



BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

Časopis Medicinskog fakulteta Foča,
Univerzitet u Istočnom Sarajevu

Godište 10, broj 2, decembar 2019.

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

Volume 10, No 2, December 2019

**BIOMEDICINSKA
ISTRAŽIVANJA**

Časopis
Medicinskog fakulteta Foča,
Univerzitet u Istočnom Sarajevu

ISSN 1986-8529 (Print)
ISSN 1986-8537 (Online)
UDK 57+61

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

Za izdavača:
Prof. dr Dejan Bokonić, dekan

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

Članci su u cjelosti dostupni
na internet stranici:
<http://biomedicinskaistrazivanja.com>

Prelom teksta i priprema za štampu
Goran Lečić

Štamparija
PPGD "Comesgrafika" d.o.o.

Tiraž
300 primjeraka

Časopis "Biomedicinska istraživanja" je
indeksiran u Directory of Open Access
Journals, Google Scholar, Directory of
Research Journal Indexing, CrossRef,
DOI Srpska.

Ustanove članova Izdavačkog saveta
i Uređivačkog odbora navedene su u
online izdanju časopisa.

Izdavački savjet

Predsjednik

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

Članovi

Akademik Drenka Šećerov-Zečević
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Akademik Mirko Šošić
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Akademik Marko Vuković
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Veljko Marić
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Stevan Trbojević
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Ranko Škrbić
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Uređivački odbor

Glavni i odgovorni urednik

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

Savjetnici urednika

Prof. dr Ljubica Đukanović
(Srbija)
Prof. dr Biljana Mijović
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Pomoćnici glavnog urednika

Prof. dr Dejan Bokonić
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Nedeljka Ivković
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Snežana Marjanović
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Maja Račić
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Članovi Uređivačkog odbora

Prof. dr Tatjana Bućma
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Semra Čavajuga
(Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Radoslav Gajanin
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Ranko Golijanin
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Doc. dr Divna Kekuš
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Tamara Kovačević
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Doc. dr Jelena Krnić
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Doc. dr Sanja Marić
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Doc. dr Irena Mladenović
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Međunarodni uređivački odbor

Prof. dr Nebojša Arsenijević (Srbija)
Prof. dr Athanasios Athanasiou (Grčka)
Prof. dr Marc De Broe (Belgija)
Akademik Miodrag Čolić (Srbija)
Prof. dr Dragana Čukić (Crna Gora)
Prof. dr Slobodanka Đukić (Srbija)
Prof. dr Marleen H.J.M. Janssen (Holandija)
Prof. dr Wolfgang Jelkmann (Njemačka)
Prof. dr Nadica Jovanović-Simić (Srbija)
Prof. dr Vladimir Jurišić (Srbija)
Prof. dr Igor Kocijančić (Slovenija)
Prof. dr Zvezdana Kojić (Srbija)
Prof. dr Ružica Kozomara (Srbija)
Prof. dr Christos Lionis (Grčka)
Prof. dr Zvonko Magić (Srbija)
Prof. dr Michael Marberger (Austrija)
Jussi Meriluoto, Dr sc. (Finska)
Akademik Dragan Micić (Srbija)
Prof. dr Mirjana Mirić (Srbija)
Prof. dr Goran Nedović (Srbija)
Prof. dr Milomir Ninković (Njemačka)
Akademik Miodrag Ostojić (Srbija)
Prof. dr Dragan Rapaić (Srbija)
Prof. dr Luca Rosi (Italija)
Prof. dr Hans-Günther Sonntag (Njemačka)
Paola Stefanelli, Dr sc. (Italija)
Prof. dr Satoshi Toh (Japan)
Prof. dr Goran Trajković (Srbija)
Georgios Vergoulas MD, PhD (Grčka)
Prof. dr Davorka Vrdoljak (Hrvatska)

Uredništvo

Sekretari urednika

Dr Đorđe Božović, Mr sc.
Sandra Joković, Mr zdrav. njege
Ing. Srđan Mašić, Mr sc.
Jelena Pavlović, Mr zdrav. njege
Dr Danijela Radulović
Dr Danijela Stanković, Mr sc.
Dr Milena Tanasković Dubravac
Dr Maja Vuković
Dr Aleksandra Žuža, Mr sc

Sekretar uredništva

Ana Simović

Lektor za srpski jezik

Aleksandra Bokonić

Lektor za engleski jezik

Svetlana Vuksanović

**BIOMEDICINSKA
ISTRAŽIVANJA**

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

ISSN 1986-8529 (Print)
ISSN 1986-8537 (Online)
UDC 57+61

Published by

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

On behalf of the publisher

Prof. Dejan Bokonić, 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>

Text capture and processing

Goran Lečić

Print

PPGD "Comesgrafika" d.o.o.

Printing

300 copies

The journal "Biomedicinska istraživanja"
is indexed in Directory of Open Access
Journals, Google Scholar, Directory of
Research Journal Indexing, CrossRef,
DOI Srpska.

The affiliations of the members of the
Publishing Council and the Editorial
Board are listed in the online edition
of the journal.

Publishing Council

President

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

Members

Academician Drenka Šećerov-Zečević
(the Republic of Srpska, B&H)
Academician Mirko Šošić
(the Republic of Srpska, B&H)
Academician Marko Vuković
(the Republic of Srpska, B&H)
Prof. Veljko Marić, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)
Prof. Stevan Trbojević, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)
Prof. Ranko Škrbić, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)

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. Biljana Mijović, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)

Associate Editors

Prof. Dejan Bokonić, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)
Prof. Nedeljka Ivković, DMD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)
Prof. Snežana Marjanović, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)
Prof. Maja Račić, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)

Members of the Editorial Board

Prof. Tatjana Bućma, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)
Prof. Semra Čavaljuga, MD, PhD
(Bosnia and Herzegovina)
Prof. Radoslav Gajanin, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)
Prof. Ranko Golijanin, DMD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)
Assoc. Prof. Divna Kekuš, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)
Prof. Tamara Kovačević, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)
Assoc. Prof. Jelena Krunić, DMD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)
Assoc. Prof. Sanja Marić, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)
Assoc. Prof. Irena Mladenović, DMD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)

International Editorial Board

Prof. Nebojša Arsenijević, MD, PhD (Serbia)
Prof. Athanasios Athanasiou, MD, PhD (Greece)
Prof. Marc De Broe, MD, PhD (Belgium)
Academician Miodrag Čolić (Serbia)
Prof. Dragana Čukić, MD, PhD (Montenegro)
Prof. Slobodanka Đukić, MD, PhD (Serbia)
Prof. Marleen H.J.M. Janssen, PhD (the Netherlands)
Prof. Wolfgang Jelkmann, MD, PhD (Germany)
Prof. Nadica Jovanović-Simić, PhD (Serbia)
Prof. Vladimir Jurišić, MD, PhD (Serbia)
Prof. Igor Kocijančič, MD, PhD (Slovenia)
Prof. Zvezdana Kojić, MD, PhD (Serbia)
Prof. Ružica Kozomara, MD, PhD (Serbia)
Prof. Christos Lionis, MD, PhD (Greece)
Prof. Zvonko Magić, MD, PhD (Serbia)
Prof. Michael Marberger, MD, PhD (Austria)
Jussi Meriluoto, PhD (Finland)
Academician Dragan Micić (Serbia)
Prof. Mirjana Mirić, MD, PhD (Serbia)
Prof. Goran Nedović, PhD (Serbia)
Prof. Milomir Ninković, MD, PhD (Germany)
Academician Miodrag Ostojić (Serbia)
Prof. Dragan Rapačić, PhD (Serbia)
Prof. Luca Rosi, MD, PhD (Italy)
Prof. Hans-Günther Sonntag, MD, PhD (Germany)
Paola Stefanelli, PhD, Senior Scientist (Italy)
Prof. Satoshi Toh, MD, PhD (Japan)
Prof. Goran Trajković, MD, PhD (Serbia)
Georgios Vergoulas MD, PhD (Greece)
Prof. Davorka Vrdoljak, MD, PhD (Croatia)

Editorial Office

Editor Assistants

Dorđe Božović, DMD, MSc
Sandra Joković, MHS
Srđan Mašić, MSc
Jelena Pavlović, MHS
Danijela Radulović, MD
Danijela Stanković, MD, MSc
Milena Tanasković Dubravac, MD
Maja Vuković, MD
Aleksandra Žuža, DMD, MSc

Technical secretary

Ana Simović

Serbian language lector

Aleksandra Bokonić

English language editor

Svetlana Vuksanović, MA

Sadržaj

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI

Numerička arealna gustina CD34 i CD117 imunoreaktivnih hematopoetskih ćelija u jetri humanog embriona i fetusa

Jelena Vladičić Mašić, Ivan Nikolić, Vera Todorović, Marko Jović,
Vladimir Petrović, Srđan Mašić, Nikolina Dukić, Snežana Zečević 111

Dijabetesna nefropatija u tipu 2 dijabetesa: učestalost i faktori rizika

Marijana Kovačević, Snežana Mališ, Maksim Kovačević,
Verica Prodanović, Olivera Čančar, Siniša Ristić,
Nenad Petković, Ljubica Đukanović 118

Detekcija periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa tipom 2 dijabetes melitusa u ambulanti porodične medicine

Biljana Lakić, Saša Turajlić, Verica Petrović 128

Uticaj proteklog vremena od prvih simptoma do dijagnoze celijakije na psihofizičko funkcionisanje i društveni život dece i adolescenata

Biljana Stojanović-Jovanović, Stevan Jovanović, Biljana Vuletić 136

Prevalenca anemije kod žena u reproduktivnoj dobi u Republici Srpskoj

Dragana Stojisavljević, Slađana Šiljak, Ljiljana Stanivuk,
Jelena Niškanović, Marin Kvaternik 144

Ispitivanje faktora povezanih sa težinom simptoma bolesnika sa nosnosinusnom polipozom

Aleksandra Aleksić, Siniša Šolaja, Zorica Novaković,
Nataša Guzina Golac, Vojin Vojnović, Željko Markić 152

Mjere prevencije infekcija operativnog polja uzrokovanih enterokokama rezistentnim na vankomicin

Natalija Hadživuković, Biljana Mijović 159

Određivanje sadržaja arsena u uzorcima čajeva dostupnih na tržištu Republike Srpske primjenom atomske apsorpcione spektrofotometrije

Mirjana Đermanović, Ljubica Bojanić, Relja Suručić, Vesna Antunović 166

PRETHODNO SAOPŠTENJE

Funkcionalna sposobnost muškaraca starih 65 i više godina

Ilija Stijepić, Tamara Popović, Dragana Sređić Cartes 172

PREGLEDNI RADOVI

Karcinom srednjeg uva

Dragoslava Đerić 179

Funkcionalna magnetna rezonanca bubrega

Siniša Ristić 188

ZA PRAKSU

Zapaljenske bolesti srca kod djece

Biljana Milinković, Dejan Bokonjić, Tatjana Gavrilović Elez,
Vladimir Čančar, Nada Avram 194

Uzroci, podjela, dijagnostika i liječenje hidrocefalusa

Vjeran Saratlić, Vesna Ivanišević 202

Contents

ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

Numerical areal density of CD34 and CD117 immunoreactive hematopoietic cells in human fetal and embryonic liver

Jelena Vladičić Mašić, Ivan Nikolić, Vera Todorović, Marko Jović,
Vladimir Petrović, Srdjan Mašić, Nikolina Dukić, Snežana Zečević 111

Diabetic nephropathy in type 2 diabetes: the frequency and risk factors

Marijana Kovačević, Snežana Mališ, Maksim Kovačević,
Verica Prodanović, Olivera Čančar, Siniša Ristić,
Nenad Petković, Ljubica Djukanović 118

Detection of peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes mellitus in family medicine clinic

Biljana Lakić, Saša Turajlić, Verica Petrović 128

Impact of elapsed time between first symptoms and diagnosis of celiac disease on psycho-physical functioning and social life of children and adolescents

Biljana Stojanović-Jovanović, Stevan Jovanović, Biljana Vuletić 136

Prevalence of anemia among women of reproductive age in Republic of Srpska

Dragana Stojisavljević, Slađana Šiljak, Ljiljana Stanivuk,
Jelena Niškanović, Marin Kvaternik 144

Investigation of factors associated with symptom severity in patients with sinonasal polyposis

Aleksandra Aleksić, Siniša Šolaja, Zorica Novaković,
Nataša Guzina Golac, Vojin Vojnović, Željko Markić 152

Measures of prevention of operative field infections caused by vancomycin-resistant enterococci

Natalija Hadživuković, Biljana Mijović 159

Determination of arsenic content in tea samples available on Republic of Srpska market by atomic absorption spectrophotometry

Mirjana Đermanović, Ljubica Bojanić, Relja Suručić, Vesna Antunović 166

SHORT COMMUNICATION

Functional ability of men aged 65 or more

Ilija Stijepić, Tamara Popović, Dragana Sređić Cartes 172

REVIEWS

Carcinoma of middle ear

Dragoslava Djerić 179

Functional magnetic resonance imaging of kidneys

Siniša Ristić 188

FOR PRACTICE

Inflammatory heart diseases in children

Biljana Milinković, Dejan Bokonjić, Tatjana Gavrilović Elez,
Vladimir Čančar, Nada Avram 194

Causes, classification, diagnostics and treatment of hydrocephalus

Vjeran Saratlić, Vesna Ivanišević 202

Od uredništva

Deset godišta časopisa “Biomedicinska istraživanja”

Tren po tren i pred nama je eto decembarski broj desetog godiša (volumena) našeg časopisa. Za tih deset godina urađeno je i više od onoga što je u početku izgledalo moguće. I to, u vremenu i prostoru koji baš i nisu naklonjeni nauci i naučnom izdavaštvu.

O teškoćama u pomenutim danima, nećemo govoriti. Bilo ih je, a to je i očekivano.

O zadovoljstvu urađenim, treba govoriti. Ima ga.

Da se pohvalimo: časopis je izlazio redovno, dva puta godišnje, u svakom broju bilo je najmanje pet originalnih naučnih radova, dva do tri revijalna rada, a pored njih prikazi bolesnika, prethodna sopštenja, edukativni članci. Izdali smo i jedan suplement časopisa. Popravljali smo kvalitet štampe u mjeri u kojoj su nam okolnosti dozvoljavale.

Medicinski fakultet u Foči trudio se da kontinuirano edukuje naše potencijalne autore i recenzente pa je za deset godina postojanja našeg časopisa organizovano više seminara i radionica koje su za cilj imale da poboljšaju naučnu pismenost. Jer edukacijama nikad kraja, i edukacija nikad dovoljno.

Hvala svima koji su finansirajući nas, omogućili pripremu i štampanje časopisa „Biomedicinska istraživanja“ koji ovim brojem dovršava svoje deseto godište!

Hvala svim autorima koji su nam povjerili objavljivanje svojih radova!

Posebno hvala našim recenzentima koji su svojim savjesnim recenzijama doprinijeli kvalitetu radova i časopisa u cjelini.

Naše napore je nagradilo Ministarstva nauke i tehnologije Republike Srpske koje je časopis više puta svrstalo u prvu kategoriju naučnih časopisa Republike Srpske.

Želja našeg tima je da trajemo i budemo sve bolji kako bismo uspjeli da naš časopis prihvati što veći broj svjetskih bibliografskih baza.

Prof. dr Siniša Ristić
Glavni i odgovorni urednik

Originalni naučni rad

Numerička arealna gustina CD34 i CD117 imunoreaktivnih hematopoetskih ćelija u jetri humanog embriona i fetusa

**Jelena Vladičić Mašić^{1,2},
Ivan Nikolić³,
Vera Todorović⁴,
Marko Jović³,
Vladimir Petrović³,
Srđan Mašić²,
Nikolina Đukić^{1,3},
Snežana Zečević²**

¹Univerzitetska bolnica Foča,
Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

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

³Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet,
Institut za histologiju i embriologiju,
Niš, Srbija

⁴Univerzitet Privredna Akademija, Novi
Sad - Stomatološki fakultet Pančevo

Primljen – Received: 01/10/2019
Prihvaćen – Accepted: 04/11/2019

Adresa autora:
Mr sc. med. Jelena Vladičić Mašić
Svetosavka 35, 73300 Foča
jelenavladicicmasic@gmail.com

Copyright: ©2019 Vladičić Mašić J, et al. This is an
Open Access article distributed under the terms of the
Creative Commons Attribution 4.0 International (CC
BY 4.0) license.

Kratak sadržaj

Uvod. Hematopoeza je proces stvaranja krvnih ćelija i uobličenih elemenata krvi. Ovaj dinamičan proces se postnatalno odvija u koštanoj srži, dok je prenatalna hematopoeza raspršena na više lokalizacija. Počinje u žumančanoj kesi, u intraembrionalnim ostrvcima hematopoeze, nastavlja se u jetri, slezini i koštanoj srži, a prema novim saznanjima i u placenti. Jetra je kao najveći hematopoetski organ intrauterinog razvoja izvor matičnih ćelija hematopoeze. Cilj rada je identifikacija i kvantifikovanje CD34 i CD117 imunoreaktivnih hematopoetskih ćelija u jetri humanog embriona i fetusa.

Metode. Korišćeno je 5 jetri humanih embriona i 25 jetri humanog fetusa starosti od 7 do 38 nedelja gestacije. Uzorci jetre podvrgnuti su rutinskoj obradi do parafinskih kalupa. Tkivni presjeci, debljine 5 µm bojeni su hematoksilinom i eozinom, kao i imunohistohemijskim dokazivanjem CD34 i CD117 antigena. Kvantifikacija je urađena morfolometrijski određivanjem numeričke arealne gustine. U statističkoj analizi korišćen je Hi-kvadrat test.

Rezultati. Numerička arealna gustina CD34 imunoreaktivnih hematopoetskih ćelija u jetri u embrionalnom periodu razvika je iznosila 0,35%, 0,30% u prvom trimestru (koji obuhvata i embrionalni i fetalni period), 0,46% u drugom trimestru i 0,10% u trećem trimestru. Numerička vrijednost arealne gustine CD117 imunoreaktivnih hematopoetskih ćelija u jetri za embrionalni period je iznosila 0,28%, 0,50% u prvom trimestru (koji obuhvata i embrionalni i fetalni period), 0,11% u drugom trimestru i 0,09% u trećem trimestru.

Zaključak. Jetra embriona i fetusa predstavlja značajan izvor CD34 i CD117 imunoreaktivnih hematopoetskih ćelija

Ključne riječi: hematopoeza, matične ćelije, jetra fetusa, CD34 antigen, CD117 antigen.

Uvod

Hematopoeza je proces stvaranja krvnih ćelija i uobličenih elemenata krvi, što podrazumijeva eritropoezu, granulocitopoezu, limfocitopoezu, monocitopoezu i megakariocitopoezu. Ovaj dinamičan proces se postnatalno odvija u koštanoj srži, a prenatalna hematopoeza je raspršena na više lokalizacija [1]. Stvaranje krvnih ćelija počinje u žumančanoj kesi 15-17. dana razvika, zatim se nastavlja u para-aorto-splanhopleuralnom regionu, a potom i u aorto-gonadno-mezonefrosnom regionu.

Već 19. dana intrauterinog razvića uočene su hematopoetske ćelije u splahnopleuralnom mezodermu, a od 27. do 40. dana razvića evidentan je hematopoetski potencijal aorto-gonadno-mezonefrosnog regiona, dominantno u zidu aorte [2-4]. Matične ćelije iz navedenih fokusa migriraju u jetru, koja postaje najveći hematopoetski organ intrauterinog razvića. Prve hematopoetske ćelije, koje ispoljavaju CD34 imunoreaktivnost u embrionalnoj jetri su detektovane 30. dana razvića [5, 6]. Od početka stvaranja hematopoetskih ćelija u jetri njihov broj raste i najintenzivniji je u drugom trimestru gestacije, a zatim postepeno opada, a koštana srž dostiže zrelost hematopoetskog organa. Hematopoeza u jetri je u manjem obimu zastupljena do kraja intrauterinog razvića i kratko po rođenju. Prema novim istraživanjima stvaranje krvnih ćelija se odvija i u placenti [7-9].

Sve krvne ćelije nastaju od pluripotentne matične ćelije hematopoeze. Karakteristike matičnih ćelija su velika sposobnost proliferacije, diferencijacije i samoobnavljanja. One nemaju morfološki prepoznatljive karakteristike već se dokazuju determinišućim klasterima i testovima klonalnosti odnosno mogućnošću stvaranja kolonija hematopoetskih ćelija. Osnovni markeri imunoreaktivnosti matičnih ćelija hematopoeze su CD34 i CD117 antigen.

CD34 molekul je otkriven 1984. godine, pripada porodici jednolančanih transmembranskih proteina iz familije sijalomucina, molekulске mase 110kD. CD34, po strukturi glikofosfoprotein, ima ulogu adhezivnog molekula. Ovaj antigen u visokom stepenu ispoljavaju pluripotentne i multipotentne matične hematopoetske ćelije, ali i skoro sve progenitorske hematopoetske ćelije. Ekspresija je najintenzivnija na matičnim ćelijama i ranim progenitorima [10, 11].

CD117/c-kit molekul može biti solubilisan ili vezan za ćelijsku membranu kao transmembranski tirozin-kinazni receptor klase III. CD117 je izražen na svim matičnim hematopoetskim ćelijama koje posjeduju sposobnost dugotrajne obnove i održavanje svih hematopoetskih ćelija u odraslom organizmu. Ima ulogu adhezivnog molekula, kao i veliki značaj u ćelijskoj proliferaciji i diferencijaciji. Fiziološku CD117 imunoreaktivnost ispoljavaju mastociti, melanociti, Kahalove ćelije, ćelije bazalnog sloja kože, polne

ćelije i ćelije duktalnog epitela mliječne žlijezde. Patološku CD117 pozitivnost imaju maligne ćelije kod akutne mijeloidne leukemije, mikrocelularnog tumora pluća, sarkoma i gastrointestinalnih stromalnih tumora [12-14].

Klinički značaj primjene matičnih ćelija, a posebno matičnih ćelija hematopoeze je veliki. Humane matične ćelije hematopoeze u perifernoj krvi su otkrivene 1971. godine. Polovinom osamdesetih godina prošlog vijeka u nekoliko različitih centara počela je transplantacija autologih matičnih krvnih ćelija iz periferne krvi. Broj hematopoetskih matičnih ćelija u perifernoj krvi je mali. Iako su razvoj aparata za aferezu i stimulacija faktorima rasta značajno poboljšali uspješnost transplantacije, intenzivno su ispitivane i druge mogućnosti izolacije matičnih krvnih ćelija.

Fetalna jetra je jedan od izvora hematopoetskih matičnih ćelija i ove ćelije su, zbog niskog stepena kontaminacije T limfocitima, korišćene u liječenje teških oblika imunodeficijenција. U protekloj dekadi transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija iz fetalne jetre najviše je primjenjivana kod intrauterinih transplantacija nekih urođenih oboljenja [15-19].

Uprkos brojnim nedostacima zbog dostupnosti i etičkih dilema matične ćelije predstavljaju značajan dio liječenja kongenitalnih i stečenih malignih bolesti hematopoetskog i imunskog sistema, nekih solidnih tumora, kao i posljedica specifičnog i često veoma agresivnog onkološkog liječenja.

Cilj ovog rada je identifikacija i kvantifikovanje hematopoetskih ćelija u jetri humanog embriona i fetusa koje pokazuju imunoreaktivnost CD34 i CD117 molekula, a koji su najčešći markeri hematopoetskih matičnih ćelija.

Metode rada

Materijal su činile jetre embriona i fetusa čovjeka, dobijene legalnim putem, nakon hirurškog završetka ekstrauterine trudnoće ili nakon spontanih i arteficialnih pobačaja, uz saglasnost Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu. U materijal istraživanja uvrštene su humane jetre 5 embriona i 25 fetusa, oba pola, od 7 do 38 nedjelja gestacione starosti. Svi ispi-

tivani uzorci su razvrstani po trimestrima i gestacionim nedjeljama. Shodno tome, prvom trimestru pripadaju jetre embriona i fetusa do kraja 12. nedjelje razvoja (ukupno 5 embrionalnih i 6 fetalnih uzoraka), drugom pripadaju jetre fetusa od 13. do kraja 24. nedjelje razvoja (ukupno 9 uzoraka) i trećem pripadaju jetre fetusa od 25. do 38. nedjelje razvoja (ukupno 10 uzoraka), a posebno su analizirani i statistički obrađeni podaci za embrionalni period (ukupno 5 uzoraka).

