting with care and services of health care at home to admission to hospital or a nursery home [1]. The facts obtained by researching ADL can contribute to the improvement of quality of life of the elderly, either institutionalized or living in a community.

In the last few decades there is a tendency of aging population in both developed countries of the European Union and in Serbia and surrounding countries. It is estimated that the proportion of the elderly in relation to the total population will be greater in time and that the percentage of the elderly will increase from 17.4% to 28.6% till the middle of the century [2]. The aging brings to the decrease of functional capacity and in this way the performing of ADL becomes troublesome.

The ADL are influenced by a great variety of factors. Limitations in performing ADL are influenced by conditions such as dementia and conditions following the stroke, and diseases such as diabetes mellitus, osteoporosis and cardio pulmonary illnesses. [3, 4, 5, 6]. A reduced level of physical activities was found in individuals with chronic low back pain (CLBP) [7, 8, 9], in individuals with osteoarthritis (OA) and with other kinds of musculoskeletal pain being the consequence of long lasting diseases or musculoskeletal disorders [10, 11].

Elderly people with approximately similar pain intensity and living conditions can have different degrees of disability in the performance of ADL. That disability can partially be explained by avoiding the activities because of the fear of movement. This fear of movement was named kinesiophobia and defined as 'an excessive, irrational and debilitating fear of physical movement and activity resulting from a feeling of vulnerability to painful injury or reinjury' [12]. Some researches emphasize the fear of movement pointing out that it is not only one of the important factors resulting in the avoidance of movement, but also the factor leading to disability even more than the pain itself [13,14,15].

Kinesiophobia or fear of movement brings to the avoidance of either movements or activities. It is consid-

CORRESPONDENT

MARINA MILENKOVIĆ

College of Health Studies Čuprija,
Čuprija, Serbia

✉ marinacenkov@hotmail.com

ered that individuals find out that the avoidance of pain-provoking or pain-increasing situations reduces the probability of new painful experiences [14]. If this condition spreads over longer period of time, fear of movement can eventually lead to the decrease of functional abilities, as well as to different levels of disabilities [16].

Many studies researched kinesiophobia in patients with differently caused types of pain such as CLBP [7], OA [17], musculoskeletal pain [18], but we didn't find any study that is related to investigating influence of kinesiophobia on ADL in institutionalized elderly people.

THE AIM

The present study was performed with the aim to establish the correlation of fear of movement with ADL in the elderly population with chronic pain who are institutionalized in a nursery home.

MATERIAL AND METHODS

This cross-sectional study included 60 participants, older than sixty-five, institutionalized in a nursing home Gerontoloski Centar Nis. All examined subjects had chronic musculokeletal pain resulting from different causes and with duration longer than six months. Out of 60 participants, 38 had chronic pain caused by hip or knee OA, 14 had chronic lumbal pain and 8 had chronic cervical pain.

The exclusion criteria were chronic pain caused by malignant diseases, inflammatory rheumatic diseases, cognitive disorders, conditions following the stroke, as well as severe cardio pulmonary disorders.

All participants self-reported their fear of movement, their performance of ADL and pain intensity. We used the following questionnaires: the Tampa Scale of Kinesiophobia (TSK) to assess fear of movement and the Katz Index of Independence in Activities of Daily Living to estimate the degree of independence of participants in performing ADL. Pain intensity was determined by the Numerical Rating Scale (NRS). Data obtaining was done during three months (from August to October 2014).

Kinesiophobia was measured using the Tampa Scale of Kinesiophobia (TSK) [12]. The TSK is a 17-item questionnaire aimed at the assessment of fear of movement. Each item is provided with a four-point Likert scale with scoring alternatives ranging from 1 - "strongly agree" to 4 - "strongly disagree". Participants were asked to mark their personal level of agreement or disagreement with each item of this scale. A total score is calculated after inversion of the individual scores of items 4, 8, 12 and 16. The score of this questionnaire ranges from 17 to 68 points. The higher the score, the greater the degree of fear of movement is, and according to Kori et al. and Vlaeyen et al. the cut-off is 37 and scores greater than this determine the high degree of kinesiophobia [12,16].

ADL were assessed using the Katz Index. The Katz assesses six daily living activities: bathing, dressing, toileting, mobility, continence, eating [1]. For all quoted activities the degree of dependence/independence is assessed. The responses were scored 0 (impossibility of independent performing of the particular activity) or 1 (independence in performing the particular activity). All responses were summed up to give a total ADL score from 6 (participant is independent in performing ADL) to

0 (showing the participant being very dependent in performing ADL).

The NRS (0-10) was used to measure the pain intensity. The participants were asked to rate the intensity of their pain on a scale of 0 (meaning no pain) to 10 (meaning worst possible pain). NRS classifies pain as mild (1-4), moderate (5-6), and severe (7-10) [19].

STATISTICAL DATA PROCESSING

Methods used for primary data analyses are the descriptive statistical methods, statistical hypotheses testing methods, interdependence examining methods. Central tendency measures (mean, median), variability measures (standard deviation) and relative numbers (structure indicators) were used concerning the descriptive statistical methods. A t-test for two independent samples and Mann-Whitney test were used concerning statistical hypotheses testing methods. Pearson coefficient of linear correlation and Spearman coefficient of rank correlation were used concerning interdependence analyses methods. Statistical hypotheses were tested on the level of statistical significance (alpha level) of 0.05 and 0.01. Software program IBM SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical processing of the results.

RESULTS

The study included 60 participants, 70% of which were women. The distribution of participants by sex is shown in Table 1. The average age of the participants was 78.8. The average age of male participants was 81.8±7.7 and the average age of female participants was 77.6±6.2. The age of participants by sex is shown in Table 2 where we can notice that male participants are statistically significantly elder in relation to female participants ($t=2.244$, $p<0.05$).

Table 1. Distribution of participants according to sex

Sex	Number	%
Male	18	30.0
Female	42	70.0
Total	60	100.0

There is no statistically significant negative correlation between NRS and Katz index scores ($r= -0.139$, $p=0.289$). Also, there is no statistically significant positive correlation between NRS and TSK scores ($r= 0.215$, $p=0.098$). (Table 3.)

Table 2. - Age of participants according to sex

Sex	Number	Mean value	SD Age
Male	18	81.8	7.7
Female	42	77.6	6.2

There is a statistically significant medium negative correlation between the values of Katz index and TSK ($r= -0.583$, $p<0.01$). That implies that lower degree of independence of participants in performing ADL corresponds to higher degree of fear of movement. (Graph 1).

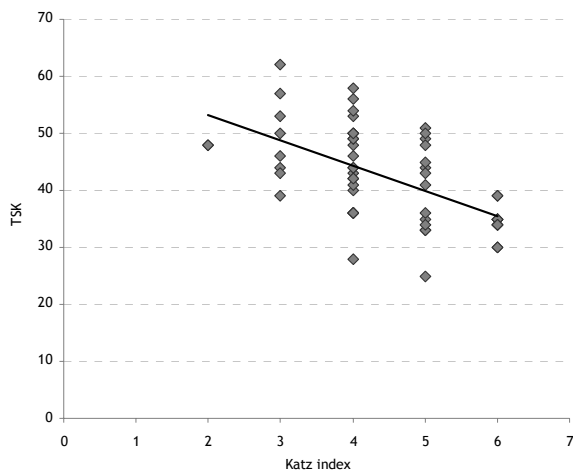
Table 3. Correlation of TSK score, Katz Index and NRS

Scales	Correlation	Katz index	TSK
NRS	r	-0.139	0.215
	p	0.289	0.098
	n	60	60
Katz index	r		-0.583
	p		<0.01*
	n		60

TSK: Tampa scale of kinesiophobia, which ranges from 17-68, with higher score indicating higher degree of fear of movement.

NRS: Numerical rating scale assessing pain intensity which ranges from 0 (no pain) to 10 (the worst possible pain).

Katz index: The Katz index of independence in activities of daily living, assessing the degree of dependence/independence in performing basic everyday activities, ranging from 0 to 6, where lower number indicates higher degree of dependence.



Graph 1. Correlation of TSK and Katz index scores

TSK: Tampa scale of kinesiophobia, which ranges from 17-68, with higher score indicating higher degree of fear of movement.

Katz index: The Katz index of independence in activities of daily living, assessing the degree of dependence/independence in performing basic everyday activities, ranging from 0 to 6, where lower number indicates higher degree of dependence.

Table 4. Scale scores according to the participants' sex

Scale	Sex		Significance
	Male	Female	
Number of participants n (%)	18 (30.0%)	42 (70.0%)	
NRS, median (Min-Max)	4.5 (2-8)	6.0 (1-8)	p= 0.111
Katz index $\bar{x} \pm SD$	4.4±1.1	4.5±1.1	p= 0.719
TSK $\bar{x} \pm SD$	39.8±7.2	43.3±8.5	p= 0.131

TSK: Tampa scale of kinesiophobia, which ranges from 17-68, with higher score indicating higher degree of fear of movement.

