

BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

Časopis Medicinskog fakulteta Foča,
Univerzitet u Istočnom Sarajevu

Godište 5, broj 1, jun 2014.

Journal of the Faculty of Medicine Foča,
University of East Sarajevo

Volume 5, No 1, June 2014



BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

Godište 5, broj 1, jun 2014.

BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

Časopis
Medicinskog fakulteta Foča,
Univerzitet u Istočnom Sarajevu

ISSN 1986-8529
UDK 57+61

Izdavač

Medicinski fakultet Foča
Univerzitet u Istočnom Sarajevu
Studentska 5, 73 300 Foča

Za izdavača:

Prof. dr Milan Kulić, dekan

Adresa uredništva

Medicinski fakultet Foča
Studentska 5, 73 300 Foča
Telefon: 058/210-420
Fax: 058/210-007
E-mail:
urednistvo@
biomedicinskaistranzivanja.com

Članci su u cjelosti dostupni
na interent stranici:
<http://biomedicinskaistranzivanja.com>

Prelom teksta i priprema za štampu

Goran Lečić

Štamparija

ZTR "Štamparija CPC Format"

Tiraž

300 primjeraka

Uređivački odbor

Glavni i odgovorni urednik

Prof. dr Siniša Ristić
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Savjetnici urednika

Prof. dr Ljubica Đukanović (Srbija)
Prof. dr Slavenka Janković (Srbija)

Pomoćnici glavnog urednika

Doc. dr Dejan Bokonić
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Snežana Medenica
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Doc. dr Maja Račić
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Članovi Uređivačkog odbora

Prof. dr Athanasios Athanasiou
(Grčka)
Prof. dr Tatjana Bućma
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Dragana Čukić (Crna Gora)
Prof. dr Dragan Delić (Srbija)
Prof. dr Stevanka Đorđević
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Slobodanka Đukić (Srbija)
Prof. dr Radoslav Gajanin
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Ranko Golijanin
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Doc. dr Nedeljka Ivković
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Slobodan Janković (Srbija)
Prof. dr Nadica Jovanović-Simić
(Srbija)
Prof. dr Slađana Jović (Srbija)
Prof. dr Vladimir Jurišić (Srbija)
Doc. dr Igor Kocijančić (Slovenija)
Prof. dr Radojka Kocijančić (Srbija)
Prof. dr Zvezdana Kojić (Srbija)
Prof. dr Ružica Kozomara (Srbija)

Sekretari urednika

Dr Đorđe Božović
Dr Branislava Ćurčić
Dr Jelena Krunic
Ing. Srđan Mašić
Dr Danijela Trifunović
Dr Aleksandra Žuža

Izdavački savjet

Predsjednik

Prof. dr Milan Kulić
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Članovi

Akademik Marko Vuković,
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Akademik Drenka Šećerov-Zečević
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Akademik Mirko Šošić
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Veljko Marić
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Doc. dr Biljana Mijović
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Doc. dr Ljiljana Milović
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Kosovka Obradović-Đurišić
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Prof. dr Zvonko Magić (Srbija)
Prof. dr Michael Marberger
(Austrija)
Akademik Dragan Micić (Srbija)
Prof. dr Mirjana Mirić (Srbija)
Prof. dr Ranka Mirković
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Goran Nedović (Srbija)
Prof. dr Milomir Ninković
(Njemačka)
Akademik Miodrag Ostojić (Srbija)
Prof. dr Novica Petrović
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Dušan Popadić (Srbija)
Prof. dr Dragan Rapaić (Srbija)
Prof. dr Slavica Ristić
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Arif Smajkić
(Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Satoshi Toh (Japan)
Doc. dr Goran Trajković (Srbija)
Prof. dr Georgios Vergoulas (Grčka)
Doc. dr Davorka Vrdoljak
(Hrvatska)

Sekretar uredništva

Ana Simović

Lektor za srpski jezik

Aleksandra Bokonić

Lektor za engleski jezik

Sanja Bjelanović

BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

Volume 5, No 1, june 2014.

BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

Journal of the Faculty of Medicine
Foča, University of East Sarajevo

ISSN 1986-8529
UDC 57+61

Published by

Faculty of Medicine Foča
University of East Sarajevo
Studentska 5, 73 300 Foča

On behalf of the publisher

Prof. Milan Kulić, MD, PhD, Dean

Editorial office

Medicinski fakultet Foča
Studentska 5, 73 300 Foča
Telephone: 058/210-420
Fax: 058/210-007
E-mail: urednistvo@
biomedicinskaistrazivanja.com

All articles are available on the
following website:
<http://biomedicinskaistrazivanja.com>

Editor Assistants

Djordje Božović, MD
Branislava Čurčić, MD
Jelena Krunic, MD
Srđan Mašić, Ing.
Danijela Trifunović, MD
Aleksandra Žuža, MD

Technical secretary

Ana Simović

Serbian language lector

Aleksandra Bokonić

English language editor

Sanja Bjelanović

Text capture and processing

Goran Lečić

Print

ZTR "Štamparija CPC Format"

Printing

300 copies

Editorial Board

Editor-in-Chief

Prof. Siniša Ristić, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)

Advisory Editors

Prof. Ljubica Djukanović, MD, PhD
(Serbia)
Prof. Slavenka Janković, MD, PhD
(Serbia)

Associate Editors

Assoc. Prof. Dejan Bokonić, MD,
PhD (the Republic of Srpska, B&H)
Prof. Snežana Medenica, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)
Assoc. Prof. Maja Račić, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)

Members of the Editorial Board

Prof. Athanasios Athanasiou, MD,
PhD (Greece)
Assoc. Prof. Tatjana Bućma, MD,
PhD (the Republic of Srpska, B&H)
Prof. Dragana Čukić, MD, PhD
(Montenegro)
Prof. Dragana Delić, MD, PhD
(Serbia)
Prof. Stevanka Đorđević, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)
Prof. Slobodanka Đukić, MD, PhD
(Serbia)
Prof. Radoslav Gajanin, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)
Prof. Ranko Golijanin, MD, PhD (the
Republic of Srpska, B&H)
Assoc. Prof. Nedeljka Ivković, MD,
PhD (the Republic of Srpska, B&H)
Prof. Slobodan Janković, MD, PhD
(Serbia)
Prof. Nadica Jovanović-Simić, MD,
PhD (Serbia)
Prof. Slađana Jović, MD, PhD
(Serbia)
Prof. Vladimir Jurišić, MD, PhD
(Serbia)
Assoc. Prof. Igor Kocijančić, MD,
PhD (Slovenia)
Prof. Radojka Kocijančić, MD, PhD
(Serbia)
Prof. Zvezdana Kojić, MD, PhD
(Serbia)
Prof. Ružica Kozomara, MD, PhD

Publishing Council

President

Prof. Milan Kulić, PhD (the Republic
of Srpska, B&H)

Members

Academician Drenka Šećerov-
Zečević, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)
Academician Marko Vuković, MD,
PhD (the Republic of Srpska, B&H)
Academician Mirko Šošić, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)
Prof. Veljko Marić, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)
Assoc. Prof. Biljana Mijović, MD,
PhD (the Republic of Srpska, B&H)
Assoc. Prof. Ljiljana Milović, MD,
PhD (the Republic of Srpska, B&H)
Prof. Kosovka Obradović-Djurišić,
MD, PhD (the Republic of Srpska,
B&H)

(Serbia)
Prof. Zvonko Magić, MD, PhD
(Serbia)
Prof. Michael Marberger, MD, PhD
(Austria)
Academician Dragan Micić, MD,
PhD (Serbia)
Prof. Mirjana Mirić, MD, PhD
(Serbia)
Prof. Ranka Mirković, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)
Prof. Goran Nedović, MD, PhD
(Serbia)
Prof. Milomir Ninković, MD, PhD
(Germany)
Academician Miodrag Ostojić, MD,
PhD (Serbia)
Prof. Novica Petrović, MD, PhD (the
Republic of Srpska, B&H)
Prof. Dušan Popadić, MD, PhD
(Serbia)
Prof. Dragan Rapaić, MD, PhD
(Serbia)
Prof. Slavica Ristić, MD, PhD (the
Republic of Srpska, B&H)
Prof. Arif Smajkić, MD, PhD (B&H)
Prof. Satoshi Toh, MD, PhD (Japan)
Assoc. Prof. Goran Trajković, MD,
PhD (Serbia)
Prof. George Vergoulas, MD, PhD
(Greece)
Assoc. Prof. Davorka Vrdoljak, MD,
PhD (Croatia)

Sadržaj

ORIGINALNI RADOVI

Uticaj porodičnih i psihopatoloških činilaca na silovanje Milan Novaković, Milan Kulić, Vesna Despotović, Joana Marić - Burmazević, Snežana Medenica, Dragan Jovanović	1
Porodični i partnerski odnosi kao protektivni faktori suicidalnih misli Dijana Sulejmanović, Tatjana Dragišić	10
Faktori rizika za kardiovaskularne bolesti i ishod reperfuzione terapije nakon infarkta miokarda sa ST elevacijom Srđan Lozo	16
Biopsija bubrega kod bolesnika sa dijabetesom (iskustvo Nefrološkog odjela Klinike za unutrašnje bolesti UKC Banjaluka) Milorad Grujičić, Gordana Basta- Jovanović , Aleksandra Salapura, Vlastimir Vlatković, Dragan Vojvodić	24
Promjene spermograma kod bolesnika sa mumps orhitisom Tatjana Roganović, Vladimir Krivokuća	30

PRIKAZ BOLESNIKA

Maksilarni drugi molar sa pet korijenskih kanala – prikaz bolesnika Dajana Nogo-Živanović, Ljiljana Kulić, Jelena Krunić, Nikola Stojanović	37
Velika cista jajnika kod djece: diferencijalno dijagnostički problem – prikaz slučaja Mirko Raković, Zoran Rakonjac, Mirko Šatara, Slavko Grbić	42

PREGLED LITERATURE

Bubreg i hipertenzija Dijana B.Jovanović	47
Anti-vakcinalni pokreti i naučna medicina Srdja Janković	59

ZA PRAKSU

Karakteristike termomineralnih voda Višegradske banje i njihova terapijska primjena Dušana M. Bukvić, Igor Sladojević, Siniša Ristić	66
--	----

EDUKATIVNI ČLANAK

Kako se piše naučno/stručni rad Ljiljana Vučković-Dekić	71
---	----

Contents

ORIGINAL ARTICLES

The impact of family and psychopathological factors on rape Milan Novaković, Milan Kulić, Vesna Despotović, Joana Marić - Burmazević, Snežana Medenica, Dragan Jovanović	1
Family and partner relationships as the protective factors in suicidal thoughts Dijana Sulejmanović, Tatjana Dragišić	10
Links between previous cardiovascular risk factors and results of reperfusion therapy after myocardial infarction with ST elevation Srdjan Lozo	16
Renal biopsy in diabetic patients (experience of Nephrology Department of Clinic for Internal Diseases UCC Banjaluka) Milorad Grujičić, Gordana Basta- Jovanović , Aleksandra Salapura, Vlastimir Vlatković, Dragan Vojvodić	24
Spermiogram changes in patients with mumps orchitis Tatjana Roganović, Vladimir Krivokuća	30

CASE REPORT

Maxillary second molar with five root canals: a case report Dajana Nogo-Živanović, Ljiljana Kulić, Jelena Krunić, Nikola Stojanović	37
Large ovarian cyst in children: differential diagnostic problem – case report Mirko Raković, Zoran Rakonjac, Mirko Šatara, Slavko Grbić	42

REVIEWS

Kidney and hypertension Dijana B. Jovanović	47
Anti-vaccination movements and science-based medicine Srdja Janković	59

FOR PRACTICE

Features of thermo-mineral waters of Višegrad Spa and their therapeutic application Dušana M. Bukvić, Igor Sladojević, Siniša Ristić	66
--	----

EDUCATIONAL ARTICLE

How to write a scientific paper Ljiljana Vučković-Dekić	71
---	----

Originalni rad

Uticaj porodičnih i psihopatoloških činilaca na silovanje

Milan Novaković¹, Milan Kulić¹, Vesna Despotović³, Joana Marić -
Burmazević², Snežana Medenica¹, Dragan Jovanović¹

¹Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Kliničko-bolnički centar „Dr Dragiša Mišović Dedinje“, Beograd, Srbija

³Dom zdravlja Bijeljina, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Silovanje je seksualno nasilje uz primjenu tjelesne snage za koje se izriču stroge kaznene mjere, a ponašanje nasilnika je nagonsko uz promjenljivu psihopatologiju. Cilj istraživanja je da se provjeri destruktivan uticaj porodičnih i psihopatoloških faktora na sve više izražen stepen nasilja u BiH u periodu od 01. 01. 2003. do 31. 12. 2012. godine. Hipotetično je u BiH seksualno nasilje izraženo u većem stepenu nasilnosti.

Metode. Eksperimentalnu grupu čini 150 lica forenzički obrađenih koja su na tretmanu nakon silovanja. Kontrolna grupa se sastoji od 150 lica forenzički obrađenih nakon recidivantnih drugih delikata. Dizajn je multicentrična longitudinalna studija. Mjerni instrumenti su: lista opštih podataka, Hamiltonova skala depresivnosti (HAMD), Skala zdravlja nacije (HoNOS), profil indeks emocija (P.I.E-Plutchic R). Rezultati su analizirani metodama deskriptivne statistike i multivarijantnom regresionom analizom.

Rezultati. Multivarijantna regresiona analiza je pokazala da su sljedeće varijable značajno povezane sa nasiljem uz $P < 0,001$: nezaposlenost [OR=0,770 (95%), CI=0,830-1,150], usamljenost [OR= 0,750 (95%), CI= 0,845 - 1,250], opšti kriminalitet [OR=0,910 (95%), CI= 0,875- 1,255], ratne posljedice [OR=0,920 (95%), CI=0,875-1,215], misli o seksu [OR= 0,770 (95%), CI=0,835-1,150], retardacija [OR=0,790 (95%), CI=0,880-1,125], kognitivni poremećaji [OR=0,910 (95%), CI=0,925-1,150], zaštita [OR=0,770 (95%), CI=0,865 - 1,160], i istraživanje okoline [OR= 0,910 (95%), CI= 0,870-1,175]. Kod recidivantnih lica su signifikantni prediktori: obrazovanje [OR= 0,835 (95%), CI= 0,815 - 1,125], anksioznost [OR= 0,855 (95%), CI=0,870-1,250], depresivnost [OR=0,930 (95%), CI=0,830-0,990], vegetativni poremećaji [OR=0,855 (95%), CI=0,850-1,155], inkorporacija [OR=0,835 (95%), CI=0,870-1,115] i lišavanje [OR=0,845 (95%), CI=0,7925-1,255] na P.I.E. testu.

Zaključak. Studija prikazuje porodične i druge mikrosocijalne razlike. Visok je skor destrukcije nasilnika na psihološkim testovima, što daje psihopatološki sadržaj: poremećaj ličnosti, rjeđe lica sa upotrebom psihoaktivnih supstanci. Forenzički značaj, osim ekspertize, čine i preporuke u tretmanu nasilnika i recidivantnih.

Ključne riječi: porodica, psihopatologija, aspekt, Bosna i Hercegovina

Adresa autora:
Prof. dr Milan Novaković,
Ul. Vojvode Putnika
776300 Bijeljina
milanovbn@gmail.com

Uvod

Agresivno ponašanje i destruktivnost stvara niz problema u svim kulturnim sredinama [1]. Faktori rizika za agresivnost nalaze se iz lične prošlosti i aktuelne kliničke slike. Faktori rizika u ličnoj prošlosti su: ponavljana nasilnost, slabosti u primarnoj i sekundarnoj porodici, loši uzori, nezaposlenost, uzimanje psihoaktivnih supstanci (PAS). Antisocijalni poremećaji ličnosti (PL) su česti kao i mentalni poremećaji sa sumanutošću i halucinacijama [2,3]. Destruktivno ponašanje u kliničkom ispoljavanju sadrži: manjak uvida u svoje mentalno zdravlje, tretman i posljedice destrukcije. Klinički, lice sa mentalnom bolešću ima gubitak kontrole u ponašanju, ugroženost, impulsivnost, otpor prema tretmanu i bez pomoći sredine [4,5].

Silovanje je seksualno nasilje uz primjenu tjelesne snage. Klasifikacija mentalnih oboljenja i poremećaja ponašanja ICD-X je ovo djelo označila sa Y05. To podrazumijeva silovanje (pokušaj) i obljudu životinja (pokušaj – pa i sodomija) [6-8]. Nasilnik žrtvu sknavi emocionalno, konativno i kognitivno. Silovanje je destruktivnost koja se izražava u godinama kada je čovjek biološki najjači. Žrtva nema fizičku mogućnost da odbrani tjelesni integritet, strah zbog nanošenja povreda ili strah od ugroženosti života i smrtne opasnosti. [9,10]. Tako je bilo kakva nemogućnost odbrane žrtve od seksa suštinski akt silovanja.

Porodica je osnovni milje odrastanja i često štiti propuštene greške u vaspitanju. Porodica je okvir koji određuje sadašnjost i budući razvoj čovjeka i time mu otvara svijet odraslog [11-13]. Porodica je emocionalna luka, temelj i polazište u koje se može skloniti i krenuti u dalje socijalne izazove. Slabosti u mikrosocijalnom miljeu mogu početi začecem [14,15]. U našim uslovima se često dešava da roditelji muškog pola ne priznaju svoju djecu. Anomija i faktori nasilja u porodici slabe roditeljsku ulogu kod nas [11,12], kao i u nekim porodicama u bogatim zemljama [16,17].

Tranzicija u BiH ne može da odgovori želja generacije roditelja i djece i adaptacija daje dugotrajnu vulnerabilnost. To stvara prilike za loše odnose i instinktivnu destrukciju [21] uz frustracije kao naučene u kulturnom miljeu [11, 12]. U (po)ratnom periodu od 01. 01. 2003. do 31. 12. 2012. godine postoji porast prekršaja

i kriminaliteta u B&H [4].

Epidemiološke studije u svijetu daju razna viđenja nasilja [18], ali najveći dio nije uporediv sa našim „specifičnim uslovima življenja“. Nasilje je porodični tabu, a mjerljivo je forenzički i pravno [19]. Transgeneracijski model nasilja je matrica nasljeđa i interakcija odnosa koji daju nasilna i asocijalna lica. Procjene i tretman nasilja su u okviru rada sudske psihijatrije. Kod psihoza i nasilja javlja se uzajamno strah u javnosti od psihoze i nasilja, ali objektivno prvo se javlja mentalni poremećaj a potom nasilje [20].

Cilj istraživanja je da se provjeri destruktivan uticaj porodičnih i psihopatoloških faktora na više izražen u stepen nasilja u BiH u periodu od 01. 01. 2003. do 31. 12. 2012. godine. Hipotetično je u BiH seksualno nasilje izraženo u većem stepenu nasilnosti.

Metode rada

U multicentričnoj longitudinalnoj prospektivnoj studiji ispitana je destruktivnost krivičnih i prekršajnih djela u periodu 01. 01. 2002. do 31. 12. 2013. godine. U studiji su upoređene jednake grupe počinilaca krivičnih i prekršajnih djela u poratnom periodu u BiH. Kriterijum za formiranje uzoraka je već učinjen delikt. Uzorci su formirani istraživački, uz pomoć zdravstvenih institucija, MUP-a, statističkih institucija u BiH. Ispitanici su živjeli u BiH i pretrpili su zajedno sa populacijom (po)ratne traume, migracije, tranziciju i uzorak je dobar reprezent najvećeg dijela osjetljive populacije u BiH. Rad ima dozvolu Etičkog i Forenzičkog komiteta BiH.

Uzorci ispitnika. U radu je obrađeno 715 lica sa više od pet krivičnih djela koji su testirani u forenzičkom radu zbog seksualnog kriminaliteta. Kriterijum za uključivanje u rad je dokazano krivično djelo. Premortalna obrada kod 715 lica je rađena po Međunarodnoj klasifikaciji bolesti MKB-10. Uzorak je kohortan iz populacije BiH sa prosječnim uslovima življenja i čini ga 150 lica. Iz grupe „krivičnih“ lica je isključeno 435 lica zbog „odbijanja saradnje“ i 130 lica zbog „neupotrebljivih rezultata nakon forenzičke analize“ [4]. Grupa lica koja su počinila seksualno kriminogeno djelo se u radu obrađuje kao **nasilni**.

Kontrolna grupa je odabrana iz populacije

od 827 lica koja su počinila prekršajno djelo i imala su najmanje pet pravno dokazanih i sankcionisanih prekršajnih djela. Lica su odabrana u sudskom radu, na mjerama bezbjednosti u zatvorskim ustanovama i svakodnevnom psihijatrijskom radu, najviše uz kriterijum "dobre saradnje". Uzorak prekršajnih lica čini 150 osoba i dijelom je kohortan iz populacije u BiH sa prosječnim uslovima življenja. Lica koja čine ovaj uzorak su, zbog ponavljanih prekršaja, u radu nazvana **recidivanti**. Uz sudsku, socijalnu, psihološko-psihijatrijsku obradu vinovnici su sankcionisani prema Krivičnim i Prekršajnim zakonima u BiH [4,11].

Mjerni instrumenti. U istraživanju su korišćeni sljedeći mjerni instrumenti:

1. Lista opštih podataka (LOP) je upitnik urađen za ovaj rad. Socio-demografska pitanja su: pol, godine, zaposlenje, edukacija, brak, posao, psihijatrijska i kriminalistička istorija. Test sadrži podatke o migraciji, mestu boravka, nasilju u porodici i recidivantnost [7].
2. Skala zdravlja nacije (HoNOS), služi za mjerenje zdravstvenog i socijalnog funkcionisanja osoba sa mentalnim poremećajima. Sadrži 12 varijabli, a dostupna je u verziji za odrasle, djecu i adolescente. Skala se koristi i kao instrument ispitivanja vulnerabilnih grupa, a rezultati su dio minimalnog seta podataka [21].
3. HAMD - Hamiltonova skala depresivnosti ima 21 pitanje (1960). Skor HAMD je: 0-8, bez depresivnosti; 8-17 mala depresivnost, 17-24, umjerena depresivnost; preko 24 je izraženu depresivnost. Ajtemi su u 5 grupa: 1. depresija, 2. anksioznost/agitacija, 3. kognitivni poremećaji, 4. retardacija i 5. vegetativni poremećaji uz HAMD- ukupno [22].
4. Profil index emocija (P.I.E. - Robert Plutchik 1980). Varijante ponašanja za profil index emocija su 1. inkorporacija (pozitivne draži), 2. zaštita (izbjegavanje opasnosti) 3. orijentacija (reakcija na nepoznato), 4. lišavanje (gubitak objekta), 5. odbacivanje (odstranjivanje štetnog), 6. destruktivnost (odstranjivanje prepreke), 7. istraživanje (kontakt sa okolinom), 8. reprodukcija (seksualni dodir), 9. neiskrenost (sklonost neistini) [23].
5. Relevantna medicinska dokumentacija;

6. Kompletan forenzički spis za pojedine ispitanike.

Statistička obrada. U analizi podataka korišćene su deskriptivne statističke metode: mjere centralne tendencije (aritmetička sredina), mjere varijabiliteta (standardna devijacija) i relativni brojevi (pokazatelji strukture). Deskriptivnom analizom je urađena validnost razlike između ličnih varijabli (lista opštih podataka, HoNOS), kao i grupnih dimenzija na HAMD za znake depresivnosti, a na P. I. E testu su mjere bazičnih emocija i agresivnosti.

Za testiranje statističkih hipoteza korišćen je hi-kvadrat test, analiza varijanse i multivarijantni regresioni model. Hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti od 0.05. Statistička obrada je rađena uz korišćenje "SPSS" statistical software 10.0: SPSS Inc, Chicago, IL, USA [24].

Nedostaci su višestruki mali uzorak, eksploracija ispitanika i otežana poređenja sa drugim sredinama, jer je BiH u specifičnoj tranziciji, puna socijalnih i kulturoških interakcija, pa je onda i proučavanja nasilja sa relevantnim faktorima u okviru tih ograničenja.

Rezultati

U obje grupe su lica u trećoj deceniji života, uz manje obrazovanje i nezaposlenost kao i kod roditelja. Socijalno okruženje je u obje grupe ruralno, uz kriminalitet u nasljeđu.

Nasilnici se značajno ($P < 0,001$) razlikuju od grupe recidivanata u sljedećim karakteristikama: nezaposlenost ($\chi^2=17,530$), bračno stanje ($\chi^2=15,220$), kriminal u okruženju ($\chi^2=23,470$), nasilje u porodici ($\chi^2=19,350$), preseljenja ($\chi^2=15,350$), učešće u ratu ($\chi^2=29,540$), zloupotreba alkoholnih pića ($\chi^2=23,410$) uz mogući novi delikt ($\chi^2=13,310$). U grupi nasilnika psihijatrijske dijagnoze po MKB-10 je imalo 67% lica i to poremećaj ličnosti (PL) 68%, zloupotreba PAS kod 30%, akutna psihotična stanja kod 2% lica. Recidivanti su statistički značajno obrazovaniji ($\chi^2=9,910$) i veći procenat je zaposlen ($\chi^2=13,710$), koriste droge ($\chi^2=8,870$) i lijekove ($\chi^2=7,910$). Recidivanti su imali psihijatrijske dijagnoze u 67% i to neurotske u 44%, uzimanje PAS 35%, PL 18%, psihotična stanja 1%.

Tabela 2 prikazuje rezultate dobijene Ska-

Tabela 1. Socio-demografski odnosi osoba dvije ispitivane grupe

Pitanje		Nasilni n=150 f/μ±SD	Recidivanti n=150 f/μ±SD	P	OR	CI	
						Lower	Upper
Pol: muški/ženski		143/7	116/34	0,001	1,650	0,910	1,550
Godine		29,10±3.40	23,30±3.50	0,001	0,970	0,835	0,995
Edukacija: <8 /12 / >12		70/70/10	20/90/40	0,001	0,950	0,750	0,985
Tretman		6,50±1,70	2,00±1,50	0,001	0,830	0,650	1,250
Posao: da/ne		25/125	90/60	0,001	0,770	0,815	1,450
Brak: oženjen/samac-a		61/99	77/73	0,051	0,845	0,850	1,350
Religioznost		25/125	65/85	0,001	0,790	0,750	1,120
Edukacija oca:<8;12;>12		99/48/3	89/51/10	0,005	0,550	0,810	1,115
Posao oca: radnik/drugo		81/19	69/31	0,046	2,203	0,450	1,490
Edukacija majke: <8;12; >12		73/25/2	64/33/3	0,055	0,830	0,781	1,880
Posao majke: radnica/drugo		89/11	79/56	0,075	0,809	0,670	0,930
Život u mestu delikta: da/ne		97/43	87/63	0,010	0,610	0,760	0,050
Kriminalitet u nasljeđu: da/ne		127/23	66/64	0,005	0,560	0,845	0,985
Nasilje u porodici: da/ne		115/35	39/111	0,001	0,990	0,810	1,170
Preseljenja: da/ne		115/35	57/93	0,001	0,950	0,870	0,995
Učesnik rata: da/ne		99/51	36/114	0,001	0,955	0,825	1,150
Zloupotreba PAS	Alkohol	95/55	46/104	0,001	0,935	0,910	1,885
	Droga	46/104	99/51	0,001	0,650	0,835	1,650
	Medikamenti	51/99	93/57	0,001	0,790	0,990	1,115
Da li biste ponovili delikt?		45/105	19/131	0,001	0,770	0,615	0,935

[§]P= nivo značajnosti kod univarijantne logističke analize

lom zdravlja stanovništva koja testira lične i porodične odnose nasilnika u odnosu na recidivante. Rezultati se značajno razlikuju tako da grupa recidivantnih ispitanika ima bliže podat-

ke koji bi odgovarali opštoj vulnerabilnoj populaciji. Grupa nasilnika se značajno ($P<0,001$) razlikuje od grupe recidivanata varijablama: uzrujano ponašanje ($\chi^2=27,770$), nehотиčne

Tabela 2. Rezultati dobijeni primjenom Skale zdravlja stanovništva (HoNOS)

Varijable	Nasilni (n=150) f/ μ ±SD	Recidivanti (n=150) f/ μ ±SD	P	OR	CI	
					Lower	Apper
1. Agresivno, uzrujano ponašanje	3,70±0,10	2,00±0,10	0,001	0,970	0,750	1,160
2. Nehotimične samopovrede	3,90±0,10	1,80±0,00	0,001	0,870	0,795	0,985
3. Zloupotreba porodice	4,00±0,00	2,10±0,00	0,001	0,960	0,810	0,990
4. Zloupotreba mikrosredine	3,70±0,10	2,10±0,00	0,001	1,080	0,860	1,175
5. Podrška u porodici	4,00±0,00	2,00±0,00	0,001	0,970	0,830	0,985
6. Fizičko oboljenje/invalidnost	3,90±0,10	1,50±0,05	0,001	0,855	0,735	0,985
7. Nekontrolisanost impulsa	4,00±0,00	2,30±0,10	0,003	0,780	0,855	0,995
8. Mentalni problemi u ponašanju	3,80±0,10	1,80±0,00	0,003	0,750	0,850	0,980
9. Odnosi sa drugima	3,90±0,10	2,10±0,00	0,005	0,850	0,770	0,980
10. Dnevne životne aktivnosti	4,00±0,00	2,00±0,00	0,001	0,810	0,750	0,995
11. Uslovi življenja	3,70±0,10	2,20±0,00	0,001	1,080	0,860	1,175
12. Tegobe zbog neaktivnosti	4,00±0,00	2,10±0,00	0,001	0,970	0,830	0,985

[§]P= nivo značajnosti kod univarijantne logističke analize

povrede ($\chi^2=19,750$), zloupotreba porodice ($\chi^2=19,670$) i mikrosredine ($\chi^2=19,210$), bez podrške u porodici ($\chi^2=19,850$), uz invalidnost ($\chi^2=17,220$), neispunjenje dnevnih aktivnosti ($\chi^2=21,770$), loše uslove življenja ($\chi^2=19,350$), neaktivnost ($\chi^2=21,770$). Manji stepen signifikantnosti je pokazan za impulzivnost, mentalne probleme u ponašanju i odnosima sa drugima ljudima koji funkcionišu u njihovom odabranom miljeu.

Analizom depresivnosti je pokazano da je u grupi nasilnih statistički značajno izražena retardacija ($\chi^2=28,310$) i kognitivni poremećaji ($\chi^2=24,920$). U recidivantnoj grupi ispitanika su značajni depresivnost ($\chi^2=31,310$), anksioznost ($\chi^2=25,730$) i vegetativni poremećaji ($\chi^2=20,305$). Ukupni HAMD je uz statističku značajnost $P<0,001$ izraženiji kod recidivantnih ($\chi^2=27,710$). Nasilnici imaju veću depresiju od 24 kod 22 lica, 17-24 kod 39 lica, 8-17 kod 30 lica i manji od 8 kod 59 lica. Recidivati imaju

veću depresiju od 24 kod 42 lica, 17-24 kod 59 lica, 8-17 kod 20 lica i manji od 8 kod 29 lica. Razlika između grupe nasilnih i recidivantnih lica na HAMD – ukupno je izraženije signifikatna $P<0,001$ kod recidivantnih lica ($\chi^2=27,710$).

Uz analizu depresivnosti nameće se potreba analiziranja emocionalnog stanja ispitanika. U obje grupe lica na P. I. E testu su ispoljeni: destrukcija, reprodukcija (seksualna mašta), odbacivanje (štetnog) i sklonost neistini. U grupi nasilnih lica su signifikatno ($P<0,001$) izraženiji zaštita - reakcija na nepoznato ($\chi^2=10,330$), istraživanje ($\chi^2=11,710$). U recidivantnih signifikantni su inkorporacija - pozitivne draži ($\chi^2=10,830$), lišavanje - gubitak objekta ($\chi^2=12,930$).

Multivarijantna regresiona analiza je pokazala da su sljedeće varijable značajno povezane sa nasiljem uz $P<0,001$: nezaposlenost [OR=0,770 (95%), CI=0,830-1,150], usamljenost [OR=0,750 (95%), CI=0,845-1,250]; opšti krim-

Tabela 3. Analiza depresivnosti dvije grupe ispitanika (HAMD)

Nasilni subjekti (n=150) i kontrolna grupa (n=150)						
Pitanje	Nasilni (n=150) $\mu\pm SD$	Recidivanti (n=150) $\mu\pm SD$	P^s	OR	CI	
					Lower	Upper
Depresivnost	1,50 $\pm$ 0,15	4,85 $\pm$ 0,10	0,001	1,210	0,9705	1,160
Anksioznost	1,30 $\pm$ 0,10	4,85 $\pm$ 0,20	0,001	0,990	0,970	1,250
Kognitivni poremećaj	4,90 $\pm$ 0,20	2,55 $\pm$ 0,30	0,001	1,050	0,935	1,210
Retardacija	4,10 $\pm$ 0,10	1,90 $\pm$ 0,40	0,001	1,250	0,910	1,335
Vegetativni poremećaj	3,30 $\pm$ 0,20	5,75 $\pm$ 0,10	0,001	0,990	0,890	1,350
HAMD- ukupno	15,10 $\pm$ 0,75	19,90 $\pm$ 1,45	0,001	0,970	0,910	1,135

^sP= nivo značajnosti kod univarijantne logističke analize

Tabela 4. Emocionalna struktura počinitelja iz nasilne i recidivantne grupe (P. I. E)

Nasilni subjekti (n=150) i kontrolna grupa (n=150)						
Pitanje	Nasilni (n=150) $\mu\pm SD$	Recidivanti (n=150) $\mu\pm SD$	P^s	OR	CI	
					Lower	Upper
Inkorporacija	23,70 $\pm$ 2,10	26,70 $\pm$ 1,75	0,001	0,610	1,220	1,630
Zaštita	18,30 $\pm$ 3,30	14,90 $\pm$ 3,10	0,001	0,520	1,110	1,850
Orijentacija	28,35 $\pm$ 2,10	21,30 $\pm$ 2,10	0,001	1,330	1,210	1,950
Lišavanje	26,45 $\pm$ 1,50	33,40 $\pm$ 1,50	0,001	0,780	1,250	1,930
Odbacivanje	32,50 $\pm$ 1,50	26,45 $\pm$ 1,50	0,001	1,125	1,130	1,910
Istraživanje	20,20 $\pm$ 1,30	14,50 $\pm$ 1,40	0,001	1,010	1,175	1,190
Destrukcija	35,50 $\pm$ 1,15	26,20 $\pm$ 1,25	0,001	0,995	1,125	1,670
Reprodukcija	30,35 $\pm$ 1,80	28,60 $\pm$ 2,30	0,030	0,920	1,130	1,450
Neiskrenost	31,10 $\pm$ 1,35	28,90 $\pm$ 2,90	0,005	1,050	1,310	1,925

^sP= nivo značajnosti kod univarijantne logističke analize

inalitet [OR= 0,910 (95%), CI=0,875- 1,255]; ratne posljedice [OR= 0,920 (95%), CI= 0,875 - 1,215]; misli o seksu [OR= 0,770 (95%), CI= 0,835-1,150], retardacija [OR= 0,790 (95%), CI=0,880-1,125], kognitivni poremećaji [OR = 0,910 (95%), CI = 0,925-1,150], zaštita [OR = 0,770 (95%), CI = 0,865 - 1,160] i istraživanje okoline [OR = 0,910 (95%), CI = 0,870 - 1,175].

Kod recidivantnih lica su signifikantni $P < 0.001$: obrazovanje [OR=0,835 (95%), CI= 0,815-1,125], anksioznost [OR=0,855 (95%), CI=0,870-1,250], depresivnost [OR=0,930 (95%), CI=0,830-0,990], vegetativni znaci [OR=0,855 (95%), CI=0,850-1,155], inkorporacija [OR=0,835 (95%), CI=0,870-1,115] i lišavanje [OR=0,845 (95%), CI=0,795-1,255] na P.I.E. testu.

Diskusija

Ličnosti koje su počinile nasilni ili recidivantni delikt, a koje su obuhvaćene ovim radom, nalaze se u trećoj deceniji života i dok su nasilnici muškog pola, među recidivantima postoje osobe oba pola. U tom životnom dobu postoje mogućnosti za ostvarenje najvećih ličnih ambicija, ali i za pokazivanje slabe kontrole voljnih i nagonskih impulsa. U obje grupe je izraženo da nasilna i recidivantna lica imaju manjak ličnog obrazovanja, nezaposleni su kao i njihovi roditelji. Socijalno okruženje je u obje grupe ruralno uz pojavljivanje kriminaliteta u nasljeđu, postojanje nasilja u porodici.

Preseljenja se nalaze u obje grupe, kod nasilnih i recidivantnih. Učešće u ratu je značajan faktor u kriminogenoj aktivnosti kod nasilnih uz značajan gubitak, a recidivantni imaju manje učešće i gubitke u ratu. Dipsomanko uzimanje PAS može biti i posljedično više kod nasilnih lica, a zloupotreba droge i medikamenata je izraženija kod recidivantnih. Odnos prema ponovnom deliktu je ambivalentan, izraženiji kod nasilnih (Tabela 1).

Porodična i dijelom psihopatološka analiza stanovništva govori da se devijacije i mentalni poremećaji mogu pojaviti u različitim oblicima. Rezultati se značajno razlikuju tako da grupa recidivantnih ispitanika ima podatke koji bi odgovarali opštoj vulnerabilnoj populaciji u BiH. Kod nasilnika su značajno izraženije varijable izmjenjenog, uzrujanog problematičnog ponašanja uz nehotične povrede, nekontrolisanost impulsa i odnosi sa drugima koji funk-

cionišu samo u njihovoj odabranoj sredini. Porodica i mikrosredina su zloupotrebjeni ili bez podrške uz loše uslove življenja. Invalidnost je izražena kao i loše ispunjenje svih obaveza do potpune neaktivnosti (HoNOS).

Kod nasilnih lica je u analizi depresivnosti visoko izražena retardacija. To govori da postoji izraženo osjećanje nesposobnosti, zamora, slabosti, gubitak interesovanja i redukcija svake aktivnosti, što daje misli iz sfere seksualnog interesovanja. Nasilnici imaju i poremećaj koncentracije, slabije kontrolisanje mišljenja i govora. Može da se javi i izmjena libida od smanjena do neadekvatne preferencije. Kod nasilnika u okviru kognitivnih poremećaja postoji nemir da "krše prste, grizu nokte". Fenomeni depersonalizacije i derealizacije su kao i osjećanje nestvarnosti i nihilističke ideje. Na neostvarenju želja i opsesija može nastati prolazna paranoidnost sama ili u "mrežastoj formi sa depresijom".

Recidivantna lica imaju izraženiju depresivnost zbog većeg osjećanja kajanja nakon delikta. Javlja se i tuga, beznađe, bespomoćnost, bezvrijednost, a mogu se javiti i suicidalne ideje i misli. Anksioznost se javlja u više oblika kao napetost, iritabilnost, zabrinutost, uplašeno iščekivanje. Javljaju se i somatski korelati kao znojenje, smetnje kardiovaskularnog, gastrointestinalnog trakta, prostatične i slično. Postoje i genitalni simptomi: preokupacija zdravljem, zahtjevi za pomoć do hipohondrije: bez uvida u bolest uz narcisoidni karakter ličnosti. Vegetativni simptomi daju smetnje sa zaspivanjem, prosnivanjem, košmarima te je posljedična dnevna varijacija raspoloženja.

Nasilnici imaju signifikatne: izbjegavanje opasnosti (zaštita) što može da znači i zamjenu seksualnog ostvarivanja drugim agresivnijom postupcima. Istraživanje i kontakt sa okolinom služe za ostvarivanje seksualne motivacije i želje. Destrukcija je dominantan simptom i agresivnost u najvećoj mjeri je usmjerena ka seksualnoj želji. Reprodukcijski govori da je želja za seksualnim dodirima u vidu agresivnosti i bez zadovoljstva (P. I. E.).

U grupi recidivantnih lica signifikantno dominira lišavanje: gubitak objekta, separacija i strah koji proizilazi iz nje, zanemarivanje kao i sva uskraćivanja zadovoljstva. Odbacivanje je odstranjivanje štetnih uticaja u okolini u cilju kakve-takve zaštite, a orijentacija je da se od malih izbora u ponašanju pronađe bolji.

Nepouzđani i neistiniti skorovi (bias) su veći u obje grupe da se minimizira delikt, a prikaže boljom deliktna situacija. (P. I. E.)

Ličnost nasilnika je u životnoj test situaciji pa otkriva instinktivno-emocionalnu ogoljenu personalnu strukturu i svoj društveni i cjelokupni vrijednosni sistem. Fenomen usamljenosti u radu prati štićenike nakon seksualnog abuzusa sa penološkim mjerama gdje se teško prilagođavaju. Neprijateljski su raspoloženi prema svima i bližnjima. Energiju za djela koja su učinili crpe iz instikta. Ta lica su neosjetljiva, surova i nehumana. Problem u ponašanju ove vrste ljudi je agresivnost koju ispoljavaju stalno. Nemarni su prema opasnosti, vole posebno avanturizam. To je pokazano i u drugim studijama [25].

Psihijatrijska analiza za seksualnu zloupotrebu nasilnika ima sopstvenu dinamiku. Nasilnik potiče iz porodice u kojoj se dešavalo nasilje. To je mikrosocijalni model prenošenja nasilja [7], ako se ne postave dominantno nasljedni faktori. Fenomen izvanporodičnih uzora je veći u anomiji i poratnom dobu. Danas je on subkulturno izraženiji jer se uklapa u tranziciju koja je društveno i personalno nedovoljno razjašnjen proces. Povratno socijalni uticaji djeluju na drugačiji model nasljeđa u destruktivnom ponašanju [26].