Uzorci jetre podvrgnuti su rutinskoj, automatizovanoj obradi do parafinskih kalupa. Od kalupa su mikrotomom (LeicaRM2255, Leica-Microsystems, Nussloch, GmbH, Germany) načinjeni tkivni presjeci, debljine 5 mm, adherirani na obična predmetna stakla (Isolab, Germany) i predmetna stakla pripremljena za imunohistohemijska bojenja, SuperFrostUltraPlus (Menzel-Glaser, Braunschweig, Germany). Tkivni presjeci su bojeni upotrebom hematoksilina i eozina za osnovnu morfološku analizu.

Imunohistohemijskim bojenjem ispitana je ekspresija CD34 i CD117 antigena, koji predstavljaju markere identifikacije matičnih i progenitornih ćelija. Nakon deparafinacije u termostatu i ksilolu, histološki preparati su rehidratirani provođenjem kroz etanol sa opadajućim koncentracijama (100%, 96%, 75%) i dovedeni su do destilovane vode. Procedura bojenja je nastavljena korišćenjem sredstva za otkrivanje antigena (En Vision FLEX Target retrieval solution, high pH, proizvođač: Dako, kataloški broj: K8000/8002) u kome su tkivni isječki kuvani tokom 45 minuta u vodenom kupatilu na temperaturi 95-98°C. Nakon procedure otkrivanja antigena, izvršena je blokada tkivnih peroksida korišćenjem 3% rastvora vodonik peroksida u trajanju od 10 minuta (En Vision FLEX Peroxydase-blocking reagent, proizvođač: Dako, kataloški broj: K8000/8002). Tkivni isječki su zatim isprani puferom (En Vision FLEX Washbuffer, proizvođač: Dako, kataloški broj: K8000/8002) tri puta, u trajanju od 3 do 5 minuta, nakon čega je nanoseno odgovarajuće primarno antitijelo: (1) CD34 monoklonsko mišje anti humano antitijelo na CD34/QBEnd/10 i (2) CD117 poliklonsko antihumano antitijelo na CD117. Deparafinizovani tkivni isječki uzoraka jetre su inkubirani preko noći na temperaturi od 4°C u vlažnoj komori, a bojenje je nastavljeno to-

kom sutrašnjeg dana primjenom sekundarnog antitijela konjugovanog sa peroksidazom rena 60 minuta (En Vision FLEX/HRP, proizvođač: Dako, kataloški broj: K8000/8002). Između navedenih koraka, preparati su ispirani puferom (En Vision FLEX Washbuffer, proizvođač: Dako, kataloški broj: K8000/8002). Kao hromogen korišćen je diaminobenzidin (DakoLiquidDAB+ substratechromogen system, proizvođač: Dako, kataloški broj: K3468), nakon čega su tkivni isječki kontrastirani u Majerovom hematoksilinu tokom 2 minuta. Nakon diferentovanja hematoksilina u česmenoj vodi i ispiranja destilovanom vodom, tkivni isječki su dehidratirani kroz seriju etanola sa rastućom koncentracijom (75%, 96%, 100%) (po 10 minuta svaki), prosvjetljeni u ksilolu (20 minuta) i montirani korišćenjem kanada balzama (Aquatex-OC 261903, Merk, Germany) i pokrovnih ljušpica. Rezultati bojenja: braon (oksidisani produkt diaminobenzidina i peroksidaze) – mješta vezivanja odgovarajućeg antigena i za njega specifičnog antitijela; plavo (hematoksilin) – jezdra i membrane ćelija.

Mikroskopski preparati su analizirani na svjetlosnom mikroskopu Olympus BX50 (Olympus, Japan) i fotografisani digitalnom kamerom Leica DFC295 (Leica Microsystems, Germany) Katedre za histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta u Nišu.

Preparati su fotografisani digitalnom kamerom, pod različitim povećanjima, u rasponu od h40 do h800, a fotodokumentacija je sačuvana u TIFF (Tagged Image File Format) formatu kompjuterskog fajla i podvrgnuta metričkoj kalibraciji za odgovarajuće mikroskopsko povećanje u programu ImageJv. 1.48v (Wayne Rasband, National Institute of Health, USA).

U cilju kvantifikacije, u radu je korišćena morfometrijska analiza koja je obuhvatala određivanje numeričke arealne gustine, koja prikazuje broj ispitivanih struktura jetre po jedinici površine tkiva jetre, izraženoj u mm².

Broj ispitivanih vidnih polja (N), neophodnih za adekvatnu morfometrijsku analizu, određivan je po formuli: $N = (20 \times SD / X)^2$, gdje SD predstavlja standardnu devijaciju, a X predstavlja srednju vrijednost rezultata dobijenih u pilot studiji na 20 vidnih polja (Kališnik M, 2002).

Za određivanje numeričke arealne gustine

korišćen je program Image Jv. 1.48v (Wayne Rasband, National Institute of Health, USA). Numerička arealna gustina (NA) izračunavana je kao količnik broja ispitivanih struktura ili ćelija (N) sa površinom vidnog polja (A):

$$NA=N/A$$

Dobijeni rezultati su pomnoženi sa 100 i iskazani u procentima.

Statistička analiza podataka sastojala se iz metoda deskriptivne i analitičke statistike. Od analitičkih metoda korišćen je Hi-kvadrat test. Vrijednosti za koje je $p < 0,05$ su smatrane statistički značajnim. Pomenute statističke metode su primijenjene korišćenjem programa za statističku obradu podataka IBM SPSS-21.0 (Chicago, IL, USA, 2012).

Rezultati

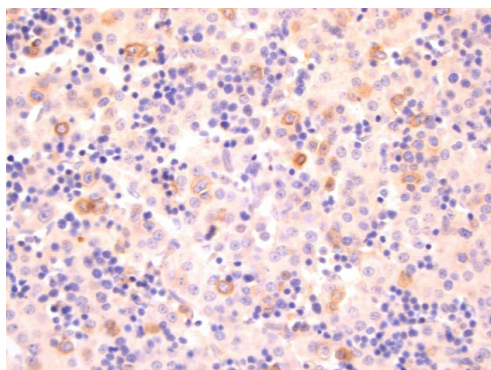
Osnovnom morfološkom analizom, na presjecima jetre bojenim hematoksilin eozinom jasno se uočavaju hematopoetske ćelije. One su raspo-

ređene u grupama i imaju ubikvitaran raspored. Hematopoetske ćelije se nalaze u vezivnom tkivu portnih prostora, oko centralnih venula, u perisinusoidalnim prostorima, kao i u lumenu vaskularnih struktura u prvom redu sinusoidnih kapilara. Analizom jetri u različitim periodima gestacije može se primijetiti da su grupe hematopoetskih ćelija brojnije u drugom trimestru u odnosu na prvi i treći trimestar.

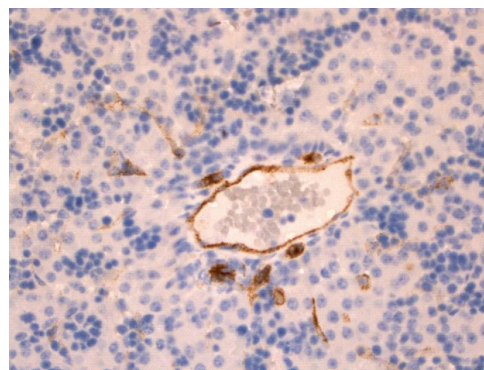
CD34 imunoreaktivnost u jetri fetusa ispoljavaju hematopoetske ćelije, endotelne ćelije, fibroblasti. Hematopoetske ćelije imaju morfologiju malog ili srednjeg limfocita i nalaze se perisinusoidalno, u perivaskularnom vezivnom tkivu, intravaskularno, u vezivu portnih prostora i supkapsularno (Slika 1 i 2).

Prema intenzitetu ekspresije CD34 imunoreaktivnosti subjektivnom analizom može se izdvojiti populacija matičnih ćelija.

Numerička arealne gustina CD34 imunoreaktivnih hematopoetskih ćelija u jetri, u embrionalnom periodu razvića je 0,35%, 0,30% u prvom trimestru (koji obuhvata i embrionalni i fetalni



Slika 1. CD34-imunoreaktivnost u jetri fetusa u 11. nedjelji gestacije (x400). Uočava se veći broj pojedinačnih CD34+ ćelija u brojnim ostrvcima hematopoetskih ćelija, koje su raspoređene među hepatocitima.

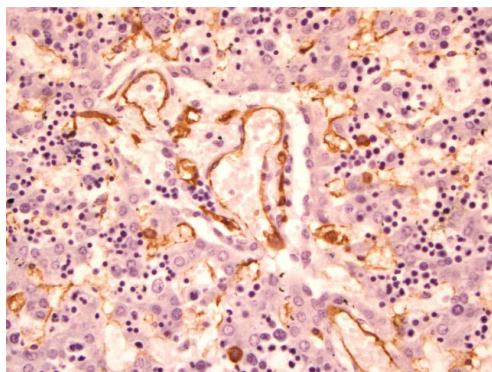


Slika 2. CD34-imunoreaktivnost u jetri fetusa u 20. nedjelji gestacije (x400). Uočavaju se veće grupe hematopoetskih ćelija sa pojedinačnim CD34+ ćelijama.

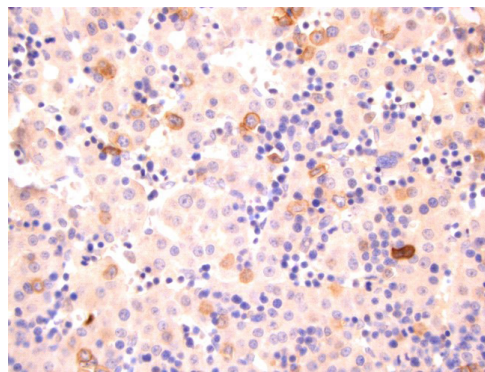
Tabela 1. Numerička arealna gustina CD34 imunoreaktivnih ćelija u jetri embriona i fetusa prema periodima gestacijske starosti

Trimestar	CD34							
	EP		I		II		III	
	N	NA	N	NA	N	NA	N	NA
CD34 + hematopoetske ćelije	285	0,35	242	0,30	376	0,46	85	0,10
Ostale hematopoetske ćelije	5519	6,85	2910	3,61	4474	5,55	1765	2,19

EP-embrionalni period, I-prvi trimestar (obuhvata i embrionalni i fetalni period), II-drugi trimestar, III-treći trimestar, N- broja ćelija, NA- numerička arealna gustina



Slika 3. CD117-imunoreaktivnost u jetri humanog embriona, 7. nedjelja gestacije (x400). Uočavaju se pojedinačne CD117+ ćelije lokalizovane oko krvnih sudova.



Slika 4. CD117-imunoreaktivnost u jetri humanog fetusa u 11. nedjelji gestacije (x400). Uočava se veći broj pojedinačnih CD117+ ćelija, koje imaju morfologiju malog limfocita.

period), 0,46% u drugom trimestru i 0,10% u trećem trimestru (Tabela 1).

Hi-kvadrat test je pokazao visokostatistički značajnu razliku u numeričkoj arealnoj gustini CD34+ hematopoetskih ćelija između trimestara gestacije ($p < 0,001$). Najveća numerička arealna gustina CD34 imunoreaktivnih hematopoetskih ćelija je u drugom trimestru gestacije.

CD117 imunoreaktivnost u jetri embriona i fetusa ispoljavaju hematopoetske matične ćelije. Hematopoetske ćelije imaju morfologiju malog ili srednjeg limfocita i nalaze se u perivaskularnom vezivnom tkivu, intravaskularno, u vezivu portnih prostora, supkapsularno, perisinusoidalno (Slika 3 i 4).

Analiza numeričke arealne gustine CD117 imunoreaktivnih hematopoetskih ćelija u jetri embriona i fetusa je pokazala da ona iznosi 0,28% u embrionalnom periodu razvića, 0,50% u prvom trimestru (koji obuhvata i embrionalni i fetalni period), 0,11% u drugom trimestru i 0,09% u trećem trimestru. (Tabela 2).

Hi-kvadrat test je pokazao visoko statistički

značajnu razliku u numeričkoj arealnoj gustini CD117 imunoreaktivnih ćelija između trimestara gestacije ($p < 0,001$). Najveća numerička arealna gustina CD117 imunoreaktivnih ćelija je u prvom trimestru gestacije.

Diskusija

Tokom intrauterinog razvića jetra predstavlja najveći hematopoetski organ. Ćelije strome portnih prostora sintetizuju faktore rasta, ćelijske adhezivne molekule, komponente ekstracelularnog matriksa, koji imaju važnu ulogu u pružanju potpore rastu i diferencijaciji hematopoetskih ćelija. U fetalnoj jetri najzastupljenije su ćelije eritroidne loze, ali se mogu uočiti pripadnici i ostalih hematopoetskih linija [1, 8].

Sve hematopoetske ćelije nastaju od pluripotentne matične ćelije hematopoeze. Morfološkom analizom jetre embriona i fetusa jasno se mogu diferencirati hematopoetske ćelije. U cilju identifikacije subpopulacije matičnih ćelija u imunohistohemijskoj analizi koristili smo dva

Tabela 2. Numerička arealna gustina CD117 imunoreaktivnih ćelija u jetri humanog embriona i fetusa prema periodima gestacijske starosti

Trimestar	CD117							
	EP		I		II		III	
	N	NA	N	NA	N	NA	N	NA
CD117+ hematopoetske ćelije	228	0,28	408	0,50	93	0,11	75	0,09
Ostale hematopoetske ćelije	4972	6,17	5114	6,35	1887	2,34	1765	2,19

EP-embrionalni period, I-prvi trimestar (obuhvata i embrionalni i fetalni period), II-drugi trimestar, III-treći trimestar

N- broj ćelija, NA-numerička arealna gustina

antitijela za dva osnovna antigena matičnih ćelija CD34 i CD117 [10, 11]. Morfometrijskom analizom odredili smo numeričku arealnu gustinu CD34 i CD117 imunoreaktivnih ćelija, a rezultati su korelirani prema trimestrima gestacijske starosti uz pomoć Hi-kvadrat testa.

CD34 imunoreaktivnost hematopoetskih ćelija u jetri embriona i fetusa, imunohistohemijskom metodom na parafinskim kalupima se jasno uočava, morfološki je moguće izdvojiti ćelije slične malom ili srednjem limfocitu. Morfometrijska analiza numeričke arealne gustine može biti precizno određena i ona pokazuje da je broj CD34 pozitivnih ćelija u fetalnoj jetri značajno veći nego kod odraslih osoba u perifernoj krvi ili koštanoj srži. Da bi se dobili precizniji podaci o zastupljenosti matičnih ćelija neophodno je koristiti dodatne imunohistohemijske markere, koji bi pomogli u razlikovanju CD34 imunoreaktivnosti matičnih i progenitornih ćelija hematopoeze. Ova diferencijacija je samo djelimično moguća i subjektivna prema stepenu ekspresije imunoreaktivnosti. Prema dostupnim radovima, najintenzivnija CD34 imunoreaktivnost ispoljena kod matičnih ćelija opada prema ranim progenitorima, posebno prema kasnim progenitorima [9, 10]

CD117 imunoreaktivnost hematopoetskih ćelija u jetri embriona i fetusa se jasno uočava. Morfometrijska analiza numeričke arealne gustine je precizno određena i ona pokazuje visok procenat CD117 imunoreaktivnih ćelija. Kada se uporede numeričke arealne gustine CD34 i CD117 imunoreaktivnih ćelija prema trimestrima gestacije možemo primijetiti neslaganje u drugom trimestru. U drugom trimestru numerička arealna gustina CD34 pozitivnih hematopoetskih ćelija iznosi 0,46%, a numerička arealna gustina CD117 pozitivnih hematopoetskih ćelija iznosi 0,11%, što se djelimično može objasniti subjektivnošću i intenzivnijom imunoreaktivnosti progenitorskih ćelija koja je veoma intenzivna u ovom periodu getacijske starosti [9].

Zaključak

Analizom numeričke arealne gustine može se zaključiti da je u jetri embriona i fetusa zastupljen visok procenat CD34 i CD117 imunoreaktivnih hematopoetskih ćelija. Na osnovu ovih podataka dolazimo do zaključka da je jetra tokom prenatalnog razvika bogat izvor matičnih ćelija hematopoeze.

Izvor finansiranja. Autori nisu dobili sredstva namijenjena ovom istraživanju.

Etičko odobrenje. Etički odbor Medicinskog fakulteta u Foči odobrio je studiju

Sukob interesa. Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

Funding source. The authors received no specific funding for this work.

Ethical approval. The Ethic Committee of the Faculty of Medicine in Foča approved the study

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest

Literatura:

1. Nikolić I, Rančić G, Radenković G, Lačković V, Todorović V, Mitić D, Mihailović D. Embriologija čoveka, 7 izdanje. Beograd; Data Status: 2018.
2. Takashina T. Haematopoiesis in the human yolk sak. J Anat 1987;151:125-35.
3. Tavian M, Peault B. Embryonic development of the human hematopoietic system. Int J Dev Biol 2005;49:243-50.
4. Tavian M, Culumel L, Luton D. Aorta associated CD34+ hematopoietic cell in the early human embryo. Blood 1996;87:67-72.
5. Tavian M, Hallais MF, Peault BB. Emergence of intraembryonic hematopoietic precursor in the pre-liver human embryo. Development 1999;126:793-803.
6. Timens W, Kamps WA. Hemopoiesis in human fetal and embryonic liver. Microsc Res Tech 1997;39:387-97.
7. Bárcena A, Muench MO, Kapidzic M, Fisher SJ. A new role for the human placenta as a hematopoietic site throughout gestation. Reprod Sci 2009;16:178-87.
8. Muench MO, Kapidzic M, Gormley M, Gutierrez AG, Ponder KL, Fomin ME, et al. The human chorion contains definitive hematopoietic stem cells from the fifteenth week of gestation. Development 2017;144(8):1399-1411.
9. Nikolić I. Dinamika razvoja i morfološke karakteristike interlobulusnih prostora jetre čoveka od embrionalnog perioda do desete godine života. Magistarski rad, Medicinski fakultet, Niš, 1992.

10. Muench M. Stem Cells and Progenitors in Liver Development. San Rafael, CA: Morgan & Claypool Life Science Publishers; 2013.
11. Krause DS, Facklere MJ, Civin C, May WS. CD34: Structure, Biology and Clinical Utility. *Blood* 1996;87:1-13.
12. Edling CE, Hallberg B. c-Kit – A hematopoietic cell essential receptor tyrosine kinase. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39: 1995-8.
13. Miettinen M, Lasota J. KIT (CD117): A review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005;13:205-20.
14. Foster B, Zaidi D, Young TR, Mobley ME, Kerr BA. CD117/c-kit in Cancer Stem Cell-Mediated Progression and Therapeutic Resistance. *Biomedicines* 2018; 6(1): 3.
15. Fomin ME, Beyer AI, Muench MO. Human fetal liver cultures support multiple cell lineages that can engraft immunodeficient mice. *Open Biol* 2017;Dec. 7(12).
16. Muench MO, Bárcena A. Stem Cell Transplantation in the Fetus. *Cancer Control* 2004;11:105-18.
17. Menegaki M, Pavlidis P, Tamiolakis D. Human duty in fetal loss: A study on fetal research on hematopoiesis. *Oncologia* 2006;29:145-9.
18. Popescu DM, Botting RA, Stephenson E, Green K, Webb S, Jardine L, et al. Decoding human fetal liver haematopoiesis. *Nature* 2019;574:365-71.
19. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2018; 38:96-128.

Numerical areal density of CD34 and CD117 immunoreactive hematopoietic cells in human fetal and embryonic liver

Jelena Vladičić Mašić^{1,2}, Ivan Nikolić³, Vera Todorović⁴, Marko Jović³, Vladimir Petrović³, Srdjan Mašić^{2,4}, Nikolina Dukić^{1,3} Snežana Zečević³

¹University Hospital Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

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

³University of Niš, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Niš, Serbia

⁴University Business Academy, Novi Sad, Faculty of Dentistry, Pančevo, Serbia

Introduction. Hematopoiesis is the process of developing blood cells and the formed elements of blood. This dynamic process occurs postnatally in the bone marrow, while the prenatal hematopoiesis is scattered over multiple localizations. It begins in the yolk sac, in the intra-embryonic islands of hematopoiesis, and continues in the liver, spleen, and bone marrow, as well as, according to new research, in the placenta. The liver, as the largest hematopoietic organ of intrauterine development, is the source of hematopoietic stem cells. The aim of the study was to identify and quantify hematopoietic cells in human fetal and embryonic liver showing the immunoreactivity of CD34 and CD117 molecules.

Methods. 5 human embryonic livers and 25 human fetal livers, 7 to 38 weeks of gestational age, were used in the study. Liver samples were routinely processed to paraffin molds. Tissue sections, 5 µm thick, were stained with hematoxylin and eosin as immunohistochemical detection of CD34 and CD117 antigens. Quantification was performed morphometrically determining numerical areal density. The Chi-square test was used in the statistical analysis.

Results. The numerical areal density of CD34 immunoreactive hematopoietic cells in the liver during the embryonic development was 0.35%: 0.30% in the first trimester (including both the embryonic and fetal period), 0.46% in the second trimester and 0.10% in the third trimester. The numerical areal densities of CD117 immunoreactive hematopoietic cells in the liver during the embryonic period were 0.28%: 0.50% in the first trimester (including both the embryonic and fetal periods), 0.11% in the second trimester and 0.09% in the third trimester.

Conclusion. Fetal and embryonic liver represents a significant source of CD34 and CD117 immunoreactive hematopoietic cells.

Keywords: hematopoiesis, stem cells, fetal liver, CD34 antigen, CD117 antigen.

Originalni naučni rad

Dijabetesna nefropatija u tipu 2 dijabetesa: učestalost i faktori rizika

**Marijana Kovačević^{1,2},
Snežana Mališ^{1,2},
Maksim Kovačević^{1,2},
Verica Prodanović^{1,2},
Olivera Čančar^{1,2},
Siniša Ristić¹,
Nenad Petković³,
Ljubica Đukanović⁴**

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

²Univerzitetska bolnica Foča, Republika
Srpska, Bosna i Hercegovina

³Zdravstvena ustanova "Fresenius
Medical Care", Centar za dijalizu, Šamac,
Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

⁴Medicinski fakultet, Univerzitet u
Beogradu, Beograd, Srbija

Primljen – Received: 28/03/2019
Prihvaćen – Accepted: 10/06/2019

Adresa autora:
Doc. dr Marijana Kovačević
Ul. Hasana Kikića 13, 73300 Foča.
kovacevicmarijana@gmail.com

Copyright: ©2019 Marijana Kovačević, et al. This is an
Open Access article distributed under the terms of the
Creative Commons Attribution 4.0 International (CC
BY 4.0) license.

Kratak sadržaj

Uvod. Ciljevi rada su bili da se utvrdi učestalost i faktori rizika za dijabetesnu nefropatiju (DN) kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa i faktori povezani sa pogoršanjem funkcije bubrega tokom trogodišnjeg perioda.

Metode. Studija je obuhvatila 81 bolesnika sa tipom 2 dijabetesa koji su na početku studije svrstani u dvije grupe: prva, 41 bolesnik sa DN (27 muškaraca, $62,03 \pm 7,73$ godina) i druga, 40 bolesnika bez DN (17 muškog pola, $61,73 \pm 11,55$ godina). Svim bolesnicima je uzeta anamneza, urađen objektivni pregled i laboratorijska ispitivanja. Na osnovu rezultata ispitivanja, poslije tri godine bolesnici obje grupe su podijeljeni u podgrupe sa nepromjenjenom funkcijom bubrega i podgrupe sa pogoršanjem funkcije definisanim kao povećanje proteinurija i/ili smanjenje jačine glomerulske filtracije (JGF) za više od 25%.

Rezultati. Na početku ispitivanja zabilježena je visoka učestalost poznatih faktora rizika za dijabetes i DN kod obje grupe. Multivarijantna logistička analiza izdvojila je ženski pol i trajanje dijabetesa kao značajne prediktore DN. Nakon tri godine funkcija bubrega se pogoršala kod oko 50% bolesnika sa i bez DN, a u podgrupama sa pogoršanjem funkcije bubrega glikemija našte i HbA1c su bili statistički značajno veći nego u podgrupama sa stabilnom funkcijom bubrega. Linearna regresiona analiza je pokazala da je promjena JGF u trogodišnjem periodu značajno povezana sa starošću bolesnika, trajanjem dijabetesa, sistolnim krvnim pritiskom, razlikom u dijastolnom krvnom pritisku i proteinuriji. Promjena u proteinuriji značajno je povezana sa sistolnim krvnim pritiskom, razlikom u dijastolnom krvnom pritisku, kao i HbA1c i JGF na kraju studije.