NRS: Numerical pain rating scale assessing pain intensity which ranges from 0 (no pain) to 10 (the worst possible pain).

Katz index: The Katz index of independence in activities of daily living, assessing the degree of dependence/independence in performing basic everyday activities, ranging from 0 to 6, where lower number indicates higher degree of dependence.

The NRS median value of male participants is 4.5 (range 2-8) and the median value of female participants is 6.0 (range 1-8). There is no statistically significant difference in terms of NRS scores between male and female participants (U = 280.5, p = 0.111). Mean Katz index value of male participants is 4.4±1.1, and of female participants is 4.5±1.1. Katz index average values do not differ statistically significantly in terms of sex (t=0.362, p=0.719). Mean TSK value of male participants is 39.8±7.2, and it is 43.3±8.5 for female participants. TSK average values do not differ statistically significantly in terms of sex (t=1.531, p=0.131). (Table 4.)

DISCUSSION

The present study examined the influence of kinesiophobia on ADL of institutionalized elderly population with chronic pain. Based on three scales, we estimated the degree of kinesiophobia and pain intensity, as well as dependence/independence of the participants in performing ADL. We found that kinesiophobia is an important factor influencing the ADL and, consequently, the extent of the assistance needed for the performance of ADL. We also found that neither pain intensity nor the sex influence the degree of both kinesiophobia and dependence/independence in performing ADL.

An important problem with the elderly population is limitation in performing ADL including eating, bathing, dressing, toileting, continence and mobility. The assessment of ADL of institutionalized older people point to particular ADL in case of which the assistance is needed [20]. Limitation in ADL leads to greater dependence on assistance and it is as often the reason for making the decision for institutionalizing of the elderly.

If we find out the causes of the limitations, and thus the causes of disabilities, we can take action with the aim of improving the individual's independence in ADL, that is to say the quality of life. The improvement of quality of life is related to greater independence and to usage of the remaining functional abilities of the elderly living either in nursery homes or in a community. Elderly people have different degrees of disability in performing the ADL regardless the similar health condition or pain intensity. Considering the importance of independence in ADL in elderly people, we examined the influence of kinesiophobia on performing ADL. In earlier researches it was found that kinesiophobia has influence on limitations of physical functioning in people with CLBP [9.13], and one research established that kinesiophobia influences the disability of elderly people living in a community [8]. We didn't find any studies to investigate the occurrence of fear of movement and its impact on ADL of elderly population.

This research showed that kinesiophobia has influence on ADL of elderly institutionalized people with chronic pain. Also, this research showed that pain intensity influences neither the ADL nor the degree of kinesiophobia. Between the male and female participants there is no statistically significant difference considering the degree of kinesiophobia, pain intensity and ADL. Unlike these results, one study that investigated kinesiophobia in patients with chronic musculoskeletal pain had shown that men had higher degree of kinesiophobia compared with women [10].

A number of studies found that individuals with chronic musculoskeletal pain caused by degenerative changes (OA) can have fear of movement. [11,16,17,18] Some studies showed that fear of movement can be a predictor of disability in patients with acute and chronic low back pain, [9, 10] and in patients with OA [17]. Geisser et al. established that kinesiophobia and activity avoidance contribute to functional limitations in people with chronic pain [21].

High degree of fear of movement was found in more than a half of participants with musculoskeletal pain, 56% in the study Brändström et al. [10] and 60% in the study of Lundberg et al. [11] that is in line with our study results showing that high degree of fear of movement is present in 63% of participants. We didn't find the correlation between the pain intensity and performing the ADL, that is in line with the conclusion of the research of Crombez et al. that pain influences the disability less than kinesiophobia [13]. On the contrary, Heuts et al. in their study underlined the importance of pain in daily functioning of OA patients, showing significant association of both pain intensity and kinesiophobia with the daily functioning [17].

The limitation of this study could be the selection of participants recruited in just one nursery home. Therefore, we cannot take into account the different ways of caring assistance and treatment of the elderly in other nursery homes. We assume that both the treatment and the ways of caring assistance could have the impact

on fear of movement and activity avoidance that could be the subject of some future researches.

With aging population, there is growing need for assistance in ADL, thus we suggest that further researchers should pay attention to factors, such as kinesiophobia, which can have significant influence on ADL and, consequently, on the quality of life. In addition, further researches should find out how to reduce the fear of movement which, as it was found in our research, influences the ADL.

CONCLUSION

The results of our research indicate that kinesiophobia occurred in a considerable number of participants (more than a half) in this sample of elder institutionalized population with chronic pain. Higher degree of kinesiophobia was found in participants with higher degree of dependence in performing ADL. However, the pain intensity did not show any significant correlation with limitations in daily functioning.

On the basis of our research, we believe that kinesiophobia should be considered in elderly people with chronic pain because kinesiophobia can lead to limitations in performing everyday activities, as well as to greater degree of dependence on assistance.

REFERENCES

1. Elsayy B, Higgins KE. The geriatric assessment. *Am Fam Physician*. 2011; 83(1):48-56.
2. Zdravković A, Domazet I, Nikitović V. Uticaj demografskog starenja na održivost javnih finansija u Srbiji. *Stanovništvo*. 2012; 1: 19-44
3. Stineman MGXD, Pan Q, Kurichi JE, et al. Activity of daily living staging, chronic health conditions and perceived lack of home accessibility features among elderly people living in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59: 454-62.
4. Tabbarah M, Silverstein M, Seeman T. A health and demographic profile of noninstitutionalized older Americans residing in environments with home modifications. *J Aging Health*. 2000; 12(2):204-28.
5. Ralph NL, Mielenz TJ, Parton H, Flatley AM, Thorpe LE. Multiple chronic conditions and limitations in activities of daily living in a community-based sample of older adults in New York City, 2009. *Prev Chronic Dis*. 2013; 27;10:E199.
6. Millán Calenti JC, Maseda A, Rochette S, Vázquez GA, Sánchez A, Lorenzo T. Mental and psychological conditions, medical comorbidity and functional limitation: differential associations in older adults with cognitive impairment, depressive symptoms and co-existence of both. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011; 26(10):1071-9.
7. Verbunt JA, Westertep KR, van der Heijden GJ, Seelen HA, Vlaeyen JW, Knottnerus JA. Physical activity in daily life in patients with chronic low back pain. *Arch PhysMed Rehabil* 2001; 82:726-30.
8. Sions JM, Hicks GE. Fear-avoidance beliefs are associated with disability in older American adults with low back pain. *Phys Ther*. 2011; 91(4):525-34
9. Salvetti Mde G, Pimenta CA, Braga PE. Disability related to chronic low back pain: prevalence and associated factors. *Rev Esc Enferm USP*. 2012; 46 Spec No:16-23.
10. Bränström H, Fahlström M. Kinesiophobia in patients with chronic musculoskeletal pain: differences between men and women. *J Rehabil Med*. 2008; 40(5):375-80.
11. Lundberg M, Larsson M, Ostlund H, Styf J. Kinesiophobia among patients with musculoskeletal pain in primary healthcare. *J Rehabil Med* 2006; 38:37-43
12. Kori SH, Miller RP, Todd DD. Kinesiophobia: A new view of chronic pain behavior. *Pain Management*, 1990; 3:35-43.
13. Crombez G, Vlaeyen JW, Heuts PH, Lysens R. Pain-related fear is more disabling than pain itself: evidence on the role of pain-related fear in chronic back pain disability. *Pain*. 1999; 80(1-2):329-39
14. Vlaeyen JW, Linton SJ. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain*. 2000; 85(3):317-32.

15. Roelofs J, Sluiter JK, Frings-Dresen MH, Goossens M, Thibault P, Boersma K, Vlaeyen JW. Fear of movement and (re)injury in chronic musculoskeletal pain: Evidence for an invariant two-factor model of the Tampa Scale for Kinesiophobia across pain diagnoses and Dutch, Swedish, and Canadian samples. *Pain*. 2007; 131(1-2):181-90.
16. Vlaeyen JW, Kole-Snijders AM, Boeren RG, van Eek H. Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. *Pain*. 1995; 62(3):363-72.
17. Heuts PH, Vlaeyen JW, Roelofs J, de Bie RA, Aretz K, van Weel C, van Schayck OC. Pain-related fear and daily functioning in patients with osteoarthritis. *Pain*. 2004; 110(1-2):228-35.
18. Leeuw M, Goossens ME, Linton SJ, Crombez G, Boersma K, Vlaeyen JW. The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J Behav Med*. 2007; 30(1):77-94.
19. Jones KR, Vojir CP, Hutt E, Fink R. Determining mild, moderate, and severe pain equivalency across pain-intensity tools in nursing home residents. *J Rehabil Res Dev*. 2007; 44(2):305-14.
20. LaPlante MP. The classic measure of disability in activities of daily living is biased by age but an expanded IADL/ADL measure is not. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2010; 65(6):720-32.
21. Geisser ME, Haig AJ, Theisen ME. Activity avoidance and function in persons with chronic back pain. *J Occup Rehab* 2000; 10(3): 215-227.