Mržnja je trajan stav ili sentiment prema nekom licu ili predmetu, ispoljen gnjevom, averzijom i/ili željom da to lice bude nesrećno. Cilj mržnje da se uništi omraženi objekt je među najdestruktivnijim osjećanjima i ponašanjima [7]. To je temelj ljudskog grijeha u religiji [4]. Mržnja je inherentna ljudskoj ontološkoj personalnoj strukturi i specifikum emocionalnosti, konativnosti i kognitivnosti [9]. Mržnja kao subverzivni negativitet u društvenoj formi lako prelazi iz individualnog u grupni iracionalizam "trans". Dalji proces je jednostavan: zlo mržnje stvara zlo nasilja i sama izvire rijeka krvi [27].

Recidivanti pripadaju socijalnim licima koji provode život između delikta i zatvora. U radu je dokazan uticaj loših porodičnih odnosa kao presudan za razvoj matrice recidivantnog delikventa. Druga porodična odlika je da se sa ovim stilom živi i nije prisutna stigma. Preseljenja, porodični komorbiditet i nasilje u porodici imaju veliki značaj. Dakle, ponovo transgeneracijski veliki broj štićenika-socijalnih recidivista nosi matricu tog stila ponašanja [28]. Psihološki ih odlikuju agresivnost, re-

produkcija manje samozaštita. U radu, seksualni nasilnik funkcioniše u sklopu emocionalno-konativnog stila. Recidivantni delikvent uz emocionalno-konativno uključuje kognitivnost, ali samo u funkciji recidiva kriminala. Emocionalna neusklađenost i bezosjećanost (niže varijable emocionalnosti na P.I.E testu) lako uz agresivnost daje paranoidnu formu personalne strukture. Seksualni nasilnik bi bijesom i mržnjom mogao da sazna da uništava nerođenog čovjeka, a imovinski delikvent flertuje sa ljudskim patnjama. Bijes i mržnja su kod njih sekundarni u odnosu na komformizam, reprodukciju, utilitarizam [29,30].

Konačno, socijalni, psihopatološki i kulturološki milje u BiH je specifičan. U Bosni i Hercegovini je preko 50% populacije ispod linije siromaštva i ugrožena egzistencija odraslih direktno pogađa mlađe članove porodice. Razvojne traume i teškoće, mogu djelovati kao rizični faktori za adultni kompulsivni, emocionalni ili drugi poremećaj [31-32] jer zlostavljano ili zanemareno djetinjstvo i problemi veze sa roditeljima mogu predisponirati adultnu depresiju ili druge vrste ozbiljnih mediko-legalnih poremećaja [4,7].

Preporuke za dalji rad. Važno je uraditi evaluaciju i monitoring nasilja na državnom nivou i u forenzičkom radu. Kod procjene uračunljivosti ekspertize nekad imaju faktore prilagođene društvu, a bolje je da su i edukativnog karaktera. U psihijatrijskom radu reedukacija bi morala biti proporcionalno veća u odnosu na socio-demografske i normativne slabosti. Sve terapijske procedure bi se morale početi u penološkim uslovima, da bi se uključilo društvo: od ranih edukativnih mjera (porodica, predškolsko i školsko vaspitanje) do kasnijih kriminalističkih procedura (posljedično).

Zaključak

Uz porodične i druge mikrosocijalne razlike studija dokazuje kriminogene signifikacije. Visok je skor destrukcije nasilnika, a psihopatološki sadržaj čine poremećaj ličnosti ređe zloupotreba PAS. Deontološki forenzički rad, osim ekspertize, traži bolji i multidisciplinarni pristup u tretmanu nasilnika i recidivantnih lica.

Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.
The authors declare no conflicts of interest.

Literatura

1. Bridges KM. When pregnancy is an injury: rape, law and culture. *Stanford Law Rev* 2013;65(3):457–516.
2. Monahan J. Mental disorders and violent behavior. Perceptions and evidence. *Am Psychologist* 1992; 47:511–527.
3. Jovanović A, Miroslava Jašović-Gašić, Toševski-Lečić Dušica. Medikolegalni aspekti bolničkog zbrinjavanja osoba sa duševnim poremećajem koji ispoljavaju nasilno ponašanje. *Srp Arh Celok Ler* 2009;137(5-6):293–298.
4. Novaković M. Forenzički značaj silovanja. *Med Pregl* 2006;59(11-12):567–571.
5. Fazel S, Grann M. The population impact of severe mental illness on violent crime. *Am J Psychiat* 2006;163(8):1397–1403.
6. WHO: ICD-X International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Diagnostic Criteria for research 1993, WHO.
7. Novaković M. Forme viktimizacije kod silovanja. *Med Pregl* 2007;60(5-6):277–281.
8. Chhabra S, Palaparthi S, Mishra S. Social issues around advanced unwanted pregnancies in rural single women. *J Obstet Gynaecol* 2009;29(4):333–336.
9. Wu KC. Altruistic violence. *Am J Bioeth* 2008;8(5):28–30; discussion W 1–3.
10. Nerum H, Halvorsen L, Straume B, Sørli T, Øian P. Different labour outcomes in primiparous women that have been subjected to childhood sexual abuse or rape in adulthood: a case-control study in a clinical cohort. *BJOG* 2013;120(4):487–495.
11. Novaković M, Cabarakapa M, Ille T, Ilanković A. Forenzička evaluacija lica sa destruktivnim ponašanjem u (po)ratnoj Bosni i Hercegovini. *Vojnosanit Pregl* 2007;64 (3):183–188.
12. Avdibegović E, Sinanović O. Consequences of Domestic Violence on Women's Mental Health in Bosnia and Herzegovina. *Croat Med J* 2006; 47:730–741.
13. Kjellin L, Ostman M. Relatives of psychiatric inpatients-do physical violence and suicide attempts of patients influence family burden and participation in care? *Nord J Psychiat* 2005;59(1):7–11.
14. Edhborg M. Comparisons of different instruments to measure blues and to predict depressive symptoms 2 months postpartum: a study of new mothers and fathers. *Scand J Caring Sci* 2008;22(2):186–195.
15. Noll JG, Shenk CE. Teen birth rates in sexually abused and neglected females. *Pediatrics* 2013;131(4):e1181–1187.
16. Koola MM, Qualls C, Kelly DL, Skelton K, Bradley B, Amar R, Duncan EJ. Prevalence of childhood physical and sexual abuse in veterans with psychiatric diagnoses. *J Nerv Ment Dis* 2013;201(4):348–352.
17. McGregor MJ, Du Mont J, Myhr TL. Sexual assault forensic medical examination: is evidence related to successful prosecution. *Ann Emerg Med* 2002;39(6):639–647.
18. Du Mont J, McGregor MJ. Sexual assault in the lives of urban sex workers: a descriptive and comparative analysis. *Women Health* 2004;39 (3):79–96.
19. Hayward M, Moran P. Personality disorder and pathways to in patient psychiatric care. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007;42(6):502–506.
20. Taylor M, Leese D, Williams M, Butwell R, Daly R, Larkin E. Mental disorder and violence. *Br J Psychiat* 1998;172:218–226.
21. Wing JK, Beevor AS, Curtis RH, Park SB, Hadden S, Burns A. Health of the Nation Outcome Scales (HoNOS). Research and development. *Br J Psychiat* 1998;172:11–18.
22. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1960;28:56.
23. Plutchik R. Emotions and attitudes related to being overweight. *J Clin Psychol* 1976;32(1):21–24.
24. Stata. Stata Statistical Software: Release 10.0. SPSS Inc, Chicago, IL, USA. 2001.
25. Birchwood M, Trower P, Brunet K, Gilbert P, Iqbal Z, Jackson C. Social anxiety and the shame of psychosis: a study in first episode psychosis. *Behav Res Ther* 2007;45 (5):1025–1037.
26. Rutter M. How the environment effects mental health. *Br J Psychiat* 2005;186:4–6.
27. Watts C, Hossain M, Zimmerman C. War and sexual violence--mental health care for survivors. *N Engl J Med* 2013;6;368(23):2152–2154.
28. Tsai KM, Telzer EH, Gonzales NA, Fuligni AJ. Adolescents' Daily Assistance to the Family in Response to Maternal Need. *J Marriage Fam* 2013;75(4):964–980.
29. Guyot IB. The forgivable and unforgivable. *Secrets of tears. Krankenpfl Soins Infirm* 2013;106(3):73.
30. Cohen JA, Kelleher KJ, Mannarino AP. Identifying, treating, and referring traumatized children: the role of pediatric providers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162(5):447–452.
31. Perkins PS, Slane JD, Klump KL. Disordered eating, Family relationships, Personality clusters *Eat Behav* 2013;14(3):299–308.
32. Lester D. Problem behaviors and suicide and homicide. *Psychol Rep* 2003;93(2):458.

The impact of family and psychopathological factors on rape

Milan Novaković¹, Milan Kulić¹, Vesna Despotović³, Joana Marić - Burmazević²,
Snežana Medenica¹, Dragan Jovanović¹

¹Faculty of Medicine Foča, University of East Sarajevo, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

²University Hospital Centre "Dr Dragiša Mišović-Dedinje", Belgrade, Serbia

³Health Centre Bijeljina, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Rape is a sexual assault with the use of physical force with imposed strict sanctions while violent behavior is instinctive with variable psychopathology. The aim of the research is to test the destructive influence of family and psychopathological factors more pronounced in the level of violence in Bosnia and Herzegovina in the period from 01 January 2003 to 31 December 2012. Hypothetically, in Bosnia and Herzegovina sexual violence is expressed in a greater degree of violence.

Methods. The experimental group consisted of 150 subjects forensically processed who received treatment after the rape. The control group consisted of 150 forensically processed subjects after other habitual offenses. Design is a multi-center longitudinal study. Used questionnaires are: list of general information, Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD) Health of the Nation Outcome Scale (HoNOS) Emotions Profile Index (P.I.E - Plutchic R.), with descriptive and multivariate statistical analysis.

Results. Multivariate regression analysis showed that the following variables were significantly associated with violence $P < 0.001$: unemployment [OR=0.770 (95%), CI=0.830-1.150], loneliness [OR=0.750 (95%), CI=0.845-1.250], general crime [OR=0.910 (95%), CI=0.875-1.255], consequences of war [OR=0.920 (95%), CI=0.875-1.215], thoughts about sex [OR= 0.770 (95%), CI=0.835-1.150], retardation [OR=0.790 (95%), CI=0.880-1.125], cognitive disorders [OR=0.910 (95%), CI=0.925-1.150], protection [OR=0.770 (95%), CI=0.865-1.160], and environmental research [OR=0.910 (95%), CI=0.870-1.175]. In recidivists significant predictors are ($P < 0.001$): education [OR = 0.835 (95%), CI=0.815-1.125], anxiety [OR=0.855 (95%), CI=0.870-1.250], depression [OR=0.930 (95%), CI=0.830-0.990], vegetative disorders [OR=0.855 (95%), CI=0.850-1.155], incorporation [OR=0.835 (95%) CI = 0.870-1.115] and deprivation [OR=0.845 (95%), CI=0.7925-1.255] in P.I.E test.

Conclusion. The study shows family and other microsocial differences. A high score of violent persons is noted on the psychological tests, which gives psychopathological manifestations: personal disorders, rarely subjects using psychoactive substances. Forensic significance, except for expertise, also comes up with recommendations for the treatment of violent persons and recidivists.

Keywords: family, psychopathology, impact, Bosnia and Herzegovina

Originalni rad

Porodični i partnerski odnosi kao protektivni faktori suicidalnih misli

Dijana Sulejmanović¹, Tatjana Dragišić²

¹Stručni saradnik za osnovno obrazovanje, Sanski Most

²Odjel za psihijatriju, Klinički centar, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Rezultati istraživanja uloge i značaja porodice i bračnog statusa kao protektivnih faktora u odnosu na suicidalnost muškaraca i žena pokazuju da je stopa suicida viša kod razvedenih i udovaca te da je posebno niska kod osoba koje su u braku i imaju djecu. Cilj ovog istraživanja bio je da se ispita povezanost između porodičnih i partnerskih odnosa i prisutnost suicidalnih misli kod osoba različitog bračnog statusa.

Metode. Uzorak je činilo 100 muškaraca i žena iz opšte populacije, starosti između 18 i 40 godina. Primjenjen je upitnik sociodemografskih podataka, Skala okupljenosti porodice urbane sredine (SOPUS), Skala zadovoljstva seksualnom komunikacijom (SCS) te Skala pozitivnih i negativnih suicidalnih ideja (PANSI).

Rezultati. Rezultati pokazuju postojanje značajne negativne povezanosti između suicidalnih misli i okupljenosti porodice, odnosno zadovoljstva intimnom komunikacijom. Između žena i muškaraca ne postoje značajne razlike u prisutnosti suicidalnih misli. Prisutnost suicidalnih misli u ovom uzorku bila je najviša kod slobodnih, a najniža kod razvedenih, ali te razlike nisu statistički značajne.

Zaključak. Rezultati potvrđuju značaj kvaliteta i kvantiteta porodičnih i partnerskih odnosa za zaštitu mentalnog zdravlja pojedinca, pri čemu se protektivna uloga ovih odnosa posebno treba isticati i razvijati kod pojave i prisutnosti suicidalnih misli. Neslaganje dobijenih rezultata sa ranijim nalazima istraživanja o povezanosti bračnog statusa i stope suicida ukazuje na potrebu za daljim proučavanjem porodice i bračnih veza i njihove uloge u suicidalnosti.

Ključne riječi: suicidalne misli, porodica, partnerski odnosi, zadovoljstvo, komunikacija

Uvod

Suicidalnost podrazumijeva kognitivne i ponašajne karakteristike osobe koje se manifestuju kao suicidalno ponašanje i suicidalne

ideje [1]. *Suicidalne ideje* odnose se na pojavu bilo kakvih misli o autodestruktivnom ponašanju – od nejasnih misli o mogućnosti okončanja života do konkretnih planova za izvršenje suicida. Beck i

Adresa autora:
Dijana Sulejmanović, Mr sc
Podlug 20, 79260 Sanski Most
dijanas_87@yahoo.com

saradnici [2] definišu suicidalne ideje kao planove, ideje i namjere o suicidu, dok ih O'Carroll i saradnici [3] određuju kao samoizvještavajuće misli o učestvovanju u suicidalnom ponašanju.

Suicidalne ideje predstavljaju ozbiljan faktor rizika, posebno u slučajevima gdje postoji komorbiditet s drugim ugrožavajućim faktorima, poput alkoholizma, psihičkih poremećaja kao što su depresivni i poremećaji ličnosti te ranijih pokušaja izvršenja suicida, kao i kod osoba kojima je neko blizak stradao od suicida i gdje postoji uticaj socijalnog učenja, učenje po modelu, na odabir strategija za rješavanje određene problemske situacije. Naime, prema nekim autorima suicidalno ponašanje je uvijek posljedica složene interakcije bioloških, psiholoških i socijalnih karakteristika [4,5].

S biološkog stanovišta, istraživanja su pokazala povezanost serotonina i suicidalnosti [6]. Kod osoba stradalih od suicida, uočena je smanjena koncentracija 5-HIAA, glavnog metabolita serotonina, a postmortalne studije su otkrile povećano prisustvo serotoninских receptora. Serotonin je uključen u modulaciju ponašanja i homeostatskih procesa u organizmu, poput regulacije raspoloženja i seksualne aktivnosti, a pokazao se odgovornim i za fleksibilnost sistema pri odgovoru na stresni stimulus, što može biti objašnjenje određenog broja impulsivnih izvršenja suicida [7].

Kod osoba koje pokušaju izvršiti suicid su obično prisutni psihički poremećaji poput distimičnog i graničnog poremećaja ličnosti, a kod onih koji izvrše suicid najčešće veliki poremećaj raspoloženja ili shizofrenija [6]. Međutim, depresivnost, koja se smatra jednim od najčešćih pratećih simptoma, prisutna je u više od 50% slučajeva suicida, ostavljajući i dalje visok procenat onih suicida kod kojih izvršioci nisu bili depresivni i često od strane njihove okoline rizik i apel za pomoć nisu prepoznati.

Porodica nastaje prema biološkim zakonima reprodukcije i na osnovu krvne veze između članova koji je sačinjavaju [8]. Kao jedinstvenu socijalnu grupu karakteriše je postojanje generacijske povezanosti, prihvatanje članova porodice i njihova međusobna emocionalna povezanost te briga, njegovanje i nježnost. Priпадnost porodici stiče se rođenjem, usvojenjem ili brakom, a njena uloga je da svojim članovima omogućava podršku i lično zadovoljstvo.

Svakodnevna okupljenost porodice urbane

sredine, iskazana pomoću indeksa SOPUS, pokazuje učestalost zajedničkih aktivnosti u kojima mogu učestvovati članovi jedne porodice. Ova mjera porodične interakcije, osmišljena od strane Milosavljevića [9], kvantitativni je pokazatelj manifestacije porodice kao agensa socijalizacije mladih. U ranijim istraživanjima je nađeno da je neadekvatna porodična atmosfera u pozitivnoj korelaciji sa socijalno neprihvatljivim ponašanjima mladih [9].

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, suicid je češći među samcima u odnosu na osobe u braku, dok ga najrjeđe počinu osobe koje imaju veliku porodicu sa mnogo djece, što govori u prilog nalazima o protektivnoj ulozi porodice [10].

Partnerska ljubav podrazumijeva uzajamno djelovanje vezanosti, brige ili njege i seksualnosti [11], a seksualno zadovoljstvo je indikator ne samo stabilnosti, nego i kvaliteta veze [11,12]. Seksualno zadovoljstvo se definiše kao posljedica privrženosti i kompatibilnosti, prije nego kao posljedica specifičnog seksualnog ponašanja [13], dok drugi nude definiciju seksualnosti kao sveukupnosti ideja o seksualnim odnosima, vrijednostima i značenjima koja pojedinac vezuje za taj pojam, kao i načinima na koje neko upražnjava, kontroliše ili inhibira seksualno ponašanje [14]. Serotonin (5-HT), neurotransmitter koji je odgovoran za seksualno ponašanje, takođe se dovodi u vezu i sa suicidalnim ponašanjem, jer utiče na povećanje impulsivnosti [15]. S obzirom na pol, muškarci češće izvrše, dok žene češće pokušaju izvršiti suicid.

Cilj istraživanja je ispitati značaj okupljenosti porodice i zadovoljstva seksualnom komunikacijom u odnosu na prisutnost suicidalnih misli te provjeriti da li postoje razlike između muškaraca i žena, kao i između ispitanika različitog bračnog statusa.

Metode rada

Neslučajni, prigodni uzorak obuhvatio je 50 visokoobrazovanih muškaraca i 50 visokoobrazovanih žena (N=100), starosti između 18 i 40 godina. S obzirom na bračni status, 29 ispitanika u uzorku se izjasnilo kao slobodni, 23 u vezi, 37 u braku, 11 kao razvedeni, dok udovaca u uzorku nije bilo. Od ukupnog broja ispitanih, 65 je zaposleno, a 35 nezaposlenih

ispitanika. Ispitivanje je obavljeno pomoću online dostupnog upitnika, a svi ispitanici su u istraživanju učestvovali dobrovoljno i anonimno.

Instrumentarij korišten u ovom istraživanju je sadržavao upitnik sociodemografskih podataka sa pitanjima o polu, uzrastu, obrazovanju, zaposlenosti i bračnom statusu te tri skale.

Skala okupljenosti porodice urbane sredine SOPUS [16] mjeri kvantitet porodične okupljenosti na osnovu mogućih zajedničkih aktivnosti članova porodice u određenom vremenu i prostoru življenja. Zasnovana je na istoimenom teorijskom konceptu, prema kojem je socijalno poželjno i prihvatljivo ponašanje članova porodice proporcionalno tzv. indeksu SOPUS, tj. svakodnevnoj okupljenosti porodice. Na ponuđenih deset tvrdnji (npr. "Svi se zajedno dogovaramo o pitanjima važnim za moju porodicu", "Svi ručamo zajedno") ispitanici odgovaraju pomoću petostepene skale sa rasponom odgovora od "nikad" do "uvijek", pri čemu veći ukupni skor ukazuje na učestaliju porodičnu okupljenost, odnosno veći indeks SOPUS. Pouzdanost skale u prethodnim istraživanjima iznosila je do 0,90 [17], a u ovom istraživanju 0,86.

Skalu zadovoljstva seksualnom komunikacijom (SCS) konstruisali su Wheelless, Wheelless i Baus, 1984. [18] za mjerenje zadovoljstva komunikacijom seksualnim ponašanjem i željom za komunikacijom od strane partnera. Skala sadrži 12 tvrdnji (npr. "Govorim svom partneru da li sam seksualno zadovoljan", "Zadovoljan sam načinom na koji partner i ja razgovaramo o seksu"), sa petostepenom skalom odgovora i mogućim rasponom od 12 do 60. Viši ukupni skor ukazuje na veće zadovoljstvo komunikacijom u intimnom odnosu. Pouzdanost skale u ovom istraživanju iznosila je 0,95.

Skala pozitivnih i negativnih suicidalnih ideja (PANSI) konstruisana je 1998. od strane Osmana i saradnika [18] za procjenu učestalosti

protektivnih faktora i negativnih rizika u vezi sa suicidalnošću, odnosno prisutnošću suicidalnih ideja. Skala sadrži 14 tvrdnji na dvije subskale (pozitivni faktori i negativni rizici), koje se odnose na period od posljednjih 14 dana (npr. "Osjećam da imam potpunu kontrolu nad svojim životom", "Ne vidim načina da riješim svoje probleme"). Konačan skor dobija se sabiranjem svih odgovora sa petostepene skale Likertovog tipa, pri čemu se tvrdnje sa subskale pozitivnih faktora boduju obrnuto, a ukupan viši skor ukazuje na višu prisutnost suicidalnih ideja. Instrument je provjeravan na uzorcima normalnih odraslih i psihijatrijskih pacijenata, pri čemu je pouzdanost iznosila 0,89 za subskalu pozitivnih faktora i 0,96 za subskalu negativnih rizika [19], dok u ovom istraživanju iznosi 0,88 za cijelu skalu, odnosno 0,87 za pozitivne faktore i 0,93 za negativne rizike.

U obradi podataka su korišteni različiti statistički postupci u okviru statističkog paketa SPSS, verzija 17,0. Za opis varijabli i pregled uzorka su korištene mjere deskriptivne statistike (aritmetička sredina, standardna devijacija, raspon, najmanje i najveće vrijednosti te suma), dok je za računanje značajnosti sociodemografskih karakteristika za predviđanje prisutnosti suicidalnih misli korištena univarijantna analiza varijanse, a za provjeru uticaja okupljenosti porodice i zadovoljstva seksualnom komunikacijom regresiona analiza.

Rezultati

U tabeli 1 su predstavljene vrijednosti deskriptivne statistike za ispitivane varijable.

Ispitanici su pokazali umjereno visok indeks SOPUS, visoko zadovoljstvo seksualnom komunikacijom i umjereno nisku prisutnost suicidalnih misli.

Tabela 1. Mjere deskriptivne statistike za ispitivane varijable

Varijable	aritmetička sredina	SD	min.	max.
Okupljenost porodice	34,05	7,94	10	50
Zadovoljstvo seksualnom komunikacijom	44,37	10,97	12	60
Prisutnost suicidalnih misli	24,50	8,10	14	70

SD-standardna devijacija

U tabeli 2 prikazane su dobijene razlike u prisutnosti suicidalnih misli kod ispitanika u zavisnosti od njihovog pola, bračnog statusa i zaposlenosti.

Tabela 2. Prisutnost suicidalnih misli u zavisnosti od pola, bračnog statusa i zaposlenosti ispitanika

		Prisutnost suicidalnih misli	P
Pol	muški	24,11 ± 5,59	0,728
	ženski	24,72 ± 9,28	
Bračni status	slobodni	26,04 ± 9,16	0,290
	u vezi	26,04 ± 9,16	
	u braku	23,56 ± 7,41	
Zaposlenost	razvedeni	21,36 ± 4,47	0,702
	zaposleni	24,04 ± 8,36	
	nezaposleni	25,42 ± 7,42	

Za provjeru uticaja okupljenosti porodice i zadovoljstva seksualnom komunikacijom na pojavu suicidalnih misli korištena je regresiona analiza te dobijene vrijednosti ukazuju na značajno nižu prisutnost suicidalnih misli kod ispitanika koji imaju viši indeks SOPUS, odnosno učestaliju okupljenost porodice, kao i kod ispitanika koji izvještavaju o višem zadovoljstvu seksualnom komunikacijom u svojim partnerskim odnosima (Tabela 3).

Tabela 3. Regresiona analiza prediktora prisutnosti suicidalnih misli

	R	R ²	ß	P
Okupljenost porodice	34,05	7,94	10	0,50
Zadovoljstvo seksualnom komunikacijom	44,37	10,97	12	0,60

Diskusija

Suicidalnost se može posmatrati kao proces, koji se razvija iz suicidalnih misli i želja, preko planiranja pa sve do pokušaja i izvršenja suicidalnog čina, kao najvišeg stepena gradacije [20]. Svaka faza suicidalnosti nosi određeni rizik od fatalnog ishoda. U istraživanju je ispitivan značaj okupljenosti porodice i zadovoljstva seksualnom komunikacijom u partnerskim, intimnim odnosima kao protektivnih faktora prisutnosti suicidalnih misli kod visokoobra-

zovanih muškaraca i žena iz nekliničke populacije.

Iako ranija istraživanja, kao i podaci zvaničnih statistika o stopi suicida, pokazuju da muškarci češće izvrše, dok žene češće pokušaju izvršiti samoubistvo [1,21,22], rezultati ovog istraživanja pokazuju da ne postoje značajne razlike u prisutnosti suicidalnih misli, početnog oblika suicidalnosti, između muških i ženskih ispitanika. Polne razlike u broju pokušaja i izvršenja suicida mogu se, na osnovu ovih rezultata, tumačiti izborom metode, kao i različitim odnosom društva prema ženama i muškarcima. Naime, poznato je da se muškarci obično odlučuju za agresivnije i letalnije metode oduzimanja vlastitog života u odnosu na žene, što ne dokazuje da, ako izabrana metoda nije rezultirala smrću, nije postojala i namjera i želja za smrtnim ishodom. S druge strane, u savremenom društvu se mijenjaju polne uloge i tradicionalni status žena. One su samostalnije, preuzimaju odgovornost, izložene su stresu, dok muškarci pak više nisu suočeni sa nametanjem stereotipa o važnosti snage i nepokazivanja emocija.

S obzirom na ulogu porodice i partnerskih odnosa, osobe koje svakodnevno provode više vremena sa članovima svoje porodice oko zajedničkih aktivnosti imaju manje suicidalnih misli, što potvrđuje protektivnu ulogu porodice. Inače, porodica se obično posmatra kao kontekstualni okvir pri tumačenju samougrožavajućeg djelovanja, a oblici ovakvog ponašanja manje su prisutni kod onih ispitanika koji imaju kvalitetnu komunikaciju sa roditeljima, pokazala su ranija istraživanja na uzorku adolescenata [23]. Takođe, manje suicidalnih misli tokom posljednje dvije sedmice bilo je prisutno kod onih ispitanika koji su imali veće zadovoljstvo seksualnom komunikacijom u svojim intimnim vezama, bez obzira na njihov bračni status. Ovi rezultati upućuju na zaključak da bračni status i porodičnost sami po sebi ne predstavljaju značajne protektivne faktore kada su u pitanju suicidalne misli kao početni, rani oblik suicidalnosti i nisu u skladu sa Durkheimovom koncepcijom o porodičnom koeficijentu zaštite. Nesređeni odnosi i sukobi sa partnerom ili drugim članovima porodice mogu uticati na povećanje vulnerabilnosti i suicidogene dispozicije [24], dok učestalost interakcija i kvalitet odnosa, u izvjesnoj mjeri, predstavljaju faktore zaštite i značajne predik-

tore niže suicidalnosti kod oba pola.

Zadovoljstvo seksualnom komunikacijom može se posmatrati kao prediktor suicidalnosti u svjetlu Freud-ove teorije instinkata, gdje on govori o Erosu i Thanatosu, odnosno seksualnoj energiji kao instinktu života i destruktivnom instinktu smrti [6]. Instinkti života glad, žeđ i potreba za seksom služe individualnom održavanju i razmnožavanju vrste, a oblik energije pomoću koje instinkti života djeluju nazvan je libido. Manje isticali instinkti smrti, koje je Freud nazivao i razaračkim, objedinjeni su nazivom Thanatos, a sam je Freud 1955. godine o njima rekao: "Cilj sveg života je smrt" [23].

Zaključak

Svaki kraj ima svoj početak. Suicid je ubistvo Sebe i svega što Ja predstavlja osobi koja

ga svojevremeno, nasilno i nepovratno ukida, odnosno isključuje iz postojanja u poznatoj realnosti. Ispitivanje prediktivne vrijednosti okupljenosti porodice i zadovoljstva seksualnom komunikacijom u odnosu na prisutnost suicidalnih misli, pokazalo da su oni značajni protektivni faktori. Osim u svrhu razvoja programa prevencije suicidalnosti, ovi nalazi mogu poslužiti i za kreiranje programa individualnog rada sa potencijalno suicidalnim klijentima. Uvođenjem u razgovor teme ličnih odnosa, njihovog kvaliteta i zadovoljstva postojećim, pomaže se klijentu ili pacijentu u razvijanju korisnih strategija djelovanja i jačanja protektivnih faktora u odnosu na pojavu suicidalnih promišljanja.

Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.
The authors declare no conflicts of interest.

Literatura

1. Subotić S, Brajša-Žganec A, Merkaš M. Školski stres i neka obilježja ličnosti kao prediktori suicidalnosti adolescenata. Psiholgijske teme 2008;17:111–131.
2. Beck AT, Kovacs M, Weissman A. Assessment of suicidal intention: The scale for suicidal ideation. J Consult Clin Psychol 1979;47(2):343–352.
3. O'Carroll PW, Berman AL, Maris RW, Moscicki EK, Tanney BL, Silverman MM. Beyond the tower of Babel: A nomenclature for suicidology. Suicide Life Threat Behav 1996;26(3):237–252.
4. McAuliffe C M. Suicidal ideation as an articulation of intent: a focus for suicide prevention? Arch Suicide Res 2002;6(4):325–338.
5. Penev G, Stanković B. Samoubistva u Srbiji: vulnerabilni muškarci. Socijalna misao 2009;16(4):151–168.
6. Davison G C, Neale J M. Psihologija abnormalnog doživljavanja i ponašanja. Jastrebarsko: Naklada Slap; 1996.
7. Kuljić B. Psihološke osnove akutnog stresnog poremećaja i posttraumatskog stresnog poremećaja. Psihijatrija danas 2000;32(2-3):73–93.
8. Dušanić S. Porodica i religioznost. Banja Luka: Centar za kulturni i socijalni popravak; 2009.
9. Milosavljević B. Praktikum: Etiologija socijalne patologije. Banja Luka: Filozofski fakultet; 2007.
10. Svetska zdravstvena organizacija. Prevencija samoubistva: Priručnik za lekare opšte medicine. Beograd: Institut za mentalno zdravlje; 2005.
11. Stefanović-Stanojević T. Rano iskustvo i ljubavne veze: teorija afektivnog vezivanja. Niš: Filozofski fakultet; 2008.
12. Stulhofer A, Zelenbrz J, Landripet I, Kuti S, Gregurovic M, & Tiljak H. Spol, starenje i seksualnost: struktura i dinamika seksualnog zadovoljstva u heteroseksualnom uzorku urbanih žena i muškaraca. Društvena istraživanja 2004;13:1011–1029.
13. Nikić G. Povezanost stilova ljubavi s privrženosti, brižnosti i seksualnim zadovoljstvom u ljubavnim vezama. Ljetopis socijalnog rada 2011;18:83–102.
14. Karasić H. Provjera pouzdanosti i valjanosti višedimenzionalnog upitnika seksualnosti. Diplomski rad. Univerzitet u Zagrebu, 2006.
15. Best J, Nijhout H F, Reed M. Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: a mathematical model. Theor Biol Med Model 2010;7(34):1–26.
16. Milosavljević B. Socijalna patologija i društvo. Banja Luka: Filozofski fakultet; 2004.
17. Dušanić S. Family and adolescent religiosity. Dani psihologije. Zadar, 2006. Book of selected proceedings. Zadar: University of Zadar; 2006; p. 109–122.
18. Wheelless L, Wheelless V, Baus R. Sexual communication, communication satisfaction and

- solidarity in the developmental stages of intimate relationships. *West J Speech Commun* 1984;48:217–230.
19. Osman A, Barrios FX, Gutierrez PM, et al. The Positive and Negative Suicide Ideation (PANSI) Inventory: Psychometric Evaluation with Adolescent Psychiatric Inpatient Samples. *J Pers Assess* 2002; 79(3):512–530.
20. Srna J. Studija samoubilaštva mladih- Biti ili ne biti. Beograd: Institut za psihologiju IP 'Žarko Albulj'; 1997.
21. Kovačević D. Epidemiologija suicida u Moslavini. Popovača: Neuropsihijatrijska bolnica Dr Ivan Barbot; 2004.
22. Comer R J. *Abnormal Psychology*. New York: Worth Publishers; 2010.
23. Hollenbeck J, Dyl J, Spirito D. A Social Factors: Family functioning. In: Spirito A, Overholser J C, editors. *Evaluating and treating adolescent suicide attempters*. San Diego: Academic Press; 2003. p. 161–189.
24. Milić Č. *Samoubistva- ko, kako, kada i zašto*. Beograd: Zadužbina Andrejević; 1997.
25. Hol K S, Lindzi G. *Teorije ličnosti*. Beograd: Nolit; 1983.

Family and partner relationships as the protective factors in suicidal thoughts

Dijana Sulejmanović¹, Tatjana Dragišić²

¹Psychologist for primary schools, Sanski Most

²Department of Psychiatry, Clinical Centre, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Previous research results of family and marital status as the protective factors in the relation to the suicide show that the suicide rate is higher in divorced and widowers, and low in people who are married and have children. The aim of this study was to examine the connection between family and partner relationships and the presence of suicidal thoughts.

Methods. The study sample included 100 participants from general population aged 18-40 years. The following instruments were used: The Scale of Family Gathering, The Sexual Communication Satisfaction Scale and The Positive and Negative Suicide Ideation inventory with added questions about socio-demographic characteristics.

Results. The results showed the existence of significantly negative correlation between suicidal thought and family gathering, namely higher sexual communication satisfaction. No significant differences between men and women regarding the presence of suicidal thoughts were noticed. Concerning this sample, the presence of suicidal thoughts was highest in the single, and lowest in the divorced, but obtained differences were not statistically significant.

Conclusion. The results confirmed the importance of quality and quantity of family and partner relationships for the protection of mental health of the individual. The protective role of these relationships should be emphasized and developed when suicidal thoughts are noticed and present. Divergence of obtained results with former research on correlation between marital status and suicide rate indicated the necessity for further study into family and partner relationships and their role in suicide.

Keywords: suicidal thoughts, family, partner relations, satisfaction, communication

*Originalni rad***Faktori rizika za kardiovaskularne bolesti i
ishod reperfuzione terapije nakon infarkta
miokarda sa ST elevacijom**

Srđan Lozo

Internističke službe, Univerzitetska bolnica Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Faktori rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti (KVB) mogu se podijeliti na nepromjenljive i promjenljive. Osnovni oblik terapije akutnog infarkta sa ST elevacijom (STEMI) je reperfuziona terapija. Nema dovoljno podataka da li prethodni faktori rizika utiču na uspjeh reperfuzione terapije. Procjena uspješnosti reperfuzione terapije se može lako izvršiti određivanjem stepena rezolucije ST segmenta. Cilj rada je bio da utvrdi povezanost pojedinih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti i stepena rezolucije ST segmenta poslije primjene reperfuzionih procedura nakon STEMI.

Metode. U studiju je uključeno 156 bolesnika, od kojih su 134 liječena primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (PPCI), a 22 bolesnika fibrinolitičkom terapijom. Bolesnicima su prilikom prijema uzimani standardni anamnestički podaci sa osvrtom na prisustvo prethodnih faktora rizika. Na osnovu nalaza standardnog 12-kanalnog EKG registrovanog pri prijemu bolesnika i EKG poslije 90 ± 15 min nakon završetka reperfuzione terapije određivan je stepen rezolucije ST segmenta po metodologiji Schrodera i sar. Pacijenti su podijeljeni u 3 grupe prema veličini rezolucije ST segmenta: kompletna rezolucija ST segmenta ($>70\%$); parcijalna rezolucija ST segmenta ($30-70\%$); bez rezolucije ST segmenta ($<30\%$).

Rezultati. Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti većine kardiovaskularnih faktora rizika među podgrupama bolesnika sa kompletnom, parcijalnom i bez rezolucije ST segmenta (pol: $p=0,452$; porodična predispozicija: $p=0,849$; hiperlipidemija: $p=0,92$; pušenje: $p=0,651$; prethodni infarkt: $p=0,603$; diabetes mellitus tip 2: $p=0,147$). Značajna razlika u učestalosti među grupama postoji za hipertenziju ($p=0,041$).

Zaključak. Prisustvo hipertenzije kao faktora rizika za nastanak KVB utiče na stepen rezolucije ST segmenta poslije primijenjene reperfuzione terapije nakon STEMI, odnosno na uspjehnost ove terapije.

Ključne riječi: faktori rizika, procjena uspješnosti reperfuzije, rezolucija ST segmenta

Uvod

Klasični faktori rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti (KVB) mogu se podijeliti na nepromjenljive i promjenljive. Neprom-

jenljivi faktori rizika za nastanak KVB su: pol, starost i porodična anamneza. Promjenljivi faktori rizika su: hipertenzija, diabetes mellitus, pušenje i dislipidemija [1].

*Adresa autora:
Asist. dr Srđan Lozo
Ull. Svetosavka bb, 73300 Foča
srdjanlozo@yahoo.com*

Posljednjih tridesetak godina se u svakodnevnoj kliničkoj praksi kao jedan od najvažnijih oblika terapije STEMI primjenjuje reperfuziona terapija. Reperfuziona terapija akutnog infarkta podrazumjeva dva osnovna oblika: trombolitičku terapiju i primarnu perkutanu koronarnu intervenciju (PPCI) koja obuhvata dva osnovna proceduralna oblika: balon dilataciju i plasiranje stenta [2].

Za sve bolesnike sa kliničkom prezentacijom STEMI ili novonastalim blokom lijeve grane indikovana je upotreba trombolitičke reperfuzione terapije u toku prvih 12 sati od nastanka simptoma. U tu svrhu danas se u upotrebi nalazi nekoliko preparata od kojih su najvažniji: streptokinaza, tkivni plazminogen aktivator (alteplaza), reteplaza, tenekteplaza i anistreplaza [2].

PPCI je prema rezultatima više studija najbolji izbor reperfuzione terapije za bolesnike sa STEMI. Primjenjuje se unutar prvih 12 sati od pojave simptoma. Može se primijeniti i nakon 12 sati u slučaju prisustva perzistentnih bolova u grudima i perzistiranja elevacije ST segmenta. Pored toga, PPCI se primjenjuje kod bolesnika kod kojih je kontraindikovana primjena fibrinolitičke terapije kao i kod bolesnika sa kardiogenim šokom [3,4].

Procjena uspješnosti reperfuzione terapije je neophodna radi daljeg odlučivanja o terapijskom postupku, kao i u pogledu donošenja prognostičke ocjene za pacijente. U praksi se koriste: određivanje stepena ostvarenog protoka primjenom reperfuzione terapije (engl. thrombolysis in myocardial infarction –TIMI), određivanje stepena rezolucije ST segmenta, pojava reperfuzionih aritmija te rana pojava pika vrijednosti srčanih enzima.

Najdostupnije, i u isto vrijeme veoma korisno kliničko sredstvo za određivanje uspjeha reperfuzione terapije nakon STEMI je stepen rezolucije ST segmenta nakon reperfuzije u odnosu na EKG pri prijemu. Smatra se da je ST rezolucija ogledalo tkivne i mikrovaskularne perfuzije i da zbog toga može biti bolji marker uspješne reperfuzije nego TIMI 3 [5]. Ito i saradnici [6,7] su pokazali da oporavak normalnog epikardijalnog protoka nije dovoljan da osigura adekvatnu miokardijalnu reperfuziju, odnosno da to ne odražava perfuziju na nivou koronarne mikrocirkulacije i na nivou miocita. Pojedine studije su pokazale da uspostavljanje TIMI 3 protoka u infarkt

zahvaćenoj arteriji nije indikativan za uspješnu perfuziju miokarda [8]. Studije sa kontrastnom ehokardiografijom miokarda pokazuju da čak i u prisustvu normalnog epikardijalnog protoka nakon PPCI, umanjena miokardna perfuzija je udružena sa slabim oporavkom funkcije lijeve komore [6,9,10]. Rezolucija elevacije ST segmenta blisko koreliše sa nalazima kontrastne ehokardiografije [11]. U prilog značaja određivanja rezolucije ST segmenta ukazuje i činjenica da je odsustvo rezolucije ST segmenta koja se pojavljuje kod pacijenata sa uspješnom PPCI kod kojih je uspostavljen TIMI 3 protok udružen sa smanjenom funkcijom lijeve komore i povećanim mortalitetom [12–14]. Ovi nalazi ukazuju da je odsustvo rezolucije ST segmenta marker mikrovaskularne disfunkcije i ozljede tkiva, i da analiza rezolucije ST segmenta potencijalno ima u sebi prognostičku informaciju koja se razlikuje od one dobijene koronarnim angiogramom [15].