Zaključak. Kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa ženski pol i duže trajanje dijabetesa izdvojeni su kao značajni faktori rizika za DN, a starost bolesnika, trajanje dijabetesa, povišen krvni pritisak, loša glikoregulacija kao faktori rizika za pogoršanje funkcije bubrega.

Ključne riječi: dijabetesna nefropatija, proteinurija, jačina glomerulske filtracije, faktori rizika

Uvod

Dijabetesna nefropatija je (DN) mikrovaskularna komplikacija dijabetes melitusa, koju odlikuje prisustvo perzistentne proteinurije (> 300 mg/dan) uz istovremenu retinopatiju ali bez kliničkih ili laboratorijskih dokaza za druga oboljenja bubrega ili mokraćnih puteva [1]. Prevalencija DN se neprekidno povećava, a međunarodne organizacije, poput International Diabetes Federation, predviđaju tokom sljedećih decenija dalji porast prevalencije DN koja je udružena sa visokom kardiovaskularnom smrtnošću i čestim razvojem terminalne insuficijencije bubrega. To će proizvesti velike društvene i ekonomske posljedice, posebno u zemljama u razvoju [2]. Visoka učestalost DN posljedica je kontinuiranog povećanja prevalencije dijabetes melitusa, posebno tipa 2, produženja životnog vijeka bolesnika koji boluju od dijabetesa i uspješnog liječenja terminalne insuficijencije bubrega [3-5].

DN je prisutna kod trećine bolesnika pri dijagnostikovanju tipa 2 DM i povezana je sa visokim rizikom za kardiovaskularne bolesti [1, 6, 7]. Ona je vodeći uzrok terminalne bubrežne insuficijencije u SAD i zapadnoevropskim zemljama s procijenjenom stopom incidencije 158/1000.000 stanovnika [8-10]. Krajem prve decenije ovog vijeka u razvijenim zemljama Evrope i SAD dolazi do usporavanja, pa čak i stabilizacije incidencije terminalne insuficijencije bubrega uzrokovane dijabetesom [11, 12]. Ovome je, pored ostalih mogućih faktora, doprinijelo neprekidno sprovođenje preventivnih mjera u ovim zemljama [13, 14]. S druge strane, incidencija DN u zemljama centralne i istočne Evrope počela je da raste tek krajem prve decenije ovog vijeka. Broj bolesnika liječenih dijalizama u Bosni i Hercegovini kojima je primarna bolest DN je takođe u porastu. U 2014. godini među bolesnicima liječenim metodama zamjene bubrežne funkcije bilo je 18,6% onih sa DN, dok je među bolesnicima koji su započeli liječenje ovim metodama bilo 29,3% sa DN. Do 2014. godine tip 1 DM bio je zastupljeniji da bi se taj odnos u 2014. godini promijenio [15].

Ciljevi ovog rada bili su: (1) otkriti faktore rizika koji su povezani sa DN i njihovu učestalost kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa, (2) utvrditi učestalost pogoršanja funkcije bubrega tokom

trogodišnjeg perioda kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa sa/odnosno bez DN; (3) otkriti faktore koji su povezani sa pogoršanjem funkcije bubrega kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa.

Metode rada

U studiju je uključen 81 bolesnik sa tipom 2 dijabetesa prosječne starosti 61,9 godina, među kojima su bila 44 muškarca. Bolesnici su otkriveni skriningom stanovnika u Foči u periodu 2011-2012. godine, a potom detaljno ispitani da bi se potvrdila dijagnoza dijabetesa i provjerilo da li postoji oboljenje bubrega. U studiju su uključeni svi bolesnici stariji od 18 godina sa tipom 2 dijabetesa bez obzira da li su u momentu skrininga i ovog početnog ispitivanja imali ili ne znake oštećenja bubrega. Nisu uključeni bolesnici sa drugim bolestima bubrega, malignim bolestima, kongestivnom srčanom insuficijencijom, teškom insuficijencijom jetre.

Svi bolesnici uključeni u studiju su redovno kontrolisani kod svojih nadležnih porodičnih ljekara, a povremeno kod endokrinologa i nefrologa Univerzitetske bolnice u Foči. Poslije tri godine od sprovedenog skrininga bolesnici su pozvani na kontrolne preglede kod nefrologa. Tada je analizirana njihova medicinska dokumentacija, uzeti anamnestički podaci, urađen objektivni pregled uključujući mjerenje krvnog pritiska i izračunavanje indeksa tjelesne mase (engl. body mass index – BMI), EKG, ultrazvuk bubrega i analiza seruma i urina.

Bolesnici su na osnovu rezultata pregleda urađenog 2012. godine svrstani u dvije grupe: (1) grupa bolesnika sa DN koja se sastojala od 41 bolesnika (27 muškaraca, prosječne starosti od 61,7 godina) i (2) grupa bolesnika bez DN koja se sastojala od 40 bolesnika (17 muškog pola, prosječne starosti od 62 godine). DN je definisana kao prisustvo perzistentne albuminurije (količnik koncentracije albumina i kreatinina u urinu $> 3,4$ mg/mmol) ili proteinurije (količnik koncentracije proteina i kreatinina u urinu > 20 mg/mmol) u uslovima odsustva urinarne infekcije, prethodnog intenzivnog fizičkog napora ili drugih činilaca koji mogu privremeno povećati urinarnu ekskreciju proteina, a sa ili bez smanjene jačine glomerulske filtracije (JGF < 60 ml/

min/1,73m²).

Objе grupe su na osnovu rezultata kontrolnog pregleda urađenog tri godine poslije skri-ninga podijeljene u po dvije podgrupe: (1) podgrupa bolesnika sa nepromjenjenom funkcijom bubrega kod kojih se proteinurija povećala i/ili JGF smanjila za 25% ili manje i (2) podgrupa bolesnika sa pogoršanjem funkcije bubrega kod kojih se proteinurija povećala i/ili JGF smanjila za više od 25%.

Svi ispitanici su prethodno bili informisani o istraživanju i dali su svoj pristanak. Studiju je odobrio Etički komitet Medicinskog fakulteta u Foči Univerziteta u Istočnom Sarajevu.

Laboratorijske analize se urađene u Službi za biohemiju i hematologiju Univerzitetske bolnice Foča i obuhvatile su krvnu sliku, mjerenje koncentracije kreatinina modifikiranom Jaffe metodom (Beckman kreatinin Analyzer II; Brea, CA, USA), kao i koncentracije glukoze u serumu i koncentracije kreatinina i proteina u urinu standardnim biohemijskim metodama preporučenim od strane International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine na biohemijskom analizatoru firme Abbott (Alcyon). Glikozilirani hemoglobin (HbA1c) izražen je u procentima, a određen pomoću automatizovanih HPLC (High Performance Liquid Chromatography) sistema.

Jačina glomerulske filtracije (JGF) izračunata je korišćenjem Modification of Diet in Renal Disease – MDRD formule [16]

$$\text{JGF (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Cr})^{-1,154} \times (\text{starost})^{-0,203} \times (0,742 \text{ za žene})$$

gdje je Cr – koncentracija kreatinina u serumu (mg/dL)

Proteini u urinu su izraženi odnosom koncentracije proteina (mg/L) i kreatinina (mmol/L) i kao tačka presjeka smatrala se vrijednost od 20 mg/mmol. Albumini u urinu mjereni su kolor-fotometrijskom metodom sa bromkrezol zelenim na aparatu Olympus AU 400 analyzer (Olympus Co. Ltd., Tokyo, Japan), a ekskrecija albumina je izražavana količnikom koncentracije albumina i kreatinina u urinu (tačka presjeka 3,4 mg/mmol).

Statistička analiza. Kontinuirana obilježja prikazana su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom ili kao medijana i interkvartilni raspon u zavisnosti od vrste obilježja, a kategorič-

ka obilježja frekvencijama. Primjenom Kolmogorov-Smirnovljevog testa ispitan je tip raspodjele svih obilježja. Podaci su obrađeni primjenom deskriptivne statistike. Za poređenje srednjih vrijednosti različitih grupa korišćeni su: ANOVA uz Bonferroni-jev test, Kruskal-Wallis-ov test, Student-ov t-test, Wilcoxon-ov test u zavisnosti od tipa raspodjele obilježja. Poređenje frekvencije između grupa vršeno je pomoću χ^2 -testa. Multivarijantna logistička regresija je korišćena da bi se izdvojile varijable povezane sa pripadnošću grupi bez, odnosno sa DN. Linearna regresiona analiza korišćena je da bi se ispitala povezanost između demografskih, kliničkih i laboratorijskih obilježja sa promjenom jačine glomerulske filtracije i proteinurijom. Vrijednost $p < 0,05$ smatrala se statistički značajnom.

Za statističke analize korišćeni su statistički paket programa SPSS Version 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) i MedCalc for Windows, version 12.5 (MedCalc Software, Ostend, Belgium).

Rezultati

Osnovni podaci o bolesnicima prikazani su u tabeli 1. Većina bolesnika bila je starijeg životnog doba i nije bilo statistički značajne razlike u starosnom dobu između bolesnika sa, odnosno bez DN. Iako su bolesnici sa DN imali veći BMI i obim struka razlika nije bila statistički značajna. Povišen krvni pritisak imao je značajan broj bolesnika u obje grupe. Procenat HbA1c bio je podjednak u obje grupe. Jedina statistički značajna razlika bila je u učestalosti bolesnika sa BMI preko 25 kg/m²: u grupi bez DN 21 (52,5%), a u grupi sa DN 31 (75,60%) bolesnik. Kada je upoređena učestalost pojedinih faktora rizika kod bolesnika muškog i ženskog pola pokazalo se da veći procenat žena ima BMI iznad 25 kg/m² (67% vs. 56%), hipertenziju (51% vs. 45%) i HbA1c iznad 7% (74% vs 68%) ali nijedna od tih razlika nije bila statistički značajna.

Sa ciljem da otkrijemo činioce povezane sa nastankom DN urađena je multivarijantna logistička regresiona analiza u kojoj je zavisna varijabla bila pripadnost grupi sa, odnosno bez DN, a nezavisne sve navedene demografske, kliničke

Tabela 1. Osnovni podaci o bolesnicima i faktorima rizika za nastanak dijabetesne nefropatije

	Bolesnici		P
	sa DN	bez DN	
Broj	41 (50,62%)	40 (49,38%)	
Pol, muški	27	17	0,059
Starost, godine	61,73 ± 11,55	62,03 ± 7,73	0,894
Trajanje dijabetesa, godine	10,66 ± 7,48	8,60 ± 7,05	0,174
Redovno kontrolisno, broj (%)	23 (56,09%)	24 (60%)	0,722
Pozitivna porodična anamneza o DM, broj (%)	18 (43,90%)	18 (45%)	0,921
BMI, kg/m ²	28,62 ± 4,28	26,99 ± 4,02	0,081
Obim struka, cm	101,32 ± 14,41	95,75 ± 11,60	0,342
Hipertenzija u ličnoj anamnezi, broj	33 (80,48%)	30 (75%)	0,553
HbA1c %	7,98 ± 1,37	7,84 ± 1,83	0,702
Sistolni pritisak, mmHg	153,79 ± 16,82	149,33 ± 16,80	0,298
Dijastolni pritisak, mmHg	90,15 ± 7,85	90,67 ± 8,38	0,802
BMI > 25 kg/m ²	31 (75,60%)	21 (52,5%)	0,030
Pušenje, broj (%)	7 (17,07%)	5 (12,5%)	0,544
Pijenje alkohola, broj (%)	9 (21,95%)	7 (17,5%)	0,615

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija ili kao broj (%) u zavisnosti od vrste obilježja. DN – dijabetesna nefropatija; DM – dijabetes melitus; BMI – indeks tjelesne mase
Statistička značajnost razlika izračunata Student-ovim t testom ili χ^2 -testom

i laboratorijske varijable. Rezultati multivarijantne logističke analize su pokazale da su ženski pol [B: 1,37; odds ratio (OR): 3,94; p: 0,023], trajanje dijabetesa (B: 0,09; OR: 1,10; p: 0,033), značajni nezavisni prediktori DN, dok je povezanost sistolnog krvnog pritiska (B: 0,046; OR: 1,05;

p: 0,061) i indeksa tjelesne mase (B: 1,18; OR: 0,31; p: 0,064) sa DN blizu statističke značajnosti.

Svim bolesnicima su na početku studije 2012. godine i nakon tri godine određeni: glikemija, HbA1c, BMI, jačina glomerulske filtracije, 24-časovna proteinurija, odnos protein/kreatinin u uri-

Tabela 2. Razlika između bolesnika sa, odnosno bez dijabetesne nefropatije na pregledu 2012. i 2015. godine

Parametar	Godina	Bolesnici sa DN	Bolesnici bez DN	P
Sistolni KP, mmHg	2012.	146,59 ± 25,70	140,12 ± 18,41	0,198
	2015.	137,24 ± 12,77	134,25 ± 14,12	0,313
Dijastolni KP, mmHg	2012.	85,61 ± 10,20	85,25 ± 10,56	0,876
	2015.	82,11 ± 6,64	81,38 ± 8,24	0,669
BMI, kg/m ²	2012.	28,62 ± 4,28	26,99 ± 4,02	0,630
	2015.	28,90 ± 4,51	27,10 ± 3,91	0,550
s-glukoza, mmol/L	2012.	8,72 ± 2,33	8,07 ± 2,33	0,214
	2015.	7,83 ± 2,23	7,61 ± 1,65	0,621
HbA1c, %	2012.	7,98 ± 1,37	7,84 ± 1,83	0,702
	2015.	7,61 ± 1,27	7,57 ± 1,15	0,912
JGF, ml/min	2012.	63,10 ± 22,76	79,11 ± 22,46	0,010
	2015.	60,15 ± 31,56	78,97 ± 24,24	0,010
P/Cr, mg/mmol	2012.	165,43 ± 213,67	14,50 ± 19,61	< 0,001
	2015.	245,88 ± 293,17	73,86 ± 91,44	< 0,001

KP – krvni pritisak, BMI – indeks tjelesne mase, JGF – jačina glomerulske filtracije

Tabela 3. Proteinurija i jačina glomerulske filtracije na početku studije 2012. godine i na kontrolnom pregledu 2015. godine kod bolesnika sa i bez dijabetesne nefropatije u zavisnosti od funkcije bubrega 2015. godine

2012. godina		Bolesnici sa DN			Bolesnici bez DN		
Funkcija bubrega 2015.		Nepromijenjena (n = 19)	Pogoršanje (n = 21)	P	Nepromijenjena (n = 23)	Pogoršanje (n = 18)	P
U-protein, g/dan	2012.	0,38 (0,17-0,65)	0,45 (0,18-1,01)	0,945	0,04 (0,02-0,11)	0,07 (0,04-0,11)	0,701
	2015.	0,24 (0,18-0,45)	1,10 (0,80-2,00)	0,006	0,08 (0,03-0,18)	0,48 (0,42-0,90)	0,0001
	p	0,082	0,037		0,522	0,0001	
P/Cr, mg/mmol	2012.	86,00 (32,30-152,00)	103,60 (23,20-200,0)	0,726	6,90 (4,20-12,60)	10,10 (6,20-14,20)	0,113
	2015.	55,60 (41,00-75,60)	352,90 (200,0-552,3)	0,041	10,70 (2,10-25,50)	114,50 (74,70-200,0)	0,0001
	p	0,056	0,045		0,813	0,0001	
JGF, ml/min/1,73m ²	2012.	68,00 (57,00-75,00)	55,00 (47,00-80,00)	0,255	81,00 (62,00-93,00)	75,80 (65,00-86,00)	0,482
	2015.	73,00 (57,00-90,00)	40,00 (25,00-63,00)	0,005	88,50 (79,00-108,00)	63,00 (56,00-76,00)	0,0003
	p	0,231	0,051		0,152	0,057	

p izračunat pomoću Kruskal Wallis-ovog testa

nu, sistolni i dijastolni krvni pritisak (Tabela 2).

Nije postojala statistički značajna razlika u vrijednostima glikemije, HbA1c, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i BMI između bolesnika sa DN i onih bez DN ni na početku ispitivanja ni nakon tri godine. Vrijednosti navedenih parametara kod obje grupe bolesnika bile su niže na kontrolnom pregledu 2015. godine, ali razlike nisu bile statistički značajne. Statistički značajna razlika postojala je u JGF i odnosu protein/kreatinin u urinu između bolesnika sa DN u odnosu na bolesnike bez DN i na početku ispitivanja i nakon tri godine praćenja.

Tokom tri godine došlo je do pogoršanja

funkcije bubrega kod oko polovine bolesnika i sa i bez DN. Tabela 3 prikazuje kako se promijenila proteinurija i jačina glomerulske filtracije u četiri podgrupe bolesnika. Vrijednosti 24 časovne proteinurije kao i P/Cr bile su statistički značajno veće u grupi bolesnika sa DN u odnosu na grupu bez DN i 2012. i 2015. godine. Dok se proteinurija nije promijenila u podgrupama sa stabilnom funkcijom bubrega, ona se značajno povećala kod bolesnika sa pogoršanjem bolesti. Vrijednosti JGF bile su niže i 2012. i 2015. godine kod bolesnika sa DN u odnosu na bolesnike bez DN. Takođe, vrijednosti JGF su se smanjile kod bolesnika kod kojih je došlo do progresije

Tabela 4. Faktori povezani sa razlikom u jačini glomerulske filtracije na kraju i na početku studije (2015-2012. godina)

Parametri	B	p	95% CI
Starost, godine	1,68	0,013	0,36 – 3,00
Trajanje dijabetesa	-1,95	0,050	-3,90 – 0,00
Trajanje hipertenzije	-1,44	0,069	-3,00 – 0,12
Sist. krvni pritisak 2015. god, mmHg	-1,02	0,030	-1,93 – -0,10
Δ Dijast. krvni pritisak (2015-2012), mmHg	1,21	0,043	0,04 – 2,39
Δ Proteinurija (2015-2012), mg/mmol kreatinina	-0,009	0,013	-0,16 – -0,02

Tabela 5. Faktori povezani sa razlikom u ekskreciji proteina urinom na kraju i na početku studije (2015-2012. godina)

Obilježje	B	p	95% CI
Δ BMI (2015-2012), kg/m ²	0,004	0,086	-0,52 – 0,78
Sist. krvni pritisak 2012, mmHg	0,002	0,036	0,002 – 0,05
Sist. krvni pritisak 2015, mmHg	0,004	0,004	0,02 – 0,08
Δ Dijast. krvni pritisak (2015-2012), mmHg	-0,006	0,004	-0,11 – -0,02
HbA1c%, 2015. godine	0,90	<0,001	0,58 – 1,23
JGF 2015, ml/min/1,73m ²	-0,02	0,001	-0,03 – -0,01

BMI – indeks tjelesne mase, JGF – jačina glomerulske filtracije

bolesti u obje grupe, ali je to smanjenje bilo na granici statističke značajnost. Međutim, razlika u JGF kod bolesnika sa pogoršanjem u odnosu na one bez pogošanja bila je 2015. godine visoko značajna ($p < 0,005$) (Tabela 3).

Primjenom linearne regresione analize pokazano je da je promjena u JGF (razlika u JGF određene 2015. i one 2012. godine) u trogodišnjem periodu značajno povezana sa starošću bolesnika, trajanjem dijabetesa, sistolnim krvnim pritiskom, razlikom u dijastolnom krvnom pritisku i razlikom u proteinuriji (Tabela 4).

Promjena u proteinuriji izražena je razlikom u količniku proteina i kreatinina u urinu (P/Cr) određenom 2015. i 2012. godine. Značajni prediktori promjene u proteinuriji su sistolni krvni pritisak, razlika u dijastolnom krvnom pritisku, HbA1c izmjeren 2015. godine i JGF određene 2015. godine (Tabela 5).

Diskusija

Osnovni cilj ovog istraživanja bio je da se utvrde faktori rizika za nastanak DN i promjenu funkcije bubrega u trogodišnjem periodu. Studija je obuhvatila 81 bolesnika sa tipom 2 dijabetesa otkrivenih tokom skrininga hronične bolesti bubrega kod stanovnika Foče koji je sproveden 2012. godine [17]. Bolesnici su podijeljeni u dvije grupe: prvu je činio 41 bolesnik sa DN, a drugu 40 bolesnika bez DN. Grupe su bile podudarne po polu i starosti i među njima nije bilo značajne razlike u trajanju dijabetesa, učestalosti hipertenzije, navikama (pušenje, pijenje alkohola), kao ni u prosječnoj koncentraciji glukoze našte i HbA1c. Jedina značajna razlika bila je u učestalosti prekomjerne uhranjenosti (BMI > 25 kg/

m²) koja je bila značajno češća kod bolesnika sa DN. Međutim, obje ove grupe odlikovala je visoka učestalost poznatih faktora rizika za dijabetes i DN: dijabetes u porodici je imala gotovo polovina bolesnika, HbA1c preko 8% imalo je 46%, hipertenziju preko 75%, BMI > 25 kg/m² 64% bolesnika, a na redovne kontrole je odlazilo samo nešto više od polovine bolesnika. Kada su poslije tri godine bolesnici pozvani na kontrolu, pokazalo se da su glikemija i krvni pritisak bili bolje regulisani. Nakon tri godine proteinurija se povećala, a JGF smanjila i kod bolesnika sa DN i onih bez DN. Kada je pogoršanje funkcije bubrega definisano kao povećanje proteinurije i/ili smanjenje JGF za preko 25%, pokazalo se da je procenat bolesnika sa pogoršanjem funkcije bubrega u grupi bolesnika sa i bez DN sličan i iznosi oko 50%. Linearna regresiona analiza pokazala je da je promjena JGF u trogodišnjem periodu značajno povezana sa starošću bolesnika, trajanjem dijabetesa, sistolnim krvnim pritiskom, razlikom u dijastolnom krvnom pritisku i razlikom u proteinuriji (2015-2012. godina). Promjena u proteinuriji značajno je povezana sa sistolnim krvnim pritiskom, razlikom u dijastolnom krvnom pritisku (2015-2012. godina), kao i HbA1c i JGF određenim 2015. godine.

Otkrivanje faktora povezanih sa nastankom i progresijom DN preduzima se sa ciljem da bi se prema tim faktorima usmjerile mjere primarne i sekundarne prevencije DN. Kao i mnoge druge studije i naša je utvrdila da su trajanje dijabetesa, povišen krvni pritisak i loša glikoregulacija glavni faktori rizika i za nastanak i za progresiju DN. Iako se moglo očekivati da je dijabetes trajao duže kod bolesnika sa DN nego kod onih bez DN, razlika u trajanju dijabetesa između na-

še dvije grupe nija bila značajna. To potvrđuje da se bolesnici sa tipom 2 dijabetesa otkrivaju u studijumu kad već postoje mikrovaskularne komplikacije. Ipak, iako razlika u trajanju dijabetesa između bolesnika sa i bez DN nije bila značajna, ono je prosječno bilo za dvije godine duže kod bolesnika sa DN i upravo je trajanje dijabetesa izdvojeno kao faktor rizika za DN i za pogoršanje funkcije bubrega. I druge studije su pokazale da je duže trajanje dijabetesa značajan faktor rizika za nastanak DN i istakle značaj ranog otkrivanja dijabetesa [18, 19]. Međutim, za rano otkrivanje dijabetesa neophodne su redovne kontrole bolesnika. U svom revijalnom radu Gilbert [20] ističe značaj ljekara primarne zdravstvene zaštite za redovne kontrole i prevenciju mikro i makrovaskularnih komplikacija kod bolesnika sa dijabetesom. U našoj studiji od ukupno 81 bolesnika na redovne kontrole javljalo se njih 47 (58,2%) i nije bilo razlike u broju bolesnika sa i bez DN koji su se javljali redovno na kontrole kod svog porodičnog ljekara (23 vs. 24, $p = 0,722$).