SRPSKI

UTICAJ KINEZIOFOBIJE NA AKTIVNOSTI DNEVNOG ŽIVOTA STARIH INSTITUCIONALIZOVANIH OSOBA SA HRONIČNIM BOLOM

Milenković M.¹, Kocić M.^{2,3}, Balov B.¹, Stojanović Z.¹, Savić N.¹, Ivanović S.¹

¹ Visoka medicinska škola strukovnih studija Čuprija, Čuprija, Srbija

² Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički centar Niš

³ Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Niš Srbija

SAŽETAK

Sa starenjem stanovništva dolazi do ograničenja u funkcionalnim sposobnostima i u aktivnostima svakodnevnog života (ASŽ) koje su osnovni elementi samostalnog staranja o sebi. Ograničenja u izvođenju ovih aktivnosti dovode do potrebe za tuđom pomoći i za institucionalizovanjem starih lica. Cilj ove studije je bio da istraži uticaj straha od pokreta, ili kineziobije, na ASŽ kod starih institucionalizovanih osoba sa hroničnim bolom. Istraživanjem je obuhvaćeno 60 osoba starijih od 65 godina, koje pate od hroničnog muskuloskeletnog bola, institucionalizovanih u Gerontološkom centru Niš. Strah od pokreta kod ispitanika procenjen je pomoću Tampa skale kineziobije, obavljanje ASŽ procenjeno je Katz indeksom a intenzitet bola procenjen je Numeričkom skalom bola. Utvrđeno je da je veliki broj ispitanika imao visok nivo kineziobije (63%). Takođe je utvrđeno da između vrednosti Katz indeksa i Tampa skale postoji statistički značajna negativna povezanost ($r = -0,583$, $p < 0,01$). Između vrednosti Numeričke skale bola i Katz indeksa ne postoji statistički značajna negativna povezanost ($r = -0,139$, $p = 0,289$). Između vrednosti Numeričke skale bola i Tampa skale ne postoji statistički značajna pozitivna povezanost ($r = 0,215$, $p = 0,098$). Istraživanje je pokazalo da kineziobija ima uticaja na ASŽ kod starijih institucionalizovanih osoba sa hroničnim bolom. Viši nivo straha od pokreta odgovara većoj zavisnosti ispitanika u obavljanju ASŽ. Intenzitet bola nije uticao na strah od pokreta niti na zavisnost/nezavisnost u obavljanju ASŽ.

Ključne reči: kineziobija, aktivnosti svakodnevnog života, bol, stare osobe

FEAR OF FALLING

AUTHORS

Stojanovic Z.¹, Kocic M.^{2,3}, Balov B.¹, Milenkovic M.¹, Savic N.¹, Ivanovic S.¹¹ College of Health Studies Cuprija, Cuprija, Serbia² Physical Medicine and Rehabilitation Clinic, Clinical Center Nis, Serbia³ School of Medicine, University of Nis, Nis, Serbia

SUMMARY

Fear of falling (FOF) is a significant health problem that can be present in the elderly, both in those that had experienced falling and in those that hadn't. The aim of the study was to establish correlation of FOF with the following characteristics of the participants: sex, age, education, marital status and the number of falls in the previous year. Performed from October to December 2014, the research included 100 participants from general population older than 65 and covered by health visiting service of Dom Zdravlja Nis. The questionnaire for assessment of FOF - Falls Efficacy Scale (FES) and the epidemiological questionnaire were used in all participants. We established that there is statistically significant difference of FES values (hi-kvadrat=7.668, $p < 0.05$) between different age groups. It was found that median value of FES questionnaire is statistically significantly higher in participants living as singles in relation to those living in a community ($U=828.0$, $p < 0.05$). There is statistically significant medium correlation between FES values and the number of falls in the previous year ($r=0.661$, $p < 0.01$). This research established that FOF is associated with age and the number of falls in the previous year, that implies the need for prevention of FOF, especially in elder people and in people that experienced one or more falls. Implementation of prevention is also important in people living alone because FOF is excessive in their case.

Key words: FES, fear of falling, falling, the elderly

INTRODUCTION

Aging and age is a significant problem nowadays, the problem that has been paid a lot of attention to. Aging is a continuous process and it is followed by a progressive decrease of physiological capacity. In the aging process, falls influence the elderly tremendously [1]. Falling in elder people is defined as "an event which results in a person coming to rest unintentionally on the ground or lower level, not as a result of a major intrinsic event (such as stroke or epileptic seizure), or overwhelming hazard" [2]. Falls in the elderly are the result of weaker function of more organic systems. Falls represent a serious problem in geriatric population because of their high frequency [1]. One third of general population experience a fall yearly, having numerous health and social problems as consequence [3]. The frequency of falls increases with age because elderly people have decreased ability to react as quickly and effectively as the younger ones [4]. Frail and elderly have greater risk of fall caused not only by medical but also by psychosocial factors [5]. Falls and injuries resulting from falls are frequent and risk factors for falls are multiple, making the diagnosis, treatment and prevention difficult [6]. One fourth of the elderly has serious injuries after a fall [1]. Falls result in decrease of physical activity, increase of morbidity and mortality as in frequent institutionalizing [4]. Falls cause the decrease of functional ability in almost 33% of the elderly [4]. In elderly, falling leads not only to serious physical consequences but also to various

psychic disorders [7]. Anxious syndrome and remarkable fear of falling often occur. It can be said that in geriatrics the fear of falling represents lack of self-confidence while performing everyday activities [8, 9], resulting in decreased activities and caution while walking in order to prevent falling [10, 11]. Some authors use the term fear of falling to mark the excessive falling related concern leading to the decrease of functional abilities [12]. This fear was first described in 1982 by Murphy and Isaacs who realized that people develop excessive fear followed by walking disorder. Fear of falling can be present in elderly people from general population that either have had a fall or haven't had a fall [13].

If not outsized, fear of falling itself is not a problem [14]. However, when fear of falling causes decreased activities and functional abilities, then it can become a risk factor for falling [14, 15]. There is a synergistic interaction between falling and fear of falling [16]. Fear of falling and falling are related in two directions: people that have already experienced falling have greater fear of falling, and also, fear of falling can be a risk factor [7, 17]. Factors such as decrease of physical and functional ability and low quality of life that influence the occurrence of fear of falling can be both the cause and the consequence of fear of falling [18]. Fear of falling, as a psychological consequence of falling, is also called a "post-falling syndrome" [13]. Fear of falling have a multifactorial etiology and can be a greater and more frequent problem than the falling itself in the members of the geriatric population [18].

CORRESPONDENT

ZORICA STOJANOVIĆ

College of Health Studies Cuprija,
Cuprija, Serbia

✉ zoricav.stojanovic@gmail.com

Falling and particularly fear of falling limit the elder people to a great extent in applying physical activities with the aim to improve their own health [3]. Better understanding and assessment of fear of falling in the elderly is significant in order to conduct primary and secondary prevention of falling in the population with increased fear of falling [13] and it can contribute to independent functioning of elder people [19, 20].

THE AIM

The aim of this research is to establish the correlation of fear of falling in participants elder than 65 with some of their characteristics: sex, age, education, marital status and the number of falls in the previous year.

MATERIAL AND METHODS

This research was a cross-sectional study performed in the period from October to December 2014, including 100 participants from general population older than 65 who are included in the work of community nurses of Dom Zdravlja Nis. Using the epidemiological questionnaire, data were obtained in all participants about sex, age, education, marital status and the number of falls in the previous year.

We used "Falls Efficacy Scale" (FES) questionnaire for assessment of fear of falling [21]. FES questionnaire assesses fear of falling on the basis of the estimation of the participant's perception of balance and stability while performing 10 activities of daily living [21]. FES questionnaire has 10 questions and is used for assessment of the degree of self-confidence for performing 10 activities of daily living. The degree of self-confidence (while performing each of the activities) is graded from 1 (very confident) to 10 (not confident at all), so that the total score ranges from 10 to 100. Higher score implies to greater degree of fear of falling, in other words, to lower degree of confidence while performing everyday activities [21]. This questionnaire showed high reliability [21, 22] and possibility to suggest falls of the future [23].

Statistical data processing

Methods used for primary data analysis are the descriptive statistical methods, statistic hypotheses testing methods, interdependence examination methods. Central tendency measures (mean, median), variability measures (standard deviation) and relative numbers (structure indicators) were used concerning the descriptive statistical methods. A t-test for

two independent samples, Mann-Whitney test and Kruskal-Wallis test were used concerning statistic hypotheses testing methods. Spearman coefficient of rank correlation was used concerning interdependence analysis. Statistical hypothesis were tested on the level of statistical significance (alpha level) of 0.05 and 0.01. Software program IBM SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical processing of the results.