U svakodnevnoj praksi koristi se pet različitih metoda da bi se odredio nivo rezolucije ST segmenta: 1) zbirni procenat rezolucije ST segmenta preko više odvoda, 2) rezolucija ST segmenta u pojedinačnom odvodu sa maksimalnom bazičnom elevacijom ST segmenta, 3) apsolutni maksimum ST elevacije prije procedure, 4) apsolutni maksimum ST elevacije nakon procedure, 5) kategorijalna varijabla bazirana naspram maksimalne ST elevacije postproceduralno [16].

Još uvijek nije dokazano da li prisustvo pojedinih faktora rizika za nastanak KVB ima uticaja na ishod reperfuzione terapije.

Cilj rada je bio da utvrdi povezanost prisustva pojedinih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti i stepena rezolucije ST segmenta poslije primjene reperfuzionih procedura nakon STEMI.

Metode rada

Istraživanje predstavlja prospektivnu kliničku studiju u kojoj su obradjeni bolesnici liječeni u koronarnoj jedinici Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu i jedinici intenzivne njege Internog odjeljenja Univerzitetske bolnice u Foči u vremenskom periodu od januara 2011. do aprila 2012. godine. U istraživanje su uključeni bolesnici sa STEMI liječeni fibrinolitičkom terapijom ili PPCI.

Od ukupno 156 bolesnika, 134 bolesnika je liječeno PPCI u koronarnoj jedinici Urgentnog centra u Beogradu, a 22 bolesnika su liječena fibrinolitičkom terapijom u intenzivnoj njezi Internog odjeljenja Univerzitetske bolnice Foča. Od 22 pacijenta koji su liječeni fibrinolitičkom terapijom, 17 pacijenata je liječeno tkivnim aktivatorom plazminogena (T-PA), a 5 pacijenata streptokinazom (STK). Od ukupne populacije bolesnika 115 (73,72 %) su bili muškarci, a 41 žena (26,28%). Raspon starosti bolesnika je bio od 36 do 95 godina.

Kriterijumi za uključivanje u studiju su bili:

- Dijagnostikovani STEMI. Inicijalna dijagnoza STEMI je postavljena na osnovu podatka o prisustvu anginoznog bola praćenog elektrokardiografskim promjenama. EKG promjene su podrazumjevale novonastalu perzistentnu elevaciju ST segmenta u J tački u najmanje dva susjedna odvoda, pri čemu je elevacija u odvodima V2 i V3 kod muškaraca morala biti veća od 0,2 mV i 0,15 mV kod žena, i/ili veća od 0,1 mV u drugim odvodima. Definitivna dijagnoza infarkta je postavljena prisustvom povećanja koncentracije biohemijskih markera oštećenja miokarda u serumu. Biohemijski markeri koji su korišteni za definitivno postavljanje dijagnoze STEMI su bili: troponin T, CK MB, kreatin fosfokinaza[17].
- Primijenjena reperfuziona terapija PPCI ili fibrinolitička terapija

Kriterijumi za isključivanje iz studije su bili:

- Blok lijeve grane,
- Započeta, ali ne i završena primjena fibrinolitičke terapije zbog pojave komplikacija,
- Nezabilježen EKG 90 minuta nakon početka reperfuzione terapije.

Bolesnicima su prilikom prijema uzimani standardni anamnestički podaci, a posebno podaci o prethodnom prisustvu faktora rizika: postojanje povećanog krvnog pritiska, porodična predispozicija, hiperlipidemija, pušenje, prisustvo diabetes mellitusa, pol bolesnika, kao i podatak o prethodnom infarktu miokarda. Pod hiperlipidemijom se podrazumijevao podatak o prisustvu poznatog prethodnog povećanja vrijednosti koncentracije ukupnog holesterola i/ili triglicerida u krvi.

Na osnovu nalaza standardnog 12-kanalnog EKG registrovanog pri prijemu bolesnika i

EKG poslije 90 ± 15 min nakon završetka reperfuzione terapije određivan je stepen rezolucije ST segmenta po metodologiji Schrodera i sar. [15]. Devijacija ST segmenta je mjerena ručno u J tački kao zbir elevacija i depresija ST segmenta do izoelektrične ravni (izraženo u mV, gdje je 1 mV=1mm) u svim odvodima, izuzev aVR odvoda. Rezolucija ST segmenta je izračunata po sljedećoj formuli: $(\Sigma \text{elevacija i depresija ST segmenta pri prijemu} - \Sigma \text{elevacija i depresija ST segmenta poslije 90 min}) / \Sigma \text{elevacija i depresija ST segmenta pri prijemu} \times 100$, izraženo u procentima (%). Pacijenti su bili podijeljeni u 3 grupe prema veličini rezolucije ST segmenta: kompletna rezolucija ST segmenta (>70%); parcijalna rezolucija ST segmenta (30-70%); bez rezolucije ST segmenta (<30%).

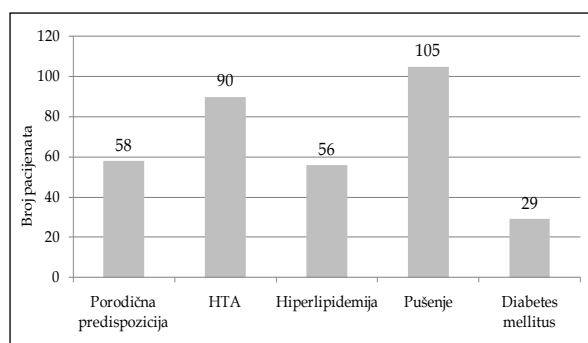
Od statističkih metoda korišten je χ^2 test i medijan test.

Rezultati

Osnovni podaci o bolesnicima i učestalost faktora rizika prikazani su u Tabeli 1. Vidi se da nije bilo razlike u starosti i polu bolesnika kojima je uređen PPCI u odnosu na one kod kojih je primijenjena fibrinolitička terapija. Međutim, manji procenat ovih posljednjih je pušio i imao diabetes mellitus u odnosu na one kojima je urađen PPCI. Ipak, u ispitivanoj populaciji najzastupljeniji faktori rizika za nastanak KVS bolesti su bili pušenje i hipertenzija. Vrijeme do reperfuzije bilo je kraće za bolesnike kod kojih je primijenjena fibrinolitička terapija u odnosu na one kojima je urađen PPCI .

Tabela 1. Osnovni podaci o bolesnicima, učestalost faktora rizika i vrijeme do početka reperfuzije

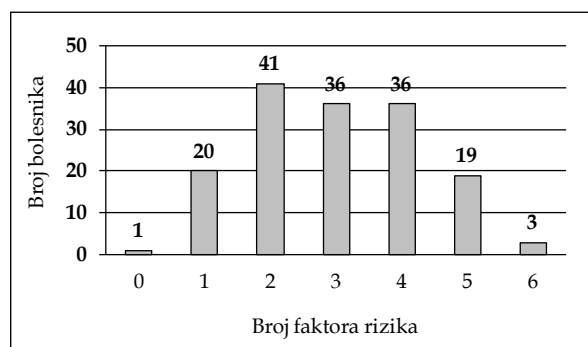
Demografske karakteristike	PPCI	Fibrinolitička terapija
Prosječna starost	61,11±11,08	60,04±12,60
Pol	M	97(72,38%)
	Ž	18(81,81%)
		4(18,18%)
Hipertenzija	79(58,95%)	11(50%)
Hiperlipidemija	52(38,80%)	4(18,18%)
Porodična anamneza	50(37,31%)	8(36,36%)
Pušenje	96(73,28%)	9(40,90%)
Diabetes mellitus	27(20,14%)	2(9,09%)
Prethodni infarkt	13(9,70%)	1(4,54%)
Vrijeme do početka reperfuzije (min.)	290,45±180,54	146,13±78,42



Grafikon 1. Učestalost faktora rizika u populaciji ispitanika (HTA-hipertenzija)

U ispitivanoj populaciji pacijenata najzastupljeniji faktori rizika za nastanak KVS bolesti su bili pušenje i hipertenzija.

Većina pacijenata uključenih u studiju je



Grafikon 2. Distribucija pacijenata prema broju zastupljenih faktora rizika

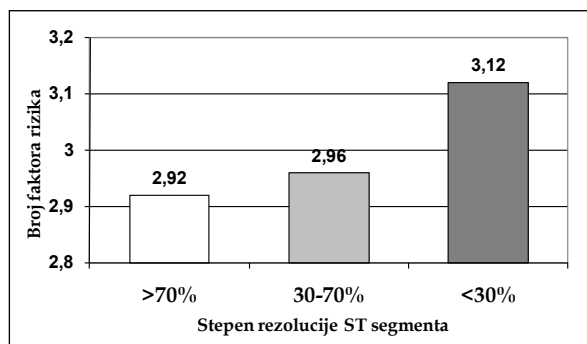
imalo 2-4 faktora rizika za KVB, ali je čak 19 (12,2%) bolesnika imalo pet faktora rizika.

Rezultati procjene uspješnosti reperfuzivnih procedura mjereno na osnovu metode rezolucije ST segmenta su bili sljedeći: u grupi pacijenata liječenih PPCI 50,7% bolesnika je imalo uspješnu reperfuziju odnosno kompletnu rezoluciju ST segmenta, dok je kod 20,1% bolesnika registrovano odsustvo rezolucije ST segmenta. U grupi bolesnika liječenih fibrinolitičkom terapijom 40,9% ima parcijalnu rezoluciju ST segmenta, 31,8% bolesnika ima kompletnu rezoluciju, a 27,6% bolesnika odsustvo rezolucije ST segmenta. Povezanost pojedinih faktora rizika sa stepenom rezolucije ST segmenta prikazana je u tabeli 2.

Zbog statističkih ograničenja analizirana je značajnost razlike učestalosti prisustva pojedinih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti i rezolucije ST segmenta bez obzira o kojoj vrsti reperfuzivne procedure se radilo (PPCI ili fibrinoliza). Nije utvrđena statistički značajna razlika između podgrupa pacijenata sa različitim stepenom rezolucije ST segmenta u učestalosti sljedećih faktora rizika za pojavu KVS bolesti: pol, porodična predispozicija, hiperlipidemija, pušenje, prethodni infarkt miokarda, diabetes. Postoji značajna razlika u učestalosti arterijske hipertenzije između podgrupa sa različitim stepenom rezolucije ST segmenta tako što je učestalost hipertenzije bila značajno veća kod bolesnika sa manjom

Tabela 2. Povezanost pojedinih faktora rizika i stepena rezolucije ST segmenta

Faktori rizika		Stepen rezolucije ST segmenta			χ^2
		>70%	30-70%	<30%	
Pol	Muški	55	38	22	$\chi^2=1,58$ $p=0,452$
	Ženski	20	10	11	
Porodična predispozicija	da	28	19	11	$\chi^2=0,32$ $p=0,849$
	ne	47	29	22	
Hipertenzija	da	42	23	25	$\chi^2=6,38$ $p=0,041$
	ne	33	25	8	
Hiperlipidemija	da	28	17	11	$\chi^2=0,16$ $p=0,92$
	ne	47	31	22	
Pušenje	da	52	33	20	$\chi^2=0,85$ $p=0,651$
	ne	23	15	13	
Prethodni infarkt	da	5	5	4	$\chi^2=1,01$ $p=0,603$
	ne	70	43	29	
Diabetes	da	12	7	10	$\chi^2=3,83$ $p=0,147$
	ne	63	41	23	



Grafikon 3. Prosječan broj faktora kardiovaskularnog rizika u podgrupama bolesnika sa različitim stepenom rezolucije ST segmenta.

rezolucijom ST segmenta.

Iako je prosječan broj registrovanih faktora kardiovaskularnog rizika u podgrupi pacijenata sa kompletnom rezolucijom ST segmenta najmanji, a prosječan broj faktora rizika u grupi bolesnika sa odsutnom rezolucijom ST segmenta najveći, ta razlika nije statistički značajna i $\chi^2=0,61$ i $p>0,05$.

Diskusija

Analiza uticaja i povezanosti pojedinih faktora rizika kao što su: pol, starost, porodična predispozicija, hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje, prethodni infarkt miokarda, prisustvo diabetes mellitusa sa jedne strane, i stepena rezolucije ST segmenta 90 minuta nakon učinjene reperfuzione procedure sa druge strane, nije utvrđena povezanost prisustva ovih faktora rizika i stepena rezolucije ST segmenta izuzev za hipertenziju. Naime, razlika učestalosti pacijenata sa prethodnom hipertenzijom kao faktorom rizika je bila statistički značajna između podgrupa sa različitim stepenom rezolucije ST segmenta ($p=0,041$). Analiza je učinjena za obje vrste reperfuzione terapije sumarno s obzirom na mali broj bolesnika u grupi liječenoj fibrinolitičkom terapijom. Ovaj rezultat je u saglasnosti sa rezultatom studije Parka i saradnika [18] u kojoj je utvrđeno da se odsustvo rezolucije ST segmenta češće javlja kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom. Na isti zaključak ukazuje i studija Farkouha i saradnika [19]. Postoje studije u kojima nije potvrđena veća učestalost hipertenzije u grupi bolesnika sa odsutnom rezolucijom ST seg-

menta, iako je postojao značajan trend [20]. U nekim drugim ispitivanjima, veća učestalost hipertenzije je nađena u grupi bolesnika koji su imali ranu kompletnu rezoluciju ST segmenta [21]. Postoje radovi u kojima učestalost hipertenzije nije značajna između grupa sa kompletnom, parcijalnom i odsutnom rezolucijom ST segmenta [22]. Potencijalno objašnjenje za značajno veću učestalost hipertenzije u grupi pacijenata sa odsutnom rezolucijom ST segmenta mogle bi biti činjenice da hipertenzija uzrokuje mikrovaskularnu disfunkciju, kao i to da se kao posljedica hipertenzije javlja hipertrofija lijeve komore koja sama po sebi može da prouzrokuje elevaciju ST segmenta [18]. Pored toga, dobro je poznato da je jedan od najvažnijih patogenetskih mehanizama za nastanak hipertenzije pojačana aktivnost renin-angiotenzin-aldosteron sistema koji pojačava oksidativni stres, uzrokuje endotelijalnu disfunkciju i ubrzava aterosklerozu što bi moglo smanjivati efikasnost reperfuzione terapije [23]. Da li bi i u kojoj mjeri eventualna kontrola povećanog krvnog pritiska mogla unaprijediti rezultate reperfuzionih procedura ostaje pitanje spekulacija. Dodatno pitanje koje se postavlja je koji vremenski period dobre kontrole krvnog pritiska bi mogao da ostvari korist za pacijenta sa aspekta poboljšanja uspjeha reperfuzione terapije? Neke studije rađene na životinjskim modelima, a koje su upoređivale efekte blokatora angiotenzinskih 1 receptora i ACE inhibitora ukazuju da je nakon godinu dana upotrebe blokatora angiotenzinskih receptora nivo pazminogen aktivator inhibitora 1 bio statistički značajno niži u odnosu na grupu pacijenata liječenih ACE inhibitorima što bi potencijalno moglo da ukazuje na korist ove vrste terapije na unapređenje fibrinolitičke funkcije [23].

Kada govorimo o povezanosti ostalih faktora kardiovaskularnog rizika i stepena rezolucije ST segmenta nakon primjene reperfuzione terapije, rezultati drugih studija su takođe kontradiktorni. Studija Sanatija i saradnika [24] nije utvrdila udruženost godina starosti i pola sa magnitudom stepena rezolucije ST segmenta retrospektivno ($p=0,78$ i $p=0,11$), te prethodnog infarkta miokarda ili revaskularizacije ($p=0,1$). S druge strane, utvrđena je statistički značajna povezanost između pušenja ($p=0,02$), gojaznosti ($p=0,02$) te pozitivne porodične anamneze

za nastanak kardiovaskularnih bolesti ($p=0,03$) sa stepenom rezolucije ST segmenta. Iako u našoj studiji nije utvrđena statistički značajna razlika prosječnog broja udruženih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti između podgrupa pacijenata sa različitim stepenom rezolucije ST segmenta ($p>0,05$), u studiji Sataniya i saradnika [24] prisustvo 3 i više faktora rizika je bilo udruženo sa neuspješnom reperfuzijom i odsustvom rezolucijom ST segmenta ($p=0,05$). Pored toga, naša studija nije ukazala na značajno veću učestalost diabetes mellitus-a u grupi pacijenata sa odsutnom rezolucijom ST segmenta. To je u suprotnosti sa studijom De Luke i saradnika [25] koja ukazuje na povezanost ovog faktora kardiovaskularnog rizika i neuspješne reperfuzije odnosno odsutne rezolucije ST segmenta, ali i pojave distalnih embolizacija prilikom reperfuzionih procedura i većom učestalošću smrtnih ishoda. Takođe i studija Farkouha i saradnika [19] ukazuje na povećanu učestalost diabetes mellitus-a u grupi pacijenata sa odsutnom rezolucijom ST segmenta. U našoj studiji nije utvrđena značajna razlika učestalosti hiperlipidemije između podgrupa pacijenata sa različitim stepenom rezolucije ST segmenta. Studija Mytasa i saradnika [26] ukazuje na to da vrijednosti koncentracije lipida u krvi kod pacijenata bez ranijih neželjenih kardiovaskularnih događaja imaju uticaja na stepen rezolucije ST segmenta nakon upotrebe reperfuzione terapije kod pacijenata sa STEMI. Ova studija je ukazala i na to da je upotreba prethodne terapije statinima najmanje 3 mjeseca prije STEMI udružena

sa većim stepenom uspješnosti fibrinolitичke terapije i sa stepenom rezolucije ST segmenta većim od 50% [26]. Razlika učestalosti pušenja kao faktora rizika za nastanak KVB nije bila značajna između podgrupa pacijenata sa različitim stepenom rezolucije ST segmenta. Veoma je zanimljiv podatak da su neke studije pokazale veći stepen rezolucije ST segmenta i bolju uspješnost reperfuzije kod pacijenata sa STEMI nakon PPCI kod pušača u odnosu na nepušače [27]. Donošenje konačnih zaključaka o vezi pojedinih faktora rizika za nastanak KVB i uspješnosti reperfuzione terapije zahtjevaće sprovođenje studija sa mnogo većim brojem učesnika, ali s obzirom na kompleksnost patogenetskog mehanizma ishemije i mnogo dodatnih faktora koji mogu uticati na uspješnost reperfuzione terapije biće veoma teško donijeti zaključke.

Zaključak

Prisustvo prethodne hipertenzije kao faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti je povezano sa odsustvom rezolucije ST segmenta poslije primjene reperfuzionih procedura nakon STEMI infarkta. Nije utvrđen uticaj drugih faktora rizika na stepen rezolucije ST segmenta poslije reperfuzije, kao ni značajan uticaj broja prisutnih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti.

Autor izjavljuje da nemaju sukob interesa.
The author declares no conflicts of interest.

Literatura

1. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of second joint Task force and others Societies on coronary preventions. *Eur Heart Journal* 1998;19:1434–1503.
2. Ostojić M, Kanjuh V, Beleslin B. *Kardiologija*, Beograd: Zavod za udžbenike; 2011. str. 423–441.
3. Kastrati A, Mehilli J, Nekolla S, et al. A randomized trial comparing myocardial salvage achieved by coronary stenting versus balloon angioplasty in patients with acute myocardial infarction considered ineligible for reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiology* 2004; 43:734–741.
4. Hochman J, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *New Engl J Med* 1999;341:625–634.
5. De Lemos JA, Braunwald E. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1283–1294.
6. Ito H, Tomooka T, Sakai N, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:1699–1705.
7. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, et al. Clinical

- implications of the “noreflow” phenomenon: a predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:223–228.
8. Lincoff AM, Topol EJ. Illusion of reperfusion: does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? *Circulation* 1993;87:1792–1805.
9. Sakuma T, Hayashi Y, Sumii K, et al. Prediction of short- and intermediate-term prognosis of patients with acute myocardial infarction using myocardial contrast echocardiography one day after recanalization. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:890–897.
10. Porter TR, Li S, Oster R, Deligonul U. The clinical implications of no reflow demonstrated with intravenous perfluorocarbon containing microbubbles following restoration of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 3 flow in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;82:1173–1177.
11. Santoro GM, Valenti R, Buonamici P, et al. Relation between ST-segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Am J Cardiol* 1998;82:932–37.
12. van’t Hof A, Liem A, de Boer M, Zijlstra F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Lancet* 1997;350:615–619.
13. Somitsu Y, Nakamura M, Degawa T, Yamaguchi T. Prognostic value of slow resolution of ST-segment elevation following successful direct percutaneous transluminal coronary angioplasty for recovery of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1997;80:406–410.
14. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, Jorens P, De Raedt H, Vrints CJ. Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 1999;99:1972–1977.
15. Schroeder R, Wegscheider K, Schroeder K, Dissmann R, Meyer-Sabellek W, for the INJECT Trial Group. Extent of early ST-segment elevation resolution: a strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens. A substudy of the International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics (INJECT) trial. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1657–1664.
16. McLaughlin MG, Stone GW, Aymong E et al. Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications trial. Prognostic utility of comparative methods for assessment of ST-segment resolution after primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(6):1215–1223.
17. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction *Eur Heart J* 2007;28:2525–2538.
18. Park SR, Kang YR, Seo MK, et al. Predictors of Incomplete ST-Segment Resolution in the Patients With Acute ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Korean Circ J* 2009; 39(8):310–316.
19. Farkouh ME, Reiffel J, Dressler O, et al. Relationship between ST-segment recovery and clinical outcomes after primary percutaneous coronary intervention: the HORIZONS-AMI ECG substudy report. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6(3):216–223.
20. Rehman S, Sidrah Sheikh S, Nazeer M. ST segment resolution post MI-a predictor of better outcomes; *JPM* 2008;58:283–286.
21. Matetzky S, Novikov M, Gruberg L, et al. The significance of persistent ST elevation versus early resolution of ST segment elevation after primary PTCA FREE *J Am Coll Cardiol* 1999;34(7):1932–1938.
22. Dong J, Ndrepepa G, Schmitt C, et al. Early Resolution of ST-Segment Elevation Correlates With Myocardial Salvage Assessed by Tc-99m Sestamibi Scintigraphy in Patients With Acute Myocardial Infarction After Mechanical or Thrombolytic Reperfusion Therapy *Circulation* 2002;105:2946–2949.
23. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *J Hypertens Suppl* 2005;23:S91–S97.
24. Sanati HR, Mahjoob MP, Zahedmehr A, et al. Risk Factors of Reperfusion Failure following Primary Angioplasty for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI). *J Tehran Heart Cent* 2013;8(3):146–151.
25. De Luca G, Gibson CM, Bellandi F, et al. Diabetes mellitus is associated with distal embolization, impaired myocardial perfusion, and higher mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Atherosclerosis* 2009;207(1):181–185.
26. Mytas D, Zairis M, Karanasos A. Effect of statin pretreatment on the outcome of ST-segment elevation myocardial infarction in patients without prior history of coronary artery disease. *Hellenic J Cardiol* 2013;54:422–428.

27. Albertal M, Cura F, Escudero AG. Mechanism involved in the paradoxical effects of active smoking following primary angioplasty: a sub-analysis of the protection of distal embolization

in high-risk patients with acute myocardial infarction trial. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2008; 9(8):810-812.

Links between previous cardiovascular risk factors and results of reperfusion therapy after myocardial infarction with ST elevation

Srdjan Lozo

Clinic for Internal Medicine, University Hospital Foča, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Cardiovascular risk factors can be divided into two groups: changeable and unchangeable. Reperfusion therapy is the main form of myocardial infarction with ST elevation therapy. It is uncertain whether the previous risk factors do have some influence on reperfusion therapy results. Assessment of reperfusion therapy success can be easily done by estimation of ST segment resolution.

Methods. 156 patients have been included in this study, 134 patients treated by primary percutaneous coronary intervention and 22 patients treated by fibrinolysis. At the beginning of the study anamnestic data have been collected from all patients with the special accent on previous cardiovascular risk factors. At the base of the 12 channel ECG made before reperfusion and ECG made 90±15 min after finishing reperfusion therapy ST resolution level was determined using Schroder methodology. All patients have been split into three groups: complete ST resolution (>70%); partial ST resolution (30-70%), without ST resolution (<30%).

Results. There was no significant difference in incidence for following cardiovascular risk factors (gender $p=0.452$; family predisposition $p=0.849$; hyperlipidemia $p=0.92$; smoking $p=0.651$; previous myocardial infarction $p=0.603$; diabetes mellitus type II $p=0.147$) among the groups with the complete, partial and without ST resolution. Among these subgroups significant difference in incidence exists only for hypertension ($p=0.041$).

Conclusion. Presence of previous hypertension as cardiovascular risk factor is connected with absence of ST segment resolution after reperfusion therapy application.

Keywords: risk factors, reperfusion success estimation, ST segment resolution

Originalni rad

Biopsija bubrega kod bolesnika sa dijabetesom (iskustvo Nefrološkog odjela Klinike za unutrašnje bolesti UKC Banjaluka)

Milorad Grujić¹, Gordana Basta-Jovanović², Aleksandra Salapura³,
Vlastimir Vlatković¹, Dragan Vojvodić¹

¹Nefrološki odjel Klinike za unutrašnje bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Banjaluka i Medicinski fakultet Univerziteta u Banja Luci, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Institut za patologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

³Klinika za patologiju Univerzitetskog kliničkog centra Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Bolesnici sa dijabetes melitusom mogu osim dijabetesne nefropatije da imaju i nedijabetesnu bolest bubrega koja se najbolje dokazuje biopsijom bubrega. Cilj rada je da se biopsijom bubrega utvrdi učestalost i vrsta nedijabetesne bolesti bubrega kod bolesnika sa dijabetesom.

Metode. U periodu od aprila 2007. do maja 2013. godine urađeno je devet biopsija (dva muškarca) bubrega kod bolesnika sa dijabetesom na Odjelu za nefrologiju Klinike za unutrašnje bolesti KC Banja Luka. Prosjek trajanja dijabetesa je bio 4,9 godina, retinopatiju je imao jedan, a hipertenziju sedam bolesnika. Biopsija je rađena biopsijskim pištoljem Fast Gun sa iglom promjera 16G, pod kontrolom ultrazvuka (Toshiba Famio 5 sa sondom vodilicom). Uzimana su dva uzorka tkiva: za optičku mikroskopiju i imunofluorescenciju.

Rezultati. Indikacije za biopsiju su bile: nefrotski sindrom kod šest bolesnika, asimptomatske urinarne abnormalnosti (perzistentna proteinurija i/ili mikrohematurija) kod dva, sistemski lupus eritematodes kod jednog. Kod šest pacijenata je postavljena patohistološka dijagnoza dijabetesne nefropatije, dva pacijenta su imala kombinovano dijabetesnu nefropatiju sa drugom bolešću bubrega (jedan sa hipertenzivnom nefroangiosklerozom, a drugi sa lupus nefritisom) i jedan pacijent primarni membranozni glomerulonefritis.

Zaključak. Biopsija bubrega kod naših devet bolesnika sa dijabetesom je pokazala da su tri bolesnika (33,3%) imala nedijabetesnu bolest bubrega. Dva od tri bolesnika sa nedijabetesnom bolesti bubrega su imala glomerulsku, a jedan vaskularnu bolest bubrega (hipertenzivna nefroangiokslerozu). Iako je uzorak bolesnika manji u poređenju sa studijama drugih autora, naša prva iskustva ukazuju da postoji značajan procenat bolesnika sa dijabetesom koji imaju nedijabetesnu bolest bubrega, što se sigurno može dokazati samo biopsijom bubrega.

Cljučne riječi: dijabetes melitus, biopsija bubrega, dijabetesna nefropatija, nedijabetesna bolest bubrega

Adresa autora:
Doc. dr Milorad Grujić
UKC Banja Luka, Klinika za unutrašnje
bolesti, odjel nefrologija
Ulica 12 beba, 78 000 Banja Luka
grujic-m@hotmail.com

Uvod

Posljednjih decenija šećerna bolest, odnosno njena kasna komplikacija dijabetesna nefropatija, postala je najčešći pojedinačni uzrok terminalnog stadijuma hronične bubrežne insuficijencije u SAD i većini evropskih zemalja [1]. Porast procenta dijabetesne nefropatije kao uzroka terminalne bubrežne insuficijencije, posljedica je stalnog povećanja prevalencije šećerne bolesti, pogotovo tipa II (koji je danas 10 puta češći nego tip I dijabetesa), kao i produženja životnog vijeka bolesnika sa dijabetesom koji onda dožive i kasne komplikacije bolesti [2].

Dijabetesna nefropatija nije jedini oblik bubrežne bolesti koji se javlja kod bolesnika sa dijabetesom. Dijabetičari mogu da imaju i nedijabetesnu bolest bubrega, npr. glomerulsku (ali i tubulointersticijsku ili vaskularnu), koja se najbolje dokazuje biopsijom bubrega. Mnogi oblici nedijabetesne bolesti bubrega mogu se veoma uspješno liječiti (npr. glomerulonefritis imunosupresivnom terapijom), za razliku od dijabetesne nefropatije, koja u razvijenom obliku sa manifestnom proteinurijom ima progresivan tok i dovodi do terminalne bubrežne insuficijencije. Zbog toga je veoma važno dijagnostikovanje nedijabetesne bolesti bubrega jer se time značajno poboljšava prognoza bolesti bubrega kod bolesnika sa dijabetesom [2].

Biopsija bubrega je najbolji način dijagnostikovanja nedijabetesne bolesti bubrega kod bolesnika sa dijabetesom, ona je putokaz u terapiji, ali i pokazatelj prognoze. Biopsijom bubrega mogu se dobiti tri vrste patohistološkog nalaza: a) da pacijent ima dijabetesnu nefropatiju, b) da ima kombinovano dijabetesnu nefropatiju i drugu nedijabetesnu bolest bubrega (najčešće glomerulonefritis), c) da ima samo nedijabetesnu bolest bubrega.

Indikacije za biopsiju bubrega kod bolesnika sa dijabetesom su:

1. Nefrotski sindrom kod bolesnika sa dijabetesom i anamnezom o bolesti kraćoj od 10 godina ili odsustvom dijabetesne retinopatije;
2. Naglo pogoršanje proteinurije (nefrotskog ranga) kod bolesnika sa dijabetesom ili nagla pojava proteinurije (koja nije bila prisutna ranije), koja nije vezana za

infekciju i perzistira;

3. Makro ili mikrohematurija kod bolesnika sa dijabetesom (koji nisu karakteristični za dijabetesnu nefropatiju, pogotovo uz prisustvo eritrocitnih ili granuliranih cilindara koji su karakteristični za glomerulonefritis).

Cilj rada je da se analiziraju rezultati biopsije bubrega kod bolesnika sa dijabetesom i utvrdi učestalost i vrsta nedijabetesne bolesti bubrega.

Metode rada

Od aprila 2007. do maja 2013. na Klinici za unutrašnje bolesti KC Banjaluka, odjel nefrologija, urađeno je 157 biopsija bubrega, od čega devet biopsija kod bolesnika sa dijabetesom. Biopsija je rađena biopsijskim pištoljem Fast Gun, sa šupljom sondom vodilicom, promjer igle 16G. Rađena je pod kontrolom ultrazvuka (ultrazvučni aparat Toshiba Famio 5) i punktiran donji pol lijevog bubrega. Proteiunurija prije biopsije bubrega je bila 1,2-14 grama/dan. Prosječno trajanje dijabetesa kod naših pacijenata 4,9 godina (najkraće trajanje dijabetesa bilo je jedna godina, a najduže 18 godina), retinopatiju je imao jedan pacijent (dijabetičar 18 godina), a hipertenziju sedam pacijenata. Bilo je sedam žena i dva muškarca.

Prije biopsije svi bolesnici su detaljno ispitani, što je obuhvatilo: laboratorijske analize (sedimentacija, krvna slika, glikemija, proteino-gram, bilirubini, transaminaze, LDH, urea, kreatinin, acidum uricum, jonogram, urin: albumin i sediment, urinokultura), Rentgen pluća, tumorske markere, ultrazvuk abdomena i bubrega, pregled očnog dna, markere hepatitisa, imunološke analize (C3 i C4 komplement, ANA, antidsDNA, cANCA, pANCA), pregled ginekologa (žene) ili urologa (muškarci).

Biopsijom su uzimana dva uzorka tkiva bubrega: jedan za optičku mikroskopiju i jedan za imunofluorescenciju. Patohistološke analize tkiva bubrega rađene su u početku u Kliničkom centru Srbije, Institut za patologiju, a posljednje tri godine na Klinici za patologiju Univerzitetskog kliničkog centra u Banjaluci.

Rezultati

Klinički podaci o bolesnicima i indikacije za biopsiju prikazane su u tabeli 1. Indikacije za biopsiju kod naših pacijenata su bile: nefrotski sindrom kod šest pacijenata, asimptomatske urinarne abnormalnosti (perzistentna proteinurija i/ili mikrohematurija) kod dva, sistemski lupus eritematodes kod jednog. Biopsije su protekle bez komplikacija.

Rezultati patohistološke analize uzoraka prikazani su takođe u tabeli 1. Kod šest bolesnika postavljena je patohistološka dijagnoza dijabetesne nefropatije, iako je kod većine trajanje dijabetesa bilo manje od pet godina. Samo jedan od njih imao je klasičnu nodularnu glomerulosklerozu Kimmelstiel-Wilson. Dva pacijenta su imala kombinovano dijabetesnu nefropatiju sa drugom bolešću: jedan kombinovano sa hipertenzivnom nefroangiosklerozom, a drugi sa lupus nefritisom. Kod jednog bolesnika dijagnostikovano je primarni membranozni glomerulonefritis bez dijabetesne nefropatije.

Biopsijom bubrega je otkriveno da 3 (33,3%) bolesnika ima nedijabetesnu bolest bubrega – izolovanu ili udruženu s dijabetesnom nefropatijom.

Kod bolesnika s kombinovanim sistemskim lupusom i dijabetesnom nefropatijom sprovedena je imunosupresivna terapija lupus nefritisa mikofenolat mofetilom i srednjim dozama prednizolona tokom 12 mjeseci. Potom je prekinuta terapija mikofenolat mofetilom i postepeno smanjivana doza prednizolona do potpunog prekida. Sve vrijeme bolesnik je liječen ACE inhibitorima. Postignuta je parcijalna remisija nefrotskog sindroma uz očuvanu bubrežnu funkciju tokom cijelog vremena praćenja (oko tri godine). Kontrolu glikemije smo postigli prevođenjem sa oralnih antidi-jabetika na inzulin.

Kod pacijenta s primarnim membranoznim glomerulonefritsom, sprovedena imunosupresivna terapija pulsnim fozama ciklofosfamida i prednizolon tabletama nije dala odgovor. Nakon šest mjeseci uveden je u terapiju ciklosporin A sa prednizolonom. Terapija je trajala 18 mjeseci i dovela do parcijalne remisije bolesti sa očuvanom bubrežnom funkcijom.

Kod pacijenta sa kombinovanom dijabetesnom terapijom i hipertenzivnom nefroangiosklerozom sprovedena je kontrola glikemije sa striktnom kontrolom krvnog pritiska (traje tek tri mjeseca).

Tabela 1. Klinički podaci, indikacije za biopsiju i patohistološki nalaz bolesnika sa dijabetesom kojima je urađena biopsija bubrega

Bolesnik	Dob, godine	Pol	Trajanje bolesti, god	Indikacija za biopsiju	Patohistološka dijagnoza
1. V.V.	45	Ženski	5	Nefrotski sindrom	Primarni membranozni glomerulonefritis
2. S.R.	62	Muški	3	Perzistentna proteinurija mogući donor bubrega	Dijabetesna nefropatija II stepena (kontraindikacija za donorstvo)
3. D.M.	43	Muški	2	Perzistentna proteinurija sa granuliranim cilindrima	Dijabetesna nefropatija II stepena
4. L.M.	67	Ženski	3	Nefrotski sindrom sa pogoršanjem funkcije (i ANA+)	Dijabetesna nefropatija II stepena + lupus nefritis
5. N.B.	63	Ženski	6	Nefrotski sindrom (naglo nastao)	Dijabetesna nefropatija III stepena
6. P.M.	60	Ženski	2	Nefrotski sindrom	Dijabetesna nefropatija II stepena
7. Š.D.	57	Ženski	5	Nefrotski sindrom (masivna proteinurija)	Dijabetesna nefropatija II stepena
8. M.D.	46	Ženski	1	Sistemski lupus sa susp. lupus nefritisom	Dijabetesna nefropatija II stepena bez lupus nefritisa
9. Đ.V.	63	Ženski	18	Nefrotski sindrom, naglo nastao (i + antidsDNA)	Dijabetesna nefropatija III stepena + hipertenzivna nefroangioskleroza

Diskusija

Bolesnici sa dijabetesom mogu pored dijabetesne nefropatije, kao kasne komplikacije bolesti koja ima sporo progresivan tok, ali u velikom procentu dovodi do terminalne bubrežne insuficijencije, da imaju i nedijabetesnu bolest bubrega. Najčešće je to neki od tipova glomerulonefritisa koji se mogu vrlo uspješno liječiti.

Udio nedijabetesne bubrežne bolesti kod bolesnika sa dijabetesom u više objavljenih studija je različit [2-9] (Tabela 2).

Za dijagnozu nedijabetesne bolesti bubrega kod bolesnika sa dijabetesom vrlo je važan klinički atipičan tok bolesti uz izostanak promjena na ciljnim organima koje uzrokuje dugogodišnji dijabetes (retinopatija, neuropatija), a laboratorijski, prisustvo dismorfnih eritrocita i eritrocitnih cilindara u urinu. Biopsija bubrega kod bolesnika sa dijabetesom je opravdana kada se sumnja na nedijabetesnu bolest bubrega, jer se dokazivanjem nedijabetesne bolesti bubrega omogućava kauzalna terapija, što može znatno poboljšati prognozu bubrežnog oboljenja ovih pacijenata.

Yaqub i saradnici [9] navode da je od 68 pacijenata sa dijabetesom kojima je urađena biopsija bubrega statistički značajno kraće trajanje dijabetesa kod pacijenata kod kojih je dokazana nedijabetesna bolest bubrega nego kod pacijenata koji su imali dijabetesnu nefropatiju.

Najčešće nedijabetesne bolesti bubrega su IgA nefropatija [8], membranozni glomerulonefritis [5], tubulointersticijske bolesti [9] ili

podjednaka učestalost tubulointersticijskih bolesti i glomerulopatija [7]. Kao čest nalaz navodi se i glomerulonefritis sa stvaranjem polumesaca [9] i fokalnosegmentna glomeruloskleroza [2].

Procenat nedijabetesne bolesti bubrega kretao se između 7,8% kod autora iz Kine [8], 63,7% kod autora iz Hrvatske [2] i 69% kod onih iz Pakistana [9]. Taj procenat zavisi od dužine trajanja bolesti prije biopsije (duže trajanje - veća šansa da se već razvila dijabetesna nefropatija), kao i selektivnosti pri izboru bolesnika za biopsiju [10-13]. Tako su biopsije bubrega bolesnika sa dijabetesom u studiji Zhuo i saradnika [8] kao i Prakasha i saradnika [7] rađena neselektivnije i nakon duže evolucije bolesti, zbog čega su bolesnici češće imali dijabetesnu nefropatiju.

Kod bolesnika liječenih na nefrološkom odjelu Klinike za unutrašnje bolesti Banja Luka, nedijabetesne bubrežne bolesti dijagnostikovane su kod 33,3% (tri od devet bolesnika). Biopsija bubrega je urađena relativno malom broju bolesnika u odnosu na druge autore, što je i glavni nedostatak ovog rada. Ipak, procenat dokazanih nedijabetesnih bubrežnih bolesti kod naših bolesnika sa dijabetesom slaže se sa rezultatima u literaturi. Prosječno trajanje dijabetesa je nešto kraće nego kod drugih autora. Samo jedan pacijent imao je dijabetesnu retinopatiju, što govori o selektivnijem izboru. Kod nekoliko bolesnika dobijena je dijagnoza dijabetesne nefropatije u ranijim stadijumima bolesti i to kod bolesnika kod kojih je trajanje dijabetesa bilo znatno kraće od 10 godina.

Tabela 2. Rezultati biopsije bubrega kod bolesnika sa dijabetesom prikazani u studijama drugih autora

	Broj bolesnika	DN	NBB	Procenat NBB	Prosječno trajanje dijabetesa
Galešić i saradnici [2]	11	4	7	63,7%	6,5 godina
Ghani i sar. [3]	31	17	14	45,2%	9,33 godine
Yum i sar. [4]	18	10	8	44%	Nije navedeno
Castellano i sar. [5]	20	9	11	55%	Nije navedeno
Mak i sar. [6]	51	34	17	33,3%	Nije navedeno
Prakash i sar. [7]	260	228	32	12,3%	< 5 g - 43,7% 5- 9 g - 25% >10 g - 31,2%
Zhuo i sar. [8]	244	223	19	7,8%	Nije navedeno
Yaqub i sar. [9]	68	23	45	69%	9 godina

DN - dijabetesna nefropatija, NBB - nedijabetesna bolest bubrega (sama ili udružena sa dijabetesnom nefropatijom)

Zaključak

Od devet bolesnika na sa dijabetesom, kojima je urađena biopsija bubrega na Odjelu nefrologije Klinike za unutrašnje bolesti, tri su imala nedijabetesnu bolest bubrega i to dva glomerulsku i jedan vaskularnu bolest (hipertenzivna nefroangioskleroza). Iako je uzorak bolesnika manji u poređenju sa drugim autorima, naša prva iskustva ukazuju na

značajan procenat bolesnika sa dijabetesom koji imaju nedijabetesnu bolest bubrega, što se sigurno može dokazati samo biopsijom bubrega. Postavljanje dijagnoze nedijabetesne bolesti bubrega biopsijom bubrega omogućava sprovođenje kauzalne terapije i predstavlja putokaz u prognozi.

Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.
The authors declare no conflicts of interest.