Naša istraživanja su, kao i brojna druga, pokazala da među faktorima rizika za DN postoje promjenljivi i nepromjenljivi faktori rizika. Starost je jedan od značajnih nepromjenljivih faktora rizika, dok je trajanje DN, iako nepromjenljiv faktor u momentu otkrivanja, ipak faktor na koji se moglo uticati redovnim kontrolama bolesnika sa dijabetesom. Dva glavna promjenljiva faktora rizika za nastanak i progresiju DN su hiperglikemija i hipertenzija. Hiperglikemija je glavni patogenetski mehanizam za nastanak DN i brojne studije su potvrdile da se intenzivnom terapijom dijabetesa i postizanjem ciljane vrijednosti glikemije može spriječiti ili odložiti pojava albuminurije, ali i progresija DN [21-24]. Prosječne vrijednosti i glikemije i HbA1c bolesnika ispitanih u ovom radu su bile iznad ciljnih vrijednosti koje predlažu savremeni vodiči [25, 26]. Preporučenu vrijednost HbA1c ispod 7% imalo je 30,9% bolesnika, a čak 46,9% bolesnika je imalo HbA1c preko 8%. Pri tome su i bolesnici sa DN i oni bez DN imali veoma slične prosječne vrijednosti glikemije naše i HbA1c. Upravo ta podjednaka glikoregulacija kod bolesnika sa i bez DN može da objasni rezultate logističke regresione analize koja nije izdvojila nijedan biomarker glikoregulacije kao prediktor DN u analizi u

kojoj je zavisna varijabla bila pripadnost grupi na početku studije. Međutim, kada su upoređene podgrupe kod kojih je tokom tri godine došlo do pogoršanja funkcije bubrega sa onim podgrupama čija je funkcija bubrega ostala stabilna, pokazalo se da su prosječne vrijednosti i glikemije naše i HbA1c na kontrolnom pregledu bile statistički visoko značajno veće u podgrupama sa pogoršanjem funkcije bubrega. HbA1c se pojavio i kao značajan prediktor povećanja proteinurije u trogodišnjem periodu. Ovi su rezultati saglasni sa rezultatima brojnih studija sprovedenih širom svijeta koje su pokazale da pojava i pogoršanje DN zavise od glikoregulacije. Lošija glikoregulacija pokazala se kao značajan faktor rizika DN [21-23, 27-29].

Hipertenzija je drugi značajan faktor rizika na koji su ukazale brojne studije, a regulacija krvnog pritiska i postizanje ciljnog krvnog pritiska se pokazalo kao značajna mjera primarne i sekundarne prevencije DN [13]. Liječenje hipertenzije kod bolesnika sa dijabetesom predstavlja izuzetno značajnu mjeru prevencije ne samo DN nego kardiovaskularne bolesti, najčešćeg uzroka smrti u dijabetesu [30, 31]. U našoj studiji je linearna regresiona analiza izdvojila sistolni krvni pritisak i na početku i na kraju studije kao značajne faktore povezane sa pogoršanjem proteinurije koja je najvažniji biomarker DN. Ovi su naši rezultati potvrdili rezultate mnogih drugih studija koje su pokazale značaj liječenja hipertenzije i postizanje ciljnog krvnog pritiska. Pri tome se posebno ističe renoprotektivno dejstvo lijekova koji blokiraju angiotenzin [32-34].

Različiti faktori rizika za nastanak i progresiju DN djeluju istovremeno. Zbog toga je pokušano da se intenzivno djeluje na više faktora rizika – hiperglikemiju, hipertenziju, hiperlipidemiju, pušenje i da se tako smanji rizik za vaskularne komplikacije dijabetesa. Među prvim studijama koje su pokazale značaj multifaktorijskog pristupa prevenciji proteinurije kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa bila je Steno2 studija [35] u kojoj je pokazano da multifaktorijski pristup, koji je obuhvatao odgovarajući dijetetski režim i fizičku aktivnost, prestanak pušenja, intenzivnu terapiju hiperglikemije, hiperlipidemije i hipertenzije uz primenu ACEI, primjenu antioksidantnih sredstava i aspirina, značajno redukuje

pojavu mikrovaskularnih komplikacija. Rezultati ispitivanja bolesnika uključenih u ovu studiju su pokazali da naši ljekari vode računa o mnogim faktorima rizika za nastanak mikrovaskularnih komplikacija. Procenat pušača u ispitivanim grupama je daleko manji nego u opštoj populaciji, a tokom tri godine studije poboljšali su se i glikoregulacija i krvni pritisak. Pokazalo se da se kod onih bolesnika kod kojih su postignuti ovi efekti značajno uticalo i na progresiju bolesti.

Zaključak

U ispitivanoj grupi bolesnika sa tipom 2 dijabetesa 41 (50,62 %) bolesnik je u momentu uključivanja u studiju imao DN, a multivarijantna logistička regresiona analiza izdvojila je ženski pol i duže trajanje dijabetesa kao značajne nezavisne faktore rizika za DN, dok je povezanost prekomjerne uhranjenosti i DN bila na granici

statističke značajnosti.

Na kontrolnom pregledu bolesnika, tri godine poslije uključivanja u studiju, utvrđeno je da su i hiperglikemija i dijabetes bolje regulisani, ali je tokom tri godine kod oko 50% bolesnika i sa i bez DN zabilježeno pogoršanje proteinurije i JGF. Grupa sa pogošanjem imala je više vrijednosti HbA1c, glikemije naše i krvnog pritiska u poređenju sa grupom kod koje se funkcija bubrega nije promijenila tokom tri godine. Linear-na regresiona analiza izdvojila je kao značajne prediktore promjene u proteinuriji sistolni krvni pritisak, razliku u dijastolnom krvnom pritisku, kao i HbA1c i JGF na kraju studije, dok je razlika u JGF na kraju i početku studije značajno povećana sa starošću bolesnika, trajanjem dijabetesa, sistolnim krvnim pritiskom, razlikom u dijastolnom krvnom pritisku i razlikom u proteinuriji.

Izvor finansiranja. Autori nisu dobili sredstva namijenjena ovom istraživanju.

Etičko odobrenje. Etički odbor Medicinskog fakulteta u Foči odobrio je studiju, a svi ispitanici su dali svoju saglasnost za učešće u studiji. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom.

Sukob interesa. Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

Funding source. The authors received no specific funding for this work..

Ethical approval. The Ethic Committee of the Faculty of Medicine in Foča approved the study and informed consent was obtained from all individual respondents. The research was conducted according to the Declaration of Helsinki.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest

Literatura:

1. Rossing P, Fioretto P, Feldt-Rasmussen B, Parv H-H. Diabetic Nephropathy. In: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL, editors. *Brenner and Rector's The Kidney*, 10th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2012. p. 1283–321.
2. Reutens AT, Atkins RC. Epidemiology of diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol* 2011;170:1–7.
3. Earle KK, Porter KA, Ostberg J, Yudkin JS. Variation in the progression of diabetic nephropathy according to racial origin. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:286–90.
4. De Zeeuw D, Ramjit D, Zhang Z, Ribeiro AB, Kurokawa K, Lash JP, et al. Renal risk and renoprotection among ethnic groups with type 2 diabetic nephropathy: A post hoc analysis of RENAAL. *Kidney Int* 2006;69:1675–82.
5. UK Prospective Diabetes Study Group UK Prospective Diabetes Study. XII: Differences between Asian, Afro-Caribbean and White Caucasian Type 2 diabetic patients at diagnosis of diabetes. *UK Prospective Diabetes Study Group. Diabet Med* 1994;11:670–7.
6. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Summary and Future Directions. *Diabetes Care* 2014;37:44–9.
7. Hahr AJ, Molitch ME. Diabetes, cardiovascular risk and nephropathy. *Cardiol Clin* 2010;28(3):467–75.
8. Experts From the United States Renal Data System-2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease in the United States. Incidence and Prevalence. *Am J Kidney Dis* 2010;55:231–40.
9. Ritz E, Rychlík I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 1999;34(5):795–808.
10. Van Dijk PC, Jager KJ, Stengel B, Grönhagen-Riska C, Feest TG, Briggs JD. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991-2000). *Kidney Int* 2005;67(4):1489–99.

11. Jager KJ, van Dijk PC. Has the rise in the incidence of renal replacement therapy in developed countries come to an end? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22: 678–80.
12. US Renal Data System. *USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2008.
13. Djukanović Lj. Prevencija dijabetesne nefropatije. *Biomedicinska istraživanja*. 2012;3(2):67–76.
14. U.S. Renal Data System. *USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Bethesda, MD, 2009.
15. Resić H, Mešić E. Nadomještanje bubrežne funkcije u Bosni i Hercegovini 2001–2014; Sarajevo: Institut za naučnoistraživački rad i razvoj UKCS; 2015. str. 42–50.
16. KDOQI clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Supp* 2013;3:5–14.
17. Kovačević M, Ristić S, Lukić Lj, Maksimović Z, Marić S, Gajić M, i sar. Poređenje rezultata skrininga hronične bolesti bubrega u neendemskom i endemskom naselju. *Biomedicinska istraživanja* 2013;4(1):26–32.
18. Liang S, Cai GY, Chen XM. Clinical and pathological factors associated with progression of diabetic nephropathy. *Nephrology (Carlton)* 2017;22 (4):14–19.
19. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis. *Rev Diabet Stud* 2015;12(1-2):110–8.
20. Gilbert MP. Screening and treatment by the primary care provider of common diabetes complications. *Med Clin North Am* 2015;99(1):201–19.
21. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 2000;23(2):21–9.
22. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes(UKPDS33). *Lancet* 1998;352:837–53.
23. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72.
24. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–59.
25. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje diabetes mellitusa. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2013.
26. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41(1):1–159.
27. Viswanathan V, Tilak P, Kumpatla S. Risk factors associated with the development of overt nephropathy in type 2 diabetes patients: A 12 years observational study. *Indian J Med Res* 2012;136:46–53.
28. Noubiap JJN, Naidoo J, Kengne AP. Diabetic nephropathy in Africa: A systematic review. *World J Diabetes* 2015;6(5):759.
29. Abejew AA, Belay AZ, Kerie MW. Diabetic Complications among Adult Diabetic Patients of a Tertiary Hospital in Northeast Ethiopia. *Hindawi Publ Corp* 2015;2015(290920).
30. Van Buren PN, Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18(1):28–41.
31. Sarafidis PA, Ruilope LM. Aggressive blood pressure reduction and renin-angiotensin system blockade in chronic kidney disease: time for re-evaluation? *Kidney Int* 2014;85(3):536–46.
32. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351(19):1941–51.
33. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy: the GISEN Group. *Lancet* 1997;349:1857–63.
34. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861–9.
35. Steiner G. How can we improve the management of vascular risk in type 2 diabetes: insights from FIELD. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23(5):403–8.

Diabetic nephropathy in type 2 diabetes: the frequency and risk factors

Marijana Kovačević^{1,2}, Snežana Mališ^{1,2}, Maksim Kovačević^{1,2}, Verica Prodanović^{1,2}, Olivera Čančar^{1,2}, Siniša Ristić¹, Nenad Petković³, Ljubica Djukanović⁴

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

² University Hospital Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

³ PHI "Fresenius Medical Care", Center for Dialysis Care, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

⁴ University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia

Introduction. The aim of the study was to determine the frequency and risk factors for diabetic nephropathy (DN) in patients with type 2 diabetes as well as the factors related to kidney function decrease over a three-year period.

Methods. The study involved 81 patients with type 2 diabetes, initially classified into two groups: the first group was comprised of 41 patients with DN (27 males; 62.03 ± 7.73 years) while the second one included 40 patients without DN (17 males, 61.73 ± 11.55 years). All of them were subjected to history taking, objective examination as well as laboratory examination. Based on the results of the study lasting for three years, the patients of both groups were divided into subgroups with stable kidney function and subgroups with impaired kidney function, defined as an increase in proteinuria level and/or decrease in estimated glomerular filtration rate (eGFR) by more than 25%.

Results. In both groups, high incidence rates of known risk factors for diabetes and DN were recorded at the beginning of the study. The multivariate logistic analysis identified the female sex and the duration of diabetes as significant predictors of DN. After three-year period, kidney function declined in approximately 50% of patients with and without DN. Furthermore, the values of fasting glycemia and HbA1c were statistically higher in the groups with impaired kidney function compared to the ones with stable eGFR. The linear regression analysis revealed that, during three-year period, the change in eGFR was significantly associated with patient age, the duration of diabetes, systolic blood pressure, the difference in diastolic readings and proteinuria. The change in proteinuria was strongly associated with systolic blood pressure, the difference in diastolic readings, as well as with HbA1 and eGFR at the end of the study.

Conclusion. In patients with type 2 diabetes, female sex and longer duration of diabetes were identified as significant risk factors for DN, while patient age, the duration of diabetes, elevated blood pressure and poor glucose regulation were identified as risk factors for kidney function decrease.

Keywords: diabetic nephropathy, proteinuria, glomerular filtration rate, risk factors

Originalni naučni rad

Detekcija periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa tipom 2 dijabetes melitusa u ambulanti porodične medicine

**Biljana Lakić^{1,2},
Saša Turajlić³,
Verica Petrović^{1,2}**

¹JZU Dom zdravlja Banja Luka,
Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

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

³JZU Dom zdravlja „Dr Mladen
Stojanović“, Laktaši,
Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Primljen – Received: 24/03/2019
Prihvaćen – Accepted: 16/07/2019

Adresa autora:
Dr Biljana Lakić, Mr sc.
Sime Matavulja 4, 78000, Banja Luka, RS, BiH
biljana.lakic@med.unibl.org

Copyright: ©2019 Biljana Lakić, et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

Kratak sadržaj

Uvod. Periferna arterijska bolest (PAB) je progresivna, okluzivna, aterosklerotska bolest krvnih sudova, a pacijenti sa dijabetes melitusom (DM) imaju značajno veći rizik za razvoj ove bolesti. Cilj ove studije je bio da se utvrdi učestalost PAB kod pacijenata sa tipom 2 DM mjerenjem pedo-brahijalnog (PB) indeksa u ambulanti porodične medicine.

Metode. Studija presjeka je uključila pacijente sa tipom 2 DM registrovane u ambulantama porodične medicine Doma zdravlja Laktaši. Mjerenje PB indeksa je vršeno na oscilometrijskom aparatu “Boso ABI Mess 100”, a PAB je dijagnostikovana ako je vrijednost PB indeksa bila manja od 0,9 ili veća od 1,3.

Rezultati. Ispitivanje je obuhvatilo 178 (90 muškaraca) ispitanika sa tipom 2 DM preko 50 godina starosti. PAB je registrovana kod 26 (14,6%) ispitanika, sa potvrđenom značajnom razlikom u PB indeksu (lijeva/desna noga) između pacijenata sa PAB i pacijenata bez PAB (0,82/0,84 vs. 1,04/1,05; $p < 0,01$). Prosječno trajanje DM bilo je duže kod bolesnika sa u odnosu na one bez PAB (12 vs. 8 godina; $p = 0,097$), a srednje vrijednosti HbA1c su bile podjednake u obje grupe (7,7% vs. 7,9%; $p = 0,634$). Nije potvrđena razlika u učestalosti hipertenzije, dislipidemije i gojaznosti između bolesnika sa, odnosno bez PAB, ali je bilo značajno više pušača među bolesnicima sa PAB ($p < 0,01$).

Zaključak. Prevalencija PAB kod ispitanih pacijenata sa tipom 2 DM je iznosila 14,6%. Dijabetes je trajao neznajno duže kod pacijenata sa PAB i među njima je bilo značajno više pušača nego u grupi bez PAB. Edinburški upitnik za klaudikacije je bio pozitivan kod samo trećine pacijenata sa PAB. Mjerenjem PB indeksa se može rano dijagnostikovati PAB kod mnogo većeg broja pacijenata sa tipom 2 DM nego primjenom Edinburškog upitnika.

Ključne riječi: periferna arterijska bolest, pacijent, tip 2 dijabetes melitusa, pedo-brahijalni (PB) indeks

Uvod

Periferna arterijska bolest (PAB) je progresivna, okluzivna, aterosklerotska bolest krvnih sudova koja za posljedicu ima insuficijentan protok krvi kroz krvne sudove donjih ekstremiteta. U osnovi bolesti je proces ateroskleroze koji može da zahvati sve dijelove vaskularnog sistema, pri čemu prisustvo aterosklerotskog procesa u jednom dijelu vaskularnog korita ukazuje na visoku vjerovatnoću prisustva i u drugim dijelovima vaskularnog sistema [1]. Rizik za pojavu aterosklerotske bolesti je značajno veći kod pacijenata sa dijabetes melitusom (DM). U ovoj populaciji, naročito kod bolesnika sa tipom 2 DM, ateroskleroza je glavni uzrok visoke stope mortaliteta i morbiditeta [2].

Prosječno 202 miliona ljudi u svijetu boluje od PAB, a u Evropi njih oko 40 miliona [3]. U prosjeku 20-30% oboljelih čine osobe sa DM. Bolest najčešće počinje u dobi od 40 godina, a prevalencija se povećava sa uzrastom. U populaciji starijoj od 65 godina prevalencija je oko 18,2% [4]. Poznati faktori rizika za nastanak PAB su životno doba iznad 50 godina, dijabetes melitus, pušenje, hiperlipidemija, arterijska hipertenzija. Trećina bolesnika ima tipične simptome, najčešće intermitentne klaudikacije [5, 6]. Brojni bolesnici nemaju simptoma. Kod njih se PAB dijagnostikuje na osnovu odsutnih ili oslabljenih pulsacija, odnosno mjerenjem pedo-brahijalnog (PB) indeksa (engl. *ankle-brachial index* - ABI). Kod većine bolesnika prognoza je dobra i 70-80% bolesnika ima stabilne klaudikacije kroz razdoblje od 10 godina [7, 8]. Nasuprot tome, zabrinjavajući podaci su o značajno povećanoj učestalosti infarkta miokarda, moždanog udara i kardiovaskularnog mortaliteta kod asimptomatskih i simptomatskih bolesnika sa PAB. Smatra se da oko 60% bolesnika sa intermitentnim klaudikacijama ima signifikantnu koronarnu ili karotidnu bolest.

U razdoblju od 10 godina bolesnici sa PAB donjih ekstremiteta imaju šest puta veći mortalitet nego osobe bez PAB [9, 10]. Pacijenti sa dijabetesom u većem broju slučajeva razvijaju simptomatsku PAB.

U Framingamskoj studiji je utvrđeno da prisustvo dijabetesa povećava rizik za pojavu intermitentnih klaudikacija 3,5 puta kod muškaraca i 8,6 puta kod žena. Pacijenti sa DM i PAB ima-

ju veću vjerovatnoću pojave ishemijskog ulkusa i gangrene, nego pacijenti sa PAB bez DM, te je kod njih povećan rizik za amputaciju donjih ekstremiteta [11, 12]. Nije potpuno jasno da li bolest počinje kao odgovor na oksidativni stres ili na mehaničku povredu. Sasvim izvjesno je da započinje procesom endotelne disfunkcije, tj. razvojem aktivnog zapaljenja. Rezultat takvog procesa su stenozirajuće promjene na luminalnoj površini arterija i nastanak trombotskog procesa [13, 14].

Kako je ateroskleroza sistemska bolest, težina bolesti je proporcionalna površini koju zahvata, te prisutnost bolesti prognozira sudbinu kardiovaskularnog bolesnika. Kod bolesnika sa kritičnom ishemijom jednogodišnji mortalitet iznosi 25%, što nadmašuje smrtnost od mnogih malignih bolesti [15].

Anamneza i fizikalni pregled predstavljaju neizostavne elemente u utvrđivanju vaskularnog statusa kod pacijenata sa oboljenjem perifernih krvnih sudova. Dijagnostičke metode kod PAB donjih ekstremiteta su: mjerenje PB indeksa, mjerenje segmentalnih pritisaka, pletizmografija, duplex ultrazvuk, kompjuterizovana (CT) angiografija, magnetno rezonantna (MR) angiografija i digitalna subtrakciona angiografija. PB indeks predstavlja neizostavnu metodu u dijagnostici i procjeni težine bolesti. Kod zdravih osoba PB indeks je veći od 1,0. Osjetljivost patološkog PB indeksa (manji od 0,9) u detekciji angiografski vidljive PAB je 95%, a specifičnost 99% [16]. Kod pacijenata sa graničnim vrijednostima PB indeksa u mirovanju i simptomima koji ukazuju na moguću PAB, korisno je napraviti test opterećenja na pokretnoj traci. Određeni broj pacijenata ima povišene vrijednosti PB indeksa (veće od 1,4). Radi se najčešće o bolesnicima starijeg životnog doba, sa dijabetesom ili hroničnom bolesti bubrega koji imaju kalcifikovane, nekompresibilne arterije [17].

Cilj istraživanja je bio da se utvrdi zastupljenost PAB mjerenjem PB indeksa kod pacijenata sa tipom 2 DM starijih od 50 godina i utvrdi učestalost PAB kod pacijenata sa tipom 2 DM u zavisnosti od kvaliteta glikoregulacije, trajanja dijabetesa, prisutnih faktora rizika za PAB (hipertenzija, dislipidemija, pušenje, gojaznost) i odgovora na Edinburški upitnik za klaudikacije.

Metode rada

Istraživanje je studija presjeka sprovedena na 178 ispitanika u službi porodične medicine Doma zdravlja (DZ) u Laktašima u periodu od 1. 3. 2018. do 30. 4. 2018. godine. Ispitanici su birani iz svih 16 timova porodične medicine DZ u Laktašima, metodom slučajnog izbora. Iz registara pacijenata sa tipom 2 DM pozivali smo svakog drugog pacijenta. Prema kriterijumima za uključivanje i isključivanje u studiju, formirali smo sistematski uzorak. Kriterijumi za uključivanje u studiju su bili: da osoba ima 50 godina i više, da ima potvrđenu dijagnozu tipa 2 DM i da dobrovoljno pristaje na učešće u studiji. U studiju nisu uključivani pacijenti sa potvrđenom dijagnozom PAB i ranijim kardiovaskularnim događajem (infarkt miokarda i moždani udar). Podaci za istraživanje su prikupljeni anketiranjem ispitanika, uvidom u medicinsku dokumentaciju (zdravstveni karton), kliničkim pregledom i na osnovu mjerenja (antropometrijska mjerenja i mjerenje PB).

Instrument istraživanja je bio upitnik formiran za potrebe ovog istraživanja. Upitnik je sadržao lične podatke ispitanika, sociodemografske podatke (pol, dob), podatke o bolesti (dijabetes), podatke o prisutnim faktorima rizika za PAB (hipertenzija, dislipidemija, pušački status, gojaznost), klinički nalaz, Edinburški upitnik za klaudikacije i rezultate mjerenja.

Podaci koje smo prikupljali o prisutnom dijabetesu su bili: vrijednosti HbA1c unazad 6 mjeseci, trajanje dijabetesa i vrsta terapije koju ispitanik koristi. HbA1c je služio za procjenu regulacije glikemije. Smatrali smo da je dobra regulacija ako su vrijednosti HbA1c bile manje od 7%.

Faktori rizika za PAB - hipertenzija i dislipidemija smatrani su za pozitivne ako je u zdravstvenom kartonu ispitanika postojala potvrđena dijagnoza tih bolesti. Gojaznost kao faktor rizika procjenjivali smo pomoću indeksa tjelesne mase (ITM). Smatrali smo da je gojaznost prisutna ako je ITM bio $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. U okviru kliničkog nalaza vršena su mjerenja pedalnih pulsacija na arterijama stopala (a. dorsalis pedis, a. tibialis posterior, a. poplitea).

Edinburški upitnik je razvijen 1962. godine od strane Svjetske zdravstvene organizacije (SZO),

a koristi se za utvrđivanje prisustva simptoma PAB [18]. Upitnik sadrži 5 pitanja koja se odnose na prisustvo sljedećih simptoma: bol ili neugodnost u nogama, bol prilikom stajanja, bol prilikom brzog hoda ili pri hodu uzbrdo i trajanje bola, a 6. pitanje omogućava markiranje regije u kojoj je bol prisutan. Rezultati upitnika su smatrani pozitivnim u slučaju da je odgovor na pitanje broj 1 "DA", na pitanje broj 2 "NE", pitanje broj 3 "DA", pitanje broj 4 "DA", pitanje broj 5 "bol nestaje u roku od 10 minuta", pitanje broj 6 "obilježena regija potkoljenice i/ili natkoljenice i/ili glutealne regije".

Mjerenja tjelesne visine (TV) i tjelesne mase (TM) vršeni su prema preporukama SZO na baždarenim Gima vagama sa visinomjerima. Računanje ITM vršeno je pomoću formule: $ITM = TM (kg) / TV^2 (m^2)$.

Mjerenje PB indeksa se izvodilo na „Boso ABI-Mess 100“ sistemu za mjerenje PB indeksa postavljanjem manžetni na nadlaktice i podlaktice, te mjerenjem najviših sistolnih vrijednosti pritiska na nadlaktici i potkoljenici obje ruke i obje noge. Prije mjerenja ispitanik je bio u stanju mirovanja najmanje 10 minuta, a neposredno prije mjerenja se stavljao u ležeći položaj. Softver sistem „boso ABI-Mess 100“ je automatski izračunao vrijednosti PB indeksa. PAB je detektovana ako je vrijednost PB indeksa manja od 0,9, a veća od 1,3.

Saglasnost za izvođenje istraživanja je dobijena od Etičkog odbora DZ u Laktašima. Svi pacijenti su potpisali pismeni pristanak za dobrovoljno učešće u istraživanju.