RESULTS

In the mentioned sample of 100 participants the number of female participants was greater, that is to say women made about 2/3 of the participants. The struc-

ture of participants by sex is shown in Table 1. Values of FES questionnaire by sex are shown in Table 2. There wasn't statistically significant difference between male and female participants by the FES questionnaire values ($U=970.50$, $p=0.226$). The average age of the participants was 78.8. The age structure of the participants by sex is shown in Table 3 where we can see that the average age of the participants did not differ statistically significantly related to the participants sex ($t=0.986$, $p=0.326$). By analyzing fear of falling related to the age of participants, it was established that between the participants of different age groups there is statistically significant difference of FES questionnaire values (hi-square=7.668, $p<0.05$), that is shown in Table 4. Statistically significant difference was established between age groups of 65-74 and 75-84 as well as between groups of 65-74 and 85 and more years ($p<0.05$), while between age groups 75-84 and 85 years and more there is no statistically significant difference ($p=0.719$). It was found that median value of FES questionnaire is statistically significantly greater in participants living as singles related to those living in community ($U=828.0$, $p<0.05$) that is shown in Table 5.

Values of FES questionnaire by level of education shown in Table 6, show that the difference of FES questionnaire median values is statistically significant between participants with secondary education and those with high/university education ($U=152.5$, $p<0.05$). FES values by the number of falls in the previous year are shown in Table 7. There is statistically significant difference of FES median values (hi-square=46.164, $p<0.01$) between participants with different number of falls in the previous year. The difference of FES median values is statistically significant between participants with no falls and those that had one fall ($p<0.01$), as well as between participants that had no falls and those that had two or more falls in the previous year ($p<0.01$), but the difference of FES median values is not statistically significant between participants that had one fall and those that had two or more falls in the previous year ($p=0.686$).

Correlation of FES values with the values of the former variables is shown in Table 8. In Graph 1, correlation between FES values and the age of participants is shown and this correlation demonstrates that there is statistically significant weak correlation ($r=0.267$, $p<0.01$) between FES values and age. This would mean that the higher the age, the greater the FES values are. There is statistically significant medium correlation ($r=0.661$, $p<0.01$) between FES values and the number of falls in the previous year, that is shown in Graph 2. That would mean that with the increase of number of falls in the previous year the values of FES are also increased.

Table 1. Sex structure of participants

Sex	N	%
Male	35	35.0
Female	65	65.0
Total	100	100.0

Table 2. FES values by sex

Sex	N	$\bar{x} \pm SD$	Median	Min	Max
Male	35	44.31±32.0	40.0	10	100
Female	65	53.71±27.7	59.0	10	100

FES- Scale for the assessment of fear of falling, scores 10-100, where higher value shows greater fear of falling

Table 3. Age of participants by sex

Sex	N	$\bar{x} \pm SD$
Male	35	79.7 ± 6.8
Female	65	78.3 ± 6.8

Table 4. FES values by age

Age	N	$\bar{x} \pm SD$	Median
65-74	27	37.6 ± 24	40.0
75-84	53	54.5 ± 29.6	70.0
85 and more	20	57.0 ± 31.8	70.0

FES- Scale for the assessment of fear of falling, scores 10-100, where higher value shows greater fear of falling

Table 5. FES values by marital status

Marital status	N	$\bar{x} \pm SD$	Median	Min	Max
Living alone-single	64	55.4 ± 25.8	64.5	10	100
Living in a community	36	41.6 ± 33.6	27.0	10	100

FES- Scale for the assessment of fear of falling, scores 10-100, where higher value shows greater fear of falling

Table 6. FES values by level of education

Level of education	N	$\bar{x} \pm SD$	Median	Min	Max
Primary	40	47.1 ± 29.5	52.50	10	100
Secondary	49	56.4 ± 28.5	57.0	10	100
Higher / University	11	36.8 ± 29.6	21.0	10	74

FES- Scale for the assessment of fear of falling, scores 10-100, where higher value shows greater fear of falling

Table 7. FES values by number of falls in the previous year

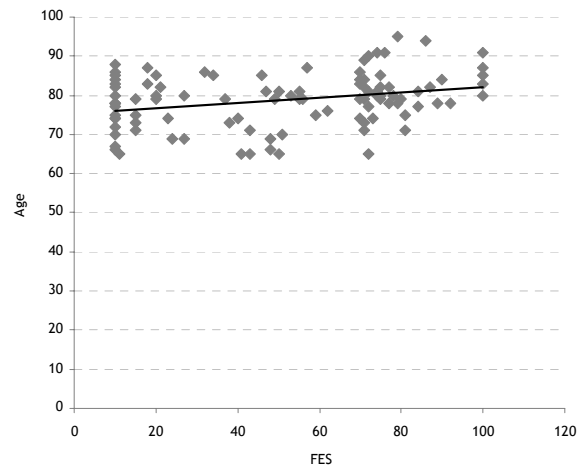
Number of falls	N	$\bar{x} \pm SD$	Median	Min	Max
None	62	35.2 ± 24.8	27.0	10	100
One	29	76.1 ± 16.5	75.0	18	100
Two and more	9	72.8 ± 18.4	74.0	34	92

FES- Scale for the assessment of fear of falling, scores 10-100, where higher value shows greater fear of falling

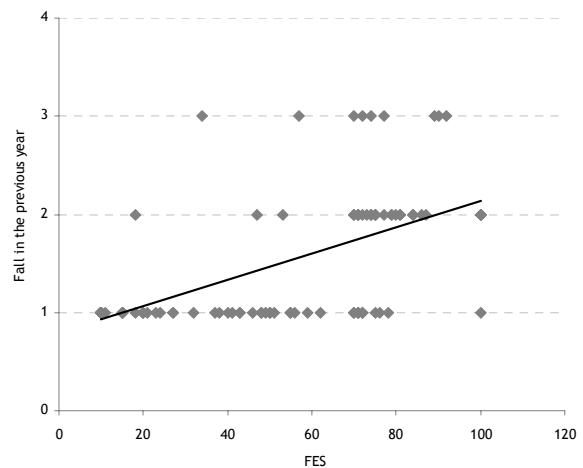
Table 8. Correlation of FES values with the values of the given variables

Parameters	N	r	P
Age	100	0.267	<0.01*
Education	100	0.011	0.915
Number of falls in the previous year	100	0.661	<0.01*

FES- Scale for the assessment of fear of falling, scores 10-100, where higher value shows greater fear of falling



Graph 1. Correlation between FES values and the age of participants



Graph 2. Correlation between FES values and the number of falls in the previous year

FES- Scale for the assessment of fear of falling, scores 10-100, where higher value shows greater fear of falling

DISCUSSION

Investigation of correlation of fear of falling with some characteristics of the participants is important with the aim of applying primary and secondary prevention in people with increased risk of falling. The aim of this study was to establish the correlation of fear of falling with sex, age, education, marital status and number of falls in the previous year in participants elder than 65. We used two questionnaires: the epidemiological questionnaire and FES questionnaire for assessment of fear of falling to establish mutual correlation of fear of falling and the mentioned characteristics of participants.

Fear of falling can be measured by different questionnaires, but we decided on FES questionnaire [21] because it proved to be highly reliable in assessment of fear of falling. Housedorff et al. assessed the fear of falling in two ways. The first way was to ask one single question 'Do you have fear of falling?' that should be answered with 'Yes' or 'No' and the other way was the application of FES questionnaire [24]. Their conclusion is

that it is better to assess fear of falling by the questionnaire than by asking just one question, since the application of the questionnaire can offer a better insight into the prominence of fear of falling while performing activities of daily living [11, 24].

Falling, causes of falling and fear of falling are subjects of many investigations considering the aging of population and more frequent occurrence of falling and fear of falling in time. Fear of falling is a serious problem in geriatrics and it can be considered as a consequence, but also as a cause of falling, as well. It is evident in 46-56% of the elderly [24].

Our results showed that fear of falling is more excessive in persons elder than 74. The increase of the frequency of fear of falling with the aging was also found by other authors [12, 20]. Gertrudis I. et al. also concluded that persons aged 80 and more have greater fear of falling than younger persons [14]. Some authors found that fear of falling is more frequent in women than in men [13, 20], that is contrary to our results which showed that there is no statistically significant difference in the degree of fear of falling between male and female participants.

We also found that fear of falling is more excessive in participants with secondary education related to those with high/university education. E. And R. Bertera found that greater frequency of fear of falling is present in persons with lower education [20].

It was found that fear of falling is greater in participants living as singles than in those living in a community, which is in line with the other authors who also found that fear of falling is more excessive in persons living as singles [20].