Literatura

1. Reutens AT, Prentice L, Atkins R. The epidemiology of diabetic kidney disease. In: Ekoé J, Rewers M, Williams R, Zimmet P, editors. The epidemiology of diabetes mellitus. 2nd ed. Chichester: John Wiley and Sons; 2008. pp. 499–518.
2. Galešić K, Sabljarić Matovinović M, Prkačin I, Kovačević-Vojtušek I. Dijabetička nefropatija I primarne bolesti glomerula. Lijec Vjesn 2009;131:141–145.
3. Ghani AA, Al Waheeb S, Al Sahow A, Hussain N. Renal biopsy in patients with type 2 diabetes mellitus: indications and nature of the lesion. Ann Saudi Med 2009;29(6):450–453.
4. Yum M, Maxwell DR, Hamburger R, Kleit SA. Primary glomerulonephritis complicating diabetic nephropathy: report of seven cases and review of the literature. Hum Pathol 1984;15(10):921–927.
5. Castellano I, Covarsi A, Novillo R, Gomez-Martino JR, Ferrando L. Renal histological lesions in patients with type II diabetes mellitus. Nefrologia 2002;22(2):162–169.
6. Mak SK, Gwi E, Chan KW, Wong PN, Lo KY, Lee KF, Wong AK. Clinical predictors of non-diabetic renal disease in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant. 1997;12(12): 2588–2591.
7. Prakash J, Sen D, Usha Kumar NS. Non diabetic renal disease in patient with type 2 diabetes mellitus. J Assoc Physicians India 2001;49:415–420.
8. Zhuo L, Zou G, Li W, Lu J, Ren W. Prevalence of diabetic nephropathy complicating non-diabetic renal disease among Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. Eur J Med Res 2013;18:4. doi: 10.1186/2047-783X-18-4.
9. Yaqub S, Kashi W, Hussain SA. Non-diabetic renal disease in patients with type-2 diabetes mellitus. Saudi J Kidney Dis Transpl 2012;23(5):1000–1007.
10. Olsen S, Mogensen CE. How often is NIDDM complicated with nondiabetic renal disease? An analysis of renal biopsies and the literature. Diabetologia 1996;39:1638–1645.
11. Christensen PK, Lørsen S, Høren T, et al. Causes of albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy. Kidney Int 2000;58:1719–1731.
12. Izzedine H, Fongoro S, Pajot O. Retinopathy, hematuria and diabetic nephropathy. Nephron 2001;88:382–383.
13. Balal M, Paydas S, Seyrek N, Karayaylali I, Gonlusen G. Other glomerular pathologies in three patients with diabetes mellitus. Ren Fail 2004;26:185–188.

Renal biopsy in diabetic patients (experience of Nephrology Department of Clinic for Internal Diseases UCC Banjaluka)

Milorad Grujičić¹, Gordana Basta- Jovanović², Aleksandra Salapura³, Vlastimir Vlatković¹, Dragan Vojvodić¹

¹The Department of Nephrology of Clinic for Internal Diseases, The University Clinical Centre Banjaluka and The Faculty of Medicine, University of Banjaluka, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

²The Institute of Pathology, The Clinical Centre of Serbia, Belgrade

³The Clinic of Pathology, University Clinical Centre Banjaluka, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Apart from diabetic nephropathy diabetic patients may experience a nondiabetic kidney disease and the kidney biopsy is the best way to diagnose it. The aim of the study is to show the frequency and type of nondiabetic kidney disease diagnosed by kidney biopsy in diabetic patients.

Methods. We presented the results of renal biopsy in diabetic patients performed at the Department of Nephrology Clinic for Internal Medicine from April 2007 to May 2013. During the period nine biopsies in diabetic patients were performed (from the total of 157). The biopsy was performed with a biopsy gun- Gun Fast with 16G needle diameter, under control of ultrasound device (Toshiba Famio 5 with probe guide). Two tissue samples were taken: one for optical microscopy and the other for immunofluorescence. The mean duration of diabetes was 4.9 years, in two men and seven women. One patient had retinopathy, whereas seven patients had hypertension.

Results. The indications for biopsy in our diabetic patients were: six patients with nephrotic syndrome, two with asymptomatic urinary abnormalities (persistent proteinuria and/or microhematuria), one patient with systemic lupus erythematosus. Six patients had a histological diagnosis of diabetic nephropathy, two patients had diabetic nephropathy combined with other disease (one combined with hypertensive nephroangiosclerosis and the other with lupus nephritis), and one patient had primary membranous glomerulonephritis.

Conclusion. Renal biopsy in our nine patients with diabetes showed that three patients (33.3%) had nondiabetic kidney disease. In total, two out of three patients with nondiabetic kidney disease had glomerular disease and one had vascular disease (hypertensive nephroangiosclerosis). Although fewer patients were considered in comparison to the studies of the other authors, our first experience shows a significant percentage of diabetic patients with nondiabetic kidney disease, which can only be diagnosed and confirmed by kidney biopsy.

Keywords: diabetes mellitus, kidney biopsy, diabetic nephropathy, nondiabetic kidney disease

Originalni rad

Promjene spermiograma kod bolesnika sa mumps orhitisom

Tatjana Roganović¹, Vladimir Krivokuća²

¹Klinika za infektivne bolesti, Klinički centar Banja Luka, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

²Klinika za urologiju, Klinički centar Banja Luka, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Mumps je sistemska virusna infekcija koju karakteriše otok pljuvačnih žlijezda, najčešće parotidnih, a može zahvatiti i gonade, moždane ovojnice, gušteraču i druge organe. Cilj rada je bio analiza kliničkih i ultrazvučnih karakteristika mumps orhitisa kao i spermiograma kod pacijenata liječenih u Klinici za infektivne bolesti tokom epidemije od oktobra 2011. godine do decembra 2012. godine.

Metode. U istraživanje je uključeno 90 bolesnika sa mumps orhitisom. Analizirani su klinički i laboratorijski parametri, ultrazvučne promjene (mjesec dana nakon infekcije) i spermiogram (šest mjeseci nakon infekcije).

Rezultati. Prosječna dob oboljelih je bila 21,4 godine. Kod svakog trećeg bolesnika orhitis se pojavio u toku parotitisa, a kod preostalih nakon parotitisa. Unilateralni orhitis je imalo 84% bolesnika. Ultrazvučne promjene je imalo 74,4% bolesnika, od kojih su kod 68,9% promjene bile unilateralne. Prosječan CRP je bio 80,7 mg/L i bio je statistički značajno veći ($p=0,014$) kod pacijenata sa bilateralnim orhitisom. Prosječan ukupan broj spermatozoida je kod bolesnika sa unilateralnim orhitisom bio statistički značajno veći ($p=0,011$) nego kod bolesnika sa bilateralnim orhitisom, od kojih su tri bolesnika imala azoospermiju. Vrijednosti volumena sperme su kod bolesnika sa unilateralnim orhitisom u 58,8% bile ispod referentnih; za bolesnike sa bilateralnim orhitisom nismo imali dostupne podatke. Nije uočena statistički značajna razlika u pokretljivosti spermatozoida kod bolesnika sa unilateralnim i bilateralnim orhitisom ($p=0,100$).

Zaključak. Pacijenti sa težom kliničkom slikom (bilateralni orhitis) su imali izraženije promjene u spermiogramu. Preporuka je da se odmah nakon pojave prvih simptoma orhitisa, prije svega bilateralnog, bolesnicima omogući krio-prezervacija sperme kao moguće rješenje u slučaju gubitka plodnosti.

Ključne riječi: mumps, orhitis, spermiogram

Uvod

Mumps je akutna, kontagiozna, sistemska virusna infekcija koju karakteriše otok jedne ili više pl-

juvačnih žlijezda, najčešće parotidnih, a često zahvata gonade, moždane ovojnice, gušteraču i druge organe [1,2]. Uzročnik bolesti je mumps virus koji pripada porodici

*Adresa autora:
Dr Tatjana Roganović
Bulevar Desanke Maksimović 20
78 000 Banjaluka
tanja-roganovic@blic.net*

Paramyxoviridae, rod *Rubulavirus* [3,4]. Virus se kapljičnim putem prenosi sa osobe na osobu, direktnim kontaktom ili kontaminiranim predmetima [5,6]. Incidenca bolesti je najveća u kasnu zimu i rano proljeće [7]. Uvođenjem obavezne vakcinacije epidemiologija ove bolesti je značajno izmijenjena [8]. Obolijevanje se sa dječijeg uzrasta pomjerilo na starije starosne grupe, adolescente i mlađe odrasle osobe [3]. Nakon inkubacije koja se kreće u rasponu 7-25 dana, najčešće 14-18 dana, javlja se prodromalni stadij koji traje tri do pet dana i manifestuje se opštim infektivnim sindromom [3,9], a potom i pojavom neke od mogućih kliničkih manifestacija bolesti [10]. Zaraznost oboljelog traje od dva dana prije do devet dana nakon pojave parotitisa [11]. Posebno važan izvor zaraze su osobe bez kliničkih znakova bolesti, a takvih je među zaraženim osobama 30-40% [12]. Preboljela infekcija ostavlja doživotni imunitet [3].

Dijagnoza mumpsu je klinička [3]. Laboratorijska potvrda je potrebna u slučaju mumps virusne infekcije bez parotitisa kao kliničke manifestacije bolesti [13], na početku epidemije, u sporadičnim slučajevima ili slučajevima mumpsu kod prethodno vakcinisane djece [9,14]. U laboratorijskoj dijagnostici se koriste serološki testovi (mumps specifična IgM antitijela i IgG antitijela koja se detektuju jednu sedmicu od pojave simptoma bolesti i perzistiraju tokom života), metode izolacije virusa u kulturi i lančana reakcija polimerizacije (*polymerase chain reaction* - PCR) [9,15]. U slučaju orhitisa, ultrazvučnom dijagnostikom se u akutnoj infekciji mogu utvrditi samo nespecifične karakteristike, kao što je hipoehogen testis povećanog volumena. Danas se smatra da je ultrazvučni *color doppler* mnogo senzitivniji nego klasičan ultrazvuk u otkrivanju inflamacije testisa [16].

Terapija mumpsu je simptomatska i suportivna, i sastoji se od mjera koje će olakšati tegobe kod bolesnika [10]. Ne postoji specifična antivirusna terapija [4].

Najvažnija strategija u prevenciji mumpsu je promocija visokog nivoa vakcinacije živom atenuiranim vakcinom, koja se danas ostvaruje preko trovalentne morbili, mumps, rubeola (MMR) vakcine [6]. Ova vakcinacija se primjenjuje kod djece po navršenoj prvoj godini uz revakcinaciju u intervalu od četvrte do šeste godine života [1]. Međutim, uprkos visokoj stopi pokrivenosti vakcinacijom, širom svijeta se i dalje dešavaju epidemije [9]. Do-

kazano je da osobe koje su prethodno bile vakcinisane mogu biti inficirane divljim sojem virusa [17]. U Velikoj Britaniji je 2005. godine uočen iznenadni porast incidence mumpsu sa 56 390 oboljelih [9]. U Americi je 2006. godine opisana velika epidemija sa 6584 oboljelih, a potom i 2009. godine [1,9]. Epidemije mumpsu u Americi i Velikoj Britaniji pokazuju da bolest ostaje klinički značajna i u razvijenom svijetu [18]. Početkom juna 2011. godine izbila je epidemija mumpsu u regionu Istočnog Sarajeva i Trebinja, da bi se pred kraj godine postepeno proširila i na druge regije Republike Srpske, i ukupno je u toku 2011. godine registrovano 2245 oboljelih sa stopom incidence 160,4 na 100 000 stanovnika. U 2012. godini epidemija se proširila na sve regije Republike Srpske, trajala je tokom cijele godine i registrovano je 5568 slučajeva mumpsu sa stopom incidence od 397,7 na 100 000 stanovnika [19,20].

U toku epidemije mumpsu u Republici Srpskoj značajna klinička manifestacija bolesti je bio i orhitis. Orhitis se inače javlja kod 15-30% muškaraca sa mumps infekcijom poslije puberteta [1,21]. Klinički je testis bolan, otečen uz crvenilo skrotuma i povišenu tjelesnu temperaturu [1]. Prema raspoloživim podacima, do danas na teritoriji Republike Srpske orhitis, kao klinička manifestacija mumpsu, nije analiziran kod oboljelih. Shodno tome, cilj našeg istraživanja je bio analiza kliničkih i ultrazvučnih karakteristika mumps orhitisa kao i spermograma kod bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti tokom epidemije od oktobra 2011. godine do decembra 2012. godine.

Metode rada

Istraživanje je provedeno kao observaciona, prospektivna studija tokom epidemije mumpsu kod bolesnika hospitalizovanih u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog centra u Banjaluci, u vremenskom intervalu od oktobra 2011. godine do decembra 2012. godine. U epidemiji su potvrđena 220 oboljela sa dijagnozom mumps orhitisa, od kojih je u istraživanje, metodom slučajnog izbora, uključeno njih 90. Analizom su obuhvaćeni podaci dobijeni uvidom u medicinsku dokumentaciju svakog bolesnika, kao što su životna dob, podaci iz kliničke slike: pojava mumps orhitisa u odnosu

na pojavu parotitisa, jednostrana ili obostrana zahvaćenost testisa, laboratorijske analize (C reaktivni protein - CRP, amilaze u serumu i urinu) i dužina hospitalizacije. Laboratorijske analize su rađene u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog centra u Banjaluci. Ultrazvučne promjene na testisima su praćene mjesec dana nakon hospitalizacije u Klinici za urologiju Kliničkog centra u Banjaluci. Analiza spermiograma je urađena šest mjeseci nakon hospitalizacije u Citološkoj laboratoriji Klinike za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra u Banjaluci.

Za statističku analizu podataka je korišten SPSS 16.0 for Windows; MS Office Word 2007 i MS Office Excel 2007. Korištene su metode deskriptivne statistike, a za upoređivanje razlika u učestalosti posmatranih obilježja prema grupi ispitanika korišten je χ^2 test kontigencije. Za upoređivanje srednjih vrednosti obilježja korišten je neparametarski *Mann-Whitney* u test za dva nezavisna uzorka. Za utvrđivanje stepena povezanosti (korelacije) posmatranih obilježja korištena je *Pearson*-ova parametarska korelacija. Statistički značajna je uzeta vrijednost $p < 0.05$.

Rezultati

Prosječna životna dob muškaraca oboljelih od mumps orhitisa je bila 21,4 godine i varirala je od 15 do 39 godina. Kod svakog trećeg pacijenta orhitis se pojavio u toku parotitisa, a kod preostalih (67,4%) nakon parotitisa.

Kliničkim pregledom je utvrđeno da je unilateralni orhitis imalo 76 bolesnika (Tabela 1.), od kojih su kod nešto većeg broja oboljelih (54%) promjene identifikovane na desnom testisu.

Nije dokazana statistička značajna razlika u prosječnoj dužini hospitalizacije ($p = 0,474$) između pacijenata sa klinički unilateralnim i bilateralnim orhitisom, a prosječna dužina hos-

pitalizacije za sve oboljele od mumps orhitisa je iznosila 6,3 dana (u rasponu od tri do 14 dana).

Prosječna vrijednost CRP (referentna vrijednost 0,0-8,0 mg/L) kod svih oboljelih je bila 80,73 mg/L (u rasponu od 0,2 mg/L do 286 mg/L) i bila je statistički značajno veća ($p = 0,014$) kod pacijenata sa klinički bilateralnim orhitisom.

Prosječne vrijednosti amilaza u serumu (referentna vrijednost do 150 U/l) i urinu (referentna vrijednost do 670 U/l) kod oboljelih od mumps orhitisa su iznosile 215,3 U/l u serumu (u rasponu od 25,0 do 746,0 U/l) i 1934,2 U/l u urinu (u rasponu od 361,0 do 7918,0 U/l). Nije uočena statistički značajna razlika u prosječnoj vrijednosti amilaza u serumu i urinu između pacijenata sa klinički unilateralnim i bilateralnim orhitisom ($p = 0,518$ u serumu odnosno u urinu $p = 0,610$).

Prosječne vrijednosti CRP-a, amilaza u serumu i urinu kao i dužine hospitalizacije kod pacijenata sa klinički unilateralnim i bilateralnim orhitisom su prikazane u Tabeli 1.

U tabeli 2. su prikazane ultrazvučne promjene na testisima pacijenata mjesec dana nakon liječenja u Klinici za infektivne bolesti pod dijagnozom mumps orhitisa.

Tabela 2. Ultrazvučne promjene na testisima bolesnika mjesec dana nakon bolničkog liječenja

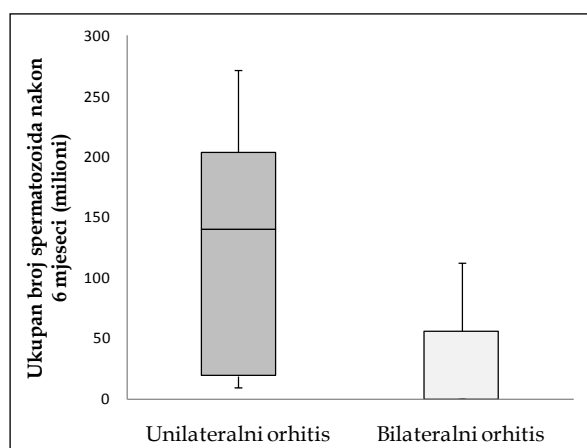
UZV nakon jednog mjeseca	n	%
Uredan	23	25,6
Unilateralno diskretno manji i heteroehogen testis	56	62,2
Unilateralno testis uredne veličine i heteroehogen	4	4,4
Unilateralno diskretno manji testis i uredne ehostrukture	2	2,2
Bilateralno diskretno manji i heteroehogeni testisi	4	4,4
Bilateralno heteroehogeni testisi, jedan manji	1	1,1
Ukupno	90	100,00

Tabela 1. Rezultati laboratorijskih analiza i trajanje hospitalizacije bolesnika sa unilateralnim i bilateralnim orhitisom

	Unilateralni orhitis (76 bolesnika)	Bilateralni orhitis (14 bolesnika)
CRP, mg/L	71,1 ± 58,4	134,5 ± 82,6
Amilaze u serumu, U/l	221,8 ± 167,8	180,0 ± 117,1
Amilaze u urinu, U/l	1949,2 ± 1563,9	1844,0 ± 1743,0
Trajanje hospitalizacije, dani	6,1 ± 1,4	6,9 ± 2,8

Svi pacijenti sa klinički unilateralnim orhitisom su šest mjeseci nakon infekcije imali normalne vrijednosti broja spermatozoida/ml (referentna vrijednost je >20 miliona/ml), dok za pacijente sa bilateralnim orhitisom nismo imali dostupne podatke.

Prosječan ukupan broj spermatozoida (referentna vrijednost je >50 miliona), šest mjeseci nakon infekcije, je kod pacijenata sa klinički unilateralnim orhitisom (124,5 miliona) bio statistički značajno veći ($p=0,011$), nego kod pacijenata sa klinički bilateralnim orhitisom (28,0 miliona) (Grafikon 1). Rezultati su takođe pokazali da tri naša pacijenta ni šest mjeseci nakon bilateralnog orhitisu nisu imala niti jednog spermatozoida u sjemennoj tečnosti.



Grafikon 1. Prosječan broj spermatozoida kod pacijenata sa unilateralnim i bilateralnim orhitisom šest mjeseci nakon infekcije

Analizom volumena sperme (referentna vrijednost >2 ml), šest mjeseci nakon infekcije, uočeno je da su vrijednosti kod pacijenata sa klinički utvrđenim unilateralnim orhitisom u 58,8% bile ispod referentnih, dok za pacijente sa bilateralnim orhitisom nismo imali dostupne podatke.

Analizom spermiograma ukupno 29 oboljelih od mumps orhitisu uočeno je da je šest mjeseci nakon infekcije prosječna pokretljivost spermatozoida kod 25 pacijenata sa klinički unilateralnim orhitisom bila 61,2% a za pacijente sa klinički bilateralnim orhitisom smo imali podatke za jednog pacijenta da je pokretljivost bila 60% a kod tri pacijenta, kako je u radu već navedeno, u sjemennoj tečnosti nije registrovan niti jedan spermatozoid. Pod normalnom pokretljivošću spermatozoida sma-

tramo pokretljivost veću od 50%.

Upoređivanjem laboratorijskih nalaza i spermiograma dokazano je da su CRP i ukupan broj spermatozoida šest mjeseci nakon infekcije bili u statistički značajnoj negativnoj korelaciji ($r=-0,531$; $p=0,013$).

Diskusija

Prema epidemiološkim ispitivanjima, uvođenjem redovne vakcinacije protiv mumpsa uzrast oboljelih od ove bolesti se pomjerio od djece na adolescente i mlađe odrasle osobe [22,23]. To je bio slučaj i u nedavnoj epidemiji mumpsa u Republici Srpskoj. Ovo može biti posljedica nekompletne vakcinacije, neadekvatnog čuvanja vakcine, razlika u sposobnosti vakcinom indukovanih antitijela da neutrališu različite genotipove virusa, primarnog (nedostatak imunološkog odgovora na vakcinu) i sekundarnog (slabljenje imuniteta tokom vremena) neuspjeha vakcinacije [9,18].

Mumps orhitis se obično javlja u toku prve sedmice od pojave parotitisa ali se može javiti i do šest sedmica nakon parotitisa ili u njegovom odsustvu [10,16]. Kod svakog trećeg našeg bolesnika orhitis se pojavio u toku parotitisa, a kod preostalih nakon parotitisa. Nismo identifikovali pacijente sa izolovanim mumps orhitisom bez parotitisa. Mogući razlog za to je i nedovođenje u vezu ovih orhitisu sa mumps infekcijom i samim tim neupućivanjem pacijenata u Kliniku za infektivne bolesti.

Prema podacima iz literature, kod mumps orhitisu testisi su obično unilateralno zahvaćeni, a bilateralne promjene su prisutne kod 10-30% pacijenata [1], što je prema kliničkoj slici bio slučaj i kod naših bolesnika. Prema ultrazvučnom nalazu od 14 naših pacijenata koji su imali kliničku sliku bilateralnog orhitisu, blaže bilateralne promjene su verifikovane samo kod njih pet.

Kod bolesnika sa orhitisom patohistološki nalaz je mononuklearni intersticijski infiltrat i edem, koji zbog nemogućnosti širenja čvrste tunike albuginee može dovesti do nekroze tubula seminifera, sa posljedičnom neutrofilnom infiltracijom, fokalnim krvarenjima i mikroinfarktima, što može rezultirati atrofijom zametnog epitela i stvaranjem fibroznih ožiljaka [21]. Prema podacima iz literature, atrofija testisa se uočava kod polovine oboljelih muškaraca

[1]. U našem ispitivanju je mjesec dana nakon infekcije ultrazvučnim pregledom verifikovana blaža atrofija testisa kod 70% ispitanika.

U skladu sa podacima iz ostalih istraživanja [16], promjene CRP su bile povišene kod skoro svih naših bolesnika. Amilaze u serumu i urinu su, vezano za mumps infekciju, povišene kod bolesnika sa parotitisom i pankreatitisom [10], te su povišene vrijednosti kod pacijenata u našem istraživanju najvjerovatnije posljedica pojave orhitisisa u toku ili neposredno nakon parotitisa.

Efekat mumpsa na plodnost muškaraca se jedino može odrediti analizom sjemene tečnosti nakon smirivanja orhitisisa [24]. Prema podacima iz literature spermatogeneza je ozbiljno poremećena kod polovine bolesnika jedan do tri mjeseca nakon oporavka od unilateralnog i bilateralnog orhitisisa [16,24]. Smatra se da je unilateralni orhitis povezan sa prolaznim promjenama spermatogeneze, ali zabrinjava pojava anti-spermatozoidnih antitijela 84 dana nakon infekcije koja, uprkos oporavku spermatogeneze, mogu ukazivati na poremećaj funkcije testisa i time potencijalno uticati na plodnost oboljelih [25]. Sterilitet nakon mumpsa je ipak rijedak, ali se smanjenje plodnosti javlja kod 13% bolesnika sa unilateralnim orhitisom i kod 30-87% bolesnika sa bilateralnim orhitisom [1]. Perzistentno smanjenje plodnosti je nađeno praćenjem i kod mnogih bolesnika koji nisu imali znakove testikularne atrofije [24]. U našim podacima se vidi da je prosječna vrijednost ukupnog broja spermatozoida kod bolesnika sa kliničkim bilateralnim orhitisom i šest mjeseci nakon infekcije bila značajno snižena, a kod nekoliko bolesnika je verifikovana i azoospermija. Kod 58,8% bolesnika sa klinički utvrđenim

unilateralnim orhitisom vrijednosti volumena sperme su bile ispod referentnih, dok podaci za pacijente sa bilateralnim orhitisom nisu bili dostupni što je bilo i jedno od ograničenja u našem istraživanju. Šest mjeseci nakon infekcije prosječna pokretljivost spermatozoida kod 25 pacijenata sa klinički unilateralnim orhitisom je bila 61,2% a za pacijente sa klinički bilateralnim orhitisom smo imali podatke za samo četiri pacijenta što je nedovoljno za adekvatnu statističku analizu. Vrijednosti CRP-a i ukupan broj spermatozoida su bili u statistički značajnoj srednje jakoj negativnoj korelaciji ($r=-0.531$; $p=0.013$). U dostupnoj literaturi nisu pronađeni podaci koji bi se odnosili na ove parametre. Shodno rezultatima ovog istraživanja, ispitivanje posljedica preboljelog mumps orhitisisa i analiza spermiograma može dati značajan doprinos u sagledavanju uticaja bolesti na plodnost oboljelih muškaraca. U tu svrhu bi bilo vrlo značajno imati nalaz spermiograma oboljelih osoba prije mumps orhitisisa. Ti podaci nam u ovom istraživanju nisu bili dostupni te to smatramo jednim od njegovih ograničenja.

Zaključak

Pokazano je da su pacijenti sa težom kliničkom slikom (bilateralni orhitis) imali i izraženije promjene u spermiogramu. Uzimajući u obzir visoki rizik pojave azoospermije, preporuka bi bila da se odmah nakon pojave prvih simptoma orhitisisa, prije svega bilateralnog, pacijentima omogući krioprezervacija sperme kao moguće rješenje u slučaju gubitka plodnosti.

Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.
The authors declare no conflicts of interest.

Literatura

1. Rubin S, Carbone KM. Mumps. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition. New York: Mc-Graw-Hill; 2011. p. 3265-3271.
2. Hindiyeh MY, Aboudy Y, Wohoush M, et al. Characterisation of Large Mumps Outbreak among Vaccinated Palestinian Refugees. *J Clin Microbiol* 2009;47(3):560-565.
3. Shanley JD. The resurgence of mumps in young adults and adolescents. *Cleve Clin J Med* 2007;74(1):42-46.
4. Stock I. Mumps-infectious disease with various faces. *Med Monatsschr Pharm* 2007; 30(7):249-256.
5. Polgreen PM, Bohnett LC, Cavanaugh JE, et al. The Duration of Mumps Virus Shedding after the Onset of Symptoms. *CID* 2008;46(9):1447-1449.
6. Kutty PK, Kyaw MH, Dayan GH, et al. Guidance for Isolation Precautions for Mumps in the United States: a Review of the Scientific Basis

- for Policy Change. *CID* 2010;50(12): 1619–1628.
7. Hrynash Y, Nadraga A, Dashi M. Effectiveness of a vaccination program against mumps in Ukraine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27(12):1171–1176.
 8. Pogorzelska M, Oldak E, Slik A. Mumps-still actual epidemiological problem in Poland. *Przegl Epidemiol* 2005;59(4):841–849.
 9. Choi KM. Reemergence of mumps. *Korean J Pediatr* 2010;53(5):623–628.
 10. Dulović O. Parotitis epidemica. U: Božić M, Dokić LJ, Nikolić S, Pavlović M, Šašić M, urednici. *Infektivne bolesti*. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID-Centar za izdavačku, bibliotečku i informacionu delatnost; 2004. p. 140–142.
 11. Mackenzie DG, Craig G, Moore J. Mumps in a boarding school: decription of an outbreak and control measures. *Br J Gen Pract* 2006;56(528):526–529.
 12. Vince A. Virus mumpsa. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Barišić B, Schonwald S, urednici. *Infektologija*. Zagreb: Profil international; 2006. p. 465–470.
 13. Gupta RK, Best J, MacMahon E. Mumps and the UK epidemic 2005. *BMJ* 2005;330(7500):1132–1135.
 14. Kyaw MH, Bellini WJ, Dayan GH. Mumps surveillance and prevention: Putting mumps back on our radar screen. *Cleve Clin J Med* 2007;74(1):13–15.
 15. Vaishampayan J, Dailey L, Cusick J, Galleos-Jackson E, Penning L, Stoll P. Mumps Outbreak on a University Campus-California, 2011. *JAMA* 2013;309(7):650–653.
 16. Davis NF, McGuire BB, Mahon JA, Smyth AE, O'Malley KJ, Fitzpatrick JM. The increasing incidence of mumps orchitis: a comprehensive review. *BJU international* 2010;105(8):1060–1065.
 17. Latner DR, McGrew M, Wiliams N, Lowe L, Werman R, Warnock E. Enzyme-Linked Immunospot Assay Detection of Mumps-Specific Antibody-Secreting B Cells as an Alternative Method of Laboratory Diagnosis. *Clin Vaccine Immunol* 2011;18(1):35–42.
 18. Yung CF, Andrews N, Bukasa A, Brown KE, Ramsay M. Mumps Complications and Effects of Mumps Vaccination, England and Wales, 2002–2006. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(4):661–667.
 19. Javna zdravstvena ustanova Institut za javno zdravstvo. Zdravstveno stanje stanovništva u Republici Srpskoj za 2011. godinu. JZU Institut za javno zdravstvo, Republika Srpska. 2011.
 20. Javna zdravstvena ustanova Institut za javno zdravstvo. Zarazne i parazitarne bolesti na teritoriji Republike Srpske u 2012. godini. JZU Institut za javno zdravstvo, Republika Srpska. 2012.
 21. Masarani M, Wazait H, Dinneen M. Mumps orchitis. *J R Soc Med* 2006;99(11):573–575.
 22. Ternavasio-de la Vega HG et al. Mumps orchitis in the post-vaccine era (1967- 2009): a single-center series of 67 patients and review of clinical outcome and trends. *Medicine (Baltimore)* 2010;89(2):96–116.
 23. Hahne S, Whelan J, Binnendijk R, et al. Mumps Vaccine Effectiveness Against Orchitis. *Emerg Infect Dis* 2012;18(1):191–193.
 24. Philip J, Selvan D, Desmond AD. Mumps orchitis in the non-immune postpubertal male: a resurgent threat to male fertility? *BJU international* 2006;97:138–141.
 25. Jalal H, Bahadur G, Knowles W, Jin L, Brink N. Mumps Epididymo-Orchitis With Prolonged Detection of Virus in Semen and the Development of Anti-Sperm Antibodies. *J Med Virol* 2004;73:147–150.

Spermogram changes in patients with mumps orchitis

Tatjana Roganović¹, Vladimir Krivokuća²

¹Infectious Diseases Clinic, Clinical Center Banja Luka, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

²Urology Clinic, Clinical Center Banja Luka, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Mumps is a systemic viral infection characterized by swelling of salivary glands, especially the parotid glands. Gonads, meninges, pancreas and other organs may also be affected. The aim of this study was to analyze clinical and ultrasound characteristics of mumps orchitis, as well as to analyze spermogram in patients treated for mumps orchitis in Infectious Diseases Clinic during mumps epidemic from October 2011 to December 2012.

Methods. The study included 90 patients with mumps orchitis. We analyzed clinical and laboratory

parameters, ultrasound testicular changes (one month after the infection) and spermiogram (six months after the infection).

Results. The average age of patients was 21.4 years. In every third patient orchitis occurred in the course of parotitis, and for the rest of the patients orchitis occurred after parotitis. Orchitis was unilateral in 84% of the patients. Ultrasound testicular changes were present in 74.4% of the patients, and in 68.9% of them changes were unilateral. The average CRP value was 80.7 mg/L and it was significantly ($p=0.014$) higher in patients with bilateral orchitis. The average number of spermatozooids was higher in patients with unilateral orchitis than in patients with bilateral orchitis and the difference was statistically significant ($p=0.011$). Three patients with bilateral orchitis had azoospermia. Semen volume was below reference limit in 58.8% of patients with unilateral orchitis, while the results for patients with bilateral orchitis were insufficient. There was no statistically significant difference ($p=0.100$) in sperm motility between patients with unilateral and bilateral orchitis.

Conclusion. Patients with severe clinical features (bilateral orchitis) had more distinct changes in semen analysis. It is recommended to enable cryopreservation of sperm immediately after the diagnosis of orchitis, especially bilateral, as a possible solution in case of infertility.

Keywords: mumps, orchitis, spermiogram

Prikaz bolesnika

Maksilarni drugi molar sa pet korijenskih kanala – prikaz bolesnika

Dajana Nogo-Živanović, Ljiljana Kulić, Jelena Krunic,
Nikola Stojanović

Katedra za bolesti zuba i endodonciju, Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Osnovni cilj endodontske terapije je adekvatna obrada i opturacija cjelokupnog kanalnog sistema. Nekompletna instrumentacija i čišćenje kanala, neadekvatna opturacija i zaboravljeni kanali najčešći su razlozi neuspjeha endodontske terapije. Stoga je poznavanje morfologije korijenskog sistema zuba od velikog značaja i može da smanji neuspjeh endodontske terapije uzrokovane nekompletnom kanalnom preparacijom i opturacijom. Cilj rada je da se prikaže endodontska terapija maksilarnog drugog molara sa dva palatinalna korijena i pet korijenskih kanala.

Prikaz bolesnika. U radu je prikazan maksilarni drugi molar sa četiri korijena kod pacijenta starosti 27 godina. Poslije kliničkog ispitivanja i analize radiograma, uočeno je postojanje dva palatinalna korijena. Sprovedena je endodontska terapija u dvije posjete. Poslije završene intrakanalne medikacije u trajanju od 15 dana, kanali su opturirani gutaperka poenima i silerom.

Zaključak. Prikaz ističe važnost dobrog poznavanja kanalne morfologije i ukazuje da anatomske abnormalnosti treba uvijek uzeti u obzir kada se sprovodi endodontsko liječenje.

Ključne riječi: anatomske varijacije, maksilarni drugi molar, endodontska terapija

Uvod

Endodontska terapija podrazumjeva hemomehaničku obradu cjelokupnog kanalnog sistema i njegovu trodimenzionalnu hermetičku opturaciju [1]. Nekompletna instrumentacija i čišćenje kanala, neadekvatna opturacija i zaboravljeni kanali najčešći su razlozi neuspjeha endodontske terapije [2]. Stoga, poznavanje morfologije korijenskog i kanal-

nog sistema zuba, kao i mogućih varijacija jedan je od preduslova za uspješno endodontsko liječenje.

U najvećem broju studija ispitivane su anatomske varijacije prvog maksilarnog molara, dok je manji broj studija o varijacijama u anatomiji drugog maksilarnog molara. Maksilarni drugi molar je zub koji najčešće ima tri korijena: jedan meziobukalni, jedan distobukalni i jedan palatinalni; svaki sa po jednim kanalom. Ipak,

*Adresa autora:
Dr Dajana Nogo-Živanović
Medicinski fakultet Foča
Studentska 5, 73 300 Foča
dajana.nogo@gmail.com*

ovaj zub pokazuje brojne varijacije u pogledu broja korijenova i korijenskih kanala. Najčešća opisana varijacija je prisustvo drugog meziobukalnog kanala. Studije u kojima je ispitivana kanalna morfologija drugog maksilarnog molara pokazuju da je incidenca jednog ili dva kanala u meziobukalnom korijenu približno ista [3-5]. U literaturi su opisani i slučajevi postojanja dva kanala u distobukalnom korijenu [3]. Stone i Stoner [6] i Holderrieth i sar. [7] su ukazali na multipne varijacije kanalnog sistema palatinalnog korijena. Opisani su i slučajevi postojanja dva kanala u svakom od tri korijena maksilarnog molara [8]. Jedna od najrjeđih anomalija drugog maksilarnog molara je postojanje dva palatinalna korijena [9]. Libfeld i Rostein [10] su ispitali 1200 maksilarnih drugih molara i našli da je prevalenca četiri korijena 0,4%. Peikof i sar. [11] su na osnovu analize 520 endodontski liječena maksilarna druga molara izvršili njihovu klasifikaciju na šest grupa. Ovi autori u šestu grupu ubrajaju gornje druge molare sa četiri korijena i četiri kanala, uključujući dva palatinalna, i njihova je učestalost iznosila 1,4%.

U radu je prikazan slučaj anatomske varijacije kanalnog sistema maksilarnog drugog molara sa dva palatinalna korijena i pet korijenskih kanala i njegova endodontska terapija.

Prikaz bolesnika

Pacijent star 27 godina upućen je na odjeljenje za bolesti zuba i endodonciju Medicinskog fakulteta u Foči, radi završetka endodontskog liječenja maksilarnog drugog molara s desne strane (zub 17). Dvije nedjelje ranije kliničkim pregledom i uklanjanjem karijesa postavljena je dijagnoza hroničnog ireverzibilnog zapaljenja pulpe i uklonjen je dio pulpnog tkiva (Slika 1).

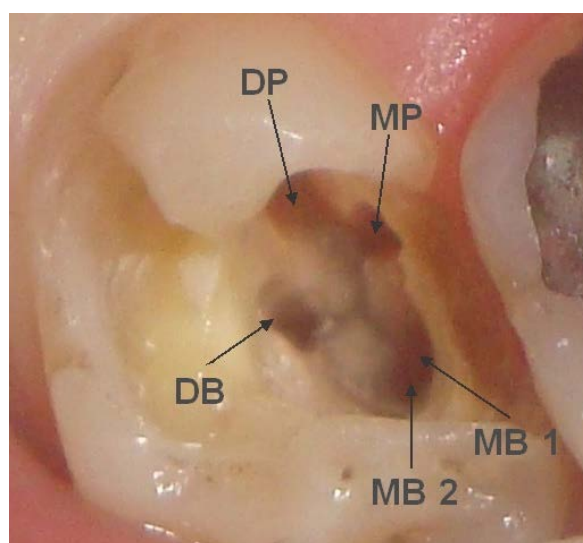
Anamnestički podaci i klinički pregled su pokazali da je zub bez simptoma. Na zubu se nalazio privremeni ispun. Analizom preoperativnog radiograma uočen je složen morfološki izgled kanalnog sistema ovog zuba, sa četiri periodontalne linije, dok su sjenke kanala bile višestruke i nejasne, bez periapeksnih rasvjetljenja (Slika 1).

Poslije obezbjeđivanja suvog polja rada, operativno područje uključujući i krunicu zuba dezinfikovani su sa 2% hlorheksidinom. Aplik-



Slika 1. Dijagnostički radiogram zuba 17

ovan je lokalni anestetički rastvor (4% artikain sa adrenalinom 1:100.000; Ubistesin forte, 3M ESPE, Seefeld, Njemačka), uklonjen privremeni ispun i formiran pristupni kavit. Kliničkim ispitivanjem dna pulpne komore uočeni su orificijumi četiri kanala (dva meziobukalna, jedan distobukalni i jedan palatinalni kanal). Primjenom endodontskog eksplorera (DG-16), otkrivena je mala hemoragijska tačka na razvojnjoj brazdi poda komore 2-3 mm od ulaza u palatinalni kanal u mezio-vestibularnom smjeru. Pristupni kavitet je proširen i ispitivanjem unutrašnje anatomije zuba otkriveno je pet orificijuma korijenskih kanala: dva meziobukalna (2MB), meziopalatinalni (MP), distopalatinalni (DP) i distobukalni (DB) (Slika 2).



Slika 2. Klinički prikaz pristupnog kaviteta i lokalizacije ulaza u meziobukalni1 (MB1), meziobukalni2 (MB2), distobukalni (DB), meziopalatinalni (MP) i distopalatinalni (DP) korijenski kanal zuba 17



Slika 3. Radiografsko određivanje veličine glavnih gutaperka poena zuba 17



Slika 4. Definitivna opturacija zuba 17 sa pet korijenskih kanala

Poslije ispitivanja inicijalne prohodnosti kanala K-turpijom #10 (Dentsplay Maillefer, Ballaiges, Švajcarska) radna dužina kanalne preparacije određena je apeks lokatorom (Raypex® 5, VDW, GmbH, Minhen, Nemačka). Kanali korijena su instrumentisani Gliden-Gates svrdlima (Dentsplay Maillefer, Ballaiges, Švajcarska) i K-turpijama (Dentsplay Maillefer, Ballaiges, Švajcarska) modifikovanom tehnikom dvostrukog konusa. Poslije svakog instrumenta kanal korijena je ispran sa 2 ml 1% natrijum hipohlorita. Po završenoj hemomehaničkoj obradi kanali su isprani 10% rastvorom limunske kiseline, a zatim sa 2 ml 1% natrijum hipohlorita i posušeni sterilnim papirnim poenima. Za interseansnu medikaciju korišćen je preparat na bazi kalcijum hidroksida (Calxyl, OCO Products, Dirnstein, Njemačka) i kavitet je privremeno zatvoren sa glas jonomer cementom (Fuji IX, GC, Tokio, Japan). Poslije 15 dana i uklanjanja interseansnog medikamenta, određeni su glavni gutaperka poeni (Slika 3) i kanali su opturisani modifikovanom monokonom tehnikom uz primjenu paste AH26 (Dentsply, DeTrey, GmbH, Konstanz, Njemačka) i gutaperka poena (Slika 4). Restaurativni ispun postavljen je nakon 2 dana.