Statistička analiza podataka. Prikupljeni podaci iz sekundarnih izvora su unešeni u obrazac ispitanika, a zatim u elektronski zapis ispitanika u programu Microsoft Excel 2010. Rezultati su analizirani i predstavljeni primjenom deskriptivne statistike pomoću analitičko-statističkog softverskog paketa SPSS Version 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) i MedCalc for Windows, version 12.5 (MedCalc Software, Ostend, Belgium). U inferentnoj statistici za utvrđivanje statističke značajnosti korišćeni su Studentov

t-test nezavisnih uzoraka, Mann-Whitney-ev U test, Hi-kvadrat test i Fisher-ov test. Multipla regresiona analiza je korišćena da bi se izdvojile varijable povezane sa PAB. Nivo vjerovatnoće, odnosno p vrijednost manja od 0,05 ($p < 0,05$), je smatrana statistički značajnom.

Rezultati

Kriterijume za izbor ispitanika ovog istraživanja ispunilo je 178 pacijenata od čega je 90 (50,6%) muškaraca i 88 (49,4%) žena. Prosječna starost ispitanika iznosila je $65,70 \pm 6,91$ godina. U dobnoj grupi od 50-59 godina bilo je 18,54% ispitanika, od 60-69 godina 52,81%, od 70-79 godina 28,09%, dok je u grupi preko 80 godina bilo 0,56%.

Prevalencija PAB u ovom istraživanju od 178 ispitanika iznosi 14,6%, od toga 15 muškaraca i 11 žena, gdje je više od pola ispitanika bilo starijih od 65 godina. Testiranje implicitne istraživačke hipoteze o postojanju statistički značajnih razlika između pola i starosti pacijenata i prisustva PAB pokazala je da ne postoji statistički značajna

razlika u polu i starosti pacijenata sa i bez PAB (χ^2 test uz korekciju prema Yates-u). Primjenom Fisher-ovog testa potvrđena je statistički visoko značajna razlika u pozitivnim odgovorima na upitnik za klaudikacije (ECQ) između ispitanika sa, odnosno bez PAB ($p < 0,01$). Primjenom t-testa nezavisnih uzoraka nije potvrđena statistički značajna razlika u vrijednosti HbA1c između ispitanika sa PAB i ispitanika bez prisustva PAB. Potvrđena je statistički visoko značajna razlika u PB indeksu (lijeva i desna noga) između ispitanika sa PAB i ispitanika bez PAB. Kod ispitanika sa PAB prosječno trajanje dijabetesa je bilo veće u odnosu na ispitanike bez PAB, ali primjenom Mann-Whitney-evog U testa nije potvrđena statistički značajna razlika ($p = 0,097$) (Tabela 1).

Primjenom χ^2 testa nije potvrđena razlika u učestalosti hipertenzije, dislipidemije i gojaznosti između ispitanika sa PAB i ispitanika bez PAB, ali je bilo značajno više pušača među bolesnicima sa PAB u odnosu na one bez PAB (Tabela 2).

Prema metodi standardne multiple regresione analize u koju su kao nezavisne varijable uvrštene

Tabela 1. Učestalost periferne arterijske bolesti u zavisnosti od pola, uzrasta, prisustva klaudikacija, HbA1c, pedo-brahijalnog indeksa i trajanja dijabetesa

		Periferna arterijska bolest		p
		Prisutna	Odsutna	
Broj ispitanika (%)		26 (14,6)	152 (85,4)	
Pol, broj (%)	muško	15 (57,7)	75 (56,8)	0,565
	žensko	11 (42,3)	77 (43,2)	
Dob, broj (%)	<65	10 (38,5)	72 (47,4)	0,529
	≥65	16 (61,5)	80 (52,6)	
ECQ, broj (%)	negativan	18 (69,2)	146 (96,1)	<0,001
	pozitivan	8 (30,8)	6 (3,9)	
HbA1c, %	broj ispitanika	16	104	0,634
	arit. sredina $\pm$ SD	7,73 $\pm$ 1,61	7,88 $\pm$ 1,46	
PB indeks	lijeva noga	0,82 $\pm$ 0,09889	1,04 $\pm$ 0,06693	0,01
	desna noga	0,84 $\pm$ 0,10285	1,05 $\pm$ 0,07239	
Trajanje DM, godine	broj ispitanika	22 (12,9)	148 (87,1)	0,097
	arit. sredina $\pm$ SD	12,00 $\pm$ 10,474	8,00 $\pm$ 5,523	

Rezultati su prikazani kao broj (%) ili kao aritmetička sredina $\pm$ standardna decijacija. ECQ - Edinburgh claudication questionnaire, HbA1c - glikozilirani hemoglobin, PB indeks - pedobrahijalni indeks, DM - dijabetes melitus

sve varijable prethodno prikazane (HbA1c, ECQ, hipertenzija, dislipidemija, pušački status, kategorije ITM, terapija ispitanika, starost ispitanika i obim struka) samo je ECQ (Beta=-0.301, p=0,001) prediktor za perifernu arterijsku bolest. Ispitivani model objašnjava 21,3% varijanse (korigovano $r^2=0.159445$, $F=3.983306$, $p=0,001$) (Tabela 3).

Diskusija

U našem istraživanju prevalencija PAB, utvrđena mjerenjem PB indeksa, kod pacijenta sa tipom 2 DM je 14,6%, odnosno kod 26 ispitanika je utvrđena PAB. Najveći broj od ukupnog broja ispitanika je bio u starosnoj grupi od 60-69 godina (94; 52,81%). U američkoj studiji koja se tr-

Tabela 2. Učestalost faktora rizika kod pacijenata sa odnosno bez periferne arterijske bolesti

Faktor rizika		Periferna arterijska bolest		P
		Prisutna n = 26	Odsutna n = 152	
Pušački status, Broj (%)	Da	4 (15,4)	78 (51,3)	<0,001
	Ne	9 (34,6)	15 (9,9)	
	Bivši pušač	13 (50)	59 (38,8)	
HTA, Broj (%)	Da	23 (88,5)	133 (87,5)	1,000
	Ne	3 (11,5)	19 (12,5)	
Dislipidemija, Broj (%)	Da	18 (69,2)	108 (71,1)	1,000
	Ne	8 (30,8)	44 (29,4)	
ITM, Broj (%)	Normalan (18-24,9 kg/m ²)	4 (15,4)	14 (9,3)	0,349
	Predgojaznost (25-29,99 kg/m ²)	13 (50)	59 (38,8)	
	Gojaznost I st. (30-34,9 kg/m ²)	5 (19,2)	55 (36,2)	
	Gojaznost II st. (35-39,9 kg/m ²)	2 (7,7)	18 (11,8)	
	Gojaznost III st. (> 40 kg/m ²)	2 (7,7)	6 (3,9)	

HTA-hipertenzija, ITM-indeks tjelesne mase

Tabela 3. Varijable povezana sa perifernom arterijskom bolešću

Varijable	Beta	t	p	95% interval povjerenja za beta	
				Donja granica	Gornja granica
HbA1c	0,076	0,851	0,396	-0,023	0,058
ECQ	-0,301	-3,483	0,001	-0,535	-0,147
HTA	0,027	0,294	0,769	-0,163	0,220
Dislipidemija	0,129	1,300	0,196	-0,050	0,242
Pusacki status	-0,154	-1,704	0,091	-0,167	0,013
Kategorija ITM	0,016	0,128	0,898	-0,082	0,093
Terapija	0,065	0,684	0,496	-0,072	0,149
Dob	0,015	0,165	0,869	-0,111	0,131
Obim struka	0,209	1,610	0,110	-0,001	0,011

HbA1c-glikozilirani hemoglobin, ECQ-Edinburgh claudication questionnaire, HTA-hipertenzija, ITM-indeks tjelesne mase

kođe bavila procjenom prevalencije PAB među pacijentima sa DM je utvrđena značajno veća prevalencija PAB (20-30%) nego u našem istraživanju [19]. Za razliku od američkog istraživanja, istraživanja u Njemačkoj i Danskoj su se bavila procjenom PAB u opštoj populaciji starijoj od 65 godina. Njemačka studija Diehm i saradnika [20] je utvrdila prevalenciju PAB od 18% kod osoba preko 65 godina starosti. U danskoj studiji sprovedenoj samo među osobama muškog pola starosnog doba 65-74 godine prevalencija PAB je iznosila 10% [21]. Iz navedenih istraživanja se vidi da je prevalencija PAB veća kod osoba sa dijabetesom. Selvin i saradnici [22] su takođe pronašli značajnu povezanost trajanja dijabetesa i rizika za razvoj PAB. Dijabetes je nezavisni faktor rizika za PAB, a osobe sa dijabetesom imaju dva puta veći rizik za nastanak PAB nego osobe koje nemaju dijabetes. Za svaki porast HbA1c od 1%, rizik za PAB raste za 28% [22, 23].

U ovom istraživanju utvrđeno je prosječno trajanje dijabetesa kod pacijenata sa PAB od 12 godina sa srednjim vrijednostima HbA1c od 8%. U studiji Mohammedi i saradnika [24], gde je ispitivana povezanost mikro i makrovaskularnih promjena sa PAB kod pacijenata sa DM tipa 2, srednja vrijednost trajanja dijabetesa je iznosila 8,2 godine, a srednja vrijednost HbA1c 7,7%. Criqui i saradnici [25] su u epidemiološkim studijama utvrdili da pušenje kao i bivši pušački staž predstavljaju važan faktor rizika za razvoj PAB. Od ukupnog broja naših ispitanika sa PAB 65% njih su bili pušači ili bivši pušači. Našim istraživanjem je utvrđena statistički značajna razlika između pušačkog statusa pacijenata i prisustva periferne arterijske bolesti. Druga istraživanja su pokazala da se sa prestankom pušenja rizik za razvoj PAB ne smanjuje, te da se povezanost prestanka pušenja i PAB značajno umanjuje nakon 10 godina od prestanka pušenja [25, 26].

Ispitano je i prisustvo hipertenzije, dislipidemije i gojaznosti kod osoba sa PAB. U našem istraživanju blizu 90% ispitanika sa PAB je imalo hipertenziju, nešto više od 2/3 ispitanika je imalo dislipidemiju, a prosječna vrijednost ITM je iznosila 30,49 kg/m². Iako je ovim istraživanjem utvrđena visoka prevalencija hipertenzije,

dislipidemije i gojaznosti kod naših ispitanika, koja bi mogla da ukaže na vjerovatnu povezanost ovih faktora rizika sa PAB, multiplom regresionom analizom nije potvrđena i statistički značajna povezanost. U kohortnoj studiji Emdin i saradnici [27] utvrdili su povezanost povećanja sistolnog pritiska od 20 mmHg sa 63% većim rizikom za nastanak arterijske bolesti donjih ekstremiteta. U studiji Mohammedi i saradnika [24] uočene su slične srednje vrijednosti ITM kao u ovom istraživanju. Ona je iznosila 28,7 kg/m², što ukazuje na veći rizik razvoja PAB kod gojaznih osoba [24]. U prospektivnoj studiji sprovedenoj kod muškaraca između 40-79 starosti, tokom 20 godina ispitivanja, hiperholesterolemija je utvrđena kao jak, nezavisan faktor rizika za PAB [28].

U sprovedenom istraživanju 30,7% ispitanika sa PAB ima pozitivan upitnik za klaudikacije. Ovaj nalaz potvrđuje nisku senzitivnost ovog upitnika u detekciji PAB, što je potvrđeno i u drugim istraživanjima, naročito kod osoba sa tipom 2 DM koji duže vremena mogu ostati asimptomatski [29].

Ograničenje studije je što je sprovedena samo u jednom domu zdravlja u Banjalučkoj regiji i na relativno malom broju ispitanika, koji su odazvali na poziv za mjerenje PB indeksa. Upotrebom PB indeksa smo utvrdili učestalost PAB kod naših ispitanika, ali nismo potvrdili statistički značajnu povezanost PAB i glikoregulacije i drugih posmatranih faktora rizika – hipertenzije, dislipidemije i gojaznosti.

Zaključak

Ovim istraživanjem je utvrđena prevalencija PAB kod pacijenata sa tipom 2 DM od 14,6%. Prosječno trajanje dijabetesa kod bolesnika sa PAB iznosilo je 12 godina, a srednja vrijednost HbA1c 8%. Iako je više od polovine ispitanika sa PAB i DM imalo prisutnu hipertenziju i dislipidemiju, a preko 80% njih je bilo u kategoriji predgojaznih i gojaznih nije potvrđena povezanost hipertenzije, dislipidemije i gojaznosti sa pojavom PAB, ali je potvrđena povezanost sa pušačkim statusom. Od ukupnog broja ispitanika sa PAB, samo trećina njih je imala pozitivan Edinburški upitnik

za klaudikacije, što ukazuje da Edinburški upitnik nije dovoljan dijagnostički parametar za postavljanje dijagnoze već treba koristiti i druge

osetljivije dijagnostičke testove među kojima i mjerenje PB indeksa.

Izvor finansiranja. Autori nisu dobili sredstva namijenjena ovom istraživanju.

Etičko odobrenje. Etički komitet Doma zdravlja Laktaši odobrio je studiju, a svi ispitanici su dali svoju saglasnost za učešće u studiji. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom.

Sukob interesa. Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

Funding source. The authors received no specific funding for this work.

Ethical approval. The Ethic Committee of the Health Center Laktaši approved the study and informed consent was obtained from all individual respondents. The research was conducted according to the Declaration of Helsinki.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Literatura:

1. Roever L, Casella-Filho A, Dourado PMM, Resende ES, Chagas ACP. Insulin Resistance, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis. *J Diabetes Metab* 2014;5:12.
2. Katakami N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb* 2018;25(1):27-39.
3. Hiramoto JS, Katz R, Weisman S, Conte M. Gender-Specific Risk Factors for Peripheral Artery Disease in a Voluntary Screening Population. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000651.
4. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382(9901):1329-40.
5. Eraso LH, Fukaya E, Mohler ER, Xie D, Sha D, Berger JS. Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21(6):704.
6. Krishnan MN, Zachariah G, Mohanan PP, Venugopal K, Devika S. Prevalence of peripheral artery disease and risk factors in the elderly: A community based cross-sectional study from northern Kerala, India. *Indian Heart Journal* 2018;70(6):808-15.
7. Hennion DR, Siano KA. Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Disease. *Am Fam Physician* 2013;88(5):306-10.
8. Olin JW, Sealove BA. Peripheral artery disease: current insight into the disease and its diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2010;85(7):678-92.
9. The US Burden of Disease Collaborators. The State of US Health, 1990-2016 Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Among US States. *JAMA* 2018;319(14):1444-72.
10. Mehlsen J, Wiinberg N, Joergensen BS, Schultz-Larsen P. High prevalence of peripheral arterial disease in patients with previous cerebrovascular or coronary event. *Blood Press* 2010;19(5):308-12.
11. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham study; *J Am Geriatr Soc* 1985;33(1):13-8.
12. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001;24(8):1433-7.
13. Safar ME, O'Rourke MF. *HANdbook of Hypertension. Arterial stiffness in hypertension*. Edinburgh, London: Elsevier; 2006.
14. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiological clinical consequences, and medical therapy. *Eur Heart J* 2013;34(31):2436-43.
15. Teraa M, Conte MS, Moll FL, Verhaar M. "Critical limb ischemia: current trends and future directions". *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002938.
16. McDermott MM, Liu K, Criqui MH, Ruth K, Goff D, Saad MF, et al. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease. The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2005;162:33-41.
17. Lin JS, Olson CM, Johnson ES, Whitlock EP. The ankle-brachial index for peripheral artery disease screening and cardiovascular disease prediction among asymptomatic adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013;159(5):333-41.
18. Rose GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bull World Health Organ* 1962;27:645-58.
19. Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes* 2015;6(7):961-9.
20. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004;172:95-105.

21. Grondal N, Sogaard R, Lindholt JS. Baseline prevalence of abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial disease and hypertension in men aged 65–74 years from a population screening study (VIVA trial). *Br J Surg* 2015;102(8):902–6.
22. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141(6):421–31.
23. Newman JD, Rockman CB, Kosiborod M, Guo Y, Zhong H, Weintraub HS, et al. Diabetes Mellitus is a Coronary Heart Disease Risk Equivalent for Peripheral Vascular Disease. *Am Heart J* 2017;184:114–20.
24. Mohammadi K, Woodward M, Hirakawa Y, Zoungas S, Williams B, Lisheng L, et al. Microvascular and Macrovascular Disease and Risk for Major Peripheral Arterial Disease in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(10):1796–803.
25. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015;116:1509–26.
26. Lu L, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and peripheral arterial disease. *Heart* 2014;100:414–23.
27. Emdin CA, Anderson SG, Callender T, Conrad N, Salimi-Khorshidi G, Mohseni H, et al. Usual blood pressure, peripheral arterial disease, and vascular risk: cohort study of 4.2 million adults. *BMJ* 2015;351:h4865.
28. Joosten MM, Pai JK, Bertola ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA* 2012;308:1660–7.
29. Bell AD, Roussin A, Popovici-Toma D, Girard M, Chiu JF, Huckell V. The value of routine screening for peripheral arterial disease in stable outpatients with a history of coronary artery or cerebrovascular disease. *Int J Clin Pract* 2013;67(10):996–1004.

Detection of peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes mellitus in family medicine clinic

Biljana Lakić^{1,2}, Saša Turajlić³, Verica Petrović^{1,2}

¹Primary Healthcare Center Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

²University of Banja Luka, Faculty of Medicine, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

³Primary Healthcare Center “Dr Mladen Stojanović” Laktaši, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Peripheral arterial disease (PAD) is a progressive, occlusive and atherosclerotic vascular disease and patients with type 2 diabetes mellitus (DM) are at increased risk of developing this disease. The aim of the study was to determine the frequency of PAD in patients with type 2 DM by measuring the ankle-brachial index (ABI) in the family medicine clinic.

Methods. The cross-sectional study included the patients with type 2 DM, registered at the Family Medicine Department of Primary Healthcare Center Laktaši. ABI measurement was carried out by means of the “Boso ABI Mess 100 Oscillometer” apparatus while patients were diagnosed with PAD if the ABI value was <0.9 or >1.3.

Results. The study included 178 respondents with type 2 DM, aged ≥50 years, whereby 90 of them (50.6%) were men. PAD was found in 26 (14.6%) respondents. There was a statistically significant difference in ABI (left/right leg) between the patients with PAD and the ones without it (0.82/0.84 vs. 1.04/1.05; $p < 0.01$). The average duration of DM was longer in patients with PAD compared to those without PAD (12 vs. 8 years; $p = 0.097$) and the mean values of HbA1c were the same in both groups (7.7% vs. 7.9%; $p = 0.634$). There was no statistically significant difference in the frequency of hypertension, dyslipidaemia and obesity between the patients with and without PAD, respectively. Furthermore, the number of smokers among the patients with PAD was significantly higher ($p < 0.01$).

Conclusion. In patients with type 2 DM, PAD prevalence was 14.6%. Diabetes lasted a bit longer in patients with PAD, and among them there were significantly more smokers compared to the group without PAD. The Edinburgh Claudication Questionnaire showed positive results in only a third of patients with PAD. Early PAD diagnosis could be established in considerably larger number of patients with type 2 DM by ABI measurement than by the use of the above-mentioned questionnaire.

Keywords: peripheral arterial disease, patient, type 2 diabetes mellitus, ankle-brachial index (ABI)

Originalni naučni rad

Uticaj proteklog vremena od prvih simptoma do dijagnoze celijakije na psihofizičko funkcionisanje i društveni život dece i adolescenata

**Biljana Stojanović-Jovanović¹,
Stevan Jovanović¹,
Biljana Vuletić²**

¹Visoka zdravstvena škola strukovnih studija, Beograd, Srbija

²Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Odeljenje za pedijatriju, Kragujevac, Srbija

Primljen – Received: 23/05/2019
Prihvaćen – Accepted: 25/11/2019

Adresa autora:
Dr Biljana Stojanović-Jovanović
Drinčićevo 11a/66, 11000 Beograd
biljananstojanovic@gmail.com

Copyright: ©2019 Biljana Stojanović-Jovanović, et al.
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

Kratak sadržaj

Uvod. Celijakija je autoimunska bolest, koja nastaje zbog neadekvatne imunske reakcije u kontaktu s glutenom kod genetski predisponiranih osoba pri konzumiranja glutena i srodnih proteina koji su prisutni u pšenici, raži, ječmu i ovsu. Za ovo specifično oboljenje je striktna, strogo kontrolisana i doživotna bezglutenska dijeta jedini lek. Cilj rada je da se proceni da li dužina perioda od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze celijakije utiče na psiho-fizičko funkcionisanje i društveni život dece i adolescenata.

Metode. Studija obuhvata 116 ispitanika (39 muškog pola), uzrasta 8-18 godina sa dijagnozom celijakije. U istraživanju su od instrumenata korišćeni: dokumentacioni list i specifični instrument za obolelu decu od celijakije (CDPQOL) koji meri psiho-fizičko i društveno funkcionisanje.

Rezultati. Dijagnoza celijakije postavljena je kod 50% ispitanika u uzrastu do dve godine života. Kod 48,28% ispitanika, dijagnoza celijakije je postavljena unutar tri meseca od pojave simptoma. Kod ispitanika sa celijakijom uzrasta od 8-12 godina nisu utvrđene statistički značajne razlike u psiho-fizičkom funkcionisanju i društvenom životu u zavisnosti od vremenskog perioda od pojave prvih simptoma bolesti do postavljanja dijagnoze. Kod ispitanika uzrasta od 13 do 18 godina korišćenjem upitnika CDPQOL utvrđene su statistički značajne razlike u domenima funkcionisanja u školi, izlascima i socijalnim događanjima, samopouzdanju, kao i ukupnom CDPQOL skor u zavisnosti od dužine vremenskog perioda od pojave prvih simptoma bolesti do postavljanja dijagnoze.

Zaključak: Dužina perioda od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze celijakije uticala je značajno na psiho-fizičko funkcionisanje i društveni život ispitanika uzrasta od 13 do 18 godina, ali ne i kod mlađih ispitanika. To potvrđuje značaj ranog postavljanja dijagnoze i započinjanja lečenja.

Ključne reči: celijakija, deca, dijagnoza, psiho-fizičko funkcionisanje, društveni život

Uvod

Celijakija je autoimunska bolest, koja nastaje zbog neadekvatne imunske reakcije na gluten kod genetski predisponiranih osoba u slučaju konzumiranja glutena i srodnih proteina koji su prisutni u pšenici, raži, ječmu i ovsu [1]. To je specifično oboljenje po tome što je lek za obolele striktna, strogo kontrolisana i doživotna bezglutenska dijeta [2, 3]. Dijagnoza celijakije se može postaviti u bilo kom

životnom dobu, ali najčešće se problem pojavi u detinjstvu između 9. i 24. meseca [4, 5]. Kako se celijakija može ispoljiti vrlo ozbiljnom kliničkom slikom, kao i zbog mogućeg razvoja teških komplikacija bolesti, neophodno je da se bolest što ranije dijagnostikuje [6]. Pravovremena dijagnoza i dosledno korišćenje bezglutenske dijeta omogućavaju veoma dobru prognozu. Međutim, kasno postavljanje dijagnoze ili nedoslednost sprovođenja dijeta bez glutena, može da dovede do komplikacija, neretko i veoma teških [3]. Ograničenja u ishrani utiču na psihosocijalno blagostanje, deca izbegavaju druženja sa vršnjacima, uzdržavaju se da obroke uzimaju sa drugima i time se otuđuju [7, 8]. Nedostatak svesti kod dece i adolescenata o celijakiji i strogoj ishrani može da izazove probleme u prihvatanju dijeta. Rezultati ukazuju da se deca bolje pridržavaju dijeta, ako je dijagnoza postavljena u ranom detinjstvu u odnosu na decu kod koje je dijagnoza postavljena kasnije u životu [9].

Cilj rada je da se proceni da li period od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze celijakije, utiče na psiho-fizičko funkcionisanje i društveni život dece i adolescenata.

Metod rada

Istraživanje je sprovedeno po tipu, prospektivne, opservacione studije. Studijom je obuhvaćeno 116 ispitanika uzrasta 8-18 godina sa dijagnozom celijakije. Anketiranje je izvršeno u okviru redovnih gastroenteroloških kontrola u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, u Beogradu i Univerzitetској dečjoj klinici u Beogradu. Kriterijumi za uključivanje u studiju su: uzrast dece 8 do 18 godina, postavljena dijagnoza celijakije i bezglutenska ishrana najmanje godinu dana.