In numerous studies it was found that one of the main risk factors for falling is at least one previous fall [13, 25]. Fear of falling is claimed by 29-92% of the elderly who had one or more falls [26]. Our research showed that fear of falling is greater in persons that have already had one or more falls than in persons that did not fall in the previous year, that is to say that between the degree of fear of falling and the number of falls in the previous year there is statistically significant correlation, that is in line with the results of other authors studies that found the existence of correlation of fear of falling and falling [12, 17]. However, in our research there is no statistically significant difference between the presence of fear of falling in persons that experienced one and those that experienced two or more falls in the previous year, which is contrary to the results of studies of other authors who found that previously experienced two or more

falls significantly increase the degree of fear of falling [12].

The increased fear of falling often conditions, in the elderly, greater probability of balance disorder and falling [26], that speaks on the behalf of the statement that fear of falling and falling are connected in two directions: fear of falling can be the cause, but it can also occur as a consequence of falling.

The limitation of our study is that it is a cross-sectional one. We should take into account that the research of fear of falling at a period of time can have disadvantages, considering the fact that fear of falling changes in time[12].

Fear of falling significantly influences the morbidity rate and the quality of life of the elderly, so it's significant that future studies research the fear of falling [12]. Future studies should also research the influence of fear of falling to the activities of daily living, as well as factors that influence the fear of falling.

CONCLUSION

Statistically significant correlation of fear of falling with age, found here, implies to the necessity of prevention of fear of falling, especially in the elderly. Applying prevention is very important in persons that experienced falling in the previous year, as well as in persons living alone, since we found statistically significant correlation of fear of falling with the number of falls in the previous year, and it was also found that fear of falling is greater in persons living alone.

Establishing fear of falling in participants elder than 65 is important because it is known that fear of falling increases the risk of falling. Researches dealing with fear of falling are important for application of procedures for its reduction that can significantly influence the increase of independence and independent functioning of elder people.

REFERENCES

1. Damián J, Pastor-Barriuso R, Valderrama-Gama E, de Pedro-Cuesta J. Factors associated with falls among older adults living in institutions. *BMC Geriatr.* 2013; 13:6.
2. Tinetti ME, Speechly M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly person living in the community. *N Engl J Med.* 1998; 319(26):1701-7
3. Jefferis BJ, Iliffe S, Kendrick D, Kerse N, Trost S, Lennon LT, Ash S, Sartini C, Morris RW, Wannamethee SG, Whincup PH. How are falls and fear of falling associated with objectively measured physical activity in a cohort of community-dwelling older men? *BMC Geriatr.* 2014; 14:114.
4. Dionyssiotis Y. Analyzing the problem of falls among older people. *Int J Gen Med.* 2012; 5:805-13

5. Hauer K, Yardley L, Beyer N, Kempen G, Dias N, Campbell M, Becker C, Todd C. Validation of the Falls Efficacy Scale and Falls Efficacy Scale International in geriatric patients with and without cognitive impairment: results of self-report and interview-based questionnaires. *Gerontology*. 2010; 56(2):190-9
6. Rubenstein LZ, Josephson KR. Falls and their prevention in elderly people: what does the evidence show? *Med Clin North Am*. 2006; 90(5):807-24.
7. Mendes da Costa E, Pepersack T, Godin I, Bantuelle M, Petit B, Levêque A. Fear of falling and associated activity restriction in older people. Results of a cross-sectional study conducted in a Belgian town. *Arch Public Health*. 2012; 70(1):1
8. Evitt CP, Quigley PA. Fear of falling in older adults: a guide to its prevalence, risk factors, and consequences. *Rehabil Nurs*. 2004; 29(6):207-10.
9. Tinetti ME, Richman D, Powell L. Falls efficacy as a measure of fear of falling. *J Gerontol*. 1990; 45(6):P239-43.
10. Rubenstein L. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age Ageing*. 2006; 35:ii37-ii419.
11. Ayoubi F, Launay CP, Annweiler C, Beauchet O. Fear of falling and gait variability in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2015; 16(1):14-9.
12. Lach HW. Incidence and risk factors for developing fear of falling in older adults. *Public Health Nurs* 2005; 22:45-52.
13. Scheffer AC, Schuurmans MJ, van Dijk N, van der Hooft T, de Rooij SE. Fear of falling: measurement strategy, prevalence, risk factors and consequences among older persons. *Age Ageing*. 2008; 37(1):19-24.
14. Kempen GI, Yardley L, van Haastregt JC, Zijlstra GA, Beyer N, Hauer K, Todd C. The Short FES-I: a shortened version of the falls efficacy scale-international to assess fear of falling. *Age Ageing*. 2008; 37(1):45-50.
15. Delbaere K, Crombez G, Vanderstraeten G, Willems T, Cambier D. Fear-related avoidance of activities, falls and physical frailty. A prospective community-based cohort study. *Age Ageing*. 2004; 33: 368-73.
16. Maki BE. Gait changes in older adults: Predictors of falls or indicators of fear. *J Am Geriatr Soc*. 1997; 45:313e320
17. Friedman SM, Munoz B, West SK, Rubin GS, & Fried LP. Falls and fear of falling: Which comes first? A longitudinal prediction model suggests strategies for primary and secondary prevention. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002; 50(8): 1329–1335.
18. Legters K. Fear of falling. *Phys Ther*. 2002; 82(3):264-72.
19. Smee DJ, Anson JM, Waddington GS, Berry HL. Association between Physical Functionality and Falls Risk in Community-Living Older Adults. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2012; 2012:864516.
20. Bertera EM, Bertera RL. Fear of falling and activity avoidance in a national sample of older adults in the United States. *Health Soc Work*. 2008; 33(1):54-62.
21. Tinetti ME, Richman D, Powell L. Falls efficacy as a measure of fear of falling. *J Gerontol*. 1990; 45(6):P239-43.
22. Yardley L, Smith H. A prospective study of the relationship between feared consequences of falling and of activity in community-living older people. *Gerontologist*. 2002; 42:17-23.
23. Yardley L, Beyer N, Hauer K, Kempen G, Piot-Ziegler C, Todd C. Development and initial validation of the Falls Efficacy Scale-International (FES-I). *Age Ageing*. 2005; 34(6):614-9.
24. Hausdorff JM, Rios DA, Edelberg HK. Gait variability and fall risk in community-living older adults: a 1-year prospective study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001; 82(8):1050-6.
25. Billis E, Strimpakos N, Kapreli E, Sakellari V, Skelton DA, Dontas I, Ioannou F, Filon G, Gioftsos G. Cross-cultural validation of the Falls Efficacy Scale International (FES-I) in Greek community-dwelling older adults. *Disabil Rehabil*. 2011; 33(19-20):1776-84.
26. Young WR, Hollands MA. Newly acquired fear of falling leads to altered eye movement patterns and reduced stepping safety: a case study. *PLoS One*. 2012; 7(11):e49765.

SRPSKI

STRAH OD PADA

Stojanovic Z.¹, Kocic M.^{2,3}, Balov B.¹, Milenkovic M.¹, Savic N.¹, Ivanovic S.¹

¹ Visoka medicinska škola strukovnih studija Čuprija, Čuprija, Srbija

² Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički centar Niš, Niš, Srbija

³ Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Niš, Srbija

SAŽETAK

Strah od pada je značajan zdravstveni problem, koji može biti prisutan, kako kod onih osoba koje su već doživjele pad, tako i kod onih koje nisu. Cilj rada je bio da se utvrdi korelacija straha od pada sa nekim karakteristikama ispitanika: polom, godinama starosti, obrazovanjem i bračnim statusom, kao i sa brojem padova u prethodnoj godini. Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 100 ispitanika, iz opšte populacije, starijih od 65 godina, obuhvaćenih radom patronažne službe Doma zdravlja Niš, u periodu od oktobra do decembra

2014. god. Kod svih ispitanika korišćen je upitnik za procenu straha od pada „Falls Efficacy Scale“ i epidemiološki upitnik. Utvrđeno je da između pacijenata različitih starosnih grupa postoji statistički značajna razlika vrednosti FES upitnika (hi-kvadrat=7.668, $p<0.05$). Nađeno je da je medijana vrednosti FES upitnika statistički značajno veća kod ispitanika koji žive kao samci u odnosu na ispitanike koji žive u bračnoj zajednici ($U=828.0$, $p<0.05$). Između vrednosti FES upitnika i broja padova u toku predhodne godine postoji statistički značajna osrednja povezanost ($r=0.661$, $p<0.01$). Ovim istraživanjem smo utvrdili da je strah od pada povezan sa godinama starosti i sa brojem padova u prethodnoj godini, što ukazuje na potrebu sprovođenja prevencije straha od pada, naročito kod starih ljudi i kod ljudi koji su doživeli jedan ili više padova. Sprovođenje prevencije je važno i kod osoba koje žive same, jer je nađeno da je kod njih strah od pada izraženiji.