Diskusija

Pored brojnih opisanih anatomskih varijacija maksilarnih molara, prisustvo drugog palatinalnog korijena smatra se jednim od najrjeđih fenomena i obično se vezuje za drugi

maksilarni molar [11,4]. Uzrok ove anatomske varijacije nije poznat sa antropološkog aspekta, ali se smatra da je povezan sa poremećajima u Hertwig-ovoj epitelnoj ovojnici koji nastaju djelovanjem egzogenih ili endogenih faktora tokom razvoja korijena zuba [12].

U ovom radu prikazano je endodontsko liječenje drugog maksilarnog molara sa dva palatinalna korijena i pet korijenskih kanala. Christie i sar. [13] su sprovedli najobimniju prospektivnu studiju o varijacijama u broju korijenova i korijenskih kanala maksilarnih molara. Autori su ukazali da su u svakodnevnoj praksi nailazili na jedan slučaj maksilarnog molara sa dva odvojena palatinalna korijena svake tri godine. Iako je incidenca dva palatinalna korijena veoma mala, pri endodontskom postupku treba uzeti u obzir i ovu varijaciju maksilarnih molara [7]. Preoperativni radiogram je uvod u endodontsku proceduru i veoma je važan u dijagnostikovanju višestrukih korijenova i korijenskih kanala, kao i u ovom slučaju [14]. Ipak, superpozicija sa susjednim anatomskim strukturama u regiji maksilarnih molara može otežati dijagnostikovanje drugog palatinalnog korijena, kao i činjenica da radiogram predstavlja dvodimenzionalni prikaz trodimenzionalnih struktura. Stoga radiografisanje zuba iz više različitih projekcija može da pomogne u dijagnostikovanju anatomskih varijacija.

Krasner i Rankow [1] su postavili postulate o položaju ulaza u korijenske kanale po kojima se oni uvijek nalaze na spoju zidova i poda u uglovima pulpne komore i na krajevima razvojnih brazdi korijenova. Ipak, treba imati na

umu da i pored ovih opštih smjernica, potrebno je uvijek pažljivo ispitati pod pulpne komore u cilju iznalaženja svih korijenskih kanala. Prilikom sondiranja poda pulpne komore maksilarnog drugog molara, u ovom slučaju, otkriveno je pet kanalnih otvora i to dva meziobukalna (2MB), meziopalatinalni (MP), distopalatinalni (DP) i distobukalni (DB). Ulazi u korijenske kanale diktiraju i oblik pristupnog kaviteta koji kod maksilarnog molara sa četiri korijena treba da bude širi prema palatinalno nego što je to uobičajeno i trapezoidnog prije nego trouglastog ili kružnog oblika [15].

Primjena lupe s uveličanjem ili endodontskog mikroskopa bila bi od izuzetne pomoći u utvrđivanju položaja ulaza u kanale korijena. Dodatne informacije o anatomiji korijenskih kanala mogu se dobiti pažljivim posmatranjem pozicije endodontskih instrumenata u korijenskom kanalu kao i deformacijom instrumenata od nerđajućeg čelika prilikom plasiranja u

kanal. Novija istraživanja ukazuju na prednosti primjene konusne ili spiralne kompjuterizovane tomografije za identifikaciju spoljašnje i unutrašnje morfologije [4,5,16].

Zaključak

Tokom endodontskog liječenja treba imati na umu promjenljivost broja i položaja kanala korijena, posebno kod drugih maksilarnih molara. Pored varijacija u bukalnim korijenovima, prilikom liječenja ovih zuba ne treba zanemariti i rijetke anomalije kao što je postojanje dva palatinalna korijena. Iako postojanje dodatnih kanala i/ili korijenova može da oteža klinički postupak, njihovo dijagnostikovanje je osnova za uspješan endodontski tretman i očuvanje zuba.

Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.
The authors declare no conflicts of interest.

Literatura

1. Krasner P, Rankow HJ. Anatomy of the pulp-chamber floor. *J Endod* 2004;30:5-16.
2. Siqueira JF Jr., Rôças IN. Clinical implications and microbiology of bacterial persistence after treatment procedures. *J Endod* 2008;34:1291-1301.
3. Al Shalabi RM, Omer OE, Glennon J, Jennings M, Claffey NM. Root canal anatomy of maxillary first and second permanent molars. *Int Endod J* 2000;33:405-414.
4. Kim Y, Lee SJ, Woo J. Morphology of maxillary first and second molars analyzed by cone-beam computed tomography in a Korean population: variations in the number of roots and canals and the incidence of fusion. *J Endod* 2012; 38:1063-1068.
5. Lee JH, Kim KD, Lee JK, et al. Mesio Buccal root canal anatomy of Korean maxillary first and second molars by cone-beam computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;111:785-791.
6. Stone LH, Stroner WF. Maxillary molars demonstrating more than one palatal root canal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981;51:649-652.
7. Holderrieth S, Gernhardt CR. Maxillary molars with morphologic variations of the palatal root canals: a report of four cases. *J Endod* 2009;35:1060-1065.
8. Kim JR, Choi SB, Park SH. A maxillary second molar with 6 canals: A case report. *Quintessence Int* 2007;39:61-64.
9. de Almeida-Gomes F, Maniglia-Ferreira C, dos Santos RA. Two palatal root canals in a maxillary second molar. *Aust Endod J* 2007;33:82-83.
10. Libfeld H, Rostein I. Incidence of four rooted maxillary second molars: literature review and radiographic survey of 1200 teeth. *J Endod* 1989;15:129-131.
11. Peikoff MD, Christie WH, Fogel HM. The maxillary second molar: variations in the number of roots and canals. *Int Endod J* 1996;29:365-369.
12. Nanci A. Ten Cate's oral histology: development, structure, and function. 7th ed. St Louis, MO: Mosby, Inc; 2007.
13. Christie WH, Peikoff Md, Fogel AM. Maxillary molars with two palatal roots: A retrospective clinical study. *J Endod* 1991;17:80-85.
14. Robinson C, Czerny C, Gahleitner A, Bernhardt T, Kainberg FM. Dental CT evaluation of mandibular first molar root canal configuration and variations. *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:328-332.
15. Aggarwal V, Singla M, Logani A, Shah N. Endodontic management of a maxillary first molar with two palatal canals with the aid of spiral computed tomography: a case report. *J Endod* 2009;35:137-139.
16. Gopikrishna V, Reuben J, Kandaswamy D. Endodontic management of a maxillary first molar with two palatal roots and a single fused buccal root diagnosed with spiral computed tomography: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105:e74-78.

Maxillary second molar with five root canals: a case report

Dajana Nogo-Živanović, Ljiljana Kulić, Jelena Krunic, Nikola Stojanović

Department of Restorative Dentistry and Endodontics, Faculty of Medicine Foča, University of East Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

Introduction. The main goal of each root canal treatment therapy is the thorough cleaning and obturation of the entire root canal system. The main reasons for endodontic failure are incomplete instrumentation, inadequate cleaning, insufficient canal obturation, and the presence of untreated canals. Therefore, a comprehensive understanding of the root canal morphology is essential and will help to reduce endodontic failure caused by incomplete root canal preparation and obturation. The purpose of the present clinical report is to describe the second maxillary molars with two separated palatal roots and five root canals, and the endodontic treatment procedures for this tooth.

Case Outline. A case of a four-rooted maxillary second molar in a 27-year-old male patient is reported. After clinical and radiographic examination, two separate palatal roots were detected. The tooth was treated by endodontic retreatment in two visits. After 15-day intracanal medication, the root canals were filled with guttapercha cones and sealer.

Conclusion. The case report underlines the importance of complete knowledge about root canal morphology and that abnormalities must always be considered when performing endodontic treatment.

Keywords: anatomical variations, maxillary second molar, endodontic treatment

Primljen – Received: 23/09/2013

Prihvaćen – Accepted: 24/04/2014

Prikaz bolesnika

Velika cista jajnika kod djece: diferencijalno dijagnostički problem – prikaz slučaja

Mirko Raković¹, Zoran Rakonjac¹, Mirko Šatara¹, Slavko Grbić²

¹Klinika za dječiju hirurgiju, UKC Banja Luka

²Klinika za torakalnu hirurgiju, UKC Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Ciste jajnika nastaju kada se jedan dio jajnika napuni tekućinom. Najčešće su to funkcionalne ciste i njihova veličina je najčešće od 2 do 6 cm, mada su opisani i slučajevi cista velikih dimenzija.

Prikaz bolesnice. Prikazan je slučaj šesnaestogodišnje djevojčice koja je primljena zbog velike tumorske mase u abdomenu, nejasne etiologije. Deset mjeseci prije prijema primijetila je da "joj raste stomak". Nije imala nikakvih subjektivnih tegoba. Pred hospitalizaciju žalila se na otežano kretanje i zamaranje pri većoj aktivnosti. Na osnovu laboratorijskih nalaza i radioloških pretraga (ultrazvuk i CT abdomena) nije se moglo utvrditi porijeklo tumorske mase, odnosno pripadnost nekom od abdominalnih organa. Pretpostavljeno je da se radi ili o mezenterijalnoj ili cisti jajnika. Urađena je laparotomija i utvrđeno, na osnovu operativnog i patohistološkog nalaza, da se radi o velikoj seroznoj cisti lijevog jajnika čije su dimenzije bile 35,65x14,90 cm i koja je sadržala 10,5 l tekućine. Operativni i postoperativni tok protekli su uredno.

Zaključak. U diferencijalnoj dijagnozi cističnih lezija jajnika od pomoći mogu biti vizualizacione dijagnostičke metode, mada se često definitivna dijagnoza postavi tek nakon operativnog zahvata i patohistološke analize.

Ključne riječi: djeca, ciste jajnika, dijagnoza, liječenje

Uvod

Ovarijalne ciste bile su dosta rijetke u prošlosti. Prvi opis potiče iz 1889. godine kada je Doran opisao ovarijalnu cistu kod sedmomjesečnog fetusa koji je umro na rođenju. 1908. godine opisana je cista jajnika kod djeteta koja je operativno uspješno odstranjena [1–3].

Ciste jajnika nastaju kada se jedan dio jajnika napuni

tekućinom. Čelije koje se u jajniku umnožavaju stvaraju kapsulu, tanak omotač unutar koga se luči tečnost i ona povećava veličinu i zapreminu jajnika [4]. Ciste u jajniku mogu se javiti od doba novorođenčeta do menopauze, a uzroci nastanka su vezani za dob [4,5].

Ciste jajnika se dijele na funkcionalne, dermoidne i endometriome. Najčešće su funkcionalne ciste i njihova veličina je obično od 2 do 6 cm [6]. Funkcionalne (reten-

Adresa autora:
Prof. dr sc. Mirko Raković
Klinika za dječiju hirurgiju,
UKC Banja Luka
12 beba bb, 78 000 Banja Luka
drmirkorakovic@hotmail.com

cione) ciste jajnika predstavljaju pseudotumorske promjene nasuprot pravih tumora jajnika.

U retencione ciste spadaju folikularne i luteinske ciste i folikularni i luteinski hematomi. Česte su tumorske promjene koje u praksi viđamo na jajnicima. Nastaju iz nezrelih folikula ili degenerisanog žutog tijela pod dejstvom upalnih, cirkulatornih i promijenjenih hormonskih uticaja. Obično su klinički nijeme, izuzev u slučaju komplikacija (torzija, ruptura, krvarenje), kada daju sliku akutnog hirurškog oboljenja abdomena i zahtjevaju operativno liječenje.

Folikularne ciste jajnika nastaju iz De Grafovog folikula kad izostane ovulacija (prsnuće folikula). Zbog dalje produkcije folikularne tečnosti miješak se sve više uvećava tako da folikularna cista može da dostigne veličinu mandarine. Ovi pojedinačni cistični tumori jajnika veoma su slični pravim neoplazmama i mogu se razlikovati samo pri mikroskopskom pregledu nalazom kuboidnih ćelija granuloznog sloja i ponekad nalazom zrnastog brežuljka sa jajnim ćelijama. Folikularne ciste nemaju veliki klinički značaj i ne zahtjevaju posebno liječenje, jer poslije izvjesnog vremena spontano iščezavaju.

Ciste žutog tijela, iako rjeđe od folikularnih cisti, takođe se često viđaju na jajnicima. Nastaju uvećanjem žutog tijela i ispunjavanjem njegovog centralnog dijela tečnošću koja se sve više širi i sužava zid nastale cistične formacije. Njihov zid mogu da čine ćelije granuloze ili teke interne, po čemu se i razlikuju dalje podgrupe ovih cista. Pojedine ciste mogu dostići priličnu veličinu i može doći do njihovog uvrtanja oko peteljke, što zahtjeva hitnu hiruršku intervenciju. U većini slučajeva nije potrebno nikakvo liječenje, jer luteinske ciste poslije izvjesnog vremena spontano iščezavaju.

Osim folikularnih i luteinskih cista na jajniku mogu da se vide i hematomi mješka ili hematomi žutog tijela. Klinički značaj ovih hematoma je u tome što može doći do njihove rupture i do intraabdominalnog krvarenja.

Jajnici su do devete-desete godine smješteni u abdomenu i nakon toga spuštaju se u malu karlicu. Njihov smještaj dozvoljava nastanak velikih cista. U literaturi su i u dječjem uzrastu opisane velike ciste čiji promjeri su bili preko 30x20 cm [6,7].

U našem radu prikazan je slučaj djevojčice koja je imala cistu lijevog jajnika promjera 35,65x14,90 cm i sadržajem od 10,5 l tekućine sa ciljem da se ukaže na probleme sa kojim se kliničar može susresti tokom diferencijalno-dijagnostičkih i terapijskih postupaka.

Prikaz bolesnice

Šesnaestogodišnja djevojčica je primljena u Kliniku za dječju hirurgiju zbog uvećanja trbuha i nejasne tumorske mase u abdomenu. Prethodno je bila u drugoj zdravstvenoj ustanovi.

Deset mjeseci prije prijema primijetili su da "joj stomak raste". Nekoliko mjeseci prije prijema trbuh je počeo intenzivno da "raste".

Kod prijema šesnaestogodišnja djevojčica svjesna, orijentisana, astenična, blijeda, afebrilna, s uvećanim trbuhom i dobrog opšteg stanja. Iz lične anamneze navodi da je u prve tri godine života imala česte bronhitise i nije imala drugih tegoba.

Fizikalni nalaz po sistemima uredan. Abdomen iznad ravni grudnog koša, palpatorno velika tumorska masa, zid napet i nije bolan.

U toku prva dva dana urađeni su laboratorijski nalazi i pretrage: ultrazvuk (UZ) abdomena, kompjuterizovana tomografija (CT) abdomena i radiografija (Rtg) pluća i srca.

Laboratorijski nalazi bili su sljedeći: SE 4/10; broj eritorcita: $4,5 \times 10^{12}/l$; hemoglobin 31g/l; hematokrit 0,39; broj trombocita $165 \times 10^9/l$; broj leukocita: $4,8 \times 10^9/l$; transaminaze, ukupni bilirubin, amilaze, glikoza, urea, kreatinin i joni u serumu bili su u granicama normalnog.

Vrijeme krvarenja 190" i vrijeme koagulacije 540" i urin bili su u granicama normale. EKG sinusni ritam, frekvencija 87 u minuti, lijeva električna osovina. Rtg pluća i srca bio je uredan.

U postavljanju dijagnoze kao i pokušaju da se utvrdi kojem intraabdominalnom organu pripada tumorska masa u trbuhu urađen je UZ abdomena i CT abdomena i male karlice.

UZ abdomena: u peritonealnoj šupljini se diferencira velika cistolika formacija koja potiskuje parenhimske organe. Jetra, slezina, bubrezi i mokraćni mjehur - uredan nalaz. Žučna kesa i pankreas se ne vizuelizuju; u



Slika 1. Otvorena trbušna šupljina i prikazana tumorska masa



Slika 2. Ovojnica ciste sa sadržajem

Douglas-ovom prostoru nema slobodne tečnosti. Nakon UZ pregleda radiolog predlaže da se uradi CT abdomena i male karlice.

CT abdomena: slojevni snimci abdomena i male karlice urađeni su na multislojnom skeneru nakon uzimanja per os kontrasta, a potom i i.v. aplikacije kontrasta u aksijalnim slojevima od po 5 mm. Iz aksijalnih i iz rekonstruktivnih snimaka vidi se da su jetra, pankreas, slezina, oba bubrega i obje nadbubrežne žlijezde urednog oblika, veličine, položaja i homogenog denziteta parenhima bez znakova fokalnih lezija. Žučna kesa uredne forme, položaja, veličine i slobodnog lumena. U trbušnoj duplji vidi se ogromna cistična formacija maksimalnog prečnika 35,65x14,90 cm (AP) homogenog tečnog sadržaja koja se propagira u malu zdjelicu potiskujući intraabdominalne i intrapelvične organe. U maloj zdjelici na intrapelvičnim organima ne vide se patomorfološke promjene.

Nakon preoperativne obrade postavljena

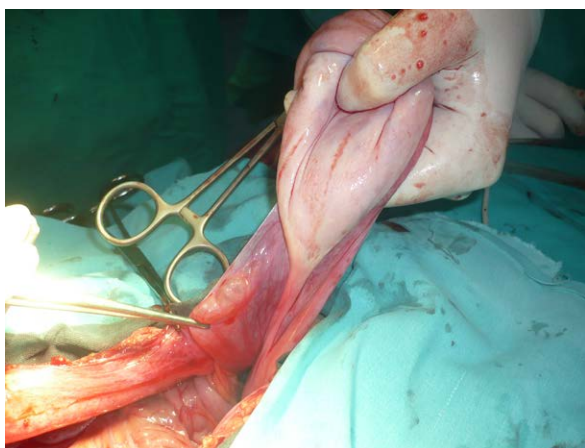
je indikacija za operativni zahvat. Medijalnom supra i infrapubičnom laparotomijom otvori se trbušna šupljina. Prikaže se velika tumorska masa koja u potpunosti ispunjava trbušnu šupljinu (Slika 1).

Urađena je punkcija i dobijen žućkast serozni sadržaj a nakon toga manja incizija ovojnice kroz koju je aspirirano 9,5 l tekućine. Nakon aspiracije resecira se ovojnica koja se protezala do lijevog jajnika i isti se sačuva (Slika 2 i 3).

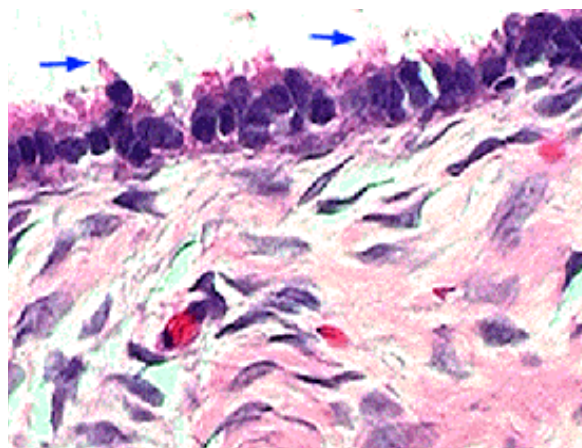
Nakon resekcije ovojnice urađena je kontrola hemostaze i trbušna šupljina je zatvorena po slojevima. Sadržaj ciste i njena ovojnica poslati su na patohistološku dijagnostiku (PH).

PH analizom utvrđeno je da se radi o seroznoj cisti ovarija (Cystis serosa ovarii) (Slika 4).

Postoperativni tok je protekao uredno. Urednog lokalnog nalaza i dobrog opšteg stanja, djevojčica je sedmog postoperativnog dana otpuštena kući. Kontrolni pregledi su bili nakon



Slika 3. Ovojnica ciste i lijevi jajnik



Slika 4. Histološka građa serozne ciste jajnika

petnaest dana, tri i šest mjeseci od otpusta iz bolnice. Na kontrolnim pregledima djevojčica je bila bez tegoba. UZ abdomena nakon tri i šest mjeseci bio je uredan.

Diskusija

U diferencijalnoj dijagnozi velikih tumora u trbušnoj šupljini u dječjem uzrastu najčešće se posumnja na mezenterijalne i ciste jajnika. S obzirom na tok oboljenja, kliničku sliku i naše iskustvo posumnjali smo na mezenterijalnu cistu ili cistični tumor jajnika.

Prije operativnog zahvata nastojalo se da se utvrdi priroda cistične promjene i njen odnos prema trbušnim organima kako bi se procijenio rizik operativnog zahvata i anesteziološki rizik. UZ nalaz i CT abdomena nisu u tome pomogli. UZ i CT abdomena ukazuju samo na veliku cistoliku formaciju, a radiolozi se nisu mogli izjasniti o organu iz koga cista ima porijeklo. U dijagnostici abdominalnih cisti laparoskop-ska dijagnostika ima prednost u odnosu na standardne radiološke metode. Pored toga, ona može biti i terapijska metoda [8-10].

U slučaju prikazane bolesnice, definitivna dijagnoza postavljena je nakon operativnog uklanjanja i patohistološke verifikacije same promjene.

Zaključak

U diferencijalnoj dijagnozi tumorolikih masa u abdomenu, između ostalog, treba misliti i na ciste jajnika koje su relativno česte, naročito funkcionalne ciste jajnika. U postavljanju definitivne dijagnoze od pomoći mogu biti vizualizacione dijagnostičke procedure kao što su ultrasonografija, kompjuterizovana tomografija ili magnetna rezonanca. Međutim, i pored ovih savremenih tehnoloških dostignuća, nekada se prava dijagnoza postavi tek na operacionom stolu.

Kod naše bolesnice radiološke pretrage (UZ i CT) nisu nam pomogle u identifikaciji porijekla cistolike promjene u abdomenu. Na osnovu kliničkog iskustva pretpostavljeno je da bi se moglo raditi ili o mezenterijalnoj cisti ili cisti jajnika.

Iako naša bolesnica živi u gradskoj sredini, tek kada je trbuh dostigao veće razmjere i kada je imala smetnji za uobičajene aktivnosti kao što je hod, spavanje i ishrana, prvi put se javila lekaru. Iz ove činjenice može se zaključiti da je zdravstvena prosvijećenost stanovništva nedovoljna.

Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.
The authors declare no conflicts of interest.

Literatura

1. Chiaramonte C, Piscopo A, Cataliotti F. Ovarian cysts in newborns. *Pediatr Surg Int* 2001;17:171-174
2. Prasad S, Chui CH. Laparoscopic-assisted transumbilical ovarian cystectomy in a neonate. *JSLs* 2007; 11(1):138-141.
3. Brandt ML, Helmarth MA. Ovarian cysts in infants and children. *Semin Pediatr Surg* 2005;14:78-85,
4. Petković S i saradnici. *Ginekologija*. Beograd: Elit Medica; 2004.
5. Ćorušić A, Babić D, Šamija M, Šobat H. *Ginekološka onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2005.
6. Popović D. *Ginekološka onkologija*. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2001.
7. Šimunić V i saradnici. *Ginekologija*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
8. Van der Zee DC, Van Seumeren IGC, Bax KMA, Rovekamp MH, Pull ter Gunne AJ. Laparoscopic approach to surgical management of ovarian cysts in the newborn. *J Pediatr Surg* 1995;30:42-43.
9. Kurjak A i saradnici, *Ultrazvuk u ginekologiji i peritanologiji*. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
10. Oprić M, Petković S. *Ginekološka onkologija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1996.

Large ovarian cyst in children: differential diagnostic problem – case report

Mirko Raković¹, Zoran Rakonjac¹, Mirko Šatara¹, Slavko Grbić²

¹Clinic for Paediatric Surgery, University Clinical Centre Banja Luka

²Clinic for Thoracic Surgery, University Clinical Centre Banja Luka, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Ovarian cysts occur when a portion of the ovary is filled with liquid. The most common cysts are functional, and their size is usually between 2 and 6 cm, although cases of the large-size cysts have been described, as well.

Case Outline. This paper reports a case of a 16-year-old girl admitted with a large tumorous mass of unclear etiology in the abdomen. Ten months prior to her admission she had noticed that "her stomach was growing". She had no subjective difficulties. Prior to hospitalisation she complained of having difficulties moving and of tiredness when being more active. According to laboratory findings and radiological examinations (US and CT of abdomen) it was not possible to establish the origin of the tumorous mass, i.e. the attachment to any abdominal organ. Based on our experience, we assumed that this was either mesenteric or ovarian cyst. Laparotomy was performed, and based on surgical and pathohistological reports, a large serous cyst of the left ovarium size 35.65 cm X 14.90 cm containing 10.5 l of liquid, was established. No complications were detected during the surgical and post-surgical procedures.

Conclusion. In differential-diagnosis of cystic lesions of the ovary visual diagnostic methods (US, CT, MRI) may be useful although often only after surgery and histological verification of cysts, definitive diagnosis can be set.

Key words: children, ovarian cysts, diagnosis, treatment

Primljen – Received: 11/09/2013

Prihvaćen – Accepted: 27/03/2014

*Pregled literature***Bubreg i hipertenzija**

Dijana B. Jovanović

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija
Nefrološka klinika, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija**Kratak sadržaj**

Hipertenzija može biti uzrok i posledica bolesti bubrega. U današnjem društvu su i hipertenzija i bolest bubrega postale epidemijske i udružene sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti. Poslednjih dekada brojne kliničke, eksperimentalne i genetske studije pokazuju da bubreg igra važnu ulogu u esencijalnoj hipertenziji. Međutim, malo se zna o direktnom mehanizmu na koji bubreg indukuje hipertenziju ili zašto krvni pritisak raste kod bolesnika sa bolestima bubrega. U ovom radu je opisana patofiziologija esencijalne hipertenzije i njena veza sa hroničnim bolestima bubrega i kardiovaskularnim bolestima. Posebno je opisan uticaj natrijuma, renin angiotenzin aldosteron sistema, simpatikusa kao i medijatora vazokonstrikcije i vazodilatacije na razvitak hipertenzije uzrokovane bubrezima. Sem toga, opisani su i medijatori koji započinju i održavaju progresiju hroničnih bolesti bubrega kao i njihov uticaj na hipertenziju.

Ključne riječi: esencijalna hipertenzija, bubrežna insuficijencija, kardiovaskularna bolest

Uvod

Hipertenzija je uz dijabetes jedna od najčešćih bolesti današnjice i moglo bi se reći da se javlja gotovo epidemijski. Preko 65 miliona ljudi u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) ima hipertenziju, a svake godine se dijagnostikuje oko 2 miliona novih bolesnika [1,2]. Najčešća je esencijalna hipertenzija koja nastaje kao posledica kompleksnih interakcija multiplih sistema bez jasne etiologije i predstavlja jedan od kardiovaskularnih (KV) faktora rizika. The Seventh Report of the Joint National Committee (JNC 7) definiše dva stadijuma hipertenzije:

stadijum 1 hipertenzije – sistolni krvni pritisak 140-159 mmHg i dijastolni krvni pritisak 90-99 mmHg, i stadijum 2 hipertenzije – sistolni krvni pritisak ≥ 160 mmHg i dijastolni krvni pritisak ≥ 100 mmHg [2]. Adekvatna kontrola krvnog pritiska je potrebna u cilju prevencije KV komplikacija (infarkta miokarda, srčane insuficijencije), ali i moždanog udara i bolesti bubrega.

Hroničnu insuficijenciju bubrega (HIB) ima 25 miliona stanovnika u SAD, a u terminalnoj fazi insuficijencije bubrega je preko 500 000. Hipertenzija je, pored dijabetesa, vodeći uzrok HIB koja se definiše kao smanjenje izračunate

Adresa autora:
Prof. Dr Dijana Jovanović
Nefrološka klinika, KC Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
dijanaj@eunet.rs

jačine glomerulske filtracije (JGF) ispod 60 ml/min/1,73 m². Ovo smanjenje JGF je udruženo sa KV komplikacijama, povećanim brojem hospitalizacija, ali i povećanim mortalitetom [3]. The National Kidney Foundation KDOQI vodiči preporučuju skrining svih bolesnika sa HIB na hipertenziju. Visina krvnog pritiska kod ovih bolesnika mora biti bolje kontrolisana i njihove vrednosti moraju biti niže nego u opštoj populaciji: ispod 130/80 mmHg kod bolesnika bez proteinurije i ispod 125/75 mmHg kod bolesnika sa proteinurijom [4].

Najnovijim ispitivanjima utvrđeno je da su hronične bolesti bubrega i hipertenzija dve bolesti predodređene još u detinjstvu. Podaci iz „The National Health and Nutrition Examination Survey“ potvrđuju da krvni pritisak kod dece i adolescenata u SAD raste i to sa prevalencijom hipertenzije oko 4% i pre-hipertenzije oko 10% [5]. Približno 50% dece sa HIB ima hipertenziju koja uzrokuje bržu progresiju bolesti [6]. Rani znak oštećenja bubrega kod dece sa hipertenzijom smatra se pojava mikroalbuminurije [7].

Povezanost između HIB i hipertenzije kod odraslih je jasnija. U studiji Ridao i sar [8]. čak 60,5% bolesnika sa HIB imaju stepen 1 hipertenzije. Proteinurija je dobar prediktor povišenog sistolnog krvnog pritiska kod bolesnika sa HIB [9]. Hronične bolesti bubrega su kako uzrok tako i posledica hipertenzije, ali kako bubrežne bolesti uzrokuju porast krvnog pritiska, odnosno kako je bubreg odgovoran za ovaj porast krvnog pritiska, još uvek nije u

potpunosti razjašnjeno [10].

Mehanizmi esencijalne hipertenzije

Mehanizmi odgovorni za nastanak esencijalne hipertenzije uključuju različite sisteme odgovorne za regulaciju arterijskog pritiska i balans natrijuma, kao i hormonske, genske i vaskularne činioce. Ključni element u ranom razvitku esencijalne hipertenzije je zadržavanje natrijuma. U poslednje vreme je utvrđeno da je većina odraslih genetski predisponirana da zadržava natrijum. Na povećani unos natrijuma bubrezi odgovaraju povećanjem krvnog pritiska u cilju povećanja filtracije u bubregu i oslobađanja natrijuma preko tubula. Genetski polimorfizam povezan sa tubulskom retencijom natrijuma uključuje određene gene, odnosno polimorfizam gena [11,12]. Tabela 1 prikazuje opisane genetske polimorfizme povezane sa esencijalnom hipertenzijom.

Dugo vremena se polemise šta prethodi razvitku hipertenzije: povećan periferni vaskularni otpor ili bubrežno oštećenje, a s druge strane, postavlja se pitanje da li je hipertenzija uzrok oštećenja bubrega. Najbolji dokaz da je povišen krvni pritisak inicijalni događaj i uzrok oštećenja bubrega potiče od Hsu i sar. [13]. Oni su proučavali preko 300 000 bolesnika između 1964. i 1985. godine sa bazalno normalnom funkcijom bubrega i utvrdili da kao rezultat povišenog krvnog pritiska nastaje različito oštećenje bubrega. Bolesnici u pre-hi-

Tabela 1. Genetski polimorfizam povezan sa esencijalnom hipertenzijom

	Gen	Polimorfizam
RAAS	Angiotenzin konvertirajući enzim (ACE)	I/D 287
	Angiotenzinogen (AGT)	M235T, T174M
	Tip 1 angiotenzinskih receptora (AT1R)	A1166C
	Aldosteron sintetaza	CYP 11B2, C344T
	Mineralokortikoidni receptor (MR)	S810L
Transport Na	Alfa aducin	Gly460Trp
	Natrijum-kalijum-hlor kotratransporter (NKCC2)	T481S
	Epitelijalni natrijumski kanal (EnaC)alfa	G2139A
	Epitelijalni natrijumski kanal (EnaC)beta	T594M
	Epitelijalni natrijumski kanal (EnaC) gama	G(-173)A
	Natrijum bikarbonat kotransporter (NBC3)	SLC4A5
Vaskularni	Endotelin-1 (ET-1)	Lys198Asn
	Endotelijalna azot oksid sintetaza (eNOS)	Glu298Asp
Drugi	WNK 1 i 4 [With no lysine (K)]	C14717T
	G protein beta 3 subjedinica (GNB3)	C825T
	Citohrom P450 (CYP3A5)	A6986G

pertenzivnom periodu imali su relativni rizik od pogoršanja bolesti do terminalne faze HIB 1,62 (krvni pritisak 120-129/80-84 mmHg) i 1,98 (krvni pritisak 130-139/85-80 mmHg) u poređenju sa normotenzivnim bolesnicima. Relativni rizik za pogoršanje bolesti do terminalne faze HIB je 2,59 i 3,88 za ispitanike sa stadijumom 1 i stadijumom 2 hipertenzije. Postoje i dokazi da je povišen krvni pritisak nezavisni faktor rizika za progresiju bubrežne bolesti [14,15]. Jafar i saradnici [14] u meta analizi 11 randomiziranih ispitivanja koja su obuhvatila 1860 ne-dijabetičnih bolesnika nalaze da adekvatna kontrola krvnog pritiska (sistolni 110-129 mmHg) usporava progresiju hronične bubrežne bolesti. Sem toga, Tracy [16] je proučavao bubrege osoba sa esencijalnom hipertenzijom i pretpostavio da postoji veza između hipertenzije i arterionefroskleroze i da to oštećenje bubrežne vaskulature može voditi aktivaciji renin angiotenzin aldosteron sistema (RAAS) i nastanku hipertenzije. I na kraju, monitoringom noćnog krvnog pritiska kod 75 bolesnika sa tip I dijabetesom Lubre i sar. [17] pokazuju da porast noćnog sistolnog krvnog pritiska prethodi razvitku mikroalbuminurije (spot urin albumin/kreatinin > 30 mg/g). Bolesnici koji imaju normalni noćni sistolni krvni pritisak ne razviju mikroalbuminuriju ni posle 5 godina praćenja.

Bubrežni mehanizmi koji uzrokuju hipertenziju proučavaju se još od sedamdesetih godina dvadesetog veka. Studije na životinjama pokazuju da se hipertenzija može preneti bubregom hipertenzivne životinje normotenzivnom recipijentu preko genetskog faktora [18-20]. Dahl [18] opisuje dve različite vrste pacova u zavisnosti od njihovog odgovora na unos soli: hipertenzivna vrsta osetljiva na unos soli (DS) i na hipertenziju otporna vrsta, tj. vrsta rezistentna na unos soli (DR). Transplantacija bubrega DS pacova DR pacovima ima za posledicu skok krvnog pritiska kod DR pacova, dok transplantacija bubrega DR pacova DS recipijentu, rezultuje smanjenjem krvnog pritiska kod DS pacova. Studija Bianchi i sar. [19] na Milanskim hipertenzivnim pacovima (MHS) potvrđuje Dahl-ove studije pokazujući da bubrezi MHS donora povećavaju krvni pritisak kod normotenzivnih recipijenata, odnosno bubrezi normotenzivnih pacova smanjuju krvni pritisak kod MHS recipijenta. Retting i sar. [20] nešto kasnije, na pacovi-

ma sa spontanom arterijskom hipertenzijom (SHR) proučavaju bubrežni perfuzioni pritisak pre transplantacije, koji ukoliko je visok može poremetiti prethodne nalaze. Ovi autori su kontrolisali krvni pritisak SHR pre transplantacije i utvrdili da bubrezi SHR još uvek indukuju povećanje krvnog pritiska kod normotenzivnih donora [20]. Ove eksperimentalne studije su kasnije proširene na studije u humanoј populaciji. Strandgaard i Hansen [21] su utvrdili da bubrezi donora sa esencijalnom hipertenzijom indukuju porast krvnog pritiska kod normotenzivnih recipijenata. Alternativno, Curtis i sar. [22] pokazuju da bubrežni kalem normotenzivnih osoba smanjuje krvni pritisak kod bolesnika sa esencijalnom hipertenzijom. Ovo se slaže sa Dahl-ovim i Bjanki-jevim eksperimentalnim studijama na pacovima, ali kojim mehanizmom bubreg prenosi hipertenziju na normotenzivne recipijente još uvek nije u potpunosti razjašnjeno. Van Hooft i sar. [23] su proučavali normotenzivne osobe čiji roditelji imaju esencijalnu hipertenziju i utvrdili da imaju smanjen bubrežni protok krvi, povišenu frakciju filtracije i povišeni bubrežni vaskularni otpor, što pokazuje da su strukturne promene prisutne u bubrezima čak i pre razvitka hipertenzije.

Brojne studije su bile usmerene ka ispitivanju *angiotenzina II* (Ang II) kao uzročnika povišenog krvnog pritiska [24-26]. Ang II je dobro poznati regulator balansa natrijuma i regulacije krvnog pritiska koje postiže dejstvom na Tip 1 angiotenzinskih receptora (AT1R). Coffman i Crowely [24] su utvrdili da je većina AT1 receptora nađena u bubrezima i da su ovi receptori potrebni za razvitak hipertenzije kod životinja. Tako se može zaključiti da bubrezi sadrže genetski kontrolisane faktore koji mogu indukovati hipertenziju.

Genetske studije, koje su već pomenute (Tabela 1), su identifikovale preko 20 gena koji su udruženi sa pojavom esencijalne hipertenzije i regulacijom krvnog pritiska kod ljudi. Većina tih gena je povezana sa komponentama koje su u vezi sa preuzimanjem natrijuma od strane bubrega i sa retkim genetskim sindromima (npr. Liddle-ov i Barter-ov). Sem toga, eksperimentalne studije, rađene uglavnom na miševima, identifikovale su preko 30 gena koji su odgovorni za reapsorpciju natrijuma. Ti geni enkodiraju proteine koji zahtevaju transportere kao što su epitelijalni natrijumski kanal i

Na-H izmenjivač. I drugi transporteri kao npr. Na-K-Cl kotransporter, takođe se pominju kao uzročnici hipertenzije kod transgeničnih miševa [27]. Dok studije na životinjama identifikuju jednu gensku mutaciju odgovornu za reapsorpciju natrijuma na specifičnim transportnim mestima, esencijalna hipertenzija kod ljudi verovatno uključuje multiple gene i kompleks genskih interakcija. Može se reći da od kada su genetska istraživanja identifikovala gene odgovorne za hipertenziju, kao one uključene u preuzimanje natrijuma, imamo više dokaza o bubregu kao regulatoru krvnog pritiska.

Dalji dokazi da bubreg ima centralnu ulogu u nastanku hipertenzije vezuje se za *smanjenje broja nefrona ili mase bubrega*. Killer i sar. [28] analizirali su autopsijski materijal: bubrege osoba sa i bez hipertenzije i utvrdili manji broj glomerula i veću zapreminu glomerula kod osoba sa hipertenzijom. Iako je mehanizam još nejasan, predispozicija fetusa ili mala težina na rođenju bile su predmet ispitivanja, a naročito smanjen broj nefrona kod predisponiranih osoba. Zandi-Nejad i sar. [29] pretpostavljaju da kod predisponiranih osoba postoji kongenitalno mali broj nefrona koji vodi hipertrofiji preostalih glomerula što ima za posledicu pojavu bubrežne bolesti i hipertenzije. Liew i sar. [30] nalaze da je mala težina na rođenju udružena sa smanjenim dijametrom arteriola retine. Tako bi strukturne alteracije u arteriolarnoj mikrocirkulaciji mogle biti potencijalni mehanizam odgovoran za redukciju fetalnog rasta sa posledičnim rizikom od hipertenzije. Međutim, da li je bubrežna mikrocirkulacija poremećena kod osoba sa malom težinom na rođenju i da li je ona odgovorna za nastanak hipertenzije potrebno je utvrditi studijama na većem broju bolesnika.

Bubregom uslovljena hipertenzija

Bubreg može usloviti povećanje krvnog pritiska uzrokujući retenciju natrijuma koja može nastati preko nekoliko mehanizama: oštećeno preuzimanje natrijuma i vode, smanjenje broja nefrona, renovaskularna ili renoparenhimska bolest.

Bubrežna vaskulatura je dizajnirana tako da napravi gradijent u koncentraciji natrijuma. Natrijum i voda i njihovo preuzimanje od strane bubrega dobro su proučeni u prošlosti.

Natrijum se slobodno filtruje kroz glomerulske kapilare i 99% reapsorbuje u tubulima pomoću Na-K ATP-azne pumpe u plazmu. 67% natrijuma se reapsorbuje u proksimalnim tubulima aktivnim transportom Na-H izmenjivača i kontratransportom sa drugim rastvorima kao što su aminokiseline, glukoza i bikarbonati. Ang II i simpatička aktivnost stimulišu ovu Na-H izmenu. Izoosmotska reapsorpcija stvara efektivni gradijent koji pokreće vodu kroz proksimalne tubule. Glomerulsko tubulski balans omogućava da se konstantna količina filtrovanog rastvora reapsorbuje u proksimalnim tubulima. Dvadeset pet posto filtrata se absorbira u debelom kraku Henle-jeve petlje preko Na-K-Cl kotransporta, što je takođe stimulirano i simpatikusom. Distalni tubul je oblast fine regulacije gde se 5% filtrovanog natrijuma reapsorbuje Na-Cl kotransportom. Preostalih 3% se resorbuje u glavnim ćelijama distalnih tubula i sabirnim kanalima. Aldosteron se vezuje za mineralokortikoidne receptore na glavnim ćelijama indukujući natrijumove kanale i ATPaznu pumpu da apsorbira natrijum [31].