Istraživanje je razmotreno i odobreno od strane Etičkih odbora Univerzitetske dečje klinike u Beogradu i Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, u Beogradu. Za učešće dece u istraživanju dobili smo pisanu saglasnost dece i njihovih roditelja. Poštujući etičke zahteve, svi ispitanici su bili pismeno upoznati sa osnovnim ciljevima istraživanja i informacijom da će dobijeni podaci biti korišćeni isključivo u naučne svrhe, kao i da se

garantuje anonimnost svih dobijenih podataka i identitet ispitanika.

Opis korišćenih instrumenata. Upitnik Celiac disease-specific pediatric health-related instrument (CDPQOL) je specifični instrument za obolelu decu od celijakije koji meri psiho-fizičko funkcionisanje i društveni život dece obolele od celijakije. Postoji verzija za dve uzrasne grupe i to za decu od 8-12 i decu od 13-18 godina. Verzija za decu od 8-12 godina ima 16 pitanja razvrstanih u 4 skale i meri četiri domena; funkcionisanje kod kuće, funkcionisanje u školi, izlasci i socijalna događanja, samopouzdanje. Verzija za decu od 13-18 godina ima 20 pitanja razvrstanih u 6 skala i meri šest domena: funkcionisanje kod kuće, funkcionisanje u školi, izlasci i socijalna događanja, samopouzdanje, specifična dijeta i budućnost. Odgovori su i za jednu i za drugu grupu građuisani od 0 do 4. Reč je o upitniku koji nije korišćen do sada na srpskom jeziku pa je urađeno prevođenje i kulturološka adaptacija upitnika. Proces prevođenja i kulturološke adaptacije upitnika izvršen je u skladu sa smernicama: „Principi dobre prakse prevođenja i adaptacije alata za merenje ishoda prijavljenih od strane pacijenata.“ Upitnik je pokazao zadovoljavajuće metričke osobine. Potvrđena je njegova sadržajna i konstruktivna validnost i laka interpretativnost, osetljivost i pouzdanost.

Dokumentacioni list konstruisan je za potrebe ovog istraživanja radi pribavljnja informacija o kliničkim karakteristikama dece i adolescenata sa celijakijom: uzrast ispitanika u kojem je bolest (celijakija) dijagnostikovana i vreme proteklo od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze.

Procedura testiranja. Instrumenti su uz prethodno kratko objašnjenje o načinu odgovaranja, davani deci i adolescentima na popunjavanje anonimno i bez vremenskog ograničenja pri odgovaranju. Svakom ispitaniku je omogućena pomoć u popunjavanju upitnika, ukoliko je bila potrebna. Anketiranje je obavljeno pod supervizijom (autora istraživanja i medicinske sestre).

Statistička analiza. Korišćene su odgovarajuće metode deskriptivne i inferencijalne statistike. Analiza i obrada podataka vršene su pomoću paketa namenjenog statističkoj obradi podataka (Statistical Package for the Social Sciences – SPSS™ for Windows, version 23.0, 2015).

Rezultati

Istraživanjem je obuhvaćeno 116 ispitanika koji imaju dijagnozu celijakije i na bezglutenskoj su ishrani godinu dana. Među njima je bilo 22 dece uzrasta od 5 do 7 godina (9 dečaka), 44 dece uzrasta od 8 do 12 godina (15 dečaka) i 50 uzra-

sta od 13 do 18 godina (15 dečaka).

U posmatranom uzorku, dijagnoza celijakije je postavljena kod 58 (50%) ispitanika u uzrastu do 2 godine života. U uzrastu od 2 do 4 godine života dijagnoza celijakije je postavljena kod 29

Tabela 1. Uzrast ispitanika u vreme postavljanja dijagnoze celijakije i period od prvih simptoma bolesti do postavljanja dijagnoze

Uzrast u vreme postavljanja dijagnoze celijakije	Broj (%)	Vreme od prvih simptoma do dijagnoze	Broj (%)
< 2 godine	58 (50)	≤ tri meseca	56 (48,28)
2 do 4 godine	29 (25)	šest meseci	20 (17,24)
5 do 7 godina	12 (10,34)	jedna godina	24 (20,69)
8 do 12 godina	15 (12,93)	duže od dve godine	16 (13,79)
13 do 18 godina	2 (1,72)		.

Tabela 2. Poređenje postignuća ispitanika sa celijakijom na Specifičnom instrumentu za obolelu decu od celijakije – CDPQOL (verzija za decu 13–18 godina) u odnosu na dužinu vremenskog perioda od pojave prvih simptoma bolesti do postavljanja dijagnoze

Skala	Period od prvih simptoma do dijagnoze	Arit. sredina	SD	F	p	η^2
Funkcionisanje u celini	3 mes.	16,81	12,83	6,376	0,001	0,294
	6 mes.	24,13	17,50			
	1 god.	31,64	4,70			
	2+ god.	40,40	19,45			
Funkcionisanje kod kuće	3 mes.	,85	1,52	2,221	0,098	0,127
	6 mes.	1,13	1,64			
	1 god.	1,82	1,94			
	2+ god.	2,80	2,39			
Funkcionisanje u školi	3 mes.	3,42	3,50	6,102	0,001	0,285
	6 mes.	4,88	5,17			
	1 god.	6,91	2,34			
	2+ god.	10,80	5,81			
Izlasci i socijalna događanja	3 mes.	6,19	5,44	4,188	0,011	0,215
	6 mes.	8,63	6,93			
	1 god.	11,27	4,96			
	2+ god.	15,20	8,87			
Samopouzdanje	3 mes.	1,35	1,50	6,397	0,001	0,294
	6 mes.	3,00	2,07			
	1 god.	3,64	1,21			
	2+ god.	3,40	2,61			
Specifična dijeta	3 mes.	2,46	2,40	2,142	0,108	0,123
	6 mes.	3,75	2,12			
	1 god.	4,18	1,54			
	2+ god.	4,20	2,77			
Moja budućnost	3 mes.	2,54	2,55	1,198	0,321	0,072
	6 mes.	2,75	2,12			
	1 god.	3,82	1,40			
	2+ god.	4,00	2,35			

(25%) dece, a od 5 do 7 godina života dijagnoza celijakije je postavljena kod 12 (10,34%) dece. U uzrastu od 8 do 12 godina života dijagnoza bolesti je postavljena kod 15 (12,93%) dece, dok je u uzrastu od 13 do 18 godina života dijagnoza celijakije ustanovljena kod 2 (1,72%) dece.

Dijagnoza celijakije je postavljena u roku od tri meseca od pojave simptoma kod najvećeg broja ispitanika 56 (48,28%). Za šest meseci od pojave simptoma, dijagnoza celijakije je potvrđena kod 20 (17,24%) dece. Godina dana je bila potrebna da se dijagnoza celijakije postavi kod 24 (20,69%) dece, a duže od dve godine na dijagnozu je čekalo 16 (13,79%) dece i adolescenata (Tabela 1).

U odnosu na dužinu vremenskog perioda od pojave prvih simptoma bolesti do postavljanja dijagnoze u grupi ispitanika sa celijakijom uzrasta od 8-12 godina, nisu utvrđene statistički značajne razlike posmatrajući psiho-fizičko funkcionisanje i društveni život dece ($p > 0,05$). U odnosu na dužinu vremenskog perioda od pojave prvih simptoma bolesti do postavljanja dijagnoze na Upitniku CDPQOL (verzija za decu od 13 do 18 godina), utvrđene su statistički značajne razlike u sledećim domenima: funkcionisanje u školi, izlasci i socijalna događanja, samopouzdanje, kao i ukupnom CDPQOL skor (Tabela 2).

Diskusija

Rezultati naše studije pokazuju da je na posmatranom uzorku od 116 dece i adolescenata, dijagnoza celijakije postavljena kod polovine ispitanika u uzrastu do druge godine života. Celijakna bolest je hronična bolest koja može uticati na različite načine na psihofizičko funkcionisanje i društveni život dece i adolescenata. Ukoliko se celijakna bolest pravovremeno dijagnostikuje i dosledno leči bezglutenskom ishranom, prognoza je odlična. Međutim, kasno postavljanje dijagnoze ili nedosledno sprovođenje dijeta bez glutena, može da dovede do komplikacija, od kojih neke mogu biti i veoma teške [10-13].

Rezultati naše studije pokazuju da je dijagnoza celijakije postavljena kod 41 (35,34%) ispitanika u uzrastu od 2. do 7. godine života, dok je u uzrastu od 8 do 18 godina postavljena kod 17 (14,65%) ispitanika. Dijagnoza celijakije se može postaviti u bilo kom životnom dobu ali najče-

šće se dijagnostikuje u detinjstvu između 9. i 24. meseca, rezultati su i drugih studija [5, 14, 15]. Autor Leković [16], a prema Fasanu i Catassiju [4]. u svojoj doktorskoj disertaciji ukazuje da se beleži trend pojave celijakne bolesti kod dece u kasnijem životnom dobu, između 4. i 7. godine. U studijama sprovedenim u Velikoj Britaniji [5] i Americi [14], data su objašnjenja za pomeranje uzrasta u kojem se postavlja dijagnoza celijakije. Prema njima, mogući razlozi su pored promene spoljašnjih faktora (npr. kasnije uvođenje glutena u ishranu dece i duže dojenje nakon perioda odojčeta) s jedne strane, i razvoj novih seroloških metoda koji je doveo do bržeg otkrivanja celijakije i kod nejasnih kliničkih slika, s druge strane. Deca kod kojih je dijagnoza postavljena u prve dve godine života laške podnose dijetu bez glutena ne remeteći značajno kvalitet svog života, pokazuju rezultati studije Rajpoota i saradnika [17]. U skladu sa rezultatima studije Hogberga i saradnika [18] su i naši rezultati koji ukazuju da deca kod kojih je postavljena dijagnoza pre pete godine života pokazuju bolju saglasnost sa ishranom bez glutena od onih koji su bili stariji od pet godina u momentu postavljanja dijagnoze. Takav rezultat može se povezati sa činjenicom da mala deca verovatno nisu navikla na ukus hrane koja sadrži gluten [18]. U našem istraživanju kod oko polovine 56 (48,28%) ispitanika, dijagnoza je postavljena unutar tri meseca od pojave simptoma, za šest meseci kod 20 (17,24%) ispitanika, godina dana je bila potrebna da se dijagnoza postavi kod 24 (20,69%) ispitanika a duže od dve godine na dijagnozu je čekalo 16 (13,79%) ispitanika. Paarlahti i saradnici [19] su u svom istraživanju istakli da dugotrajnom konzumacijom namirnica koje sadrže gluten dolazi do oštećenja sluznice tankog creva što može rezultirati razvojem teških i životno ugrožavajućih bolesti. Osim toga u pomenutom istraživanju je uočeno da dugo trajanje simptoma pre nego se postavi dijagnoza, doprinosi i smanjenju ukupnog kvaliteta života.

Pri proceni psihofizičkog i društvenog funkcionisanja u grupi ispitanika sa celijakijom uzrasta od 8 do 12 godina rezultati ne pokazuju statistički značajne razlike. Međutim, u grupi ispitanika sa celijakijom uzrasta od 13 do 18 godina na istom testu, utvrđene su statistički značajne razlike. U pitanju su skorovi: funkcionisanje u školi, izlasci

i socijalna događanja i samopouzdanje. Rezultati studija sprovedenih na velikom uzorku ispitanika sa problemom celijakije ukazuju da pacijentima bezglutenska ishrana značajno utiče na socijalni, psihološki i ekonomski aspekt života, remeteći im kvalitet života. Ispitanici su se u pomenutim studijama izjasnili da im bezglutenska ishrana stvara ograničenja u društvenom životu, uključujući boravak u školi, putovanja i zabave, mada ni finansijsko opterećenje porodice nije zanemarljivo [20, 21].

Odlazak u školu mnogima je povod za radost, ali takva promena kod neke dece izaziva intenzivan strah, koji raste do napada panike. Dece može navesti da ima glavobolju, grlobolju ili bol u stomaku neposredno uoči vremena za polazak u školu. Zapaženo je da smetnje popuštaju ako se detetu dozvoli da ostane kod kuće, ali se opet javljaju idućeg jutra [22]. Život sa celijakijom i bezglutenskom ishranom može biti težak za decu i adolescente jer se osećaju drugačijim od svojih vršnjaka, zbog čega redukuju druženja i izoluju se. Usklađivanje prethodnih životnih navika i potrebe koje nameće bezglutenska dijeta posebno je loša među adolescentima koji predstavljaju ranjivu grupu pacijenata pa je u studiji Muldera i saradnika [23] zabeleženo poštovanje režima bezglutenske dijeta samo kod 52% ispitanika. Za adolescente je očekivano da imaju više problema pri poštovanju dijeta zbog buntovnog ponašanja, što je karakteristično za uzrast u kojem se nalaze, a i vršnjačkog pritiska, posebno kada uzimaju obrok u školi ili kad odu u posetu svojim drugovima, na zabavama, ekskurzijama i slično [24]. Socijalne situacije mogu biti frustrirajuće za decu i adolescente, jer mnogi ne razumeju šta je celijakija i kako to utiče na njih. Dece sa celijakijom moraju stalno da objašnjavaju svojim vršnjacima, zašto ne smeju da unose hranu koja sadrži gluten. Uzimanje drugačije hrane privlači pažnju vršnjaka pa postaju vrlo radoznali, što detetu a posebno adolescentu sa celijakijom može da smeta i neretko im to dosadi, pa kako bi se uklopili, prekrše dijetu i ugroze svoje fizičko zdravlje [20, 24]. U našoj studiji, statističku značajnost dostiže samo razlika između podgrupe ispitanika sa celijakijom, kojima je dijagnoza postavljena tri meseca ($p < 0,005$) nakon pojave prvih simptoma i podgrupe ispitanika kojima je

dijagnoza postavljena u periodu dužem od dve godine ($p < 0,05$). Kod skora Samopouzdanje, statističku značajnost dostiže samo razlika između podgrupe ispitanika sa celijakijom kojima je dijagnoza postavljena tri meseca nakon pojave prvih simptoma i podgrupe ispitanika kojima je dijagnoza postavljena u periodu od godinu dana ($p < 0,01$). U svim navedenim komparacijama, statistički značajno najniži CDPQOL skor je u podgrupi ispitanika sa celijakijom kojima je dijagnoza postavljena tri meseca nakon pojave prvih simptoma.

Pre postavljene dijagnoze, deca i roditelji često izražavaju zabrinutost zbog neobjašnjivih simptoma i mogu biti frustrirani zbog ponovljenih pregleda, koji ne pružaju adekvatno objašnjenje njihovih problema. U vreme postavljanja dijagnoze, mogu biti zabrinuti zbog ispitivanja i stanja koje dugo traje ali i dijagnoze. Postavljanje dijagnoze može biti praćeno i osećanjem olakšanja što je dijagnoza konačno postavljena, ističu Whitaker i saradnici [25]. Rezultati kanadske studije pokazuju da je čak 37% dece starije grupe imalo simptome tokom prve dve godine života, ali bolest nije prepoznata i prosečno je od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze proteklo skoro tri godine [25]. Brojne studije do sada, su se bavile ispitivanjem važnosti ranog otkrivanja celijačne bolesti i da li uopšte ranije postavljanje dijagnoze utiče na pojavu komplikacija i/ili smanjenje smrtnosti [26, 27]. Njihov jedinstven zaključak je da odloženo postavljanje dijagnoze celijakije tj. produžena izloženost glutenu predstavlja faktor rizika za razvoj maligne bolesti, a samim tim i smanjenje kvaliteta života obolelih, kao i preživljavanje [26, 28]. Autori nekih studija sugerišu, da od spoljašnjih uzroka povećanom mortalitetu kod dece doprinose promene ponašanja povezane s prihvatanjem hronične bolesti, a posebno njenog lečenja. Kod dece i adolescenata je veći mortalitet bio posledica samoubistava kojima je predhodio mentalni poremećaj uslovljen restrikcijama koje je nametala bezglutenska ishrana [15]. Budući da je poznato da se određene bolesti češće javljaju uz celijakiju s ciljem što ranijeg otkrivanja celijakije i započinjanja lečenja, savetuje se sprovođenje kontrole na celijakiju i kod asimptomatske dece koja pripadaju specifičnim grupama s povećanim

rizikom, a to su deca koja imaju dijabetes tip 1, Daunov sindrom, Tarnerov sindrom, Williamov sindrom, autoimunski tiroiditis, selektivnu IgA deficijenciju, ili ako imaju rođaka u prvom kole-nu obolelog od celijakije [16]. Rutinsko testiranje treba započeti u uzrastu nakon navršene treće godine života, pod uslovom da je dete uzimalo gluten u odgovarajućoj količini tokom najmanje godinu dana, a nakon nekog vremena testiranje ponoviti. Tako bi štetne posledice bolesti pove-zane sa celijakijom mogle biti umanjene pravo-vremenom dijagnozom i striktnom pridržavanju bezglutenskoj dijeti. Emocionalna i socijalna po-drška, razumevanje potrebe za specifičnom ishra-nom i usvajanje veština pripreme bezglutenske hrane može omogućiti bolje prilagođavanje dijeti. Adolescenti su uspešniji u sprovođenju ishrane

bez glutena ako imaju podršku od drugih, po-kazuju neka istraživanja [26, 28]

Zaključak

Na posmatranom uzorku dece i adolescenata di-jagnoza celijakije je postavljena kod polovine is-pitanika u uzrastu do druge godine života. Deca kod kojih je dijagnoza celijakije postavljena u to-ku prve dve godine života lakše prihvataju dijetu bez glutena ne remeteći značajno kvalitet života a to dovodi i do sprečavanja potencijalnih kom-plikacija. Kraći vremenski period od pojave prvih simptoma bolesti do postavljanja dijagnoze utiče povoljno na kvalitet života u vezi sa zdravljem te je neophodno što ranije postaviti dijagnozu i započeti proces lečenja.

Izvor finansiranja. Autori nisu dobili sredstva namijenjena ovom istraživanju.

Etičko odobrenje. Etički odbor Univerzitetske dečje klini-ke u Beogradu odobrio je studiju. Sva deca su izrazila spre-mnost da učestvuju u studiji, a roditelji ili staratelji su dali saglasnost za učešće svoje dece u studiji. Istraživanje je spro-vedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom.

Sukob interesa. Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

Funding source. The authors received no specific funding for this work..

Ethical approval. The study was approved by the Ethics Committee of University Children's Hospital Belgrade. The children expressed their willingness to participate in the study and informed consent was obtained from subject's parents or guardians for the research study. The research was conducted according to the Declaration of Helsinki.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of in-terest

Literatura:

1. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis . *Annu Rev Immunol* 2011;29:493–525.
2. Kinos S, Kurppa K, Ukkola A, Collin P, Lahdeaho ML, Huhtala H, et al. Burden of illness in screen-de-tected children with celiac disease and their fami-lies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55 (4):412–6.
3. Aggarwal S, Lebowhl B, Green PH. Screening for celiac disease in average-risk and high-risk popu-lations. *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5(1):37–47
4. Fasano A, Catassi C. Current approaches to dia-gnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636–51.
5. van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac di-sease. *Gut* 2006;55:1037–46
6. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Leis R, et al. ESPGHAN guidelines for the diagnosis of coeliac disease in children and adoles-cents. An evidence-based approach 2012;54:136–60.
7. Kolsteren MM P, Koopman HM, Schalekamp G, Mea-rin ML. Health-related quality of life in children with celiac disease, *Journal of Pediatrics* 2001;138(4):593–95.
8. Mazzone L, Reale L, Spina M Spina M, Guarnera M, Lionetti E, Martorana S, Mazzone D. Compliant glu-ten-free children with celiac disease: an evaluation of psychological distress, *BMC Pediatrics* 2011;11:46.
9. Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Swi-tzer C, Case S, et al. Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian chil-dren. *Pediatrics* 2005;116(6):e754–9.
10. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World Journal of Gastroenterology* 2012;18(42): 6036–59.
11. Kelly CP. Celiac Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's: Ga-strointestinal and Liver Disease*. 10th ed. Philadelp-hia: Elsevier Saunders; 2016: p. 1849–71.
12. Kurppa K, Paavola A, Collin P, Sievänen H, Lauri-la K, Huhtala H, et al. Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease. *Gastroenterology* 2014;147(3):610–7.

13. Ghosh S. Advances in our understanding of the pathogenesis of celiac disease. *Can Gastroenterol* 2011; 25(4):186.
14. Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, Goldblum SE. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet* 2000;358:1518-19.
15. Solaymani-Dodaran M, West J, Logan RFA. Long-term mortality in people with celiac disease diagnosed in childhood compared with adulthood: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:864-70.
16. Leković Z. Značaj serološkog skrininga u otkrivanju asimptomatskih i atipičnih oblika celijačne bolesti kod dece (doktorska disertacija). Beograd: Medicinski fakultet u Beogradu; 2016.
17. Rajpoot P, Makharia GK. Problems and challenges to adaptation of gluten-free diet by Indian patients with celiac disease. *Nutrients* 2013;5:4869-79.
18. Hogberg L, Grodzinsky E, Stenhammar L. Better dietary compliance in patients with coeliac disease diagnosed in early childhood. *Scand J Gastroenterol* 2003;38 (7):751-54.
19. Paarlahti P, Kurppa K, Ukkola A, Collin P, Huhtala H, Mäki M, Kaukinen K. Predictors of persistent symptoms and reduced quality of life in treated coeliac disease patients: A large cross-sectional study. *BMC Gastroenterol* 2013;13:75-6.
20. Zarkadas M, Dubois S, MacIsaac K, Cantin I, Rashid M, Roberts KC, et al. Living with celiac disease and a gluten-free diet: A Canadian perspective. *J Hum Nutr Diet* 2013;26:10-23.
21. Stivers T. Physician-child interaction: when children answer physicians' questions in routine medical encounters. *Patient Educ Couns* 2012;87:3-9.
22. Kagan J, Arcus D, Snidman N, Yu Feng W, Hendler J, Greene Sh. Reactivity in Infants: A Cross-National Comparison. *Developmental Psychology* 1994;30(3):342-45.
23. Mulder CJ, Wierdsma NJ, Berkenpas M, Jacobs MAJM, Bouma G. Preventing complications in celiac disease: Our experience with managing adult celiac disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2015;29:459-68.
24. Rosen A, Ivarsson A, Nordyle K, Carlsson A, Danielson L, Hogberg L, Emmelin M. Balancing health benefits and social sacrifices: A qualitative study of how screening-detected celiac disease impacts adolescent's quality of life. *BMC Pediatrics* 2011;1132:1-10.
25. Whitaker JK, West J, Holmes GK, Logan RF. Patient perceptions of the burden of coeliac disease and its treatment in the UK. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:1131-36.
26. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001;358:356-61.
27. West J, Logan RFA, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with celiac disease: population based cohort study. *BMJ* 2004;329:716-9.
28. Stojanović-Jovanović B, Jovanović S, Vuletić B. Self-assessment and parental assessment of quality of life children with coeliac disease. *Timočki medicinski glasnik* 2019;44(1):15-21.

Impact of elapsed time between first symptoms and diagnosis of celiac disease on psycho-physical functioning and social life of children and adolescents

Biljana Stojanović-Jovanović¹, Stevan Jovanović¹, Biljana Vuletić²

¹Higher Education School of Professional Health Studies, Belgrade, Serbia

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

Introduction. Celiac disease is an autoimmune disease resulting from an inadequate immune response to gluten in genetically predisposed individuals as a result of consuming gluten and other related proteins present in wheat, rye, barley and oats. The only cure for this specific disease is a strict, carefully controlled and lifelong gluten-free diet. The aim of the study was to evaluate whether the elapsed time between the onset of the first symptoms and the diagnosis of celiac disease affected the psycho-physical functioning and social life of children and adolescents.

Methods. The study involved 116 respondents (39 of them were males), aged 8–18 years, who were diagnosed with celiac disease. The Documentation Sheet and the Celiac-Specific Pediatric Health-Related Instrument (CD-PQOL), measuring the psycho-physical functioning and social life, were used in the study.

Results. 50% of subjects, aged ≤ 2 years, were diagnosed with celiac disease. 48.28% of them were diagnosed with the disease within three months after the symptom onset. In respondents with celiac disease, aged 8–12 years, there was no statistically significant difference between the psycho-physical functioning and social life and the elapsed time between the first symptoms and the established diagnosis. In subjects aged 13–18 years, using CDPQOL, a statistically significant difference was found in the following domains: school functioning, going out and social events, self-confidence. Furthermore, there was a statistically significant difference between total CDPQOL score and the elapsed time between the first symptoms and the established diagnosis.

Conclusion. The elapsed time between the first symptoms and the established diagnosis significantly affects the psycho-physical functioning and social life of subjects aged 13–18 years, but it does not affect the psycho-physical functioning and social life of the younger respondents. This is to confirm the importance of early diagnosis and treatment initiation.