Ključne reči: FES, strah od pada, pad, stari ljudi

CENTRAL CORNEAL THICKNESS, CORNEAL CURVATURE AND REFRACTIVE ERROR IN PATIENTS WITH PRIMARY ANGLE-CLOSURE GLAUCOMA AND PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

AUTHORS

Marić V.¹, Marković V.^{1,2}, Božić M.^{1,2}, Marjanović I.^{1,2}

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

² University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia

CORRESPONDENT

VESNA MARIĆ

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

✉ vesbabic@sezampro.rs

SUMMARY

Primary angle-closure glaucoma (PACG) is highly prevalent in Asian countries, compared with primary open-angle glaucoma (POAG), which is reported predominant disease among Whites and that is the reason for paucity of reports about central corneal thickness (CCT) and corneal curvature (CC) in eyes with PACG in Europe. To determine central corneal thickness, corneal curvature and refractive error in patients with primary angle-closure glaucoma (PACG) and primary open-angle glaucoma (POAG). A total of 288 patients were enrolled into this study; 132 patients with PACG (mean age of 73 ± 7 years) compared with 156 patients with POAG (mean age of 70 ± 7 years). The data was collected from all PACG patients who underwent Laser peripheral iridotomy at the Clinic for Eye Diseases, Clinical Center of Serbia in Belgrade between January 2012 and October 2012 and controls with POAG examined in the same period. Data from the right eye was used for analysis. In PACG/POAG mean CCT was $549 \pm 38 / 547 \pm 35 \mu\text{m}$ ($p=0.353$) and mean radius of corneal curvature (Cr) was $7.92 \pm 0.22 / 7.75 \pm 0.29 \text{ mm}$ ($p=0.003$). There was no statistically significant correlation between IOP and mean Cr in PACG ($p=0.244$) and POAG ($p=0.637$) while it was in POAG group with refractive error ($p=0.005$) and CCT ($p<0.001$). We found that CCT in PACG and POAG group were in normal range and there was no difference between them. Our results showed that the eyes with PACG had the flatter corneas than eyes with POAG and were hyperopic.

Keywords: central corneal thickness, corneal curvature, refractive error, primary angle-closure glaucoma, primary open-angle glaucoma

INTRODUCTION

Primary angle-closure glaucoma (PACG) is highly prevalent in Asian countries, compared with primary open-angle glaucoma (POAG), which is reported predominant disease among Whites [1]. The prevalence of PACG in Europe is 0.1 % [2]. However, the Egna -Neu-markt Glaucoma Study stated that the burden of PACG in Europe has been underestimated previously [3]. Laser peripheral iridotomy (LPI) is considered the first choice treatment for PACG although advanced cases require further treatment with topical medication or filtration surgery [4].

The role of central corneal thickness (CCT) measurement in clinical evaluation in glaucoma is established [5]. Earlier studies have identified that CCT has significant effect on intraocular pressure (IOP) values measured with Goldmann applanation tonometry (GAT); true IOP in eyes with thicker corneas is lower than that is measured and thinner corneas lead to lower readings. Besides CCT, the accuracy of GAT depends on many other factors including corneal curvature, corneal structure and axial

length [6]. Corneal curvature (CC) is another factor affecting IOP and CCT readings.

The aim of this study is to investigate CCT, corneal curvature and refractive error in patients with PACG and compare data with the same data in POAG patients. However, there is paucity of reports about CCT and CC in eyes with PACG in Europe, because most researches have been done in parts of Asia where the anatomy of the eyes might be different from eyes in Europeans and myopia is more prevalent than in Europe [7].

THE AIM

To determine central corneal thickness, corneal curvature and refractive error in patients with primary angle-closure glaucoma and primary open-angle glaucoma.

MATERIAL AND METHODS

A total of 288 patients (288 eyes) were enrolled into this cross-sectional study; 132 patients (132 eyes) with

PACG (mean age of 73 ± 7 years) compared with 156 patients (156 eyes) with POAG (mean age of 70 ± 7 years). The data was collected from all PACG patients who underwent LPI at the Clinic for Eye Diseases, Clinical Center of Serbia in Belgrade between January 2012 and October 2012 and controls with POAG examined in the same period. Patients consistent with the diagnoses of POAG and PACG who were referring to the Clinic for Eye Diseases for LPI were included in the study.

Exclusion criteria were: (1) secondary glaucoma; (2) corneal abnormalities that prevented accurate CCT measurement; (3) previous intraocular surgery; (4) previous trauma; (5) other nonglaucomatous neuropathies and (6) narrow angles without physical or functional signs of glaucoma. Beside data about demographic characteristics, all patients underwent a complete ophthalmic examination by a glaucoma specialist including visual acuity (Snellen chart), slit-lamp biomicroscopy, gonioscopy, IOP measurement with Goldmann applanation tonometry and fundus examination using indirect ophthalmoscopy with Volk Superfield lens 90D. Diagnostic observation also included a visual field test using the Threshold C 24-2 Swedish Interactive Testing Algorithm (SITA) standard program with Humphrey visual field analyzer II (Carl Zeiss, Germany) and scanning laser ophthalmoscopy - Heidelberg retinal tomography (HRT II, Heidelberg Engineering, GmbH, Dossenheim, Germany, version 2.02). CCT values were measured by ultrasonic pachymeter (Alcon laboratories, OcuScan®RxP Ophthalmic Ultrasound system, Fort Worth TX) by trained ophthalmic technicians. The pachymetry measurement recorded for each eye was the average of 3 measurements taken per eye. Corneal curvature and refractive error was measured with autokeratorefractometer (Topcon KR-7000). Corneal curvature measurements were expressed as radius of corneal curvature (Cr) and keratometry values (K). Refractive error was calculated as spherical equivalent in diopters (D), as the sum of the sphere and half the refractive astigmatism.

DEFINITIONS OF GLAUCOMA

Glaucoma was defined as the presence of glaucomatous optic neuropathy (GON) - (defined as loss of neuroretinal rim with a vertical cup: disc ratio of >0.7 or an inter-eye asymmetry of >0.2 , and/ or notching attributable to glaucoma) and associated visual field loss. PACG was defined as the presence of GON with corresponding visual field loss, in association with a closed angle (presence of at least 180 degrees of angle in which the posterior trabecular meshwork was not visible on nonindentation gonioscopy), and raised IOP and/or peripheral anterior synechiae. There were no cases of acute angle closure and all PACG patients had chronic PACG. POAG was defined as GON, visual field defects consistent with glaucoma, IOP greater than 21mm Hg on at least 2 occasions, and open angles on gonioscopy.

All patients received a detailed explanation about the study and signed informed consent for use of their data for the analysis.

This study was approved by the Ethics Committee of the Clinical Center of Serbia within which the work was undertaken.

STATISTICAL ANALYSIS

Data from the right eye was used for analysis. If the right eye was excluded from the study because of ineligibility, data from the left eye was used. Standard descriptive statistics were used. Unpaired Student's t-test was used for comparison of the continuous variables. Chi-square or Fisher's exact tests were used to evaluate the significance of the differences between categorized data. Correlation between parameters was tested by using Pearson and Spearman correlation and multivariate linear regression model. Individual differences were considered to be statistically significant for $p < 0.05$. SPSS version 21.0 (SPSS Inc, Chicago, Ill) was used for all statistical calculations.

RESULTS

Demographic data and intraocular pressure of the patients are given in Table 1. The mean patients age in group PACG was 73 ± 7 years (range 61-87 years) and they were predominantly female (75%) and in group with POAG the mean age was 70 ± 7 years (range 58-80 years) and they were predominantly male (52%). There was statistically significant difference between PACG and POAG group regarding to sex and no difference regard to IOP, in group with PACG, IOP was 17 ± 3 mmHg (range 10 - 25 mmHg) and in group POAG was 18 ± 4 mmHg (range 12 - 30 mmHg).

Mean CCT, CC and refractive error values in both group are given in Table 2. The mean (SD) CCT in PACG group was 549 ± 38 μ m (range 509-601 μ m) and in POAG group was 547 ± 35 μ m (range 453-601 μ m). There was no difference between the mean CCT in both groups. Eyes with PACG had flatter corneas, mean Cr / K in PACG group were 7.92 ± 0.22 mm (range 7.47-8.46 mm) / 42.62 ± 1.7 D (range 39.87-45.19 D) and in POAG group were 7.75 ± 0.29 mm (range 6.96-8.20 mm) / 43.50 ± 1.65 D (range 41.12-48.42D) ($p=0.003$ / $p=0.006$).

Patients in PACG group were predominantly hyperopic, spherical equivalent ranged between -1.00 do +6.25 diopter, mean value was +2.75 diopter and in POAG group were predominantly myopic, spherical equivalent ranged between -5.25 do +2.00, mean value was -1.75 diopter.