Dobro je poznato da porast koncentracije natrijuma u plazmi vodi povećanju zapremine ekstracelularne tečnosti i arterijskog pritiska. Ovo povećanje krvnog pritiska se viđa kada je unos natrijuma preko 100 mmol/dan. Suprotno, smanjen unos natrijuma uzrokuje smanjenje krvnog pritiska [32]. Kao odgovor na povišeni krvni pritisak, aktivnost simpatikusa se smanjuje, a atriopeptin se povećava vodeći dilataciji aferentne arteriole i konstrikciji eferentne arteriole što vodi povećanju JGF i smanjenju absorpcije natrijuma preko multiplih mehanizama. Sem toga, postoji i smanjenje peritubularnog onkotskog kapilarnog pritiska i aktivnosti RAAS što vodi daljoj ekskreciji natrijuma. Oštećenje na bilo kom nivou može voditi retenciji natrijuma i povećanju srednjeg arterijskog pritiska što vodi esencijalnoj hipertenziji [11]. Gayton [33] je u svojoj studiji o perfuziji bubrega pokazao da je regulacija krvnog pritiska udružena sa održavanjem adekvatnog balansa natrijuma i vode, odnosno da ako unos natrijuma i srednji arterijski pritisak rastu u cilju održavanja homeostaze, raste i ekskrecija natrijuma. Ovo je nazvano "natriureza u vezi sa pritiskom". Ako je ovaj mehanizam oštećen, viši krvni pritisak je potreban da održi ekskreciju natrijuma za dato op-

terećenje natrijumom što rezultuje hroničnim povećanjem krvnog pritiska [33]. Hipertenzija predstavlja ravnotežu između unosa natrijuma i izlučivanja natrijuma preko bubrega što vodi poremećaju srednjeg arterijskog pritiska [34].

Povišena apsorpcija natrijuma i vode vodi oslobađanju faktora sličnog digitalisu (ouabaina) iz kore nadbubrežne žlezde. *Ouabain* aktivira bazolateralnu Na-K ATPazu pumpu u tubulima bubrega što vodi daljoj retenciji natrijuma. Njegov visok nivo nađen je kod bolesnika sa esencijalnom hipertenzijom. *Ouabain* inhibira Na-K ATPazu pumpu u ćelijama glatkih mišića krvnih sudova što vodi povećanju intraćelijskog natrijuma i povećanju infliksa kalcijuma što za posledicu ima kontrakciju glatkih mišića [35]. Kontrakcija ćelija glatkih mišića vodi povećanju perifernog vaskularnog otpora i povećanju srednjeg arterijskog pritiska.

Dugotrajna hipertenzija vodi HIB preko arterionefroskleroze i smanjenja broja nefrona. Usled gubitka nefrona dolazi do kompenzatorne hiperfiltracije preostalih nefrona u cilju održavanja JGF i perfuzionog pritiska. Hiperfiltracija se postiže glomerulskom hipertrofijom i povećanjem glomerulskog kapilarnog pritiska. Sem toga, gubitak nefrona zahteva kompenzatorno povećanje ekskrecije natrijuma i vode, od strane preostalih nefrona, kako bi se održala ravnoteža ekstracelularnog natrijuma i vode sa oštećenom JGF. Povećano ekstraćelijsko opterećenje i filtracija vode mogu voditi daljem gubitku nefrona, JGF i proteinuriji. Ovaj maladaptivni odgovor vodi oštećenju glomerulotubulske ravnoteže, retenciji natrijuma i terminalnoj HIB ukoliko se ne leči [11]. Tako se može reći da RAAS igra centralnu ulogu u ovom začaranom krugu i predstavlja glavni terapijski cilj.

Renovaskularna bolest uzrokuje smanjenje perfuzionog pritiska u bubrezima aktivirajući multiple mehanizme u cilju popravljavanja bubrežnog protoka krvi. Ovi mehanizmi uključuju aktivaciju *simpatikusa* kao i RAAS koji deluju zajedno u cilju povećanja apsorpcije natrijuma, ekstraćelijskog volumena, ali i krvnog pritiska. Bolesti kao arterioskleroza ili fibromuskularna displazija mogu voditi stenozi bubrežne arterije i već spomenutim posledicama. Skov i Mulvany [36] ukazuju da renovaskularna bolest vodi nastanku hipertenzije. Oni opisuju da SHR imaju sužene

aferentne arteriole. Sem toga, kod hibrida SHR i normotenzivnih životinja sa suženim aferentnim arteriolama posle 7 nedelja dolazi do nastanka hipertenzije.

Natrijum deluje na endotelijum krvnih sudova stimulišući oslobađanje *TGF beta 1*, vodeći fibrozi krvnih sudova i vazokonstrikciji koja može dalje smanjiti krvni protok ka bubregu [37]. Povišena koncentracija natrijuma je udružena sa smanjenom sintezom azot oksida (NO), što takođe vodi perifernoj vazokonstrikciji [38] i smanjenju bubrežnog protoka krvi, a to može uzrokovati oksidativni stres vodeći disfunkciji endotelijalnih ćelija i dalje uzrokovati vazokonstrikciju smanjenjem sinteze NO [39]. Ovi mehanizmi vode retenciji natrijuma i povećanju srednjeg arterijskog pritiska.

Bubrežne parenhimske bolesti mogu biti uzrok vaskularnih bolesti bubrega, vodeći ka ishemiji bubrega. Ishemija bubrega uzrokuje inflamaciju, oslobađanje reaktivnih oksigenskih vrsta, oštećenje preuzimanja natrijuma i poremećaj balansa između vazoaktivnih materija koje favorizuju vazokonstrikciju. Bubrežna mikrovaskulatura i tubulointersticijsko oštećenje može voditi retenciji natrijuma aktivacijom *simpatikusa* i RAAS. Slično oštećenje se viđa kada se Ang II daje u infuziji pacovima. Oštećenje bubrega ima za posledicu infiltraciju makrofaga i limfocita i oslobađanje oksidanata koji stimulišu stvaranje Ang II vodeći retenciji natrijuma [40]. Sem toga, "osetljivost na so" koja se definiše kao preterani rast krvnog pritiska kao odgovor na unos soli, može biti posledica oštećenja renalne mikrovaskulature ili tubulointesticijskog oštećenja [41].

Porast krvnog pritiska sa progresivnim oštećenjem bubrega

Hronične bolesti bubrega su progresivne i vode glomerulosklerozi, gubitku nefrona i fibrozi. Hipertenzija ubrzava pad JGF, a kako bolest bubrega napreduje krvni pritisak ostaje povišen. U uznapredovaloj HIB oštećena je sposobnost bubrega da ekskretuje natrijum, tako da povećano opterećenje natrijumom vodi vazokonstrikciji i porastu krvnog pritiska [42]. Rani poremećaj koji nastaje kao posledica porasta krvnog pritiska na bubreg je bubrežna arterioskleroza. Ako je oštećenje privremeno,

bubreg može povratiti normalno preuzimanje natrijuma, međutim, kao posledica ostaje povišeni krvni pritisak [40]. Produžena izloženost povišenom krvnom pritisku vodi vazokonstrikciji, retenciji natrijuma i oštećenju bubrega. Inicijalni događaj je onaj koji nastaje kao posledica aktivnosti *simpatikusa* [41,42] ili *povećanja Ang II*. Funkcija bubrega se pogoršava kao posledica: *hronične adrenergičke aktivnosti*, *povišenog nivoa endotelina* [43], oksidativnog stresa i RAAS. Ovo vodi gubitku nefrona [42], inflamaciji i TGF beta indukovanoj fibrozi [38]. Proces fibroze je posredovan preko pericita, podocita i makrofaga koji sekretuju galectin-3, moćni parakrini signal koji stimuliše ćelije makrofaga i indukuje sekreciju prokolagena I, prekursora kolagenu što predstavlja bazu fibroze bubrega.

Simpatikus doprinosi održavanju tonusa glatkih mišića krvnih sudova bubrega i perifernih krvnih sudova. Sem toga, *simpatikus* održava krvni pritisak tako što stimuliše reapsorpciju natrijuma preko Na-H izmenjivača u proksimalnim tubulima i stimuliše Na-K-Cl kontratransport u debelom kraku Henle-jeve petlje. Aferentni signali iz bubrega i aferentni signali iz mozga regulišu RBF, JGF i balans natrijuma [44]. Međutim, u HIB aktivnost *simpatikusa* je oslabljena, jer postoji smanjeno stvaranje renalase, značajnog enzima koji je normalno odgovoran za razgradnju kateholamina [45]. Campese [46] ukazuje da smanjena aktivnost *simpatikusa* počinje u aferentnoj arterioli i dalje se ponovo šalje u mozak na obradu. On ukazuje na veću norepinefrinsku aktivnost u mozgu pacova sa hroničnim ili akutnim oštećenjem bubrega nego u kontrolnoj grupi. Sa denervacijom bubrega *simpatička* aktivnost je obrnuta i razvitak hipertenzije kod pacova sa HIB je sprečena. I na kraju, Campese [46] zaključuje da aferentni signali poslani iz bubrega u zadnji režanj hipotalamusa vode porastu Interleukina 1 beta i smanjenju nivoa NO što rezultuje hroničnim povećanjem krvnog pritiska preko eferentnih *simpatičkih* vlakana. Klein i sar. [47] podržavaju nalaz povišene aktivnosti *simpatikusa* kod HIB. Oni proučavaju normovolemične hipertenzivne bolesnike sa HIB i utvrđuju da je *simpatička* aktivnost neadekvatno povišena merenjem mišićne *simpatičke* nervne aktivnosti.

Bubrežne parenhimske ili bubrežne vaskularne bolesti mogu biti uzrok povišene *sim-*

patičke aktivnosti.

Pokazano je da ishemija bubrega aktivira *simpatikus* oslobađanjem adenoizina [48, 49]. Katholi i sar. [50] su davali infuziju adenoizina u bubrežnu arteriju pasa i utvrdili da on povećava aktivnost *simpatikusa*, a potom i krvni pritisak. Druge studije na životinjama su pokazale da snižen krvni protok ka aferentnoj arterioli povećava *simpatičku* aktivnost u aferentnoj arterioli i posledično povišen krvni pritisak [51]. Aktivacija *simpatikusa* je kompenzatorni mehanizam u cilju povećanja perfuzije u bubrežima povećanjem retencije natrijuma i efektivnog pritiska u bubrežima.

Međutim, hronično povišena *simpatička* aktivnost doprinosi oštećenju krvnih sudova tako što prouzrokuje proliferaciju glatkih mišića krvnih sudova i adventicijskih fibroblasta i utiče na remodelovanje vaskularnog endotelijuma [52]. Ovo može voditi razvitku ateroskleroze u krvnim sudovima bubrega i daljoj progresiji HIB. Dalje potencijalno mesto oštećenja povećanom *simpatičkom* aktivnosti mogu biti podociti glomerula. Podociti sadrže adrenergičke receptore i oštećenje tih struktura može inicirati glomerulsku sklerozu [53]. Tako, oštećenje bubrega može biti posledica *simpatikusom* posredovane hipertenzije ili preko povišene adrenergičke aktivnosti u tkivima bubrega [54].

Endotelin je vazokonstriktor koji se vezuje za dva različita receptora ETAR i ETBR. Oba su nađena u ćelijama glatkih mišića, a samo ETBR u endotelnim i tubulskim ćelijama bubrega. U ćelijama glatkih mišića *endotelin* se vezuje za oba receptora uzrokujući vazokonstrikciju [55]. Suprotno, aktivacija ETBR receptora u endotelnim ćelijama uzrokuje vazodilataciju [56]. U normalnom bubrežima *endotelin* favorizuje vazodilataciju. *Endotelin* se produkuje u sabirnim kanalićima bubrega kao odgovor na povišen perfuzioni pritisak ili opterećenje solju [57]. Vezivanje *endotelina* za ETBR indukuje natriurezu u sabirnim kanalićima inhibicijom Na-K ATPazne pumpe što ima za posledicu ekskreciju natrijuma [58]. Vezivanje *endotelina* za ETBR stimuliše NO sintetazu (NOS) da oslobađa NO i uzrokuje vazodilataciju [59]. U HIB postoji povećana produkcija intrarenalnog i ekstrarenalnog *endotelina* i smanjen klirens *endotelina* od strane bubrega [60]. Tako postoji neravnoteža između ETBR vazodilatora i ETAR vazokonstriktora te se favorizuje

vazokonstrikcija. Ovo vodi aktivaciji RAAS i retenciji natrijuma što ima za posledicu porast krvnog pritiska.

NO je odgovoran za vazodilaciju krvnih sudova glatkih mišića, ali on, takođe, reguliše ekskreciju natrijuma i vode, bubrežni protok krvi, sekreciju renina i JGF [61]. NO se stvara iz L-arginina u endotelnim i epitelim ćelijama bubrega uz pomoć enzima NOS [62]. Asimetrični dimethylarginine (ADMA) inhibira NOS i tako smanjuje produkciju NO [63]. U zdravim bubrezima, povećanje unosa soli stimuliše oslobađanje NO iz endotelnih ćelija. NO tada indukuje natriurezu preko dilatacije aferentne arteriole i tako održava normalan krvni pritisak [64]. Produkcija bubrežnog NO opada posle akutnog oštećenja bubrega zahvaljujući smanjenoj ekspresiji NOS u oštećenim endotelnim ćelijama [61]. Povećan unos soli je udružen sa niskim nivoom NO, koji može doprineti nastanku hipertenzije zavisne od unosa soli kod ljudi. Ovo može biti posledica povećane koncentracije ADMA što vodi supresiji aktivnosti NOS u endotelnim ćelijama [65]. ADMA se stvara uz pomoć enzima protein metiltransferaze (PRMT) i metaboliše uz pomoć NGNG-dimetilarginin metilaminohidrolaze ili DDAH [66]. U HIB, nivo ADMA je povišen zbog povećanja ekspresije PRMT, smanjenja DDAH [63] ili smanjenja ADMA klirensa [67]. Tako, ukoliko dođe do opterećenja solju kod bolesnika sa HIB, nizak nivo NO može izazvati vazokonstrikciju i retenciju natrijuma vodeći povećanju krvnog pritiska.

Angiotenzin II je dobro poznati regulator balansa natrijuma i vaskularnog pritiska. Kao posledica smanjenja ekstraćelijske zapremine i bubrežnog protoka krvi, prekursor renina, prorenin se pretvara u renin u jukstaglomerularnim ćelijama aferentne arteriole. Renin se tada oslobađa u plazmu pretvarajući Angiotenzin u Angiotenzin I, a on se kasnije pretvara u Angiotenzin II uz pomoć angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) u bubrezima i plućima [11]. Ang II deluje na Tip 1 angiotenzinskih receptora (AT1) vodeći perifernoj vazokonstrikciji.

Proučavanja Coffman-a i Crowely-a [24] potvrđuju da AT1 receptori nisu samo nađeni u tkivu bubrega već i u nebubrežnom tkivu. Većina AT1 receptora je nađena u bubrezima i oni su odgovorni za razvitak hipertenzije kod pacova, dok periferni AT1 nisu. Iako je Ang II

nađen i sistemski i intrarenalno, bubrezi imaju mogućnost stvaranja Ang II u proksimalnim tubulima gde on može delovati kao parakrini faktor [68]. Gonzales i sar. [69] opisuju da hronična infuzija Ang II miševima značajno povećava intrarenalni Ang II preko ACE aktivnosti unutar bubrega. Tako se može zaključiti da intrarenalni Ang II deluje uglavnom preko AT1 receptora u bubregu uzrokujući povećanje pritiska usled smanjenog izlučivanja natrijuma, dok je doprinos ekstrasububrežnog tkiva u ovom slučaju mali.

Glavni mehanizam Ang II u reapsorpciji natrijuma je stimulacija Na-H izmenjivača i kontratransporta Na-HCO₃ u proksimalnim savijenim kanalićima. Sem toga, on stimuliše oslobađanje aldosterona iz kore nadbubrežne žlezde koji deluje na mineralokortikoidne receptore u sabirnim kanalićima što ima za posledicu retenciju natrijuma. Ang II vrši vazokonstrikciju aferentne i eferentne arteriole što vodi smanjenju JGF i autoregulaciji tubuloglomerularnim mehanizmom povratne sprege u ćelijama makule dense [16]. On je uključen u natriurezu izazvanu pritiskom. Hall i sar. [70] pokazuju da hronična infuzija Ang II povećava arteriolarni pritisak uglavnom preko povećane reapsorpcije natrijuma u proksimalnim tubulima. Ang II indukuje i simpatički izliv iz mozga. Čak šta više, Ang II se vezuje za neuronske AT1 receptore u paraventrikularnim jedrima stimulišući simpatički sistem preko transkripcije faktora NFκB i doprinosi porastu krvnog pritiska [71].

Pored balansa natrijuma i tonusa krvnih sudova, Ang II ima značajnu ulogu u indukciji inflamacije. Kada se Ang II veže za AT1 receptore u ćelijama glatkih mišića krvnih sudova on stimuliše nikotinamid adenin dinukleotid (NAD) oksidazu koja formira reaktivne oksigenske vrste. Ang II takođe stimuliše oslobađanje citokina i utiče na infiltraciju makrofaga u tkivo bubrega što vodi fibrozi [72]. Liao i sar. [73] pokazuju da monocitni hemotraktantni protein deluje na monocitni hemokini receptor što vodi inflamaciji, dok nedostatak ovih receptora kod miševa pokazuje značajno manje oštećenje bubrega kada se daje sa Ang II. Sem toga Ang II je stimulator TNF alfa preko makrofaga i vazokonstriktora tromboksana [74]. I na kraju, davanje Ang II utiče na formiranje superoksida što vodi smanjenju nivoa NO, vazokonstrikciji i daljem oštećenju

tubulointersticijuma [75].

Hipertenzija, HIB i inflamacija su povezane centralnim faktorom - Ang II. Kod SHR, podatak o zapaljenju bubrega je utvrđen pre nego što se razvije hipertenzija. Inflamacija tubulointersticijuma stimuliše intrarenalno stvaranja Ang II što za posledicu ima retenciju natrijuma i oštećenu (pritiskom izazvanu) natriurezu vodeći povećanju krvnog pritiska. A hipertenzija sama za sebe uzrokuje oksidativni stres koji dejstvom na endotelijum stvara novi stimulus za oslobađanje Ang II [76,77].

Renin ograničava produkciju Ang II [78]. Oslobađanje renina stimuliše simpatikus, a inhibira preko negativnog mehanizma povratne sprega Ang II - aldosteron ili povećan protok ka ćelijama makule dense [11]. I renin i prorenin se vezuju za proteinske receptore u ćelijama glatkih mišića krvnih sudova, tubulima bubrega i sabirnim kanalićima [79]. Huang i sar. [80] utvrđuju da aktivacija proreninskih receptora vodi TGF beta indukovanoj fibrozi. Sem toga, renin i prorenin mogu delovati nezavisno od Ang II vodeći daljem oštećenju bubrega. Mercure i sar. [81] opisuju da prorenin indukuje fibrozu bubrega preko aktivacije Ang II umesto samog prorenina. Tako je uloga renin/prorenin i njihovih efekata na proreninske receptore još uvek nerazjašnjena i zahteva dalje ispitivanje.

Aldosteron uzrokuje reapsorpciju natrijuma vezivanjem za mineralokortikoidne receptore na glavnim ćelijama koje se nalaze u distalnim savijenim kanalićima. Aldosteron može oštetiti mezangijske ćelije, fibroblaste i podocyte vodeći progresivnom oštećenju bubrega preko inflamacije i fibroze [82]. Aldosteronski receptori nađeni su u vaskularnom i endotelijalnom tkivu. Aldosteron može uticati na kontrakciju aferentne i eferentne arteriole bubrega. Infuzija aldosterona pacovima rezultuje oštećenju relaksacije endotelnih ćelija. Međutim, dejstvo aldosterona je vazokonstrikcija, ali i vazodilatacija u zavisnosti od kratkotrajnog ili dugotrajnog dejstva koje zavisi od tipa ćelija na koje deluje [83]. U slučaju gde je produkcija NO oštećena kao u HIB, aldosteron može voditi povećanju vaskularnog tonusa.

Dejstvo hronične bubrežne insuficijencije na kardiovaskularni sistem

Smanjenje JGF je povezano sa povišenim KV

morbiditetom i mortalitetom. Ninomiya i sar. [84] u studiji od 30657 ispitanika bez KVS bolesti i bez HIB, nalaze da osobe sa JGF manjom od 60 ml/min/1,73 m² imaju čak 57% veći rizik od KV događaja nego oni sa normalnom bubrežnom funkcijom.

Hipertenzija nastala kao posledica bubrežnog oštećenja ima glavnu ulogu u KV oštećenjima uključujući i hipertrofiju levog srca (LVH) [85,86]. Kod bolesnika sa HIB, aktivacija RAAS i simpatikusa, retencija natrijuma i endotelijalna disfunkcija zajedno doprinose nastanku i održavanju hipertenzije. LVH je česta kod bolesnika sa HIB i koreliše sa pogoršanjem bubrežne funkcije. Levin i sar. [87] nalaze da je prevalenca LVH 38,9% kod bolesnika sa HIB: 26,7% kod osoba sa JGF > 50 ml/min, 30,8% kod osoba sa JGF od 25 do 49 ml/min, i 45,2% kod onih sa JGF < od 25 ml/min. Međutim, teško je razlikovati da li je LVH posledica HIB ili bubrežom izazvane hipertenzije.

Proteinurija (naročito odnos albumina u urinu/kreatinin > 300 mg/g), je marker oštećenja bubrega i predstavlja nezavisni KV faktor rizika. Astor i sar. [88] u studiji na 14586 bolesnika, nalaze da je proteinurija nezavisni faktor rizika za KV smrt i svih uzroka mortaliteta u opštoj populaciji. Sem toga, povećana albuminurija je udružena sa povećanim KV rizikom kod bolesnika sa različitim stepenom oštećenja JGF.

HIB se povezuje sa KV bolestima preko nekoliko mehanizama od kojih svi vode endotelijalnoj disfunkciji, remodelovanju krvnih sudova i aterosklerozi. U HIB je povećana aktivnost RAAS, ali i inflamacija, oksidativni stres, ADMA i smanjena produkcija NO. Sem toga, HIB udružena dislipidemijom i vaskularnim kalcifikacijama doprinosi pojavi koronarne bolesti srca. Pored toga KV bolesti za sebe predstavljaju nezavisni faktor rizika za razvitak i progresiju HIB [31].

Zaključak

Brojne kliničke, eksperimentalne i genetske studije ukazuju na važnu ulogu bubrega u razvitku hipertenzije kako kod životinja tako i ljudi. Zadržavanje soli nema samo ulogu u smislu pojave hipertenzije usled povećanja ekstracelularnog volumena već i preko oštećenja bubrega. Ang II je glavni medijator u hiperten-

ziji indukovanoj bubrezima koji vodi daljem oštećenju bubrega i daljem porastu krvnog pritiska. Povećana aktivnost simpatikusa kod bolesnika sa hroničnom insuficijencijom bubrega ne vodi samo povećanju krvnog pritiska već i vaskularnom i parenhimskom oštećenju bubrega. I na kraju, kod bolesnika hroničnom insuficijencijom bubrega disbalans između

vazokonstriktora (endotelin) i vazodilatatora (NO) vodi retenciji natrijuma i vazokonstrikciji usled hronične aktivacije RAAS. Pored svega objašnjenog postoji još veliki broj pitanja o odnosu hipertenzije i bolesti bubrega na koje u budućnosti treba odgovoriti.

Autor izjavljuje da nema sukob interesa.
The author declares no conflicts of interest.

Literatura

1. Ong KL, Cheung BM, Man YD, Lau CP, Lam KSL. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension* 2007;49:69-75.
2. Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ. National Heart, Lung, and Blood Institute. Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension* 2003;41:1178-1179.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch C, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305.
4. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(suppl 1):S1-S266.
5. Din-Dzietham R, Liu J, Bielo MV, Shamsa F. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys from 2002. *Circulation* 2007;116:1488-1496.
6. Mitsniefes M, Ho PL, McEnery PT. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2618-2622.
7. Tracy RE, Mercante DE, Moncada A, Berebson G. Quantification of hypertensive nephrosclerosis on an objective rational scale of measure in adults and children. *Am J Clin Pathol* 1986;85:312-318.
8. Ridao N, Luno J, de Vinuesa SG, Gomez F, Tejedor A, Velderrabano F, et al. Prevalence of hypertension in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 1):70-73.
9. Agarwal R, Martin A. Correlates of systolic hypertension in patients with chronic kidney disease. *Hypertension* 2005;46:514-520.
10. Jovanović BD. Uloga bubrega u nastanku hipertenzije. U: Djukanović Lj, Ležaić V, Dimković N, urednici. Hipertenzija i hronična bolest bubrega. Monografije naučnih skupova AMN SLD 2010;1:12-29.
11. Huang CL, Kuo E, Toto RD. WNK kinases and essential hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:133-137.
12. Lev-Ran A, Porta M. Salt and hypertension: a phylogenetic perspective. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:118-131.
13. Hsu CY, McCulloch, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of End Stage Renal Disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med* 2005;165:923-928.
14. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. for the AIPRD Study Group. Progression of chronic disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Ann Intern Med* 2000;139:244-52.
15. Mennuni S, Rubattu S, Pierelli G, Tocci G, Fofi C, Volpe M. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *J Hum Hypertens* 2014;28(2):74-79.
16. Tracy RE. The heterogeneity of vascular findings in the kidneys of patients with benign essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1634-1639.
17. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002;374:797-805.
18. Dahl LK, Heine M. Primary role of renal homografts in setting chronic blood pressure levels in rats. *Circ Res* 1975;36:692-696.
19. Bianchi G, Fox U, Di Francesco GF, Giovanetti AM, Pagetti D. Blood pressure changes produced by kidney cross-transplantation between spontaneously hypertensive rats and normotensive rats. *Clin Sci Mol Med* 1974;47:435-448.
20. Retting R, Folberth C, Stauss H, Kopf D, Waldherr R, Unger T. Role of the kidney in primary

- hypertension: a renal transplantation study in rats. *Am J Physiol* 1990;258:F606-F611.
21. Strandgaard S, Hansen U. Hypertension in renal allograft recipients may be conveyed by cadaveric kidneys from donors with subarachnoid haemorrhage. *BMJ* 1986;292:1041-1044.
 22. Curtis JJ, Luke RG, Dustan HP, Whelchel JD, Jones P, Diethelm AG. Remission of essential hypertension after renal transplantation. *N Engl J Med* 1983;309:1009-1015.
 23. van HooftIMS, Grobbee DE, Derkx FHM, de Leeuw P, Schalekamp MADH, Hofman A. Renal hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive parents. *N Engl J Med* 1991;324:1305-1311.
 24. Coffman TM, Crowley SD. Kidney in hypertension – Guyton Redux. *Hypertension* 2008;51:811-816.
 25. Rüster C, Wolf G. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in obesity-related renal diseases. *Semin Nephrol* 2013;33(1):44-53.
 26. Herichova I, Szantoova K. Renin-angiotensin system: upgrade of recent knowledge and perspectives. *Endocr Regul* 2013;47(1):39-45.
 27. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener H, Macgregor G. Links between dietary salt like intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev* 2005;85:679-715.
 28. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:101-108.
 29. Zandi-Nejad K, Luyckx V, Brenner B. Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension* 2006;47:502-8.
 30. Liew G, Wang J, Duncan B, Klein R, Sharrett AR, Brancati F et al. Low birth weight in associated with narrower arterioles in adults. *Hypertension* 2008;51:933-938.
 31. Lubanski MS, McCollough. Kidney's role in hypertension. *Minerva Cardioangiol* 2009;57:743-759.
 32. Montani JP, Van Vliet BN. Understanding the contribution of Guyton's large circulatory model to long-term control of arterial pressure. *Exp Physiol* 2009;94:382-388.
 33. Guyton AC. Long-term arterial pressure control: an analysis from animal experiments and computer and graphic models. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1990;259:R865-R877.
 34. Smyth A, O'Donnell MJ, Yusuf S, Clase CM, Teo KK, Canavan M, Reddan DN, Mann JF. Sodium Intake and Renal Outcomes: A Systematic Review *Am J Hypertens* 2014; Feb 7 (in press)
 35. Blaustein MP, Zhang J, Chen I, Hamilton BP. How does salt retention raise blood pressure? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;290:R514-523.
 36. Skov K, Mulvany MJ. Structure of renal afferent arterioles in the pathogenesis of hypertension. *Acta Scand* 2004;18:397-405.
 37. Yu H, Burrell L, Black J, Wu LL, Dilley RJ, Cooper ME, et al. Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats. *Circulation* 1998;98:2621-2628.
 38. Fujiwara N, Osanai T, Kamada T, Kathol T, Takahashi K, Okumura K. Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension: modulation of nitric oxide synthesis by salt intake. *Circulation* 2000;101:856-861.
 39. Sanders P. Vascular consequences of dietary salt intake. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297:F237-F243.
 40. Johnson R, Rodriguez-Iturbe B, Nakagawa T. Subtle renal injury is likely a common mechanism for salt-sensitive essential hypertension. *Hypertension* 2005;45:326-330.
 41. Rodriguez-Iturbe B, Vaziri ND, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Oxidative stress, renal infiltration of immune cells, and salt-sensitive hypertension: all for one and one for all. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F606-F661.
 42. Yu H. Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med* 2003;163:1417-1429.
 43. Ballew JR, Fink GD. Role of endothelin ETB receptor activation in angiotensin II induced hypertension: Effects of salt intake. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281:H2218-H225.
 44. Fink G. Sympathetic Activity, vascular capacitance, and long term regulation of arterial pressure. *Hypertension* 2009;53:307-312.
 45. Desir GV. Regulation of blood pressure and cardiovascular function by reninase. *Kidney Int* 2009;76:366-370.
 46. Campese VM. Neurogenic factors and hypertension in renal failure. *Kidney Int* 2000;57 (Suppl 75):S2-S6.
 47. Klein I, Ligtenberg G, Neumann J, Oey PL, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic nerve activity is inappropriately increased in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3239-3244.
 48. Thomas P, Dasgupta I. The role of the kidney and the sympathetic nervous system in hypertension. *Pediatr Nephrol* 2014; Mar 8.
 49. de Jager RL, Blankestijn PJ. Pathophysiology I: the kidney and the sympathetic nervous system. *EuroIntervention* 2013;9 Suppl R:R42-47.

50. Katholi RE, Whitlow PL, Hageman GR, Woods WT. Intrarenal adenosine produces hypertension by activating the sympathetic nervous system via the renal nerves in the dog. *J Hypertens* 1984;2:349-359.
51. Faber J, Brody M. Afferent renal nerve dependent hypertension following acute renal artery stenosis in the conscious rat. *Cir Res* 1985;57:676-688.
52. Erami C, Zhang H, Ho JG, French DM, Faber JE. Alpha(1)-adrenoreceptor stimulation directly induces growth of vascular wall in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H1577-H87.
53. Kriz W, Gretz N, Lemley KV. Progression of glomerular diseases: Is the podocyte the culprit? *Kidney Int* 1998;54:687-697.
54. Larsen R, Thorp A, Schlaich M. Regulation of the sympathetic nervous system by the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23:61-68.
55. Dhaun N, Goddard J, Kohan D, Pollock DM, Schiffrin EL, Webb DJ. Role of endothelin-1 in clinical hypertension. *Hypertension* 2008;52:452.
56. Verhaar MC, Strachan FE, Newby DE, Cruden NL, Koomans HA, Rabelink TJ, et al. Endothelin-A receptor antagonist-mediated vasodilatation is attenuated by inhibition of nitric oxide synthesis and by endothelin-B receptor blockade. *Circulation* 1998;97:752-756.
57. Schneider M, Ge Y, Pollock D, Pollock J, Kohan D. Collecting duct-derived endothelin regulates arterial pressure and Na excretion via nitric oxide. *Hypertension* 2008;51:1605.
58. Ge Y, Bagnall A, Stricklett PK, Strait K, Webb DJ, Kotelevtsev Y et al. Collecting duct-specific knockout of the endothelin B receptor causes hypertension and sodium retention. *Am J Physiol* 2006;291:1274-1280.
59. Stricklett PK, Hughes AK, Kohan DE. Endothelin-1 stimulates NO production and inhibits cAMP accumulation in rat inner medullary collecting duct through independent pathway. *Am J Physiol* 2006;290:F135-F39.
60. Goddard J, Johnston NR, Cumming AD, Webb DJ. Fractional urinary excretion of endothelin-1 is reduced by acute ETB receptor blockade. *Am J Physiol* 2007;293:1433-1438.
61. Kwon O, Hong SM, Ramesh G. Diminished NO generation by injured endothelium and loss of macula densa nNOS may contribute to sustained acute kidney injury after ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296:F25-F33.
62. Andrukhova O, Slavic S, Zeitz U, Riesen SC, Heppelmann MS, Ambrisko TD, Markovic M, Kuebler WM, Erben RG. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. *Mol Endocrinol* 2014;28:53-64.
63. Matsuguma K, Ueda S, Yamagishi S, Matsumoto Y, Kaneyuki U, Shibata R, et al. Molecular mechanism for elevation of asymmetric dimethylarginine and its role for hypertension in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2176-2183.
64. Shultz PJ, Tolins JP. Adaptation to increased dietary salt intake in the rat. Role of endogenous nitric oxide. *J Clin Invest* 1993;91:642-650.
65. Fujiwara N, Osanai T, Kamada T, Katoh T, Takahashi K, Okumura K. Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension. *Circulation* 2000;101:856.
66. Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 1999;43:542-8.
67. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572-575.
68. Navar LG, Imig JD, Zou L, Wang CT. Intrarenal [roduction of angiotensin II. *Semin Nephrol* 1997;17:412-422.
69. Gonzalez-Villalobos RA, Satou R, Seth DM, Semprun-Prieto L, Katsurada A, Kobori H, et al. Angiotensin Converting Enzyme Derived Angiotensin II Formation During Angiotensin II Induced Hypertension. *Hypertension* 2009;53:351-355.
70. Hall JE, MW Brands, JR Henegar. Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(Suppl 12):S258-S265.
71. Kang YM, Ma Y, Zheng JP, Elks C, Sriramula S, Yang ZM, Francis J. Brain nuclear factor kappa B activation contributes to neurohumoral excitation in angiotensin II induced hypertension. *Cardiovasc Res* 2009;82:503-512.
72. Johnson RJ, Alpers CE, Yoshimura A, Lombardi D, Pritzl P, Floege J, et al. Renal injury from angiotensin II mediated hypertension. *Hypertension* 1992;19:464-474.
73. Liao TD, Yang XP, Liu YH, Shesely E, Cavasin MA, Kuziel WA, et al. Role of inflammation in the development of renal damage and dysfunction in angiotensin II induced hypertension. *Hypertension* 2008;52:256-263.
74. Vagnes OB, Iversen BM, Arendshorst WJ. Short term angiotensin II produces renal vasoconstriction independent of TP receptor activation and TxA2/isoprostane production. *Am*

- J Physiol Renal Physiol 2007;293:F860–f867.
75. Ponnuchamy B, Khalil RA. Cellular mediators of renal vascular dysfunction in hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296:R1001–R1008.
 76. Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. Role of inflammatory cells in the kidney in the induction and maintenance of hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:260–263.
 77. Jovanović D.B. Sistem renin-angiotenzin-alosteron i hronična insuficijencija bubrega. *Srp Arh Celok Lek* 2000;1-2: 42–49.
 78. Sarafidis PA, Bakris GL. Renin inhibition in patients with chronic kidney disease: Is it conclusively non-indicated? *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2014;15:97–98.
 79. Nguyen G. Renin&prorenin receptors. *Kidney Int* 2006;69:1503–1506.
 80. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, McQuillan D, Owens RT, Yu L, et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int* 2006;69:105–113.
 81. Mercure C, Prescott G, Lacombe MJ, Silverides DW, Reudelhuber TL. Chronic increases in circulating prorenin are not associated with renal or cardiac pathologies. *Hypertension* 2009;53:1062–1069.
 82. Becker GJ, Hewitson TD, Chrysostomou A. Aldosterone in clinical nephrology old hormone, new questions. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2316–2321.
 83. Schmidt BMW, Sammer U, Fleischmann I, Schlaich M, Delles C, Schmieder R. Rapid nongenomic effects of aldosterone on the renal vasculature in humans. *Hypertension* 2006;47:650.
 84. Ninomiya T, Kiyohara Y, Tokuda Y, Doi Y, Arima H, Harada A, et al. Impact of kidney disease and blood pressure on the development of cardiovascular disease: an overview from the Japan arteriosclerosis longitudinal study. *Circulation* 2008;118:2694–2701.
 85. Mitchell A. Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention. Arterial hypertension and chronic kidney disease. *MMW Fortschr Med* 2013;155:55–57.
 86. Kadappu KK, Kuncoro AS, Hee L, Aravindan A, Spicer ST, Suryanarayanan G, Xuan W, Boyd A, French JK, Thomas L. Chronic Kidney Disease is Independently Associated with Alterations in Left Atrial Function. *Echocardiography* 2014 Jan 22. doi: 10.1111/echo.12503.
 87. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27:347–354.
 88. Astor B, Hallan S, Miller E, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol* 2008;167:1226–1234.

Kidney and hypertension

Dijana B.Jovanović

Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia
Clinic of Nephrology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

Whether hypertension is the cause or effect of kidney disease is the long lasting question which has to be discussed in future. Together these two diseases have become epidemics in present society and are associated with the increased risk of cardiovascular diseases. Over the last several decades multiple clinical, experimental and genetic studies have shown the kidney to be an important determinant of the essential hypertension. However, little is known about the direct mechanisms by which the kidney induces hypertension or why the blood pressure tends to rise in patients with chronic kidney disease. This paper described pathophysiology of the essential hypertension and its relationship to chronic kidney disease and cardiovascular disease. Particular focus has been drawn to effects of the renal sodium handling, renin angiotensin aldosterone system, the sympathetic system, as well as mediators of the vascular tone in development of kidney-induced hypertension. In addition, the mediators initiating and maintaining the progression of chronic kidney disease and the interrelation of these factors and development of hypertension have been discussed.

Keywords: essential hypertension, chronic kidney disease, cardiovascular disease

*Pregled literature***Anti-vakcinalni pokreti i naučna medicina**

Srđa Janković

Univerzitetska dečja klinika, Beograd, Republika Srbija

Kratak sadržaj

Uprkos velikim uspesima u sprečavanju, suzbijanju, pa i iskorenjivanju zaraznih oboljenja, aktivna imunizacija kao profilaktička metoda je od samog početka bila žučno osporavana. Osporavanje vrednosti aktivne imunizacije je i danas u porastu, što predstavlja svojevrsan paradoks kada se uzme u obzir postojanje dugotrajnih (u nekim slučajevima viševjekovnih) pozitivnih iskustava u primeni vakcinacije: postojani napredak naučne medicine i imunologije koji je doveo i vodi ka brojnim poboljšanjima u osmišljavanju, proizvodnji, primeni i kontroli kvaliteta vakcina; impresivna suma naučnih istraživanja i pažljivo zabeleženih činjenica koje svedoče o visokom stepenu delotvornosti i bezbednosti vakcina u širokoj upotrebi; i najзад, ukupan broj sprečenih slučajeva oboljevanja i sačuvanih ljudskih života koji se, čak i prema škrtim procenama, u svetskim okvirima uveliko meri milionima. Nasuprot svemu tome, sve snažniji i sve agresivniji anti-vakcinalni pokreti nastoje, različitim načinima, da argumentuju tezu da su ozbiljni neželjeni efekti vakcina toliko česti da čine aktivnu imunizaciju opasnijom od samih zaraznih bolesti od kojih je ona namenjena da nas zaštiti. Pristajanje velikog dela javnosti uz anti-vakcinalne stavove i opadanja broja redovno vakcinisanih osoba u mnogim sredinama može da izazove povratak nekih od najvećih pošasti čovečanstva. Ono što naročito zabrinjava, jeste veliki broj lekara i drugih zdravstvenih radnika koji antivakcinalnim pokretima pripadaju ili ih podstiču, uprkos tome što je (uz izvesne ograde) većina popularnih anti-vakcinalnih stavova ne samo suprotna usvojenim i utemeljenim saznanjima imunologije i nepotkrepljena naučnim istraživanjima, već uistinu i lišena racionalne osnove.

Ključne riječi: vakcinacija, anti-vakcinalni pokret, naučna medicina**Uvod**

Aktivna imunizacija (vakcinacija) je jedno od najdelotvornijih oruđa naučne medicine, čijom je primenom drastično suzbijeno (u slučaju velikih boginja do potpunog iskorenjivanja) mnoštvo zaraznih oboljenja koja su odnosila milione ljudskih života i/ili često ostavljala trajne štetne posledice. Uvođenje redovne vak-

cinacije je, uz poboljšanje higijene i životnog standarda, u velikoj meri zaslužno za smanjenje stope smrtnosti dece sa preko 50%, koliko je tipično iznosila sve do poznog XIX veka, na manje od 0,1% koliko danas iznosi u zemljama Evrope [1]. Činjenica da je čovečanstvo kroz razvoj nauke i tehnologije, koji pre svega počiva na sve boljem razumevanju procesa koji se odigravaju u prirodi, steklo spos-

Adresa autora:
Dr Srđa Janković,
Univerzitetska dečja klinika
Tiršova 10, 11000 Beograd
srdja.jankovic@udk.bg.ac.rs

obnost da na opštu dobrobit iskoristi funkcionalne mehanizme imunskog sistema usavršavane milionima godina evolucije – imunsko pamćenje i moćni sekundarni imunski odgovor – rečito svedoči o pređenom putu i rasponu mogućnosti koje pruža naučna medicina. Na žalost, svaki korak na tom putu, još od pionirskih radova Edward Jenner-a i Louis Pasteur-a, bio je žučno osporavan, pogrešno shvatan i podvrgavan masovnom nepoverenju. To je često rezultiralo oštrim otporima u sprovođenju aktivne imunizacije, prevashodno motivisanim iracionalnim strahovima, pogrešnim predstavama o načinu delovanja vakcina, zaziranjem od autoriteta i verskim ili ideološkim stavovima nepomirljivim sa aktivnom imunizacijom. Tako je prvi formalizovani anti-vakcinalni pokret – Anti-vakcinaciona liga – osnovan u Engleskoj 1853. godine, neposredno nakon donošenja prvog zakona o obaveznoj vakcinaciji [2]. Iz poznog XIX veka vodi poreklo i izraz “prigovor savesti”, izvorno skovan da opiše lekare koji su smatrali da je vakcinacija postupak nespojiv sa njihovom savešću.