Keywords: celiac disease, children, diagnosis, psycho-physical functioning, social life

Originalni naučni rad

Prevalenca anemije kod žena u reproduktivnoj dobi u Republici Srpskoj

**Dragana Stojisavljević^{1,2},
Slađana Šiljak¹,
Ljiljana Stanivuk^{1,2},
Jelena Niškanović¹,
Marin Kvaternik³**

¹JZU Institut za javno zdravstvo
Republike Srpske, Banja Luka,
Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

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

³JZU Institut za javno zdravstvo
Republike Srpske, Regionalni centar
Doboj, Doboj, Republika Srpska,
Bosna i Hercegovina

Primljen – Received: 03/04/2019
Prihvaćen – Accepted: 26/11/2019

Adresa autora:
Doc. dr Dragana Stojisavljević
Jovana Dučića 1, 78 000 Banja Luka
dada.bl@hotmail.com

Copyright: ©2019 Dragana Stojisavljević, et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

Kratak sadržaj

Uvod. Anemija je važan javnozdravstveni problem prepoznat širom svijeta bilo da se javlja izolovano ili udružena sa ostalim oblicima malnutricije. U 2016. godini prevalenca anemije u svijetu je kod žena u reproduktivnoj dobi iznosila 32,0% odnosno postojala je kod 613 miliona žena starosti 15-49 godina. Cilj rada je bio utvrditi prevalencu anemije kod osoba ženskog pola u reproduktivnoj dobi ($>15 \leq 49$ godina) u Republici Srpskoj i utvrditi povezanost između prehrambenih navika i prevalencije anemije.

Metode. Istraživanje je provedeno kao studija presjeka. Uzorak je dizajniran kao dvoetafni stratifikovani slučajni uzorak, sa popisnim krugovima odabranim u prvoj etapi i domaćinstvima u drugoj etapi. Istraživanjem je obuhvaćeno 1539 osoba ženskog pola starosti od 15 do 49 godina. Za ispitivanje osnovnih sociodemografskih karakteristika uzorka i navika u ishrani ispitanica korišćeni su za to posebno kreirani upitnici. Za mjerenje koncentracije hemoglobina u krvi korišćen je Photometer, HemoCue Hb 301/SET.

Rezultati. Prevalenca anemije kod žena u reproduktivnoj dobi u Republici Srpskoj iznosi 11,8% i svrstava Republiku Srpsku u zemlje sa niskom prevalencijom. Anemija se statistički značajno češće javlja ($p < 0,001$) u starosnoj kategoriji od 36 do 49 godina i na geografskom području Doboja i Istočnog Sarajeva ($p = 0,002$). Analizom navika u ishrani, sa posebnim osvrtom na unos namirnica sa hem i non-hem željezom, dokazano je da osobe bez anemije unose statistički značajno više namirnica sa hem željezom ($p = 0,009$). Utvrđena je slaba, ali statistički značajna veza između upotrebe suplemenata željeza i odsustva anemije ($r = -0,064$, $p = 0,013$).

Zaključak. Republika Srpska spada u zemlje sa niskim opterećenjem anemijom, ali je neophodno nastaviti sa aktivnostima usmjerenim na unapređenje ishrane svih kategorija stanovništva, a posebno voditi računa o unosu namirnica sa hem željezom.

Ključne riječi: anemija, žene u reproduktivnoj dobi, namirnice sa hem i non-hem željezom

Uvod

Anemija je stanje u kome je smanjen broj eritrocita i posljedično njihova sposobnost prenosa kiseonika do ciljnih ćelija organizma. Definisana kao niska koncentracija hemoglobina u krvi, anemija predstavlja značajan javnozdravstveni problem koji se javlja kako u zemljama sa niskim tako i u

onim sa srednjim i visokim bruto nacionalnim dohotkom. Ona ima značajne štetne posljedice na zdravlje nacije i štetni uticaj na društveni i ekonomski razvoj zemlje [1-10].

Iako je najpouzdaniji pokazatelj anemije na populacionom nivou koncentracija hemoglobina u krvi, mjerenje izolovane koncentracije hemoglobina u krvi ne može dati odgovor šta je uzrok anemije. Anemija je multikauzalno oboljenje, a najznačajniji uzrok za njen razvoj je nedostatak željeza. Približno 50% slučajeva anemije izazvano je nedostatkom željeza, pri čemu, ovaj procenat varira u zavisnosti od populacione grupe u kojoj se anemija javlja, geografskog područja i lokalnih kulturoloških uslova [1-11]. Za anemiju su još odgovorni i nedostatak drugih mikro-nutrijenata (npr. folata, riboflavina, vitamina A i B12), akutne i hronične infekcije (npr. malarija, maligna oboljenja, tuberkuloza, HIV) i nasljedni ili stečeni poremećaji koji utiču na sintezu hemoglobina, proizvodnju ili preživljavanje eritrocita (npr. hemoglobinopatija) [1-4, 8].

Anemija je prisutna u 125 zemalja u svijetu kao izolovan ili udružen problem sa ostalim oblicima malnutricije [12]. Kao izolovan problem javlja se u šest zemalja, udružena sa zaostajanjem u rastu u 38 zemalja, u 52 zemlje anemija se javlja udruženo sa prekomjernom tjelesnom masom, a u 29 zemalja se bilježe udruženo anemija, zaostajanje u rastu i prekomjerna tjelesna masa [12].

Podaci o anemiji u populaciji žena u 2016. godini pokazuju da svaka treća žena (32,0%) u reproduktivnoj dobi ima registrovanu anemiju, odnosno kod 613 miliona žena u reproduktivnoj dobi starosti 15-49 godina je utvrđeno prisustvo anemije [12]. Ukupno gledajući kretanje anemije u svijetu, prevalenca anemije se smanjila za 12% u periodu između 1995. i 2011. godine. Posmatrano u odnosu na prevalencu kod žena u reproduktivnoj dobi uočava se da se prevalenca smanjila za 3,6% (od 33,0% na 29,4%) kod žena u reproduktivnoj dobi koje nisu u drugom stanju, a za 5,0% (od 43,0% na 38,0%) kod trudnica, što ukazuje da je napredak moguć, ali trenutno nedovoljan u odnosu na postavljene ciljeve [13]. Skupština Svjetske zdravstvene organizacije je 2012. godine Rezolucijom 65.6 [14] usvojila sveobuhvatan plan ishrane za majke, odojčad i djecu, koji je definisao šest globalnih prehranbenih

ciljeva [15] koje treba ostvariti do 2025. godine. Među njima je i smanjenje prevalence anemije kod žena u reproduktivnoj dobi za 50% do 2025. godine, odnosno smanjenje prevalence od 29,4% na 14,7% (Cilj 2) [12, 15, 16].

Cilj rada je utvrditi prevalencu anemije kod osoba ženskog pola u reproduktivnoj dobi (>15 ≤49 godina) u Republici Srpskoj i utvrditi povezanost između prehranbenih navika i prevalence anemije.

Metode rada

Rezultati rada predstavljaju dio velikog istraživanja anemije provedenog na teritoriji Republike Srpske u periodu 2011/2012. godina [17]. Istraživanje je provedeno kao studija presjeka. Uzorak okvir za istraživanje je činio Master uzorak za domaćinstva kreiran 2009. godine. Uzorak je dizajniran kao dvoetafni stratifikovani slučajni uzorak, sa popisnim krugovima odabranim u prvoj etapi i domaćinstvima u drugoj etapi. Istraživanjem su ukupno obuhvaćena 3033 ispitanika svih starosnih kategorija. Nakon prečišćavanja baze i korekcije ispitanika koji prema starosnoj dobi nisu pripadali ciljnim populacionim grupama, u obradu su uvrštena 2 993 lica. Za prikazivanje rezultata u ovom radu korišćen je uzorak ženskih osoba u reproduktivnoj dobi starosti >15≤49 godina, njih ukupno 1560.

Za ispitivanje osnovnih sociodemografskih karakteristika uzorka i navika u ishrani ispitanika korišćeni su za to posebno kreirani upitnici. Upitnik za domaćinstvo je obuhvatio pitanja koja se odnose na osnovne sociodemografske karakteristike domaćinstva, dostupnost namirnica u domaćinstvu, ekonomski status porodice, uslove stanovanja. Upitnik za ispitivanje dnevnih i sedmičnih navika ishrane je obuhvatio pitanja o navikama i učestalosti konzumiranja određenih namirnica i pića, pitanja u vezi sa zdravstvenim stanjem ispitanika (aktuelnim, preležanim bolestima) i upotrebi suplemenata. Primijenjeni upitnici predstavljaju prilagođenu verziju upitnika korišćenih u istraživanju zdravstvenog ponašanja djece školskog uzrasta u Republici Srpskoj u 2003. godini po metodologiji Svjetske zdravstvene organizacije (engl. Health Behaviour in School-aged Children, HBSC) i modifikovani

upitnik korišćen u istraživanju Zdravstvenog stanja stanovništva u Republici Srpskoj 2003. i 2010. godine pripremljen u skladu sa metodologijom Svjetske zdravstvene organizacije (engl. Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention – CINDI).

Za utvrđivanje koncentracije hemoglobina u krvi korišćen je HemoCue fotometar (Photometer, HemoCue Hb 301/SET). Za procjenu anemije na populacionom nivou na osnovu vrijednosti hemoglobina korišćene su preporuke Svjetske zdravstvene organizacije (Tabela 1) [18].

Namirnice sa hem željezom su životinjskog porijekla i imaju adekvatan sadržaj željeza koje je lako dostupno i iskoristivo u ljudskom organizmu. U ovim namirnicama hem željezo je vezano u porfirinskom prstenu i većinom potiče iz hemoglobina i mioglobina u mesu, peradi i ribi. Namirnice sa non-hem željezom su uglavnom biljnog porijekla i to je željezo slabije iskoristivo ili pak pojedini nutrijenti u tim namirnicama mogu uticati na apsorpciju željeza i njegovu bioraspoloživost. Da bi se utvrdio nivo konzumiranja namirnica sa hem i non-hem željezom korišćene su skale posebno kreirane za potrebe ovog istraživanja:

Skala upotrebe hem namirnica se računala sumiranjem odgovora o učestalosti upotrebe namirnica bogatih željezom (riba, pileтина, meso, mesne prerađevine, džigerica, jaja; pitanje HR5 Upitnika za žene $\geq 15 < 49$ godina). Sirovi skor je dobijen sumiranjem odgovora na pitanja HR5 iz upitnika koje se odnosilo na učestalost konzumiranja namirnica iz pojedinih grupa. Sirovi skor o učestalosti upotrebe namirnica sa hem željezom izračunat je sumiranjem ponuđenih odgovora za šest namirnica (riba, pileтина, meso, mesne prera-

đevine, džigerica, jaja). U navedenom pitanju raspon bodova se kretao od 1 (nijednom sedmično) do 4, ukoliko osoba navedenu namirnicu konzumira u skladu sa preporukama. Dobijeni kranji skor se kretao od 0-100. Krajnji skor se računao na osnovu formule $[(\text{dobijeni sirovi skor}-6)/24]*100$. Veći skor odražavao je veći nivo konzumiranja namirnica sa hem željezom i obratno.

Skala upotrebe non-hem namirnica se računala sumiranjem odgovora o učestalosti upotrebe namirnica čije željezo je slabije iskoristivo ili pak pojedini nutrijenti u tim namirnicama mogu uticati na apsorpciju željeza i njegovu bioraspoloživost (leguminoze, zeleno povrće, citrusno voće, drugo povrće; pitanje HR5 Upitnika za žene $\geq 15 < 49$ godina). Sirovi skor izračunat je sumiranjem ponuđenih odgovora za četiri namirnice koje su izvor manje dostupnog željeza (leguminoze, zeleno povrće, citrusno voće, drugo povrće). U navedenom pitanju raspon bodova se kretao od 1 (nijednom sedmično) do 4 ukoliko osoba navedenu namirnicu konzumira u skladu sa preporukama. Dobijeni kranji skor se kretao od 0-100. Krajnji skor se računao na osnovu formule $[(\text{dobijeni sirovi skor}-4)/16]*100$. Veći skor odražava veći nivo konzumiranja namirnica sa non-hem željezom i obratno.

U istraživanju su poštovani principi Helsinške deklaracije, usvojeni na 18. Svetskoj skupštini, održanoj juna 1964. godine u Helsinkiju. U tu svrhu za potrebe istraživanja izrađen je obrazac - Informativni pristanak ispitanika i Informativni pristanak ispitanika-roditelja, namijenjen za maloljetna lica, koji su ispunjavali roditelji u ime djeteta ispitanika. S obzirom da je u istraživanju prevalence anemije u Republici Srpskoj korišćen humani materijal (krv) istraživački tim se obratio

Etičkom odboru JZU Instituta za javno zdravstvo Republike Srpske od koga je dobio saglasnost za provođenje istraživanja (Odluka JZU Institut za javno zdravstvo, Etički odbor, br: 5005942-2/11).

Kontinuirane varijable su prikazane kao aritmetička sredina $\pm$ standardna de-

Tabela 1. Procjena anemije na osnovu koncentracije hemoglobina [18]

Populaciona grupa	Bez anemije (Hb, g/l)	Anemija (Hb, g/l)		
		Blaga	Umjerena	Teška
Djeca od 6-59 mjeseci	≥ 110	100-109	70 - 99	<70
Djeca od 5-11 godina	≥ 115	110-114	80-109	<80
Djeca od 12-14 godina	≥ 120	110-119	80-109	<80
Žene $>od 15$ godina	≥ 120	110-119	80-109	<80

Kao kriterijum za definiciju anemije korišćena je koncentracija hemoglobina (Hb).

vijacija (SD), a kategorijske varijable kao brojevi i procenti. Pored deskriptivne statistike korišćena je statistika zaključivanja (χ^2 test, t-test, univarijantna analiza varijanse – ANOVA) prevashodno za poređenje nivoa upotrebe namirnica sa hem i non-hem željezom među različitim kategorijama ispitanika (nivo hemoglobina, starosne kategorije, geografska distribucija i sl.).

Rezultati

Istraživanjem je obuhvaćeno ukupno 1560 ispitanica u reproduktivnoj dobi koje su nastanjene u pet geografskih područja Republike Srpske (Banja Luka, Doboj, Foča/Istočno Sarajevo, Zvornik/Bijeljina i Trebinje). U analizu i razmatranje učestalosti anemije i prehranbenih faktora koji do nje dovode, od ukupno 1560 ispitanica uključeno je njih 1539. Analizom strukture uzorka se uočava da je najveći procenat ispitanica u najstarijoj skupini (36-49 godina) njih 42,8% i u geografskom

području Banja Luka 28,2%, a najniži procenat u najmlađoj starosnoj kategoriji (28,2%) i regionu Foča/Istočno Sarajevo (12,8%) (Tabela 2).

Srednja vrijednost hemoglobina (SD) iznosila je 131,54 g/L $\pm$ 12,54 g/L u ukupnom uzorku odnosno 108,30 g/L $\pm$ 12,44 g/L u uzorku ispitanica kod kojih je utvrđena anemija (Tabela 3). Najniže srednje vrijednosti se bilježe u najstarijoj uzrasnoj kategoriji u ukupnom uzorku ispitanica (Hb 129,98 g/L $\pm$ 13,705) i na geografskom području Doboj (Hb 129,98 g/L $\pm$ 11,285), dok se u uzorku oboljelih od anemije najniže srednje vrijednosti hemoglobina bilježe u najmlađoj starosnoj kategoriji (103,71 g/L $\pm$ 21,84 g/L) i na geografskom području Foča/Istočno Sarajevo (105,27 g/L $\pm$ 16,12 g/L) (Tabela 3).

Ukupna prevalenca anemije iznosila je 11,8% što ukazuje na umjereno opterećenje anemijom žena u reproduktivnoj dobi na području Republike Srpske. Uočena je statistički značajna razlika u pojavi anemije unutar dobnih skupina ($\chi^2=32,086$; df=2; $p<0,001$) i geografskih područja na kojima ispitanice žive ($\chi^2=17,365$; df=4; $p=0,002$) (Tabela 4).

Testiranjem statističke značajnosti razlike u konzumiranju namirnica bogatih željezom, ali različitog stepena iskoristivosti i bioraspoloživosti željeza (hem

Tabela 2. Starosna i geografska distribucija ispitanica

Starosne grupe	Broj (%) ispitanica	Geografsko područje	Broj (%) ispitanica
16-25	439 (28,2)	Banja Luka	440 (28,2)
26-35	453 (29,0)	Doboj	316 (20,3)
36-49	668 (42,8)	Foča/I. Sarajevo	199 (12,8)
Ukupno	1560	Trebinje	249 (16,0)
		Zvornik/Bijeljina	356 (22,8)

Tabela 3. Koncentracije hemoglobina u zavisnosti od starosne dobi i geografskog područja iz kog su ispitanice

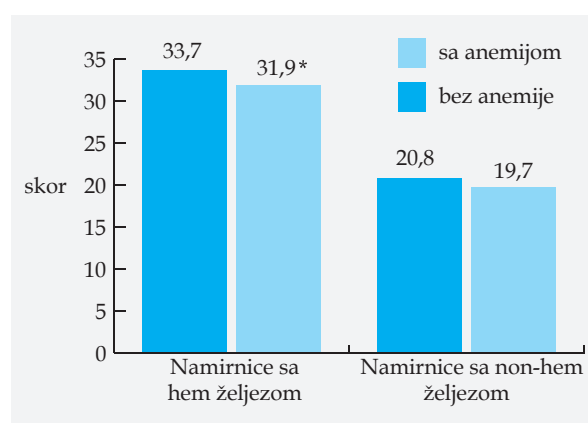
	Ukupan uzorak (n=1539)		Uzorak ispitanica sa anemijom (n=181)	
	N	Hemoglobin (g/L)	N	Hemoglobin (g/L)
Starosne grupe				
16-25	427	132,90 $\pm$ 11,22	28	103,71 $\pm$ 21,84
26-35	447	132,56 $\pm$ 11,65	40	106,43 $\pm$ 18,15
36-49	665	129,98 $\pm$ 13,71	113	108,3 $\pm$ 12,86
Sve ispitanice	1539	131,54 $\pm$ 12,54	181	108,30 $\pm$ 12,44
Geografsko područje				
Banja Luka	435	131,84 $\pm$ 12,5	59	106,31 $\pm$ 20,25
Doboj	310	129,88 $\pm$ 11,29	47	109,96 $\pm$ 8,09
Foča/I.Sarajevo	197	130,57 $\pm$ 15,17	30	105,27 $\pm$ 16,12
Trebinje	248	134,00 $\pm$ 12,59	19	107,32 $\pm$ 15,76
Zvornik/Bijeljina	349	131,44 $\pm$ 11,61	26	106,35 $\pm$ 14,72

Tabela 4. Prevalenca anemije u podgrupama formiranim prema uzrastu i geografskom području

Anemija u krvi		Starosne grupe*				Geografsko područje**					Ukupno
		16- 25	26- 35	36 - 49	Ukupno	Banja Luka	Doboj	Foča/I.Sarajevo	Trebinje	Zvornik/Bijeljina	
Ima	Broj	28	40	113	181	59	47	30	19	26	181
	%	6,6%	8,9%	17,0%	11,8%	13,6%	15,2%	15,2%	7,7%	7,4%	11,8%
Nema	Broj	399	407	552	1358	376	263	167	229	323	1358
	%	93,4%	91,1%	83,0%	88,2%	86,4%	84,8%	84,8%	92,3%	92,6%	88,2%
Ukupno	Broj	427	447	665	1539	435	310	197	248	349	1539
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

* $\chi^2=32,086$; df=2; $p \leq 0,001$ ** $\chi^2=17,365$; df=4; $p=0,002$ **Tabela 5.** Starosna i geografska distribucija unosa namirnica sa HEM željezom, ukupan uzorak i oboljeli od anemije

	Ukupan uzorak (n=1557)		Ispitanice sa anemijom (n=181)	
Starosne grupe	N	skor	N	skor
16 do 25	438	33,04	28	33,63
26 do 35	451	33,56	40	32,81
36 do 49	668	33,64	113	31,12
	F= 0,692; p = 0,501		F = 1,013; p = 0,365	
Geografsko područje	N	skor	N	skor
Banja Luka	440	33,76	59	33,76
Doboj	316	30,26	47	27,84
Foča/I.Sarajevo	199	36,20	30	32,22
Trebinje	248	38,09	19	39,91
Zvornik/Bijeljina	354	31,11	26	28,69
	F = 44,56; p < 0,001		F = 7,74; p < 0,001	

**Slika 1.** Poređenje skora unosa namirnica sa hem, odnosno non-hem željezom kod ispitanica sa, odnosno bez anemije (*p = 0,009 za statističku značajnost razlike među grupa)

i non-hem) uočeno je da ispitanice koje su imale vrijednost hemoglobina u referentnim granicama značajno više konzumiraju namirnice koje su bogate željezom i visokog stepena iskoristivosti (hem-grupa) u poređenju sa ispitanicama kod kojih je registrovana anemija, što je i visoko statistički značajno ($t=2,61$, $p=0,009$) (Slika 1).

Podaci dobijeni samoiskazom ispitanica o učestalosti konzumiranja namirnica sa hem željezom analiziranih primjenom jednofaktorske univarijantne analize varijanse (ANOVA) ukazuju da ne postoji statistički značajna razlika u pogledu njihovog konzumiranja među ispitanicama različitih starosnih grupa, ali je utvrđena statistički značajna razlika među ispitanicama različitih geografskih područja u Republici Srpskoj kako u ukupnom uzorku ($p < 0,001$), tako i kod onih kod kojih je registrovana anemija ($p < 0,001$) (Tabela 5).

Testiranjem povezanosti anemije i upotrebe suplemenata utvrđeno je da postoji vrlo slaba, ali statistički značajna povezanost između vrijednosti hemoglobina i upotrebe željeza (manja vrijednost hemoglobina, veća upotreba željeza i obratno). Kod ostalih suplemenata nije utvrđena povezanost (vitamin C, folna kiselina) sa vrijednošću hemoglobina.

Diskusija

Procijenjena prevalenca anemije od 11,8% ukazuje na nisko opterećenje anemijom žena u reproduktivnoj dobi na području Republike Srpske. Anemija se statistički značajno učestalije javlja

($p < 0,001$) kod osoba starijih od 25 godina, sa najvećom učestalošću u starosnoj grupi od 36 do 49 godina (17,0%) i značajno učestalije u određenim geografskim područjima u Republici Srpskoj (Doboj i Foča/Istočno Sarajevo), što se vezuje za životni stil, kulturološke običaje ili pak endemična područja, što se uočava i u različitim regionima SZO [2]. Ukoliko se posmatra prevalenca anemije u našem regionu i prosječna prevalenca anemije u zemljama članicama SZO uočava se da je ona znatno niža u R. Srpskoj nego u zemljama članicama SZO (11,8% vs. 29,0%), a takođe i u odnosu na pojedine regione gdje se kretala od 19,8% u regionu Zapadnog Pacifika do 41,5% u regionu Jugoistočne Azije. Ukoliko se posmatra prevalenca anemije u regionu Evrope uočava se da je prevalenca utvrđena našim istraživanjem znatno niža (11,8% vs. 22,5), što se uočava i poređenjem sa zemljama iz okruženja (Hrvatsku, Srbija, Slovenija i Crna Gora) gdje se ona kretala od 26,0% do 27,0%. U Bosni i Hercegovini zabilježena je prevalenca od 27,0% [2].

Utvrđena srednja vrijednost hemoglobina bila je $131,54 \text{ g/L} \pm 12,54 \text{ g/L}$ i posmatrano u odnosu na podatke objavljene od Svjetske zdravstvene organizacije 2015. godine (procjena za 2011. godinu), uočava se da su srednje vrijednosti utvrđene našim istraživanjem značajno više u odnosu na druge regione SZO i razlika se kreće od 10 g/L u odnosu na Jugoistočnu Aziju do 2,0 g/L u odnosu na region Pacifika [2]. Srednje vrijednosti za hemoglobin u Republici Srpskoj su više za 3,0 g/L ($128 \text{ g/L} : 131,54 \text{ g/L}$) u odnosu na srednje vrijednosti zabilježene u Evropskom regionu, odnosno za 4,0 g/L ($127 \text{ g/L} : 131,54 \text{ g/L}$), u odnosu na vrijednosti zabilježene za Bosnu i

Hercegovinu. Vrlo slične razlike su zabilježene i posmatrano u odnosu na neke druge zemlje u okruženju (Hrvatska, 127 g/L, Crna Gora 128 g/L, Srbija 127 g/L, Slovenija 128 g/L) [2].