The IOP positively correlated with CCT ($r=0.772$, $p < 0.001$), refractive error ($r=0.544$, $p=0.005$) and age ($r=0.532$, $p=0.035$) in group POAG and did not correlate with Cr ($r=0.10$ $p=0.637$) and sex ($r=0.230$, $p=0.109$) in the same group. In group PACG, IOP did not correlate with all variables: CCT ($r=0.405$, $p=0.06$), Cr ($r=0.248$, $p=0.244$), refractive error ($r=-0.035$, -0.869), age ($r=0.234$, $p=0.083$) and sex ($r=0.148$, $p=0.273$) (Table 3). In multiple regression analysis, with IOP as dependent parameter and CCT, CC, refractive error, age and sex as independent parameters, we found the association between IOP and refractive error ($p=0.001$) and age ($p=0.039$) in group POAG and did not reveal the association between IOP and variables in group PACG. We can predict IOP in POAG group on the basis of these two predictors and mathematical model was $IOP=2.058 + 1.923 \times SE + 0.245 \times Age$.

In both group (PACG/POAG) there was no correlation between CCT and variables: Cr ($p=0.430/0.92$), re-

Table 1. Demographic characteristics and IOP in PACG and POAG group

Variables	PACG	POAG	p
Age (y) (range)	73±7 (61-87)	70±7 (58-80)	0.279
Male/female (%)	33(25)/99(75)	81(52)/75(48)	0.042
IOP (mmHg) (range)	17 ± 3 (10 - 25)	18 ± 4 (12 - 30)	0.647

Abbreviation: IOP - intraocular pressure; PACG - primary angle-closure glaucoma; POAG - primary open-angle glaucoma; y - years

Table 2. CCT, CC and refractive error in PACG and POAG group

Variables	PACG	POAG	p
CCT (µm)	549 ± 38 (509-601)	547 ± 35 (453-601)	0.353
Cr (mm)	7.92 ± 0.22 (7.47-8.46)	7.75 ± 0.29 (6.96-8.20)	0.003
K (D)	42.62 ± 1.7 (39.87-45.19)	43.50±1.65 (41.12-48.42)	0.006
SE (D)	+2.75 (-1.00 do +6.25)	-1.75 (-5.25 do +2.00)	<0.001

Abbreviation: CCT - central corneal thickness; Cr - radius of corneal curvature (mm), K - keratometry (D); SE - spherical equivalent; D - Diopter

Table 3. Correlation between IOP and variables

Variables	PACG		POAG	
	r	p	r	p
CCT	0.405	0.06	0.772	<0.001
Cr (mm)	0.248	0.244	0.10	0.637
K (D)	0.283	0.181	0.072	0.733
SE (D)	-0.035	0.869	0.544	0.005
Age (y)	0.234	0.083	0.532	0.035
Sex	0.148	0.273	0.230	0.109

Abbreviation: CCT - central corneal thickness; Cr - radius of corneal curvature (mm), K - keratometry (D); SE - spherical equivalent; D - Diopter

Table 4. Correlation between CCT and variables

Variables	PACG		POAG	
	r	p	r	p
Cr (mm)	0.169	0.430	0.02	0.92
K (D)	-0.105	0.618	-0.244	0.250
SE (D)	-0.270	0.191	-0.108	0.615
Age (y)	-0.155	0.704	0.108	0.735
Sex	0.461	0.436	-0.006	0.135

Abbreviation: CCT - central corneal thickness; Cr - radius of corneal curvature (mm), K - keratometry (D); SE - spherical equivalent; D - Diopter

fractive error (p=0.191/0.615), age (p=0.704/0.735) and sex (p=0.436/0.135) and it was shown in Table 4.

DISCUSSION

The main purpose of this study was to determine central corneal thickness, corneal curvature and refractive error in patients with primary angle-closure glaucoma and compare the same data with patients with primary open-angle glaucoma. We found that CCT in PACG and POAG group were in normal range and there was no difference between them. In a meta-analysis of worldwide literature, the average CCT of normal eyes in various racial groups with ultrasound pachimetry was 544 µm, similar to our study results: CCT - in PACG group was 549 µm and in POAG group was 547 µm [8]. Also, similar was found in study of Pang et al. [9] for eyes with PACG; mean CCT was 542 µm but CCT in POAG group was thinner - 539 µm. Thinner corneas was also found on CCT study from Brasil; and there were no differences in the mean CCT of PACG (531.1 µm), POAG (520.6 µm) and normal eyes (519.2 µm) (p=0.18) [10].

The next purpose of our study was to determine correlation between CCT and other variables: CC, refractive error, sex and age. Our study showed that there was not statistically significant correlation between mean CCT and sex in both groups, as also no correlation with age. There is currently no consensus on how CCT varies among men and women. Some studies note that there no differences [9], another emphasis that female subjects have slightly thicker corneas than male subjects, whereas other found that males have slightly thicker corneas than females [11]. Previous reports on the association between CCT and age are contradictory: some studies have found no significant association [12], whereas others have found a statistically significant inverse relationship between CCT and age. On one side, Nemesure et al. [13] and Aghaian et al. [14] found a decrease the central corneal thickness with increasing age, however we did not see correlation between CCT and age, agreeing with Shimmyo et al. [12] and Rotterdam Study [15].

Studies that have attempted to investigate the effects of refractive errors on CCT have reported conflicting results. One reports showed no correlation between corneal thickness and level of myopia, whereas another study found the cornea to be thinner in more myopic

eyes [16]. In our study, we did not find correlation between CCT and refractive error in both studied group.

Also, we wanted to reveal correlation between IOP and CCT, CC, refractive error, sex and age. Accurate IOP measurement is an important factor in the diagnosis and management of glaucoma, but various sources of error may affect the accuracy of measurements. Central corneal thickness is well known and affects IOP readings. The Ocular Hypertension Study recognized the significance of CCT on GAT. They found that eyes with thinner corneas had a higher risk of developing primary open angle glaucoma than eyes with thicker cornea [17]. In our study we showed positively correlation between CCT and IOP in group with POAG and in group with PACG there were no correlation between these two parameters.

Regarding corneal curvature, our results showed that eyes with PACG had flatter corneas than eyes with POAG. As many published studies suggest correction factors based on CCT and GAT, however the effects of CC on IOP measurements by GAT remains uncertain. Paranhos et al. [18] found no correlation between CC and IOP measurements by GAT and non contact tonometry in study group of 404 eyes. Also, in our study, there was no association CC and IOP in both studied group. Contrary, in some of previous publication, there was association between corneal curvature and IOP reading obtained with GAT, like in Saleh et al. Study [19], there was a weak correlation between mean radius of CC and IOP measurements with GAT and ocular blood flow pneumatonometer [20]. Orsengo and associates [21] recently discussed errors in GAT by theoretical mathematical models. They discussed the deformation of central cornea flattened by pressure of the prism and bulging outward from the middle to peripheral cornea by the inner pressure of eye. They concluded that central corneal thickness, corneal curvature and area applanated should be considered in adjusting errors of GAT and alluded to the role of variations in Poisson rate of central tissue of different individuals.

Our results also showed that eyes with PACG were hyperopic. A study dating back to 1970 stated that there is relations between PACG and hyperopia [22]. Since then, the most studies on PACG and refractive error have been performed in Asian countries. The Beijing study [23] found a relation between hyperopia and anterior chamber angle, suggesting that hyperopia is a predominant risk factor for PACG. Saskia et al. [24] was the first study

about risk factors of PACG in a European population and in their population most of PACG patients were hyperopic but they thought that hyperopia may be involved in the pathogenesis of PACG, but it cannot be accounted as a risk factor.

In our study, in the multiple regression analysis, age and especially myopia were significantly associated with IOP in POAG group. It agrees with previous studies [25, 26] which confirmed that older age and myopia are important risk factor for primary open angle glaucoma.

Our study had a few limitations. Firstly, we did not have normal control group. Another potential weakness is the relatively small sample size. Earlier studies have shown that there are many factors which may be associated with CCT, including ocular factors such as axial length, anterior chamber depth, lens thickness and systemic factors such as presence of diabetes mellitus, body mass index, serum glucose levels. In this study, we did not include these factors for analysis. Sihota et al. [27] showed a difference in a mean CCT between acute PACG and chronic PACG, however, we were unable to obtain such data as all patients in this study had chronic PACG.

CONCLUSION

We found that CCT in PACG and POAG group were in normal range and there was no difference between them. Our results showed that the eyes with PACG had the flatter corneas than eyes with POAG and were hyperopic. Thickness and corneal curvature are two independent factors. Greater CCT was associated with higher intraocular pressure in group POAG.