Naizgled paradoksalno, neosporni uspesi aktivne imunizacije tokom više od dva veka primene, praćeni su, poslednjih godina i decenija, ponovnim jačanjem anti-vakcinalnih pokreta. Zbog toga opada stopa pokrivenosti aktivnom imunizacijom u mnogim sredinama, uključujući i ekonomski najrazvijenije države sveta sa visokim nivoom zdravstvene prosvetćenosti. Štaviše, značajan broj lekara i drugih zdravstvenih radnika podstiče ili aktivno propagira anti-vakcinalne stavove, što je naročito poražavajuće kada se uzme u obzir da su, čak i u savremenom informatičkom dobu, zdravstveni radnici za većinu roditelja i dalje ubedljivo najznačajniji izvor informacija o vakcinaciji [3]. Kao rezultat, nad ljudski rod se lagano nadvija globalna katastrofična pretnja povratka nekih od najopasnijih pošasti u istoriji.

Šta je anti-vakcinalni pokret?

Jednoznačnu i uopšteno važeću definiciju anti-vakcinalnog pokreta nije lako formulisati stoga što među aktivistima javnih kampanja usmerenih protiv aktivne imunizacije postoje značajne razlike u gledištima, načinu rada i domašaju. Prepoznavanje anti-vakcinalnih

organizacija dodatno je otežano činjenicom da, za razliku od ranih anti-vakcinalnih grupa, danas velika većina ne navodi eksplicitno protivljenje vakcinaciji u svom nazivu i manifestu. Sa druge strane, postoje određene odlike koje su zajedničke za sve, ili gotovo sve anti-vakcinalne pokrete, što omogućava da se anti-vakcinalni pokreti objektivno odrede i time izbegne “etiketiranje”. Za potrebe ovog teksta, pojam “anti-vakcinalni pokret” će biti omeđen definicijom koju su ponudili Poland i Jacobson [4]: “...takav [pokret] koji se suprotstavlja aktivnoj imunizaciji na nenaučan način i čije su aktivnosti usmerene na odbacivanje vakcina i vakcinacije uz poricanje ili neosnovano omalovažavanje recenzirane naučne literature, dostupnih dokaza, naučnog metoda i, konačno, časnosti motiva ljudi koji proizvode, preporučuju i primenjuju vakcine.”

Cilj ovog teksta je kritička analiza najčešće iznošenih principijelnih anti-vakcinalnih argumenata koji se pozivaju na naučno neutemeljena tvrđenja o imunskom sistemu. Čitav niz značajnih tehničkih pitanja koja se tiču indikacionih/kontraindikacionih područja, kontrole kvaliteta proizvodnje, prometa, čuvanja i administracije vakcina, bezbednosti pomoćnih komponenti (adjuvansi, konzervansi), odnosa troškova i dobrobiti, kao i mnoga pitanja koja su specifično vezana za određenu vakcinu u određenom kontekstu, neophodno je razmatrati zasebno.

Vakcine i imunitet: “velika tri” argumenta

Tri tvrđenja o “imunološkim” razlozima navodne štetnosti vakcinacije ubedljivo nadmašuju po učestalosti sve ostale. To su:

1. shvatanje da susret sa određenim (“prevelikim”) brojem različitih antigena u ranom uzrastu (prema kalendaru vakcinacije) može da “preoptereti” imunski sistem i na taj način ga učini manje delotvornim ili lošije regulisanim;
2. tvrđenje da su vakcine kadre da sa visokom učestalošću pokreću autoimunska oboljenja;
3. zamisao da je imunost stečena nakon vakcinacije suštinski različita od “prirodno” stečene imunosti, te kao takva, na neki način, manje korisna i/ili manje bezbedna po jedinku.

Suviše antigena, suviše rano. Imunski sistem svake osobe se već od rođenja susreće sa ogromnim brojem antigena, koji se meri milionima. Među ovim antigenima, neki pripadaju patogenim organizmima. Struktura adaptivnog imunskog sistema, razvijena kroz evoluciju, obezbeđuje visoko specifičan imunski odgovor na svaki od ovih antigena/organizama [5]. U skladu sa tim, simultano odvijanje imunskog odgovora na veliki broj različitih antigena je uobičajeno, te nije razložno očekivati da bi ovo moglo da predstavlja bilo kakav problem u kontekstu vakcinacije polivalentnim vakcinama. Pored toga, postoje i snažni empirijski dokazi da kombinovanje vakcina, osim u retkim slučajevima gde postoji specifičan osnov za neželjenu interakciju, tokom pomnog praćenja velikih grupa vakcinisanih osoba, nije dovelo do bilo kakvog znaka "preopterećenja" imunskog sistema [6]. Na kraju, valja dodati i to da postoji trend da vakcine novijeg dizajna, kao posledica napretka tehnologije, sadrže manji ukupan broj antigena od vakcina prethodnih generacija [6].

Vakcine pokreću autoimunske bolesti. Za razliku od prethodnog tvrđenja, za koje se može pokazati da je posledica pogrešnog shvatanja imunskog sistema, te da je podjednako netačno u principu koliko i u praksi, hipoteza da su vakcine potencijalni pokretač autoimunskih procesa suštinski nije sasvim neosnovana, budući da su vakcine dizajnirane tako da izazovu određenu aktivaciju imunskog sistema kako bi mehanizmi imunskog pamćenja stupili u dejstvo. Stoga nije bez osnovne pretpostavka da bi ova aktivacija mogla da pokrene i autoimunski proces onda kada se steknu svi preduslovi za to (tj. kod visoko predisponirane jedinke pod odgovarajućim okolnostima). Uistinu, objavljeni primeri povezanosti autoimunskih oboljenja i pojedinih vakcina uključuju Guillian-Barre -ov sindrom [7] i imunsku trombocitopenijsku purpuru [8]. Takve povezanosti se, međutim, beleže veoma retko, a uzročno-posledičnu vezu je, usled ekstremno male učestalosti događaja, teško potvrditi standardnim statističkim metodama [9]. Skorašnji primer vakcinom indukovano autoimunskog procesa koji je dokazan izvan razumne sumnje je obolevanje od narkolepsije nakon vakcinacije protiv pandemijskog ("meksičkog") soja influence H1N1 [10]. Ovde je, međutim, takođe pokazano da je meha-

nizam verovatno visoko specifičan, odnosno da počiva na "antigenskoj mimikriji" [10]. U celini, ukupna učestalost prijavljenih slučajeva autoimunskih bolesti čiji se početak vremen-ski podudara sa vakcinacijom (čak i ukoliko se prihvati da uzročna veza postoji, što nije uvek izvesno) daleko je manja od učestalosti istih procesa nakon infekcije organizmom od kog vakcina pruža zaštitu [11], iz čega se može zaključiti da aktivna imunizacija, sveukupno posmatrano, i u ovom pogledu ima daleko veću preventivnu vrednost nego pridruženi rizik.

Vakcinacija nije prirodna. Sve rasporostranjeniji stav, velikim delom nastao kao reakcija na posledice pogrešnih primena i zloupotreba naučno-tehnoloških dostignuća, ističe da sve što je štetno po zdravlje potiče od ljudske intervencije, dok sve što je "prirodno" (u značenju "neizmenjeno svesnim aktom čoveka") nužno ima isključivo blagotvoran efekat. Premda u mnogim slučajevima supstance prirodnog porekla nesporno mogu da budu lekovite i korisne, pomenuti stav je podložan opovrgnuću kako na fundamentalnom nivou (jer je razlika između "prirodnog" i "veštačkog" arbitrarna i epistemološki sporna) [12], tako i kroz brojne praktične primere (rekombinantni insulin dobijen genetičkim inženjersvom je identičan izvornom; kukuta kojom je izvršena smrtna kazna nad Sokratom je, sa druge strane, 100% prirodni proizvod). Kada se zahtev za "isključivo prirodnim" primeni kao anti-vakcinalni argument, postoji i jedan dodatni aspekt koji nije bez izvesne ironije: aktivna imunizacija, naime, počiva upravo na pokretanju prirodnih mehanizama imunskog sistema, koji ni na koji način ne razlikuju dati antigen u sastavu vakcine od istog antigena u strukturi patogenog organizma. Ovo čini vakcine najbližim idealu "prirodnog" sredstva u medicini.

Sa druge strane, broj i učestalost ozbiljnih komplikacija prirodnog toka infekcije organizmima protiv kojih postoji delotvorna vakcina, po pravilu, stotinama ili hiljadama puta nadmašuju broj i učestalost ozbiljnih neželjenih efekata vakcinacije [4]. Dugotrajna imunost se, doduše, zbilja ostvaruje nešto lakše nakon infekcije nego nakon vakcinacije (usled razlike u jačini i trajanju imuno-stimulišućih signala), ali se ova razlika umanjuje i najčešće potpuno otklanja primenom odgovarajućeg režima imunizacije (dovoljnog broja doza) [4], iz čega je sasvim jasno da prepuštanje "prirodnom toku

događaja", kada su u pitanju oboljenja sprečiva vakcinacijom, nije svrsishodno.

Adjuvansi i pomoćne komponente

Mada je ovaj rad prevashodno usmeren na anti-vakcinalne argumente koji se pozivaju na (pogrešno protumačene) principe imunologije, potreban je barem veoma kratak osvrt na veliki deo anti-vakcinalne argumentacije koji se odnosi na navodnu toksičnost adjuvanasa i pomoćnih komponenti, budući da neke od takvih tvrdnji igraju važnu ulogu u pojedinim anti-vakcinalnim kampanjama. Najpoznatiji primer su teze o pogubnim efektima skvalena i timerosala (etil-žive) koji se nalaze u pojedinim vakcinama u svojstvu adjuvanasa, odnosno konzervansa. Iako nam raspoloživ prostor ovog rada ne dozvoljava zadovoljavajuće potpunu analizu bezbednosti ovih komponenti, uputno je pomenuti da je skvalen fiziološki metabolit koji se u ljudskom telu dnevno stvara u većoj količini od one koja se može naći u bilo kojoj vakcini [13], te da antitela na skvalen nisu nađena u većoj meri kod osoba koje su primile skvalen u svojstvu adjuvanasa u odnosu na kontrolne osobe [14]; količina žive u jednoj dozi vakcine koja sadrži timerosal, pak, grubo odgovara količini u jednom obroku ribe ulovljene u prosečno zagađenom području¹ [15]. Iz naučnih studija koje su do sada tragale za dokazima toksičnosti skvalena i timerosala ne može se izvući zaključak da merljiv štetni efekat postoji [16], premda je, u skladu sa principom predostrožnosti, u mnogim zemljama, naročito u SAD, prisutna težnja da se prednost dâ vakcinama bez ovih sastojaka.

Posledice anti-vakcinalne propagande: primeri

Svakako najpoznatiji primer dalekosežnih posledica anti-vakcinalne propagande po zdravlje jedinice, lokalne zajednice i ljudskog društva je drastično opadanje pokrivenosti stanovništva nekih zemalja aktivnom imunizacijom protiv rubele, zauški i malih boginja (MMR) [17], do čega je došlo usled tvrđenja da je ova vakcina uzrok autizma, prvi put iznetog u studiji Andrew Wakefield-a objavljenoj u časopisu

"Lancet" 1998. godine. Uprkos tome što je pomenuti članak zvanično povučen stoga što je metodologija istraživanja potonjom analizom ocenjena kao kritično neadekvatna, uprkos priznanju autora da je primao novac od organizacije direktno zainteresovane za iznuđivanje kompenzacije za navodnu štetu pričinjenu vakcinacijom [18], kao i nasuprot rezultatima brojnih visoko kvalitetnih i međusobno nezavisnih istraživanja kojima je uzročna veza između vakcinacije i autizma opovrgnuta izvan razumne sumnje [19,20,21,22], optužba da vakcina MMR izaziva autizam ostaje važan deo anti-vakcinalne kulture mišljenja i značajan izvor strahovanja roditelja.

Drugi dobar primer pogubnosti anti-vakcinalnih stavova su prepreke sa kojima se suočava globalna inicijativa Svetske zdravstvene organizacije za iskorenjivanje virusnog poliomijelitisa. Ova bolest je od davnina donosila smrt ili obogaljenje velikom broju dece u svim delovima sveta o čemu, među mnogobrojnim istorijskim izvorima, svedoče zapisi iz drevnog Egipta i freske u srednjevekovnim srpskim manastirima. Zahvaljujući aktivnoj imunizaciji bolest je sada svedena na endemsko prisustvo u malom broju zemalja, a upravo u ovim zemljama (npr. Pakistan, Nigerija) oštar (povremeno oružani) otpor sprovođenju vakcinacije pretila da jedinstvena prilika da poliomijelitis, nakon velikih boginja, postane druga imunizacijom iskorenjena bolest u istoriji, iščezne u nepovrat [23].

Najzad, kao treći izabrani od brojnih primera ogromne štete pričinjene širenjem anti-vakcinalnih stavova, može da se pomene tvrdokoran otpor koji u mnogim zemljama postoji prema uvođenju i/ili sprovođenju obavezne vakcinacije zdravstvenih radnika protiv influence, što je podjednako značajno u borbi protiv tzv. 'sezonskih' i 'pandemijskih' sojeva virusa, jer između ove dve kategorije suštinska granica ne postoji. Obavezna vakcinacija zdravstvenih radnika je značajno bioetičko i praktično pitanje stoga što nevakcinisani zdravstveni radnik, s obzirom da mogućnost širenja zaraze najčešće započinje nekoliko sati pre pojave prvih simptoma, direktno ugrožava pacijente, utoliko pre što mnogi od ovih pripadaju posebno osetljivim populacijama [24].

Širenje anti-vakcinalnih stavova i sledstveno globalno opadanje pokrivenosti stano-

¹Strogo gledano, ovde se mora uzeti u obzir i razlika u kinetici etil-žive i metil-žive, glavne forme žive koja je kontaminant u životnoj okolini, ali to ne utiče na opštu ilustrativnu vrednost gornjeg poređenja.

vništva aktivnom imunizacijom je fenomen složene geneze. Iako su argumenti koje anti-vakcinalni pokreti navode u prilog obustavljanju vakcinacije, uz izvesne ograde, uopšteno lišeni činjeničnih dokaza, potkrepljenja u okviru naučne medicine, a neretko i racionalne osnove, široka prihvaćenost anti-vakcinalnih teza opstaje, motivisana složenim spletom činilaca [25,26], kao što su strah od nepoznatog/neshvaćenog, retko susretanje oboljenja sprečivih vakcinacijom (čime je imunologija, na izvestan način, žrtva vlastitog uspeha), različite filozofske predstave o prirodi i poimanja zdravlja i bolesti, opšte nepoverenje u društveni sistem i "zvaničnu" nauku i medicinu, uz sveprisutno pomanjkanje kulture kritičkog mišljenja. Tesna povezanost pobornika anti-vakcinalnih stavova sa različitim oblicima pseudonauke i/ili nadrilekarstva se takođe susreće veoma često. Ovi preplićući motivi podarili su anti-vakcinalnim pokretima zbirni status "post-moderne Pandorine kutije" [27].

Zaključak

S obzirom na značaj aktivne imunizacije u očuvanju i unapređenju zdravlja jedinke, populacije i društva u celini, iz čega proizilazi pustošeći potencijal masovnog priklanjanja anti-vakcinalnim stavovima, uputno je ulaganje vremena, truda i sredstava u poboljšanje razumevanja principa i prakse aktivne imunizacije. Posebnu težinu ima obrazovanje i kontinuirano informisanje zdravstvenih radnika koji, između ostalog, imaju i zadatak da vrše zdravstveno

prosvećivanje. Od neizbežnog značaja je i uloga medija, koji imaju osnovnu odgovornost da učine sve kako bi pružili javnosti provereno tačne i potpune informacije o svim pitanjima od opšteg značaja. Najzad, potrebno je istaći da sloboda mišljenja i javne reči, na koju se pobornici anti-vakcinalnih stavova neretko pozivaju, uistinu predstavlja jednu od osnovnih vrednosti savremenog društva; očuvanje ljudskog života i zdravlja nesporno, takođe, predstavlja takvu vrednost, utoliko pre kada je reč o zaštiti dece, koja nisu kadra da donose vlastite odluke. Važan bioetički aspekt vakcinacije leži i u činjenici da se odbijanje vakcinacije može kvalifikovati i kao ponašanje koje dovodi druge osobe pod rizik, budući da se zaštita koju vaccine pružaju populaciji velikim delom zasniva na prekidanju lanca prenošenja i širenja bolesti, tj. "kolektivnom imunitetu". Stoga, mada su linije razgraničenja i kriterijumi davanja prvenstva između vrednosti "nepomućene lične slobode" i "zaštite života i zdravlja" svakako neiscrpan predmet filozofske debate, postoje snažni argumenti u prilog dužnosti sprovođenja aktivne imunizacije u slučajevima kada čvrsto dokazana dobrobit daleko nadmašuje pouzdano procenjeni rizik [28]. Na kraju, mada ne na poslednjem mestu, prepoznavanje valjanosti principa aktivne imunizacije je neodvojivi deo šireg i dubljeg problema koji u velikoj meri odlikuje doba u kom živimo: nivoa razvijenosti kritičkog mišljenja i racionalnog odnosa prema stvarnosti.

Autor izjavljuje da nema sukob interesa.
The author declares no conflicts of interest

Literatura

1. The European health report 2012. Chapter 1. Where we are: Health status in Europe and the case for Health 2020. Dostupno na: <http://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/european-health-report-2012/report-by-chapters/chapter-1.-where-we-are-health-status-in-europe-and-the-case-for-health-2020> [Datum pristupa: 06.05.2014.]
2. Wolfe RM, Sharp LK. Anti-vaccinationists past and present. *Brit Med J* 2002;325:430-432.
3. Kennedy A, Basket M, Sheedy K. Vaccine attitudes, concerns, and information sources reported by parents of young children: results from the 2009 HealthStyles survey. *Pediatrics* 2011;127(Suppl 1):S92-99.
4. Poland GA, Jacobson RM. The clinician's guide to the anti-vaccinationists' galaxy. *Human Immunol* 2012;73:859-866.
5. Abbas AK, Lichtman AKK, Pillai S (eds.) *Cellular and Molecular Immunology*. 7th edition. Philadelphia: Saunders; 2011.
6. Offit PA, Quarles J, Gerber MA, Hackett CJ, Marcuse EK, Kollman TR, Gellin BG, Landry S. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics* 2002;109:124-129.
7. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai

- JZ, et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976–1977. *Am J Epidemiol* 1979;110:105–123.
8. Cecinati V, Principi N, Brescia L, Giordano P, Esposito S. Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9(5):1158–1162.
 9. Salemi S, D'Amelio R. Could autoimmunity be induced by vaccination? *Int Rev Immunol* 2010;29:247–269.
 10. Ahmed SS, Schur PH, Macdonald NE, Steinman L. Narcolepsy, 2009 A(H1N1) pandemic influenza, and pandemic influenza vaccinations: What is known and unknown about the neurological disorder, the role for autoimmunity, and vaccine adjuvants. *J Autoimmun* 2014;50C:1–11 [Epub].
 11. Toubi E. Infections more than vaccines are inducers of autoimmune diseases. *Israel Med Assoc J* 2010;12:635–637.
 12. Ćirković MM. Natural and artificial: a cosmic Domain of Arnheim. U: M.M.Ćirković. The astrobiological landscape. Cambridge: Cambridge University Press; 2012.
 13. World Health Organization. Global vaccine safety. Squalene-based adjuvants in vaccines. 2006. Dostupno na: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/adjuvants/squalene/questions_and_answers/en/ [Datum pristupanja: 06.05.2014.]
 14. Del Giudice G, Fragapane E, Bugarini R, et al. Vaccines with the MF59 adjuvant do not stimulate antibody responses against squalene. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:1010–1013.
 15. Hughner RS, Maher JK, Childs NM. Review of food policy and consumer issues of mercury in fish. *J Am Coll Nutr* 2008;27(2):185–194.
 16. Montana M, Verhaeghe P, Ducros C, Terme T, Vanelle P, Rathelot P. Safety review: squalene and thimerosal in vaccines. *Therapie* 2010;65(6):533–541.
 17. NHS immunisation statistics, England 2009–10; 2010. Dostupno na: http://www.ic.nhs.uk/webfiles/publications/003_Health_Lifestyles/immstats0910/Immunisations_Bulletin_2009-10.pdf [Datum pristupanja 06.06.2011.]
 18. Deer B. How the case against the MMR vaccine was fixed. *Brit Med J* 2011;342:c5347.
 19. Madsen HM, Kviid A, Vestergaard M, Schnedel D, Wohlfart J, Thorsen P, Olsen J, Melbye M. A population-based study of measles, mumps and rubella vaccination and autism. *N Eng J Med* 2002;347(19):1477–1482.
 20. Smeeth L, Cook C, Fombonne E, Heavey L, Rodrigues LC, Smith PG, Hall AJ. MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study. *Lancet* 2004;364:963–969.
 21. Uno Y, Uchiyama T, Kurosawa M, Aleksic B, Ozaki N. The combined measles, mumps, and rubella vaccines and the total number of vaccines are not associated with development of autism spectrum disorder: The first case-control study in Asia. *Vaccine* 2012;30:4292–4298.
 22. DeStefano F, Price CS, Weintraub ES. Increasing exposure to antibody stimulating proteins and polysaccharides in vaccines is not associated with risk of autism. *J Pediatrics* 2013;163(2):561–567.
 23. Levitt A, Diop OM, Tangermann RH, Paladin F, Kamgang JB, Burns CC, Chenoweth PJ, Goel A, Wassilak SG; Office of Infectious Diseases, CDC. Surveillance Systems to Track Progress Toward Global Polio Eradication – Worldwide, 2012–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63(16):356–361.
 24. Steckel CM. Mandatory influenza immunization for health care workers--an ethical discussion. *AAOHN J* 2007;55(1):34–39.
 25. Meyer C, Reiter S. Impfgegner und Impfskeptiker. Geschichte, Hintergründe, Thesen, Unfall. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2004;47:1182–1188.
 26. Rainey JJ, Watkins M, Ryman TK, Sandhu P, Bo A, Banerjee K. Reasons related to non-vaccination and under-vaccination of children in low and middle income countries: Findings from a systematic review of the published literature 1999–2009. *Vaccine* 2011;29:8215– 8221.
 27. Kata A. A postmodern Pandora's box: anti-vaccination misinformation on the Internet. *Vaccine* 2010;28:1709–1716.
 28. Flanigan J. A defense of compulsory vaccination. *HEC Forum* 2014;26:5–25.

Anti-vaccination movements and science-based medicine

Srdja Janković

University Children's Hospital, Belgrade, Republic of Serbia

In spite of great achievements in prevention, elimination, and even eradication of infectious diseases, active immunization, as a method of prophylaxis, has been a subject of bitter dispute since its very beginnings. The value of active immunization is also being increasingly contested today, which is a seeming paradox in the light of long-standing (in some cases, more than centennial) positive experiences in the application of immunization; steady progress of science-based medicine and immunology that has led, and still leads, to numerous improvements in design, production, application and quality control of vaccines; impressive sum of research data and meticulously recorded facts that testify in favor of a high level of efficacy and safety of widely used vaccines; and, last but not least, total number of prevented cases of disease and human lives saved that, even by low estimates, must be counted in millions worldwide. Contrary to all this, ever stronger and more aggressive anti-vaccination movements strive, by various means, to support the thesis that serious adverse effects of vaccines are sufficiently frequent to make active immunization more hazardous than the very diseases it is intended to prevent. A cause of particular concern, apart from the acceptance of anti-vaccinal views by a significant portion of the general public and the decline in numbers of immunized persons in many communities, with consequent threat of return of some of the deadliest epidemic diseases that mankind had faced in the past, is a great number of medical doctors and other healthcare workers who are affiliated with, or give support to, anti-vaccination movements, in spite of the reality that (with certain reservations) most of the widespread anti-vaccinal claims are not only contrary to established and accepted facts of immunology and unsupported by scientific research, but indeed deprived of any rational grounds.

Key words: vaccination, anti-vaccination movement, science-based medicine

Primljen – Recived: 08/05/2014

Prihvaćen – Accepted: 29/05/2014

Za praksu

Karakteristike termomineralnih voda Višegradske banje i njihova terapijska primjena

Dušana M. Bukvić¹, Igor Sladojević², Siniša Ristić³

¹Javna ustanova Rehabilitacioni centar "Vilina vlas" Višegrad

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Banja Luci, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

³Medicinski fakultet u Foči, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Naučna saznanja govore o značajnim fiziološkim promjenama u ljudskom tijelu, nakon primjene termomineralnih voda, bilo pijenjem ili lokalnom primjenom vode. U radu se prikazuju osobine, mehanizmi djelovanja, indikacije i način primjene termomineralne vode Višegradske banje. Voda Višegradske banje se kategoriše kao kalcijum, magnezijum, hidrokarbonatna, homeotermomineralna, oligomineralna, radonska voda, a njeno djelovanje na organizam je termičko, mehaničko i hemijsko. Homeotermalne vode povoljno djeluju na kardiovaskularni sistem, a treba istaći i pozitivne efekte gasa radona. Smatra se da radon aktivira osovnu hipotalamus-hipofiza-nadbubreg, te se povećano luče glikokortikoidi, ispoljavajući svoja brojna dejstva na organizam. Radonske vode ispoljavaju najjači analgetski efekat od svih termomineralnih voda.

Ključne riječi: termomineralne vode, radon, Višegradska banja

Uvod

Postoje brojna naučna saznanja o značajnim fiziološkim promjenama u ljudskom tijelu koja nastaju nakon primjene termomineralnih voda, pijenjem ili lokalno. U toku je Svjetska dekada vode, globalna akcija započeta 2005. godine, nazvana "Voda za život" koja ima za cilj da se istakne značaj resursa čiste vode na planeti i značaj vode za zdravlje čovjeka i civilizacije uopšte.

U radu se prikazuju osobine, mehanizmi djelovanja, indikacije

i način primjene termomineralne vode Višegradske banje.

Istorijat Višegradske banje

Pretpostavlja se da su prirodni ljekoviti izvori na današnjem lokalitetu Višegradske banje korišteni još u vrijeme Rimske imperije. Sa sigurnošću se zna da su ih koristili Turci, za vrijeme boravka na ovim prostorima, o čemu svjedoči postojanje dva kupatila – hamama izgrađena 1575. godine, u istom periodu kad i na Drini

Adresa autora:

Asist. dr Dušana Bukvić

Vojvode Stepe 134, 73240 Višegrad

dusanabukvic@gmail.com

ćuprija. Do danas je sačuvana autentičnost ovih hamama Termomineralna vrela su i otkrivena prilikom eksploatacije kamena (sedre) za izgradnju ćuprije [1].

Nakon Austrougarske okupacije 1878. godine, postoje podaci o prvim hemijskim analizama voda Višegradske banje, koje je izvršio E. Ludvig 1890. godine, svrstavajući ih u ljekovite vode. U knjizi „K poznavanju mineralnih vrela Bosne“ pominje ih i F. Katzer, 1919. godine. Prof. dr S. Miholić je istraživao radioaktivne vode, posebno radonske, pa je tako analizirao i vode Višegradske banje 1955. godine. Opsežna rudarsko-geološka i balneološka istraživanja sprovedli su Instituta za geotehniku i hidrologiju iz Beograda i Geoinženjering iz Sarajeva u periodu 1975. do 1977. godine. Takođe su balneološka praćenja zabilježena u periodu 2002. do 2004. godine, pri Geozavodu Zvornik, i „Hemolabu“ iz Beograda. Poslednja je analiza urađena maja 2012. godine [2-4].

Geografski položaj i klimatološke karakteristike Višegradske banje

Višegradska banja se nalazi na istočnom dijelu republike Srpske, sjeverno od Višegrada, na nepunih pet kilometara od grada. Smještena je u planinskom klancu Banjskog potoka, na nadmorskoj visini od 460 metara. Višegrad i okolina imaju odlike umjereno-kontinentalne klime, sa izvjesnim karakteristikama planinske klime, pod uticajem susjednog višeg reljefa. Ljeta su dosta toplija nego u okolnim mjestima, jer je u svojevrsnoj kotlini zaštićen od direktnog prodora oštih, hladnih masa. Godišnja količina padavina je 614 mm, maksimalna od 1015 mm zabilježena je 1955. godine. Broj dana sa padavinama je prosječno 84 godišnje, a prosječna relativna vlažnost 83%. Srednja godišnja temperatura vazduha se kreće oko 10,9°C. Godišnji prosjek dana pod snijegom je 28. Ljetnji period je optimalan za posjetu Višegradskoj banji, mada je posjećenost značajna tokom cijele godine [4-7].

Geološke i geomorfološke karakteristike Višegradske banje

Jovan Cvijić je svrstao Višegrad u zonu starovlaških predjela koji, prema njemu, zauzima

cijeli prostor od Gole Jahorine i Romanije do Gornje Drine i Zlatibora. To je zona planinskih vijenaca Dinarskog pravca pružanja, razbijena brojnim mlađim rasjedima, duž kojih su spuštene manje kotline, koje su u pliocenu i pleistocenu bile ispunjene jezerima [8-10].

Na području banjskog kompleksa javlja se endemična vrsta paprati vilina vlas (*Adiantum capillus veneris*). Upravo po ovoj biljci i sam Centar za rehabilitaciju nosi ime „Vilina vlas“. Ova biljka se u narodu zove gospina vlas, ženska kosa, vodena paprat i pripada staroj tercijarnoj flori. U tercijaru je ona bila široko rasprostranjena, zahvaljujući toplim i vlažnim ekološkim uslovima. U toku glacijacije zbog snižavanja temperature, zadržala se na mediteranskim i submediteranskim područjima, a u kontinentalnoj klimi samo uz termalne izvore. Danas je njena rasprostranjenost na Dinaridima mozaična sa 49 utvrđenih staništa [6,9,11,12].

Analiza termomineralnih voda Višegradske banje

Balneološke i rudarsko-geološke analize su se ranije obavljale periodično, a posljednjih dvadesetak godina su dio zakonske regulative. Organoleptički, voda je bistra, bez mirisa, topla, prijatnog ukusa. Temperatura vode na izvoru iznosi 34,8°C, po čemu voda Višegradske banje, pripada grupi homeotermomineralnih voda. pH vrijednost vode iznosi 7,3. Boja i mutnoća vode imaju vrijednost 0.

Voda Višegradske banje provodi struju brzinom 360µS/cm, kao oligomineralna voda. Ukupna mineralizacija iznosi 410 mg/l, a suvi ostatak na 180°C 280 mg/l, te tako pripada oligomineralnim vodama.

U katjonskom sastavu ističu se kalcijum sa 51,5 mg/l ili 52,02mval% i magnezijum sa 23,5mg/l ili 39,56 mval% po čemu pripada složenim vodama. Natrijuma ima vrlo malo –8,7 mg/l. U anjonskom sastavu dominiraju joni hidrokarbonata sa 265,4mg/l ili 87,18mval%, dok su svi ostali zastupljeni u malim količinama. Slabi elektroliti zastupljeni su u malim količinama.

Među teškim metalima i drugim toksičnim elementima, nema ni jedne vrijednosti koja prelazi dozvoljene količine.

Istraživanja su pokazala da litar ove vode sadrži ukupnu alfa aktivnost ispod 0, 10 Bq/l,

ukupnu beta aktivnost ispod 1,00 Bq/l. Radon-bušotina B-1 pokazuje aktivnost od 2,9 Bq/l, Radon-izvor I od 125,0 Bq/l, dok aktivnost Radon - izvora II iznosi 45,0 Bq/l [4].

Kategorizacija termomineralne vode Višegradske banje „Vilina Vlas“

Voda se kategoriše kao kalcijum, magnezijum, hidrokarbonatna, homeotermomineralna, oligomineralna, radonska voda. Upoređujući već navedene parametre dobijene analizama 1955. godine i u kasnijim vremenskim periodima, uočena je njihova konstantnost, sa malim oscilacijama u osnovnim fizičko-hemijskim karakteristikama termomineralnih voda Višegradske banje [1,13,14].

Mehanizmi djelovanja termomineralnih voda Višegradske banje

Djelovanje vode na organizam je termičko, mehaničko i hemijsko. Homeotermalne vode povoljno djeluju na kardiovaskularni sistem, a treba istaći i pozitivne efekte plemenitog gasa radona. Hemijski je inertan, ne otapa se u tkivu, a lako se resorbuje putem kože i sluznica respiratornog trakta.

Istraživanja u posljednje dvije decenije su otkrila neke od potencijalnih terapijskih mehanizama radona na ljudski organizam [5]. Smatra se da radon aktivira sistem hipotalamus-hipofiza-nadbubreg, te se povećano luče glikokortikoidi, ispoljavajući svoja brojna dejstva na organizam. Radonske vode ispoljavaju najjači analgetski efekat od svih termomineralnih voda [1,5,15-19].

Primjena termomineralnih voda Višegradske banje

Termalne vode Višegradske banje koriste se u svrhe preventive, liječenja i rehabilitacije. Obuhvaćene su sve tehnike koje omogućavaju primjenu vode na površinu tijela. Može se primjeniti u vidu kupke, tuševa ili mlaznica, koje kombinuju terapijska svojstva vode i masaže. U zavisnosti od stanja kardiovaskularnog sistema može biti djelimična, polovinska, tročetvrtinska ili cijela kupka. Temperatura

vode (30–34°C) veoma se dobro podnosi i djeluje sedativno. Trajanje procedure kupanja je individualno prilagođeno od 15 do 60 minuta. Tako se mineralna voda apsorbira kroz kožu, a neki gasovi inhaliraju. Posebno blagotvorno djeluju aktivne vježbe u bazenu (hidrokinezoterapija) prilagođene za određena stanja i bolesti [1,15,18,19].

Indikacije za primjenu termomineralnih voda Višegradske banje

Terapijska primjena termomineralnih voda Višegradske banje je bazirana na dosadašnjim naučnim saznanjima i podacima iz literature, razmjenom iskustava sa drugim ustanovama koje koriste ovaj fizikalni agens, kao i na sopstvenim iskustvima iz prakse sa pozitivnim i povoljnim rezultatima terapijske primjene [1,3,4,9,11,13,15,18–20].

Indikaciono područje za primjenu termomineralnih voda Višegradske banje je široko. Određeno je medicinskom doktrinom, individualno za svakog pacijenta, poštujući opšte prihvaćene, apsolutne i relativne kontraindikacije. To su sljedeća stanja i bolesti: degenerativne promjene zglobova i kičmenog stuba, neke upalne reumatske bolesti, vanzglobna i degenerativna reumatska oboljenja, različita posttraumatska stanja, stanja nakon pojedinih hirurških intervencija, pojedina neurološka oboljenja, neke kožne bolesti, hronična zapaljenja.

Neželjeni efekti

Tokom balneoterapije može se javiti balneoreakcija, najčešće nakon 4 do 7 kupanja, trajanja 2 do 3 dana. To je fiziološki odgovor organizma na balneoterapiju, koji se očituje pojačanjem subjektivnih smetnji (bola, težine u ekstremitetima, neurovaskularnom labilnošću ili opštom slabošću, glavoboljom i vrtoglavicom). Nekada balneoreakcija bude izražena, uglavnom kod neadekvatnog doziranja primjenjenih agenasa. Najvjerovatnije je da se pri tome radi o prolaznoj promjeni funkcija vegetativnog nervnog sistema. Osim pojačanja subjektivnih tegoba, u slučaju balneoreakcije može doći i do izmene vrijednosti pojedinih laboratorijskih parametara – npr. ubrzanja

sedimentacije eritrocita i drugih pokazatelja koji govore o jačanju aktivnosti zapaljenskog procesa. [15,18,20].

Zaključak

Mnoge od studija u kojima je istraživana efikasnost balneoterapije imaju metodološke

nedostatke, što im umanjuje pouzdanost. Potencijalni povoljni zdravstveni efekti primjene termomineralnih voda registrovani u praksi, još uvijek nisu dovoljno dokumentovani, uz poštovanje principa medicine zasnovane na dokazima.

Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.
The authors declare no conflicts of interest.

Literatura

1. Bukvić D, Jevtić M. Rezultati procesa rehabilitacije pacijenata poslije operacije lumbalne diskus hernije u Rehabilitacionom centru Vilina Vlas, Višegrad. Biomedicinska istraživanja 2013;4(2):38-43
2. Miholić, S. Analiza mineralne vode Višegradske banje. Jugoslovenska akademija znanosti i umjetnosti. Zagreb: Balneološki odjel; 1955
3. Tišma, R., Potkonjak B. Balneološke analize ljekovitih voda iz Višegradske banje, Rehabilitacioni centar "Vilina vlas". Beograd: 2003 .
4. Filipić Z, Ivanović I. Elaborat o klasifikaciji, kategorizaciji i proračunu rezervi termalne vode Višegradske banje kod Višegrada sa stanjem 30.04. 2012. godine. Milići: Kriptos; 2012.
5. Vučković B. Istraživanje koncentracije aktivnosti radona u mineralnim i termomineralnim vodama Srbije. Doktorska disertacija. Univerzitet u Prištini, 2012.
6. Bećirović E. Banjskoklimatska mjesta i mineralne stolne vode Bosne i Hercegovine. Tuzla: Printcom; 2002.
7. Glavaš S, Toholj N, Jolović B. Elaborat o klasifikaciji, kategorizaciji i proračunu rezervi termalne vode "Vilina vlas" kod Višegrada. Republički zavod za geološka istraživanja "Geozavod" Zvornik, 2004.
8. Milentijević G, Nedeljković B. Termomineralne vode Banjske, potencijalnost, kvalitet, mogućnost korišćenja. Rudarski radovi Bor 2010;(1):147-170.
9. Ristić D. Potencijal za zdravstveno lječilišni turizam u banjama Republike Srpske. : Banja Luka: Prirodno-matematički fakultet Banja Luka; 2004.
10. Ristanović S. Reka Drina i Podrinje. Beograd: Vulkan; 2000.
11. Palikuća V. Banja „Vilina vlas“ balneološko turistička funkcija. Diplomski rad. Prirodno-matematički fakultet Banja Luka, 2004.
12. Resulbegović-Deferdarević A. Grad Višegrad i okolica, istorijska monografija. Izdanje pisca: Sarajevo 1934. Beograd: Čigoja štampa; 1999.
13. Prodović T. Klasifikacije i karakteristike mineralnih voda i mogućnost njihovog korišćenja u terapijske svrhe. PONS - medicinski časopis 2012; 9(4):165-172.
14. Krunic O, Sorajić S. Balneološka klasifikacija mineralnih voda Srbije. Srp arh celok lek 2013;141(1-2):72-80.
15. Jevtić M, Rosić I, Jovašević Lj, Veljović M. Balneoklimatologija za ekonomiste. Kraljevo: Komino trade; 2004
16. Sanders CL. Potential treatment of inflammatory and proliferative diseases by ultra-low doses of ionizing radiations. Dose Response 2012;10(4):610-625.
17. Nagy K, Berhész I, Kovács T, Kávási N, Somlai J, Bender T. Does balneotherapy with low radon concentration in water influence the endocrine system? A controlled non-randomized pilot study. Radiat Environ Biophys 2009;48(3):311-315.
18. Jovanović T, Janjić M, Popović G, Conić S. Balneoklimatologija. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1994.
19. Filipović B. Mineralne, termalne i termomineralne vode Srbije. Beograd: Udruženje banjskih i klimatskih mesta Srbije i Institut za hidrogeologiju; 2003.
20. Falagas ME, Zarkadoulia E, Rafailidis PI. The therapeutic effect of balneotherapy: evaluation of the evidence from randomised controlled trials. Int J Clin Pract 2009;63(7):1068-1084.

Features of thermo-mineral waters of Višegrad Spa and their therapeutic application

Dušana M. Bukvić¹, Igor Sladojević², Siniša Ristić³

¹Rehabilitation Centre "Vilina vlas" Višegrad

²Faculty of Medicine, University of Banjaluka, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

³Faculty of Medicine Foča, University of East Sarajevo, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Scientific evidence has suggested significant physiological changes in the human body, after the application of thermo-mineral water, either by drinking or using the local water. The paper presents the properties, methods and possibilities of application of thermal mineral waters in Višegrad Spa. Water of Višegrad Spa is categorized as calcium, magnesium, hydro carbonated, homeothermic mineral, oligo, radon water. The effect of water on the body can be thermal, mechanical and chemical. Homeothermic water has beneficial effect on the cardiovascular system, emphasizing the positive effects of the gas radon. It is believed that radon activates the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and increases secretion of glucocorticoids, exerting its numerous effects on the body. Radon water exerts the strongest analgesic effect of all thermal mineral waters.

Keywords: termomineral water, radon, Višegrad spa

Primljen – Recived: 18/06/2013

Prihvaćen – Accepted: 23/04/2014

Edukativni članak

Kako se piše naučno/stručni rad*

Ljiljana Vučković-Dekić

Akademija medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva, Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Rezultati svakog istraživanja se predstavljaju široj naučnoj javnosti putem publikovanja u naučnim časopisima. Naučni članak ima strogu organizaciju i strukturu, pri čemu glavni deo sledi takozvanu UMRID formulu (Uvod, Materijal i metode, Rezultati i Diskusija), ali i ostali delovi nisu manje važni. Ovaj članak ima za cilj da objasni tehničke i etičke aspekte pisanja svakog poglavlja naučnog rada.