REFERENCES

1. Quigley HA, Congdon NG, Friedman DG. Glaucoma in China (and worldwide): changes in established thinking will decrease preventable blindness. *Br J Ophthalmol*. 2001;1271-1272.
2. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma, 4rd ed. Savona, Italy: Editrice DOGMA S.r.l.;2014. p100.
3. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M et al. Epidemiology of angle-closure glaucoma: prevalence, clinical types and association with peripheral anterior chamber depth in Egna-neumarkt glaucoma study. *Ophthalmology*. 2000; 107(5):998-1003.
4. Nolan WP, Foster PJ, Devereux JG, Uranchimeg D, Johnson GJ, Baasahu J. YAG laser iridotomy treatment for primary angle closure in in east Asian eyes. *British Journal of Ophthalmology*. 2000; 84(11):1255-1259.
5. Shih CY, Graff Ziviv JS, Trokel SL, et al. Clinical significance of central corneal thickness in the management of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2004:1270-1275.
6. Miglior S, PfeifferN, Torri V, et al. Predictive factors for open-angle glaucomaamong patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2007; 114:3-9.
7. Zhang D, Shi Y, Gong B et al. An association study of the COL1A1 gene ang high myopiain a Han Chinese population. *Molecular Vision*. 2011; 17:3379-3383.

8. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measure: a review and metaanalysis approach. *Surv Ophthalmol.* 2000; 44:367-408.
9. Pang CE, Lee KY, Su DH, Htoon HM, Ng JY, Kumar RS, Aung T. Central corneal thickness in Chinese Subjects with Primary Angle Closure Glaucoma. *J Glaucoma.* 2011; 20:401-404.
10. Mello PR, Meirelles SH, Moraes Junior HV. Correlation between central corneal thickness and axial length in patients with glaucoma and normal eyes. *Arq Bras Oftalmol.* 2009; 72:497-502.
11. Xu L, Zhang H, Wang YX, Jonas JB. Central corneal thickness and glaucoma in adult Chinese: the Beijing Eye Study. *J Glaucoma.* 2008; 17(8):647-53.
12. Shimmyo M, Ross AJ, Moy A, et al. Intraocular pressure, Goldmann applanation tension, corneal thickness and corneal curvature in Caucasians, Asians, Hispanics and AfricanAmericans. *Am J Ophthalmol.* 2003; 136:603-613.
13. Nemesure B, Wu SY, Hermis A, et al. Corneal thickness and intraocular pressure in Barbados eye studies. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121:240-244.
14. Aghaian E, Choe JE, Lin S, et al. Central corneal thickness of Caucasians, Chinese, Hispanics, Filipinos, African Americans, and Japanese in a Glaucoma Clinic. *Ophthalmology.* 2004; 111: 2211-2219.
15. Wolfs RC, Klaver CC, Fingerling JR, Grobee DE, HoffmanA, de Jong PT. Distribution of central corneal thickness and its association with intraocular pressure: Rotterdam Study. *Am J Ophthalmol.* 1997; 123:767-772.
16. Farm HB, How AC, Baskaran M, Lim KL, Chan YH, Aung T. Central corneal thickness and its relationship to myopia in Chinese adults. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90:1451-1453.
17. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study(OHTS). *Ophthalmology.* 2001; 108:1779-1788.
18. Paranhos A, Paranhos FR, Prata JA, et al. Influence of keratometric readings on comparative intraocular pressure measurements with Goldmann, Tono-Pen, and non-contact tonometers. *J Glaucoma.* 2000; 9:219-223.
19. Saleh TA, Adams, McDermott B, Claridge K, Ewings P. Effects of central corneal thickness and corneal curvature on the intraocular pressure measurements by Goldmann applanation tonometer and ocular blood flow pneumatonometer. *Clinical and Experimentl Ophthalmology.* 2006; 34:516-520.
20. Harada Y, Hirose N, Kubota T, Tawara A. The influence of central corneal thickness and corneal curvature radius on the intraocular pressure as measured by different tonometers: noncontact and goldmann applanation tonometers. *J Glaucoma.* 2008; 17(8):619-25.
21. Orssengo GJ, Pye DC. Determination of the true intraocular pressure and modulus of elasticity of the human cornea in vivo. *Bull math Biol.* 1999; 61:551-572.
22. Lowe RF. Aetiology of the anatomical basis for primary angleclosure glaucoma. Biometrical comparisons between normal eyes and eyes with primary angle-closure glaucoma. *British Journal of Ophthalmology.* 1970; 54(3):161-169.
23. Xu L, Cao WF, Wang YX, Chen CX, Jonas JB. Anterior chamber depth and chamber angle and their associations with ocular and general parameters. The Beijing Eye Study. *American Journal of Ophthalmology.* 2008; 145(5):929-936.
24. van Romunde SH, Thepass G, Lemij HG: Hyperopia an Important Risk Factor for PACG in the Dutch Population?—A Case Control Study. *Journal of Ophthalmology.* 2013; 2013:630481.
25. Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology.* 2008; 115(1):85-93.
26. Perera SA, Wong Ty, Tay WT, et al. Refractive error, axial dimensions and primary open-angle glaucoma the Sigapore Malay Eye study. *Arch Ophthalmol.* 2010; 128(7):900-5.
27. Sihota R, Gupta V, Agarwal HC, et al. Comparison of symptomatic and asymptomatic chronic PACG, open angle glaucoma and controls. *J Glaucoma.* 2000; 9:208-213

SRPSKI

CENTRALNA DEBLJINA ROŽNJAČE, ZAKRIVLJENOST ROŽNJAČE I REFRAKTIVNA GREŠKA KOD PACIJENATA SA PRIMARNIM GLAUKOMOM ZATVORENOG I OTVORENOG UGLA

Marić V.¹, Marković V.^{1,2}, Božić M.^{1,2}, Marjanović I.^{1,2}

¹ Klinika za očne bolesti, Klinički Centar Srbije, Beograd, Srbija

² Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

SAŽETAK

Primarni glaukom zatvorenog ugla je znatno učestaliji u Azijским zemljama u odnosu na primarni glaukom otvorenog ugla koji je predominantan među Belom rasom te zbog toga postoji nedostatak podataka o centralnoj debljini i zakrivljenosti rožnjače kod primarnog glaukoma zatvorenog ugla u Evropi. Odrediti centralnu debljinu rožnjače, zakrivljenost rožnjače i refraktivnu grešku kod pacijenata sa primarnim glaukomom zatvorenog (PACG) i otvorenog ugla (POAG). U studiji je bilo uključeno 288 pacijenata, 132

pacijenta sa primarnim glaukom zatvorenog ugla (prosečne starosti 73 ± 7 godina) i 156 pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla (prosečne starosti 70 ± 7 godina). Podaci su prikupljeni od pacijanata sa PACG koji su upućeni za laser perifernu iridotomiju na Kliniku za očne bolesti u Beogradu u periodu od Januara 2012 do Oktobra 2012 godine i njihovih kontrola sa POAG koji su pregledani u istom periodu. Podaci dobijeni sa desnog oka uzeti su za analizu. Srednja debljina rožnjače u grupi PACG/POAG-a bila je $549 \pm 38 / 547 \pm 35 \mu\text{m}$ ($p=0,353$) i srednji radijus zakrivljenosti rožnjače $7,92 \pm 0,22 / 7,75 \pm 0,29 \text{ mm}$ ($p=0,003$). Nije postojala statistički značajna povezanost između IOP i srednjeg radijusa zakrivljenosti rožnjače u obe grupe PACG ($p=0,244$) / POAG ($p=0,637$) dok je postojala u grupi POAG, sa refraktivnom greškom ($p=0,005$) kao i sa srednjom debljinom rožnjače u istoj grupi ($p<0,001$). U našoj studiji nije postojala razlika u srednjoj debljini rožnjače između pacijanata sa primarnim glaukomom zatvorenog i otvorenog ugla. Oči sa angularnim glaukomom imale su ravniju rožnjaču i veću hipermetrotnu refraktivnu grešku.

Ključne reči: centralna debljina rožnjače, zakrivljenost rožnjače, refraktivna greška, primarni glaukom zatvorenog ugla, primarni glaukom otvorenog ugla

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 poledini svake slike staviti nalepnicu sa rednim brojem slike i strelicom koja označava gornji deo slike. Voditi računa da se fotografije ne oštete na bilo koji način. Slike snimljene digitalnim fotoaparatom dostaviti na CD i odštampane na papiru, vodeći računa o kvalitetu (oštrini) i veličini digitalnog zapisa. Rezolucija treba da bude 300dpi, format slike 10×15 cm, a format zapisa .JPG ili .TIFF. Ukoliko autori nisu u mogućnosti da dostave originalne fotografije, treba ih skenirati kao *Grayscale* rezoluciji 300 dpi i u originalnoj veličini i snimiti na CD.

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

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

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

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

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

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

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

Propratno pismo. Uz rukopis obavezno priložiti:

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

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

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

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

FOTO: OKTOBAR - MEĐUNARODNI MESEC BORBE PROTIV RAKA DOJKE