Ključne reči: originalni naučni članak, pisanje, etika publikovanja

*„Scientific writing is the transmission of a clear signal to a recipient”
Robert A. Day*

Obaveza je svakog naučnika ili stručnjaka da rezultate svojih istraživanja objavi, tj. da publikuje u naučnostručnom časopisu. Svi lekari treba da pišu [1], i to da pišu dobro, a činjenica je da mnogi od njih to ne vole da rade. Uobičajen izgovor “Ja nemam talenta za pisanje” nije opravdan, jer za pisanje u nauci nije potreban talenat, nego veština, koja se, kao i svaka veština, može naučiti. U poslednjih dvadesetak godina, čak i na svetskim kongresima, slušaju se predavanja i organizuju mnogobrojne radionice (engl. *Workshop*) o tome kako se piše naučni rad, a na mnogim medicinskim fakultetima taj predmet se sluša u toku redovnih, dodiplomskih studija. Međutim, u našoj zemlji, kao ni u

pojedinin bivšim jugoslovenskim republikama (izuzev Hrvatske) [2], tokom redovnih studija se ne predaje komunikacija u nauci, tj. o tome kako se pišu naučno/stručni radovi. Samo su pojedini fakulteti uveli ovu edukaciju u doktorske studije (Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu), ili u okviru kontinuirane medicinske edukacije (Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu).

Postoji obimna svetska [3-5] i domaća literatura [6-9], kojoj je cilj da pouči početnike u nauci kako se piše naučni članak. Osim toga, urednici mnogobrojnih naučnih časopisa širom sveta objavljuju članke na tu temu, a više organizacija urednika naučnih časopisa objavljuje vodiče (engl. *guidelines*). Najbolji vodič za pisanje naučnih

*Adresa autora:
Dr Ljiljana Vučković-Dekić, NS
Kneza Miloša 16, 11000 Beograd,
ljiljanavd@gmail.com*

*Rad je prikazan na naučnom sastanku Srpskog lekarskog društva „Aktuelnosti u medicini 3” održanom 14. maja 2014. godine i za taj sastanak objavljen u elektronskoj formi.

članaka je tzv. Vankuverski dokument [10]. Ovaj dokument veoma precizno objašnjava sve tehničke i etičke aspekte pisanja naučnog članka, pa svi autori treba da se upoznaju sa njim, i da se pridržavaju ovih pravila prilikom pisanja.

Naučni članak nije umetničko delo, već je *pisani izveštaj o rezultatima istraživanja*, koji ima svoju strogu organizaciju i strukturu (Tabela 1), kao i specifičan stil i jezik.

Glavni delovi članka

Osnovna struktura naučnog članka označena je takozvanom **UMRID** formulom, koja je akronim početnih slova glavnih delova članka (**U**vod, **M**aterijal i metode, **R**ezultati i **D**iskusija), odnosno engleskim akronimom **IMRAD** (engl. *Introduction, Material and Methods, Results, and Discussion*). U ovim poglavljima se odgovara na osnovna pitanja:

Uvod (Zašto je istraživanje rađeno)

Materijal i metode (Kako je istraživanje obavljeno)

Rezultati (Šta je dobijeno)

Diskusija (Šta rezultati znače)

Uvod. Ovo poglavlje treba da uvede čitaoca u oblast i predmet istraživanja, i da jasno naglasi zašto je istraživanje izvršeno. Uvod treba da bude kratak, i obično se sastoji od tri pasusa (Slika 1). U prvom se čitalac informiše o tome šta se o predmetu istraživanja *zna*, u drugom šta se *ne zna* (ili postoje kontraverzni podaci), a zatim se u trećem pasusu veoma precizno navodi *cilj istraživanja* (hipoteza). U ovom poglavlju se citiraju samo najvažnije reference. Ovde se koristi prošlo glagolsko vreme.

Materijal (Bolesnici) i metode. U ovom poglavlju se veoma precizno, sa svim detaljima, navode učesnici ispitivanja i metode korišćene u istraživanju. Demografske karakteristike ispitivane i kontrolne grupe, kriterijumi za uključivanje i isključivanje iz studije, kao i odobrenje Etičkog komiteta, se obavezno navode. Ako je korišćena opšte prihvaćena metoda, poziva se samo na referencu; ako je korišćena modifikovana metoda, onda se precizno navode detalji modifikacije, tako da se istraživanje može ponoviti. Na kraju, navode se korišćene statističke metode, kao i statistički paket i verzija korišćena za statističku obradu podataka.

Tabela 1. Organizacija naučnostručnog članka

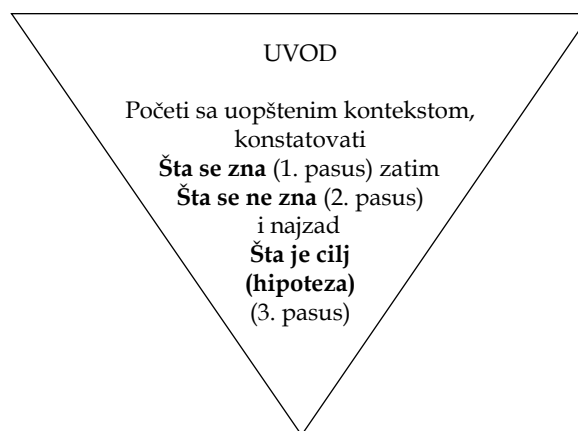
Naslov	(engl. <i>Title</i>)
Spisak autora	(engl. <i>Byline</i>)
Sažetak	(engl. <i>Abstract, Summary</i>)
Uvod	(engl. <i>Introduction</i>)
Materijal i Metode	(engl. <i>Material and Methods</i>)
Rezultati	(engl. <i>Results</i>)
Diskusija	(engl. <i>Discussion</i>)
Literatura	engl. <i>Literature, References</i>)
Zahvale	(engl. <i>Acknowledgements</i>)
Prilozi	(engl. <i>Figures, Tables, Photos</i>)
Legende uz priloge	(engl. <i>Legends</i>)

Važno je da se svaki postupak opisuje veoma detaljno, tako da se istraživanje može ponoviti. U ovom poglavlju se, takođe, koristi glagolsko prošlo vreme.

Rezultati. U ovom poglavlju se rezultati (najpre glavni ili najvažniji) prikazuju logičkim redom u tekstu i u prilogima (tabelama, slikama, fotografijama). Važno je napomenuti (a u tome se često greši) da ne treba ponavljati u tekstu rezultate prikazane u prilogima; u tekstu treba naglasiti ili sumirati samo najvažnije nalaze, a oni nevažni se ili izostave ili svedu na minimum. Rezultati se samo opisuju bez komentara; komentarima i interpretaciji rezultata mesto je u poglavlju Diskusija.

Ovde se ne citira literatura (osim izuzetno, ako je korišćena metoda opšteprihvaćena), a koristi se glagolsko prošlo vreme.

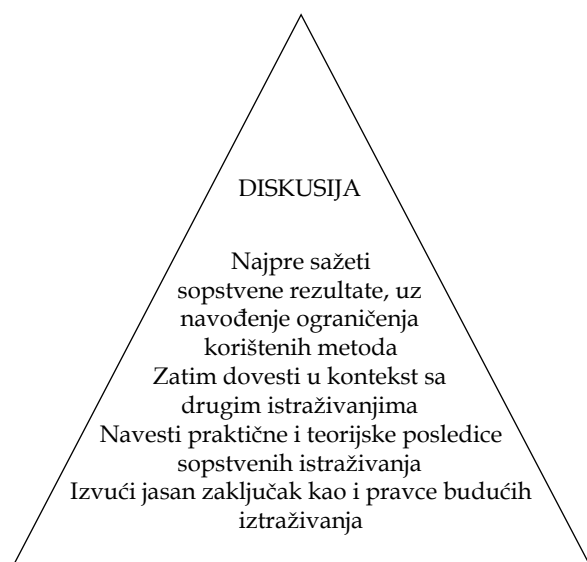
Diskusija. Ovo poglavlje je, smatra se, test logičkog mišljenja, i zato ga je najteže napisati.



Slika 1. Shema pisanja poglavlja Uvod

Po ugledu na: Marušić A. Građa znanstvenog članka. U: Marušić M. i sar., ured. (III izdanje). Uvod u znanstveni rad u medicini. Zagreb: Medicinska naklada; 2004.

Međutim, postoji shema pisanja ovog poglavlja (Slika 2). Najpre treba sažeto ponoviti glavne rezultate i navesti ograničenja korišćenog dizajna i metoda. U sledećem pasusu se rezultati upoređuju sa rezultatima drugih (i sopstvenih ranijih rezultata) autora, pri čemu treba navesti i one koji govore u prilog, i one koji govore protiv sopstvenih nalaza. Značaj sopstvenih rezultata, odnosno koliko oni doprinose uvećanju već postojećeg znanja, treba objasniti. Ovo poglavlje se može završiti jasno formulisanim zaključcima, koji su izvedeni samo na osnovu rezultata prikazanih u članku. Ponekad se traži da se zaključci formulišu pod posebnim podnaslovom.



Slika 2. Shema pisanja poglavlja Diskusija
Po ugledu na: Marušić A. *Građa znanstvenog članka*. U: Marušić M. i sar., ured. (III izdanje). *Uvod u znanstveni rad u medicini*. Zagreb: Medicinska naklada, 2004

Ostali delovi članka

Iako sam ovaj deo nazvala „ostali delovi članka“, naglašavam da oni nikako nisu manje važni, i da svakom od njih treba posvetiti veliku pažnju.

Naslov. Naslov treba da bude dovoljno informativan i specifičan, tako da odmah uputi čitaoca o sadržaju članka. Naslov treba da bude i atraktivan, tj. da privuče pažnju potencijalnih čitalaca. Zato pisanju naslova treba posvetiti mnogo vremena, jer, kako se smatra, njega pročita nekoliko hiljada, apstrakt nekoliko stotina, a čitav članak možda samo nekoliko desetina čitalaca. Osim toga, tzv.

sekundarne publikacije donose samo naslove (i autore) naučnih članaka, pa se tako privlači pažnja čitalaca. Nejasne, nedovoljno informativne i nespecifične naslove (kao što su „Prilog poznavanju...“, „Naša iskustva...“ i sl.) treba izbegavati, jer se čitaoci neće upustiti u čitanje rada da bi videli o čemu se tu uopšte radi. Takođe treba izbegavati podnaslove, osim ako se rezultati istraživanja iznose u nekoliko posebnih članaka.

Spisak autora. Odmah ispod naslova se navode autori i njihove adrese. Čini se da je ovaj deo najlakše napisati. Međutim, često se dešava da prvi autor podleigne pritisku saradnika da budu uvršćeni u spisak koautora, i tako nastaje tzv. lažno autorstvo. Dobra naučna praksa smatra nedozvoljenim pripisivanje autorstva onima koji ne ispunjavaju kriterijume za autorstvo, koji su jasno definisani u tzv. Vankuverskim pravilima [10]. U ovom spisku treba da se nađu imena samo onih saradnika koji ispunjavaju sva tri Vankuverska kriterijuma za autorstvo [11-13]. Iako se čini da je poklonjeno lažno autorstvo manji etički prekršaj, ako se ispostavi da u radu ima elemenata prevare, podjednako bivaju sankcionisani i svi dopisani, lažni autori. Osim toga, čak ako i ne dođe do toga, lažni autori napreduju na hijerarhijskog lestvici mnogo pre nego pravi autori, ljudi od integriteta. Zato osnovno pravilo glasi: ne poklanjaj niti primaj kao poklon lažno autorstvo – ovo se, pre ili posle, može osvetiti.

Sažetak. I ovaj odeljak je najčitaniji, odmah posle naslova, jer se indeksira u indeksnim bazama. Mora biti jezgrovit i informativan, tj. da odmah objasni čitaocu o čemu se radi u članku. U sažetku se navode najvažniji rezultati istraživanja, i u njemu ne sme da se nađe nijedan rezultat koji nije naveden u tekstu. Smatra se da je bolje prvo napisati sažetak, pa tek onda ostale delove rukopisa. Pisanju ovog odeljka treba posvetiti punu pažnju, jer nejasan sažetak obično znači da je i tekst nejasan, što odmah budi negativan stav i urednika i recenzenta. U suštini, sažetak treba da informiše o tome a) *zašto* je istraživanje preduzeto; b) *kako* je istraživanje izvršeno; c) *šta* je nađeno; d) *kakav* je zaključak. To znači da se sažetak piše prema IMRAD formuli, i zato se kaže da sažetak predstavlja sinopsis rada.

Sažetak može biti informativni, kada se piše u jednom pasusu, ili struktuisani, koji ima svoje podnaslove. Ovaj drugi je precizniji, lakše

ga je napisati i bolje se prima njegova poruka.

Ako je rad napisan na našem jeziku, obavezno je napisati i sažetak (engl. *Abstract*) na engleskom jeziku, jer je taj jezik danas *lingua franca* nauke. Ređe se traži da sažetak bude napisan na nekom od drugih svetskih jezika (francuskom, ruskom, španskom ili italijanskom). Tekst ovog sažetka suštinski odgovara tekstu sažetka na jeziku na kom je napisan rad.

Na kraju sažetka navode se **ključne reči**, čija je osnovna funkcija da, putem indeksiranja, upute zainteresovanog čitaoca kako najlakše da pronade članak. Ključne reči u sažetku na engleskom jeziku (engl. *Abstract*) se određuju prema tezaursusu zvanom MeSH (akronim od početnih slova engleskog naziva *Medical Subject Headings*) [14].

Spisak literature. Iako je ovo poglavlje najlakše napisati, urednici naučnih časopisa najviše grešaka nalaze baš ovde. Autor je dužan da čitaocu predstavi literaturu koja je informaciona osnova za nastanak rada, i da to ostvari pravilnim načinom citiranja i u tekstu i u popisu citirane literature. To podrazumeva da je citirana literatura predstavljena celovito i tačno, tako da čitalac može lako i brzo da je pronade za svoje potrebe. Skraćenice naziva citiranih časopisa pišu se prema stilu koji koristi MEDLINE.

Postoji nekoliko stilova citiranja: Stil citiranja autor-datum (tzv. Harvardski stil), numerički stil (Vankuverski stil), i mešoviti tip citiranja. Sva tri stila imaju prednosti i nedostatke, ali se u biomedicini najčešće koristi Vankuverski stil citiranja [15]. Osim toga, autor treba da se upozna sa tim koji stil zahteva odabrani časopis, i da li ima nekih specifičnosti, što se uvek naglašava u Uputstvima autorima svakog časopisa. Vankuverski dokument pri-laže i način citiranja svih vrsta dokumenata.

Važno je napomenuti da se uvek citira najaktuelnija literatura, jer informacije u biomedicini brzo zastarevaju. Sažetke sa naučnih skupova treba samo izuzetno citirati, i to samo one ne starije od šest meseci.

Zahvale (engl. *Acknowledgements*). U ovom odeljku treba navesti ime organizacije - finansirera istraživanja, kao i osobe koje su doprinele nastanku rada, a nisu autori (tehničke saradnike, kolege koje su dale korisne sugestije).

Prilozi. Prilozi takođe treba da budu jasni i koncizni, da prate tekst na koji se odnose i da njihovi brojevi budu navedeni u tekstual-

nom delu poglavlja Rezultati. Često je bolje prikazati rezultate na grafikonima (slikama) nego na predugačkim i pretrpanim tabelama.

Naslov tabele se stavlja iznad tabele, a u fusnoti ispod tabele daju se dodatna objašnjenja, ako je to potrebno. Naslov ostalih priloga se daje na posebnoj stranici označenoj kao *Legende*, a ispod same slike se stavljaju dodatna objašnjenja, kao i za tabele.

I na kraju, još ponešto...

Redosled pisanja. Tokom uobličavanja rukopisa koji će biti podnet naučnom časopisu za razmatranje za publikovanje [16], pojedini odeljci ne moraju biti napisani redom koji se zahteva. Mnogi autori najpre, još pre početka istraživanja, napišu poglavlje Materijal i Metode, a posle obavljenog istraživanja, Sažetak. Tako se izbegava da se naprave propusti tokom pisanja prve verzije rada. Tokom istraživanja se početni spisak literature dopunjuje najnovijim referencama, a u tekstu koristi najpre Harvardski, a na kraju Vankuverski način citiranja [15]. Ovo je zbog toga što se prilikom pisanja pasusi mogu premeštati, a time i poremetiti numeracija.

Stil i jezik nauke. Da li je stil važan? Da, svakako. Neki radovi se lako čitaju (engl. *readability*), zato što su napisani kratko, jasno i precizno, i što rečenice tečno proizilaze jedna iz druge. Rečenice ne smeju biti preopširne, i u svakoj treba da je izražena jedna misao. Treba izbegavati skraćenice, osim ako nisu opštepoznate (npr. DNK, AIDS i sl.), kao i dužu reč, ako postoji kraća. U nekim radovima [17], daje se spisak reči i izraza koje treba izbegavati i zameniti boljim. Pravilno korišćenje glagolskog vremena i izbegavanje pasiva, kada je to moguće, je veoma važno.

Nepridržavanje ovih pravila veoma zamagljuje poruku, pa je ovaj osnovni cilj komunikacije u nauci promašen.

Na kraju, zapamtite: Ono što je vitalno za književni jezik (sinonimi, stilske figure, idiomi...) pogubno je za jezik nauke!

Nekoliko saveta. Pre nego što se napiše definitivna verzija za podnošenje naučnom časopisu, rukopis doživljava mnoge transformacije. Često se napiše nekoliko verzija (čak šest, sedam ili više) dok na kraju autori ne budu zadovoljni. Tada je dobro dati nekom

prijateljski raspoloženom kolegi, koji nije baš sasvim u toj oblasti, da ga pročita i proceni da li je rukopis jasan i razumljiv, i prihvatiti njegove sugestije za poboljšanje. Tada rukopis treba ostaviti tri do četiri nedelje „da odleži” i zaboraviti na njega. Kada se rukopis ponovo izvuče na svetlost dana, autor će biti iznenađen koliko grešaka i propusta će naći (to je zbog tzv. autorskog slepila, tj. činjenice da se zbog mnogobrojnog iščitavanja previde neke očigledne greške).

Tek kada je autor finalno „izglačao” rukopis, onda se šalje uredništvu odabranog časopisa na razmatranje za publikovanje. Važno je napomenuti da se rukopis nikada ne šalje istovremeno na više mesta – to je prekršaj etike publikovanja, koji se sankcioniše! Zato urednici zahtevaju da im se pošalje propratno pismo (engl. cover letter), u kome se navodi da autor nije poslao rad na razmatranje nijednom drugom časopisu, da rad nije prethodno publikovan (osim u obliku abstrakta na naučnom skupu, kada se navodi ime, mesto i vreme održavanja skupa, kao i broj apstrakta u knjizi apstakata), da li postoji ili ne sukob interesa [18], i da svi autori potpišu da ispunjavaju

kriterijume za autorstvo.

Kada je primio rukopis, glavni urednik ga šalje recenzentima, čija je uloga da kritički sagledaju rukopis i daju sugestije za njegovo poboljšanje [19,20]. Dobri recenzenti pažljivo pregledaju svako poglavlje i, ako primete propuste, odmah stiču negativno mišljenje – a to svakako treba izbegavati!

Na kraju, svaki autor mora poznavati etička pravila publikovanja [21], i strogo ih se pridržavati. Nažalost, sve češće se otkrivaju pojave prekršaja ovih etičkih normi i u svetu [22], i u Srbiji [23]. Međutim, danas postoje alatke kojim se već u podnetom rukopisu otkrivaju elementi prevare [24], i tako se sprečava njihovo objavljivanje. To je jedna preventivna mera, ali se smatra da je najbolja mera edukacija mladih istraživača. Jedno naše istraživanje [25] je pokazalo da su mlađi autori svesni etičkih normi publikovanja i da, posle kratkog kursa iz etike nauke, znatno pooštavaju svoj, i inače negativan, stav prema prekršiocima visokih etičkih normi nauke. Ovo je, svakako, veoma ohrabrujuće!

Autor izjavljuje da nema sukob interesa.
The author declares no conflicts of interest.

Literatura

1. Marušić M. Kako treba, kako se može, i kako je lako pisati, a napose u klinici. Liječničke Novine 2002;2:33–37.
2. Marušić A. Građa znanstvenog članka. U: Marušić M. i sar., ured. (III izdanje). Uvod u znanstveni rad u medicini. Zagreb: Medicinska naklada; 2004.
3. St. James D. Writing and speaking for excellence. A guide for physicians. Boston: Jones and Bartlett Publishers; 1996.
4. Day RA. How to write and publish a scientific paper. (5th edition). Phoenix: Oryx Press; 1998.
5. Peat J, Elliot E, Baur L, Keena V. Scientific writing. Easy when you know how. London: BMJ Books; 2002.
6. Silobrić V. Kako sastaviti, objaviti i ocjeniti znanstveno djelo. Zagreb: Medicinska naklada; 1997.
7. Todorović Lj. Originalni naučni rad. U: Todorović Lj, Vučković-Dekić Lj, urednici. Komunikacija u biomedicinskim naukama. Kragujevac: M-print: Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu; 2008. str. 132–155.
8. Igić R, Škrbić R. Kako se pišu i publikuju saopštenja o biomedicinskim istraživanjima. Laktaši: Grafomark; 2012.
9. Raos N. Kako treba pisati. Arh Hig Rada Toksikol 2002;53:221–228.
10. International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Preparing a Manuscript for Submission to a Medical Journal. Dostupno na http://www.icmje.org/manuscript_a.html (Pristupljeno 24. januara 2014.).
11. Vučković-Dekić Lj. Good Scientific Practice. Part IV. Authorship/Coauthorship. J BUON 2003;8:309–312.
12. Vučković-Dekić Lj. Autorstvo/koautorstvo/lažno autorstvo. Biomedicinska istraživanja 2012;3(1):68–72.
13. Dobrić S. Authorship misusing in scientific publications. Vojnosanit Pregl 2012;69:1028–1030. <http://www.nlm.nih.gov/mesh/overview.html>
14. Brkić S. Citiranje literature. Srp Arh Celok Lek 2013;142 (3-4):275–279.
15. Vučković-Dekić Lj. Podnošenje rukopisa za

- objavljivanje u naučnom časopisu. U: Todorović Lj, Vučković-Dekić Lj, urednici Komunikacija u biomedicinskim naukama. Kragujevac: M-print, Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu; 2008. str. 200–205.
16. Todorović G, Todorović Lj. Stil pisanja naučnog rada i specifičnosti izražavanja. U: Todorović Lj, Vučković-Dekić Lj, ured. Komunikacija u biomedicinskim naukama. Kragujevac: M-print, Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu; 2008. str. 178–199.
 17. Vučković-Dekić Lj. Good Scientific Practice. Part VI. Conflict of interest. J BUON 2004;9(4):359–62.
 18. Vučković-Dekić Lj. Recenziranje naučnog rada. U: Todorović Lj, Vučković-Dekić Lj, urednici Komunikacija u biomedicinskim naukama. Kragujevac: M-print, Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu; 2008. str. 220–226.
 19. Vučković-Dekić Lj. Recenzent – najveći prijatelj autora. Biomedicinska istraživanja 2013;4(1):75–79.
 20. Bogdanović G, Vučković-Dekić Lj. Etika publikovanja. U: Vučković-Dekić Lj, Milenković P, Šobić V, urednici. Etika naučnoistraživačkog rada u biomedicini. Beograd: Sprint; 2002. str. 61–74.
 21. Steen RG. Retractions in the scientific literature: Is the incidence of research fraud increasing? J Med Ethics 2011;37:249–253.
 22. Vučković-Dekić Lj. Scientific fraud – is there such a thing in Serbia? Proceedings of the First International Congress on Hygiene and Preventive Medicine, Belgrade, Serbia, 22–24 May 2013, pp. e545–e549.
 23. Vučković-Dekić Lj. Plagiarism – How to Deal with It? Srp Arch Celok Lek 2012;140: 122.
 24. Vučković-Dekić Lj, Gavrilović D, Kežić I, Bogdanović G, Brkić S. Science Ethics Education. Part II. Changes in attitude toward scientific fraud among medical researchers after short course on science ethics. J BUON 2012;17:391–395.

How to write a scientific paper

Ljiljana Vučković-Dekić

Academy of Medical Sciences, Serbian Medical Society, Belgrade, Serbia

The results of a research must be communicated to as large an audience as possible, and the best way to achieve this goal is to publish a paper in scientific journal. The scientific paper has strong structure and organization, the main chapters following the IMRAD acronym, which stands for Introduction, Material and Methods, Results and Discussion, but other sections are important, as well. This paper deals with each of specific sections of a manuscript, enlightening us as about both technical and ethical aspects of scientific writing.

Key words: scientific paper, scientific writing, publishing ethics

UPUTSTVO AUTORIMA

„Biomedicinska istraživanja“ je časopis Medicinskog fakulteta Foča Univerziteta u Istočnom Sarajevu sa otvorenim pristupom, dvostrukom slijepom recenzijom, koji izlazi dva puta godišnje. Časopis objavljuje originalne naučne radove, prethodna ili kratka saopštenja, preglede literature, prikaze bolesnika, radove iz istorije medicine, prikaze knjiga, izvještaje sa naučnih i stručnih skupova, dopise za rubriku *In memoriam*, novosti i pisma uredništvu iz svih oblasti medicine, stomatologije, defektologije i zdravstvene njege.

Uslovi. Časopis „Biomedicinska istraživanja“ objavljuje samo one radove koji nisu ranije objavljeni. Radovi se štampaju na srpskom ili engleskom jeziku sa kratkim sadržajem na srpskom i engleskom.

Uređivački odbor šalje sve rukopise recenzentima radi stručne procjene. Konačnu odluku o prihvatanju rada za štampu donosi glavni i odgovorni urednik.

Prihvatanjem rada za objavljivanje, autorska prava se prenose na izdavača. Za reprodukciju ili ponovno objavljivanje nekog segmenta rada publikovanog u „Biomedicinskim istraživanjima“ neophodna je saglasnost izdavača. Autori su odgovorni za dobijanje dozvole za reprodukciju slika, tabela i dr. od drugih izdavača.

Za objavljene radove se ne isplaćuje honorar. Rukopisi i prilozi se ne vraćaju.

Etika. Kada se izvještava o eksperimentu na ljudima potrebno je naglasiti da li je ispitivanje sprovedeno u skladu sa etičkim standardima Komiteta za eksperimente na ljudima ili sa Helsinškom deklaracijom. Obavezna je i saglasnost nadležnog etičkog komiteta. Kod eksperimenata na životinjama naznačiti da li su poštovani principi zaštite životinja iz propisa i zakona.

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 vidjeti na internet stranici Svjetskog 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 cjelokupan 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; završnom dotjerivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje. Sve druge koji su doprinijeli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi navesti u zahvalnici s opisom njihovog rada, uz pisani pristanak.

Provjera na plagijarizam. Svi prijavljeni rukopisi se podvrgavaju provjeri na plagijarizam. Plagijarizam se definiše u slučaju kada se u članku reprodukuje neki drugi rad sa sličnošću od najmanje 25% i bez navođenja izvora. Ako se otkrije plagijarizam, autori će biti pozvani da ovu tvrdnju opozovu, a ako rad nije objavljen da tekst koriguju. U slučaju da dokazi autora ne budu zadovoljavajući, ili autori ne urade zadovoljavajuću korekciju, rad će biti povučen, a autori kažnjeni tako što u periodu koji odredi Uređivački odbor neće moći da objavljuju radove u časopisu.

Dostavljanje rukopisa

Rukopis rada i svi prilozi dostavljaju se elektronskom poštom na adresu:
urednistvo@biomedicinskaistrazivanja.com ili biomedicinskaistrazivanja@yahoo.com

Opšta pravila

Tekst rada pisati kratko i jasno na srpskom jeziku, latinicom ili na engleskom jeziku. Skraćenice koristiti izuzetno i to samo za veoma duge nazive hemijskih supstancija ili za nazive koji su poznati kao skraćenice (npr. AIDS, DNK, itd). Ne mogu se skraćivati nazivi simptoma i znakova, kao i imena bolesti, anatomске ili histološke osobenosti. Koristiti mjere metričkog sistema u skladu sa Internacionalnim sistemom jedinica, a za lijekove generička imena, dok se uređaji označavaju trgovačkim nazivima, pri čemu je ime i mjesto proizvođača u zagradi.

Tekst rada kucati u programu za obradu teksta *Word*, sa dvostrukim proredom, isključivo fontom

Times New Roman i veličinom slova 12. Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu stranice na A4, a tekst kucati sa lijevim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez dijeljenja riječi. Stranice numerisati redom u okviru donje margine počev od naslovne strane.

Podaci o korištenoj literaturi u tekstu se označavaju arapskim brojevima u uglastim zagradama, npr. [3, 4] i to onim redoslijedom kojim se pojavljuju u tekstu.

Za izradu grafičkih priloga koristiti standardne grafičke programe za Windows, iz programskog paketa Microsoft Office (Excel). Kod kompjuterske izrade grafika treba izbjegavati upotrebu boja i sjenčenje pozadine.

Obim rukopisa. Obim rukopisa (ne računajući kratak sadržaj i spisak literature) za pregledni rad može iznositi najviše dvanaest strana, za originalni rad deset strana, za prethodna saopštenja četiri strane, a za izvještaj, prikaz knjige i pismo dvije strane.

Priprema rada. Radove pripremati u skladu sa Vankuverskim dogovorom (V izdanje, revizija iz 1997) postignutim na inicijativu Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journals Editors*) *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*: www.icmje.org - http://www.icmje.org/urm_full.pdf.

Naslovna strana. Na posebnoj stranici, prvoj stranici rukopisa, treba navesti sljedeće:

- naslov rada bez skraćenica,
- puna imena i prezimena autora bez titula, indeksirana brojevima,
- zvanični naziv ustanova u kojima autori rade, mjesto i državu i to redoslijedom koji odgovara indeksiranim brojevima autora,
- kratak naslov,
- na dnu stranice navesti ime i prezime autora sa kojim će se obavljati korespondencija, njegovu adresu, kontakt telefon i e-mail adresu,
- na ovoj stranici, po želji autora, navesti izvore finansiranja kao i izjave zahvalnosti.

Kratak sadržaj i ključne riječi. Uz originalni naučni rad, saopštenje, pregledni i rad iz istorije medicine treba priložiti na posebnoj stranici kratak sadržaj do 250 riječi. Kratak sadržaj originalnog rada i saopštenja treba da ima sljedeću strukturu: uvod, metod rada, rezultati (ako je moguće navesti brojčane podatke i njihovu statističku značajnost) i zaključak. Kratak sadržaj prikaza bolesnika treba da ima uvod, prikaz bolesnika i zaključak. Kratak sadržaj preglednih radova i radova iz istorije medicine ne treba da bude struktuisan. Na kraju kratkog sadržaja nabrojati ključne riječi ili kraće fraze (3 do 5) bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju članka.

Kratak sadržaj na engleskom jeziku. Na posebnoj stranici otkucati naslov rada, puna imena i prezimena autora, nazive ustanova i zatim kratak sadržaj sa ključnim riječima na engleskom jeziku, ukoliko je rad napisan na srpskom jeziku. Za radove napisane na engleskom jeziku osim kratkog sadržaja na engleskom jeziku potreban je i kratak sadržaj na srpskom jeziku.

Struktura rada. Svi podnaslovi se pišu boldovano. Originalni rad treba da ima sljedeće podnaslove: Uvod, 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. Prikaz bolesnika čine: Uvod, Prikaz bolesnika, Diskusija, Literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika ili inicijale, brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama. Prikazi bolesnika ne smiju imati više od sedam autora.

Tabele. Svaka tabela treba da je na posebnoj stranici. Tabele se označavaju arapskim brojevima prema redoslijedu navođenja u tekstu. Naslov tabele prikazuje njen sadržaj i kuca se iznad tabele. Korištene skraćenice u tabeli obavezno objasniti u legendi tabele.

Slike (fotografije). Priložiti samo kvalitetno uređene fotografije u crno-bijeloj tehnici i to u originalu i svaku na posebnoj stranici. Naslov slike otkucati, takođe, na posebnoj stranici.

Crteži (šeme, grafikoni). Priložiti samo kvalitetno urađene crteže uz obavezno dostavljanje podataka na osnovu kojih su urađeni. Grafikoni treba da budu urađeni u programu Excel. Naslove grafikona i legendu za svaki crtež napisati na posebnom listu, a grafikone označiti arapskim brojevima po redoslijedu navođenja u tekstu.

Zahvalnica. Navesti sve one koji su doprinijeli stvaranju rada a ne ispunjavaju mjerila za autorstvo, kao što su osobe koje obezbjeđuju tehničku pomoć, rukovode odjeljenjem koje obezbjeđuje opštu podršku.

Finansijska i materijalna pomoć u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lijekova i drugog treba, takođe, da bude navedena.

Literatura. Kuca se na posebnoj stranici, s dvostrukim proredom, sa arapskim brojevima prema redosljedu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u preglednom radu u kome je dozvoljeno da ih bude do 50. Većina citiranih naučnih članaka ne treba da bude starija od pet godina, a citiranje sažetaka treba izbjegavati.

Reference se citiraju prema tzv. Vankuverskim pravilima (Vankuverski stil). Koristiti skraćene nazive časopisa po ugledu na „Index Medicus“. Navode se imena najviše šest autora, a ako ih je više, iza trećeg se dodaje „i saradnici“, odnosno „et al.“ ukoliko je referenca napisana na engleskom jeziku.

Primjeri citiranja:

Članak u časopisu:

Jasselon J, Kuser BY, Wier MR. Hepatitis B surface antigenemia in a chronic hemodialysis program. Am J Kidney Dis 1987;9(6):456 – 61.

Poglavlje u knjizi:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: Mc-Graw-Hill; 2002. p. 93 – 113.

Knjiga:

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Članak s kongresa ili sastanka:

Vuković B, Šeguljev Z. Virusni hepatitis – aktuelan epidemiološki problem. Dani preventivne medicine. 1998, Niš. Zbornik rezimea. Niš: Institut za zaštitu zdravlja; 1998; p. 51 – 64.

Disertacija:

Radosavljević V. Faktori rizika za nastanak malignih tumora mokraćne bešike. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu, 1999.

Članak za časopis u elektronskom formatu:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

web stranica na internetu:

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Propratno pismo. Uz rukopis, obavezno priložiti pismo koje treba da sadrži: izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnjet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju kriterijume za autorstvo, kao i izjavu o nepostojanju sukoba interesa. 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 doprinijeli izradi rada.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Biomedicinska istraživanja, a peer reviewed, open access, bi-annual journal of Medical Faculty Foča, University of East Sarajevo, publishes original scientific papers, previous and short communications, literature review, case reports, history of medicine pieces, book reviews, scientific and professional conference reports, news and letters in medicine, dentistry, special education and rehabilitation and nursing.

Conditions. The journal publishes only those papers that have not been published previously. Papers are printed in Serbian or English with short abstracts in both Serbian and English.

Editorial Board will send all manuscripts to experts for peer review. The final decision on publishing the paper will be made by Editor-in-Chief in consultation with Editorial Board members.

Submission of an article for publication implies transfer of copyright from the author to the publisher upon acceptance. Accepted papers become the permanent property of *Biomedicinska istraživanja* and may not be reproduced by any means, in whole or in part, without the written consent of the publisher. It is the author's responsibility to obtain permission to reproduce illustrations, tables, etc. from other publications.

Published manuscripts are not feed, and manuscripts are not returned.

Ethics. When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. Consent of the competent ethical committee is obligatory, as well.

When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed.

Conflict of interest statement. Authors must indicate whether or not they have a financial relationship with the organization that sponsored the research. This note should be added in a separate section before the reference list. If no conflict exists, authors should state: The authors declare that they have no conflict of interest. For additional information on different types of conflict of interest, see World Association of Medical Editors (WAME, www.wame.org) policy statement on conflict of interest.

Authorship. All individuals listed as authors should be qualified for authorship. Every author should have participated sufficiently in writing the article in order to take responsibility for the whole article and results presented in the text. Authorship is based only on: crucial contribution to the article conception, obtaining of results or analysis and interpretation of results; design of manuscript or its critical review of significant intellectual value; final revision of the manuscript being prepared for publication. All other individuals having contributed to the preparation of the article shall be mentioned in the Acknowledgment section, with description of their activities, and their written consent.

Plagiarism Policy. *Biomedicinska istraživanja* has a strict policy against plagiarism. We define plagiarism as a case in which a paper reproduces another work with at least 25% similarity and without citation.

If evidence of plagiarism is found before/after acceptance or after publication of the paper, the author will be offered a chance for rebuttal. If the arguments are not found to be satisfactory, the manuscript will be retracted and the author sanctioned from publishing papers for a period to be determined by Editorial Board.

Submission

Manuscripts should be submitted by e-mail to the following e-mail address:
urednistvo@biomedicinskaistrazivanja.com or biomedicinskaistrazivanja@yahoo.com

General Guidelines

The text of articles should be typed succinctly in Serbian Latin or in English. Abbreviations should be used only exceptionally and for very long names of chemical substances or for names with known abbreviations such as AIDS, DNA etc. The names of symptoms and signs cannot be shortened as well as the names of diseases with anatomical or histological specificity. Use metric units (SI) and generic medicine names, and the appliances should be marked by trade names while the name and place of the

manufacturer should be in the brackets.

The text should be typed in Word on double-spaced paper, font Times New Roman with 12 letter size, size A4 with 2.5 cm margins and with left alignment and each paragraph should be 10mm indented, without division of words. Pagination begins from the title page on the bottom margin.

Cited bibliographical references are to be marked with Arabic numerals in square brackets e.g. [3,4] in their order of appearance in the text.

Use standard graphic programmes for Windows, Microsoft Office (Excel), to design graphic attachments. Avoid colouring and shading of the background in computer graph design.

The Length of Papers. The length of papers (excluding the abstract and references) must not exceed 12 pages for review articles, 10 pages for original scientific papers, 8 pages for area-oriented articles and history of medicine pieces, 4 pages for previous communications, and 2 pages for reports, book reviews and letters.

Preparations of the Papers. The papers should be prepared in accordance with the Vancouver agreement (V Edition, review from 1997) which was initiated by the International Committee of Medical Journals Editors. *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*: www.icmje.org - http://www.icmje.org/urms_full.pdf

Title Page. The title page of the manuscript should include:

- A title of the paper without abbreviations
- Full names and surnames of the authors without titles indexed by numbers
- Official name of the institutions where the authors work and the place in order which matches indexed numbers of the authors
- Name and surname of the author responsible for correspondence, his address, telephone numbers and e-mail address should be at the bottom of the page
- If the author wishes so, this page may include sources of support and acknowledgements.

Abstract and Key Words. Original scientific articles, short communications, case reports, review and history of medicine pieces must include an abstract on a separate sheet of paper, not exceeding 250 words. The abstract of original article and short communication should have following structure: aims, methods, results (if possible, state specific data and their statistical significance) and conclusion. The abstract of case report should have introduction, case outline and conclusion. The abstract of review and history of medicine articles do not have to be structurized. In the end of abstract, key words or shorter phrases (3 to 5) which are important for fast identification and classification of an article should be provided.

Abstract in English. On a separate sheet of paper print the title of the paper, full names and surnames of the authors, names of institutions, abstract and key words in English if the paper is written in Serbian. (For papers written in English, it is necessary to provide an abstract in Serbian besides the abstract in English).

Structure of the article. All section headings should be in boldface. Original articles shall have the following section headings: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusion and References. The review article includes: Introduction, corresponding section headings, Conclusion, and References. The author of a review article should cite at least five auto-citations (references of which he was the author or co-author of the paper) of papers published in peer-reviewed journals. The case report should consist of: Introduction, Case outline, Discussion and References. No names of patients, initials or numbers of medical records, particularly in illustrations, should be mentioned. Case Reports should not have more than seven authors.

Tables. Each table should be on a separate sheet. They are to be numbered in Arabic numerals in their order of appearance in the text. The title of a table should show its contents and be printed above the table. Abbreviations used in the tables must be explained in the footnotes.

Figures (Photographs). Submit only original high-quality black-and-white photographs on a separate page. The title of the figure should be printed on a separate page, too.

Graphs. Submit only high-quality drawings made in Excel. Data used in graphs and diagrams must be provided. The titles of the graphs and footnotes for each drawing should be written on a separate page and indexed by Arabic numerals in order of their appearance in the text.

Acknowledgment. List all those individuals having contributed to preparation of the article but having not met the criteria of authorship, such as individuals providing technical assistance, assistance in writing

the paper or running the department securing general support. Financial and all other support in the form of sponsorship, grants, donations of equipment and medications, etc., should be mentioned, too.

References. It is printed on a separate sheet of paper, double-spaced, in Arabic numerals in order of their appearance in the text. The number of references should not exceed 30 except in review article where up to 50 is allowed. The majority of the cited articles should not be older than five years. Abstracts should be avoided as references.

References are cited according to so-called Vancouver rules (Vancouver style). Use abbreviated names of journals according to Index Medicus. The names of first six authors are to be listed. If there are more than six after the third add 'et al.'

Citation Examples

Journals article:

Jasselon J, Kuser BY, Wier MR. Hepatitis B surface antigenemia in a chronic hemodialysis program. Am J Kidney Dis 1987;9(6):456-61.

Chapters in a book:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; p.93-113.

Books:

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Articles from a congress or meeting:

Vuković B, Šeguljev Z. Virusni hepatitis – aktuelan epidemiološki problem. Dani preventivne medicine. 1998, Niš. Zbornik rezimea. Niš: Institut za zaštitu zdravlja; 1998; p. 51-64.

Dissertations:

Radosavljević V. Faktori rizika za nastanak malignih tumora mokraćne bešike. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu, 1999.

Journal articles in electronic format:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Web pages on the Internet:

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Cover letter. The cover letter should be enclosed with the manuscript, which includes the following: statement that the paper has never been published and concurrently submitted for publication to any other journal; statement that the manuscript has been read and approved by all authors who have met the criteria of authorship; and conflict of interest statements. In addition, the authors shall submit the following copies of all permits for: reproduction of formerly published material, use of illustrations and publication of information on known people or disclosure of the names of people having contributed to the work.