Načela pravilne ishrane prema preporukama SZO zasnivaju se na usklađivanju izbora i količine hrane prema preporukama za uzrasnu dob i pol i prema energetskim i nutritivnim zahtjevima u cilju prevencije različitih oblika malnutricije [19, 20]. Našim istraživanjem je uočeno da osobe koje su imale vrijednost hemoglobina u referentnim granicama značajno više konzumiraju namirnice koje su bogate željezom visokog stepena iskoristivosti (hem-grupa) u poređenju sa osobama kod kojih je registrovana anemija što je uočeno i kod drugih istraživača [21, 22].

Zaključak

Anemija i dalje u svijetu predstavlja vodeće mikroddeficitarno oboljenje, a smanjenje učestalosti anemije je prepoznato kao važna komponenta unapređenja zdravlja žena i djece, i jedan od globalnih nutritivnih ciljeva do 2025. godine. Iako Republika Srpska spada u zemlje sa niskim opterećenjem anemijom (11,8%), a utvrđene srednje vrijednosti hemoglobina su značajno više u odnosu na one utvrđene u drugim zemljama evropskog i ostalih SZO regiona, neophodno je nastaviti sa aktivnostima usmjerenim na unapređenje ishrane svih kategorija stanovništva, a posebno obratiti pažnju na unos namirnica sa hem željezom, a u skladu sa strateškim dokumentima usvojenim u Republici Srpskoj i nutritivnim ciljevima SZO do 2025. godine.

Izvor finansiranja. Istraživanje je finansirala Kancelarije UNICEF-a u Bosni i Hercegovini.

Etičko odobrenje. Etički komitet Instituta za javno zdravlje R. Srpske je odobrio studiju, a svi ispitanici su dali svoju saglasnost za učešće u studiji. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom.

Sukob interesa. Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

Funding source. The study was funded by UNICEF office in Bosnia and Herzegovina

Ethical approval. The Ethic Committee of the Public Health Institute of the Republic of Srpska, Banja Luka approved the study and informed consent was obtained from all individual respondents. The research was conducted according to the Declaration of Helsinki.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Literatura:

1. Assessing the iron status of populations: including literature reviews. Report of a joint World Health Organization/ Centers for Disease Control and Prevention technical consultation on the assessment of iron status at the population level, 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2007. Available from: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107.pdf Accessed November 10, 2019
2. World Health Organization. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization, 2015.
3. United Nations Children's Fund, United Nations University, World Health Organization. Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control: a guide for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2001 (WHO/NHD/01.3) Available from: http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf, Accessed November 5, 2019
4. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: World Health Organization; 2011. Available from: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/en/index.html> Accessed November 5, 2019
5. Alcázar L. The economic impact of anaemia in Peru. Lima: Group for the Analysis of Development and Action Against Hunger; 2013. Available from: <http://www.paho.org/nutricionydesarrollo/wp-content/uploads/2013/02/The-economic-impact-of-anaemia-in-Peru-GRADE-AAH-2013.pdf> Accessed November 5, 2019
6. Horton S, Levin C. Commentary on "evidence that iron deficiency anemia causes reduced workcapacity". J Nutr 2001;131:691S-6S.
7. Horton S, Ross J. The economics of iron deficiency. Food Policy. 2003;28:51-75.
8. Stoltzfus RJ, Mullany L, Black RE. Iron deficiency anaemia. In: Ezzati M, Lopez Ad, Rodgers A, Murray CJL, editors. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization; 2004. p.163-210. Available from: <http://www.who.int/publications/cra/chapters/volume1/0163-0210.pdf?ua=1>; Accessed November 20, 2019
9. Balarajan Y, Ramakrishnan U, Ozaltin E, Shankar AH, Subramanian SV. Anaemia in low-income and middle-income countries. Lancet 2011;378:2123-35.
10. Tolentino K, Friedman JF. An update on anemia in less developed countries. Am J Trop Med Hyg 2007;77:44-51.
11. Balarajan Y, Ramakrishnan U, Ozaltin E, Shankar AH, Subramanian SV. Anaemia in low-income and middle-income countries. Lancet 2011;378:2123-35.
12. Development Initiatives, 2017. Global Nutrition Report 2017: Nourishing the SDGs. Bristol, UK: Development Initiatives. 2017.
13. Stevens G, Finucane M, De-Regil L, Paciorek C, Flaxman S, Branca F, et al. Nutrition Impact Model Study Group (Anaemia). Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. Lancet Glob Health 2013;1:e16-e25.
14. Resolution WHA65.6. Comprehensive implementation plan on maternal, infant and young child nutrition. In: Sixty-fifth World Health Assembly Geneva, 21-26 May 2012. Resolutions and decisions, annexes. Geneva: World Health Organization; 2012: p. 12-13. Available from: http://www.who.int/nutrition/topics/WHA65.6_resolution_en.pdf?ua=1 Accessed 6 October, 2019
15. World Health Organization. Global targets 2025. Poster. To improve maternal, infant and young child nutrition. Available from: www.who.int/nutrition/topics/nutrition_globaltargets2025/en/ Accessed 6 October, 2019
16. Coopman A, Osborne D, Ullah F, Auckland E, Long G. Seeing the Whole: Implementing the SDGs in an Integrated and Coherent Way. London: Stakeholder Forum; 2016.
17. Stojisavljević D, Stanivuk Lj, Šiljak S, Niškanović J. Ispitivanje učestalosti anemije i faktora koji dovođe do anemije u opštoj populaciji u Republici Srbskoj: izveštaj o rezultatima istraživanja. Banja Luka: Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske; 2012.
18. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. Geneva: World Health Organization; 1968. (WHO Technical Report Series, No. 405). Available from: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_405.pdf Accessed 6 October, 2019

19. WHO. Global nutrition targets 2025: anaemia policy brief (WHO/NMH/NHD/14.4). Geneva: World Health Organization; 2014.
20. World Health Organization. WHO guidelines on nutrition. Available from: <http://www.who.int/publications/guidelines/nutrition/en/> Accessed 6 October, 2019.
21. Al-alimi AA, Bashanfer S, Morish NA. Prevalence of Iron Deficiency Anemia among University Students in Hodeida Province, Yemen. Anemia. Volume 2018, Article ID 4157876, 7 pages. doi.org/10.1155/2018/4157876
22. Bano R, Ahmad N, Sharma BC, Agarwal A. Nutritional anemia in the medical students. Indian Medical Gazette 2012;1:16-18.

Prevalence of anemia among women of reproductive age in Republic of Srpska

Dragana Stojisavljević^{1,2}, Sladjana Šiljak¹, Ljiljana Stanivuk^{1,2},
Jelena Niškanović¹, Marin Kvaternik³

¹Public Health Institute of the Republic of Srpska, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

²University of Banja Luka, Faculty of Medicine, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

³Public Health Institute of the Republic of Srpska, Regional Center Doboj, Doboj, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Anemia is an important public health problem recognized worldwide either as an isolated problem or associated with other forms of malnutrition. In 2016, the prevalence of anemia in women of reproductive age was 32.0%, that is 613 millions of women, aged 15-49 years. The aim of the present study was to determine the prevalence of anemia among women of reproductive age ($>15\leq 49$ years) in the Republic of Srpska as well as to determine the correlation between dietary habits and prevalence of anemia.

Methods. The study was conducted as a cross-sectional study. The sample was designed as a two-stage stratified random sample, with census circles selected during the first stage and households in the second stage. The study included 1539 women, aged 15-49 years. For the assessment of dietary habits and basic socio-demographic characteristics of the sample, two specially created questionnaires were used. Photometer, HemoCue Hb 301/SET was used to determine the hemoglobin level from a capillary sample.

Results. The prevalence of anemia among women in reproductive age in the Republic of Srpska was 11.8%, classifying the Republic of Srpska into countries with low prevalence. There was a statistically significant difference in prevalence of anemia among women ($p < 0.001$), aged 36-49 years, and within Doboj and East Sarajevo Region ($p = 0.002$). Analyzing dietary habits, with special emphasis on intake of heme and non-heme iron foods, a statistically significant difference was found in intake of heme iron foods ($p = 0.009$) among the women without anemia. There was a weak but statistically significant correlation between intake of iron supplement and absence of anemia ($r = -0.064$, $p = 0.013$).

Conclusion. The Republic of Srpska falls into the category of countries with low anemia prevalence but it is necessary to continue with the activities the aim of which should be dietary habit improvement among all population groups, with the special emphasis on intake of heme iron foods.

Keywords: anemia, women in reproductive age, heme and non-heme iron foods

Originalni naučni rad

Ispitivanje faktora povezanih sa težinom simptoma bolesnika sa nosnosinusnom polipozom

**Aleksandra Aleksić¹,
Siniša Šolaja²,
Zorica Novaković¹,
Nataša Guzina Golac¹,
Vojin Vojnović¹,
Željko Markić¹**

¹Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za bolesti uha, grla i nosa, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Univerzitetska bolnica Foča, Služba za otorinolaringologiju, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Primljen – Received: 01/11/2019
Prihvaćen – Accepted: 04/12/2019

Adresa autora:
Dr Aleksandra Aleksić, Mr sc. med.
Koste Jarića 14b, 78 000 Banja Luka,
alexandraaleksic@gmail.com

Copyright: ©2019 Aleksandra Aleksić, et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

Kratak sadržaj

Uvod. Hronični rinosinuzitis sa nosnosinusnom polipozom je hronični upalni proces sluznice nosnih i paranazalnih sinusa koji se klinički manifestuje pojavom polipoznih masa u nosnoj šupljini. Prisustvo polipa u nosnim i paranazalnim šupljinama izaziva karakteristične simptome koji utiču na kvalitet života pacijenta. U ovoj studiji je ispitana povezanost između endoskopskog, mikrobiološkog, radiološkog nalaza i težine simptoma pacijenata sa hroničnim rinosinuzitisom i nosnosinusnom polipozom.

Metode. Istraživanjem je obuhvaćeno 45 pacijenata sa hroničnim rinosinuzitisom i nosnosinusnom polipozom, kod kojih je indikovano operativno liječenje nakon neuspjeha konzervativne terapije i 25 ispitanika kontrolne grupe. Intenzitet simptoma kod ispitanika je procjenjivan na osnovu vizuelne analogne skale. Svim bolesnicima je urađeno bakteriološko ispitivanje sekreta srednjeg nosnog hodnika. Klinička i radiološka procjena težine oboljenja je vršena na osnovu endoskopskog i skora kompjuterizovane tomografije (CT).

Rezultati. Utvrdili smo značajnu statističku razliku u težini simptoma između eksperimentalne i kontrolnu grupe. Endoskopski skor je statistički značajno korelirao sa težinom simptoma ($r = 0,315$; $p = 0,035$), CT-skorom ($r = 0,720$; $p < 0,001$) i prisustvom astme ($r = 0,335$; $p = 0,025$). CT skor je statistički značajno korelirao sa prisustvom astme ($r = 0,419$; $p = 0,004$). Binarnom logističkom regresijom smo utvrdili statistički značajnu povezanost između endoskopskog skora i težine simptoma ($OR = 1,513$; $p = 0,044$).

Zaključak. U odnosu na objektivne kliničke parametre, težina simptoma kod pacijenata sa nosnosinusnom polipozom statistički značajno korelira sa endoskopskim skorom.

Ključne riječi: hronični rinosinuzitis, nosnosinusna polipoza, VAS skor, endoskopski skor, CT skor

Uvod

Hronični rinosinuzitis (HRS) predstavlja čest zdravstveni problem sa značajnim medicinskim troškovima i uticajem na opšte zdravlje. Ispitivanje potencijalnih etiopatogenetskih faktora HRS još predstavlja aktuelnu temu s obzirom na multifaktorske mehanizme nastanka oboljenja. U zavisnosti od dosad poznatih patofizioloških mehanizama, uzročnih faktora ili kliničke slike izdvajaju se različiti oblici HRS. Generalno je prihvaćena podjela HRS na HRS sa nosnosinusnom polipozom i HRS bez nosnosinusne polipoze [1].

Procjenjuje se da prevalenca HRS sa nosnosinusnom polipozom u opštoj populaciji iznosi 4%. Patofiziološki mehanizmi, uključeni u nastanak oboljenja, još uvijek nisu u potpunosti jasni. Mogući mehanizmi nastanka HRS sa nosnosinusnom polipozom su poremećaj mukocilijarnog klirensa, alergijska inflamacija, aspirinska senzitivnost, biofilmovi i *Staphylococcus aureus* enterotoksina kao superantigen [2, 3]. Svi nabrojani faktori mogu doprinijeti hroničnom upalnom procesu sluznice nosa i paranazalnih sinusa kod predisponiranih osoba. Prolaps edematozne sluznice, najčešće iz predjela etmoidnih sinusa i srednjih nosnih hodnika, dovodi do pojave polipa u nosnim kavumima, a koji izazivaju karakteristične simptome, nazalnu opstrukciju, sekreciju i gubitak čula mirisa. Simptomi koji se odnose na oboljenje imaju negativan uticaj na kvalitet života pacijenata. U kliničkoj, objektivnoj procjeni težine oboljenja, na raspolaganju su nam dijagnostičke procedure kao što je endoskopija nosa i kompjuterizovana tomografija nosnih i paranazalnih šupljina. Sa druge strane, postoje brojni instrumenti koji služe u subjektivnoj procjeni težine simptoma kao što je vizuelna analogna skala (VAS), najčešće korišćena u kliničkoj praksi [3].

Studije koje su ispitivale korelaciju između subjektivnih i objektivnih kliničkih parametara kod pacijenata sa HRS sa nosnosinusnom polipozom nisu utvrdile značajnu povezanost ili su samo utvrdile povezanost pojedinačnih parametara [4, 5]. U ovoj studiji je ispitana povezanost između endoskopskog, mikrobiološkog, radiološkog nalaza i težine simptoma pacijenata sa hroničnim rinosinuzitisom i nosnosinusnom polipozom.

Metode rada

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna studija u Klinici za bolesti uha, grla i nosa Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske, Banja Luka, u periodu od godinu dana (2016. do 2017. godine). Istraživanjem je obuhvaćeno 70 pacijenata oba pola, starijih od 18 godina. Ispitanici su podijeljeni u dvije grupe: eksperimentalna grupa, 45 ispitanika, oba pola, starijih od 18 godina sa HRS i nosnosinusnom polipozom i kontrolna grupa od 25 ispitanika kod kojih je sprovedeno operativno liječenje nosne pregrade

(septoplastika) i koji na osnovu anamneze, kliničke slike i standardne radiografije paranazalnih šupljina nisu imali HRS sa nosnosinusnom polipozom. U studiju su bili uključeni pacijenti sa HRS i nosnosinusnom polipozom kod kojih je indikovano operativno liječenje nakon neuspjeha konzervativne terapije. Dijagnoza HRS sa nosnosinusnom polipozom je postavljena na osnovu EP³OS smjernica [3]. Kriterijumi za isključivanje iz studije su bili: sistemska ili lokalna upotreba kortikosteroida tokom prethodna dva mjeseca, teža imunodeficijencija, aspirinska senzitivnost, pacijenti s antrohoanalnim polipima, cističnom fibrozom, ispitanici bez pisane saglasnosti. Podaci o prisustvu bronhijalne astme su dobijeni na osnovu anamnestičkih podataka i uvidom u raniju medicinsku dokumentaciju. Svi ispitanici su prije uključivanja u studiju bili upoznati s protokolom studije i ispunjavali su informativni pristanak prethodno odobren od strane Etičkog odbora Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske, Banja Luka.

Intenzitet simptoma kod ispitanika eksperimentalne grupe je procenjen na osnovu subjektivne procjene pacijenata VAS analognom skalom na dan uključivanja u studiju. Oboljenje je, na osnovu skale, klasifikovano kao blago (VAS=0-3), umjereno teško (VAS=4-7) i teško (VAS=8-10). Klinička procjena težine oboljenja kod pacijenata eksperimentalne grupe je procenjena na osnovu endoskopskog skora [6]. Endoskopija nosnog kavuma je vršena rigidnim endoskopom dijametara 2,7 mm, pod uglom od 0 i 30 stepeni. Ocjenjivano je prisustvo polipa, sekreta, edema. U svrhu procjene radioloških karakteristika oboljenja kod pacijenata eksperimentalne grupe korišćen je nalaz kompjuterizovane tomografije, paranazalnih sinusa (CT-PNS) u tri ravni, koronalnoj, sagitalnoj i aksijalnoj, s presjecima na 3 mm i naknadnom rekonstrukcijom na 0,7 i 1 mm. Nalaz CT-PNS je gradiran prema Lund-Mackay scoring sistemu: maksilarni sinus (0, 1, 2), prednji etmoidalni sinus (0, 1, 2), zadnji etmoidalni sinus (0, 1, 2), sfenoidalni sinus (0, 1, 2), frontalni sinus (0, 1, 2), ostiomeatalni kompleks (0, 2), 0-normalan nalaz, 1-djelimično zasjenčenje sinusa, 2-kompletno zasjenčenje sinusa, za ostiomeatalni kompleks: 0-nema opstrukcije, 2-opstrukcija [7]. Materijal za bakteriološku analizu sekreta uziman je svim

bolesnicima eksperimentalne i kontrolne grupe iz srednjeg nosnog hodnika metodom brisa.

Ispitivani uzorak smo opisali računajući aritmetičke sredine za intervalne/numeričke varijable i ukupne numeričke distribucije. Upoređivanje razlika u učestalosti posmatranih obilježja prema različitim pokazateljima je vršeno χ^2 testom kontingencije, dok je Studentov t-test upotrebljen za poređenje aritmetičkih sredina između grupa. Za utvrđivanje stepena povezanosti odnosno korelacije posmatranih obilježja korištena je Pearson-ova parametarska odnosno Spearman-ova neparametarska korelacija, a za utvrđivanje uti-

caja nezavisnih faktora, prediktora, koji su povezani sa najvećim skorom težine simptoma (VAS 3- teško) binarna logistička regresiona analiza. Za statističku analizu je korišćen IBM SPSS Statistics 22.0. Statistički značajna razlika je definisana na nivou 0,05, a razlika od vrlo visokog statističkog značaja na nivou od 0,01.

Rezultati

U tabeli 1 su predstavljene demografske i kliničke karakteristike pacijenata eksperimentalne i kontrolne grupe. Kad je u pitanju dob i pol pacije-

Tabela 1. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata eksperimentalne i kontrolne grupe

Karakteristike		HRS sa nosnosinusnom polipozom	Kontrolna grupa	p*
Dob	Arit. sredina $\pm$ SD	47,2 $\pm$ 12,8	29,2 $\pm$ 8,6	< 0,001
Pol	muški	30	15	0,577
	ženski	15	10	
VAS	blago	1	8	0,001
	umjereno	28	17	
	teško	16	0	
Mikrobiološki nalaz srednjeg nosnog hodnika	negativan	22	18	0,061
	pozitivan	23	7	
Endoskopski skor	1-5	0	-	-
	6-12	45	-	
CT skor	0-6	0	-	-
	7-12	8		
	13-18	17		
	19-24	20		
Asthma	prisutna	13	-	-
	nije prisutna	32		

*p - Statistička značajnost izračunata Studentovim-t testom ili χ^2 testom u zavisnosti od vrste obilježja
HRS - hronični rinosinuzitis; VAS - vizuelna analogna skala

Tabela 2. Korelacija između težine simptoma i kliničkog nalaza pacijenata sa hroničnim rinosinuzitisom i nosnosinusnom polipozom

Varijable	Spearman r p	Asthma	Endoskop. skor	CT-skor	VAS
Asthma	r	1,000	0,335	0,419	0,141
	p		0,025	0,004	0,355
Endoskopski skor	r	0,335	1,000	0,720	0,315
	p	0,025		< 0,001	0,035
CT skor	r	0,419	0,720	1,000	0,212
	p	0,004	< 0,001		0,162
VAS	r	0,141	0,315	0,212	1,000
	p	0,355	0,035	0,162	

Tabela 3. Faktori povezani sa težinom simptoma hroničnog rinosinuzitisa sa nosnom polipozom (VAS 3)

Prediktor	p	OR
Endoskopski_skor	0,044	1,513
CT_skor	0,197	1,121
Bris srednjeg nosnog hodnika	0,260	2,051
Astma	0,347	0,530

nata nije bilo statistički značajne razlike između grupa. Da bi smo uočili razlike u pogledu težine simptoma kod pacijenata eksperimentalne i kontrolne grupe, koristili smo χ^2 -test nezavisnosti. Ustanovili smo statistički značajne razlike u težini simptoma dvije grupe. U kontrolnoj grupi nema pacijenata koji prijavljuju težinu oboljenja kao tešku, dok u eksperimentalnoj grupi samo jedan pacijent prijavljuje blage tegobe (Tabela 1).

Za utvrđivanje stepena povezanosti posmatranih obilježja smo koristili Spearman-ovu korelaciju, te utvrdili da endoskopski skor statistički značajno korelira sa težinom simptoma (VAS skor), CT-skorom i prisutnom astmom. Takođe je utvrđeno da prisustvo astme kod pacijenata sa HRS i nosnosinusnom polipozom pozitivno korelira sa CT-skorom (Tabela 2).

Koristeći binarnu logističku regresiju (Enter metod) provjerili smo povezanost prediktora (endoskopski skor, CT skor, prisutna kolonizacija srednjeg nosnog hodnika, prisutnost astme) i njihove međusobne kombinacije sa težinom simptoma (VAS 3- teško). Posmatrajući tabelu 3, vidimo da je samo endoskopski skor statistički značajno povezan sa težinom simptoma (VAS 3- teško) sa stepenom značajnosti $p=0,044$. Vrijednost $OR=1,513$ (CI 95%: 1,04- 2,35) nam ukazuje da će pacijenti sa povećanjem endoskopskog skora imati 1,513 puta šanse da im se poveća težina simptoma za 1, tj. sa umjereno na teško. Ostali prediktori pojedinačno, kao i njihove međusobne kombinacije nisu bile statistički značajno povezane sa težinom simptoma.

Diskusija

Nosnosinusnu polipozu karakteriše hronična inflamacija sluznice nosnih i paranazalnih šupljina, prolaps edematozne sluznice koji se klinički manifestuje pojavom polipa u nosnoj šupljini, a

ispoljava karakterističnim simptomima. HRS sa nosnosinusnom polipozom je rezultat hronične inflamacije sluznice nosa i paranazalnih sinusa uzrokovan različitim faktorima. Mehanizmi koji determinišu inflamaciju još uvijek nisu u potpunosti jasni [3, 8].

HRS sa nosnosinusnom polipozom povezan sa astmom predstavlja najtežu formu oboljenja jedinstvenog disajnog puta, a karakterišu je između ostalog, duže trajanje nazalnih simptoma, radiološki dokazana proširena forma oboljenja, teža bronhijalna opstrukcija, preosjetljivost na perenijalne alergene. Udruženost nosnosinusne polipoze s bronhijalnom astmom predstavlja krajnji stepen remodelovanja disajnog puta kojeg odlikuje agresivan klinički oblik oboljenja refrakteran na terapiju [9].

Simptomi udruženi sa HRS i nosnosinusnom polipozom imaju negativan uticaj na kvalitet života odnosno dovode do ozbiljnih ograničenja u svim aspektima života pacijenata, emocionalnim, fizičkim i socijalnim. Subjektivna procjena težine simptoma kod pacijenata sa nosnosinusnom polipozom se mjeri različitim kvantitativnim i kvalitativnim instrumentima ili skalama čiji je zajednički cilj procjena kvaliteta života [3].

U ovoj studiji smo dokazali da pacijenti sa HRS sa nosnosinusnom polipozom imaju značajno teže simptome bolesti u odnosu na pacijente kontrolne grupe, odnosno u odnosu na pacijente kod kojih je indikovano operativno liječenje zbog simptoma devirane nosne pregrade. Najveći broj pacijenata sa HRS i nosnosinusnom polipozom je svoje tegobe okarakterisao kao umjerene. Ovaj rezultat je u saglasnosti sa rezultatima studije koja je ispitala težinu simptoma kod pacijenata sa hroničnim sinuzitisom, te utvrdila da su prosječne vrijednosti analiziranih simptoma bile umjerenog intenziteta [10].

Takođe smo dokazali da je težina simptoma kod pacijenata sa HRS i nosnosinusnom polipozom pozitivno korelirala sa endoskopskim skorom kao objektivnim kliničkim parametrom oboljenja. Endoskopski skor je izdvojen kao jedini prediktor subjektivne procjene težine oboljenja. U svakodnevnom kliničkom radu sa pacijentima oboljelim od nosnosinusne polipoze, uočena je neusaglašenost između endoskopskog nalaza i subjektivnih tegoba pacijenata prije svega na-

zalne zapušenosti. Jedna od studija koja je imala za cilj da ispita povezanost ovih parametara je utvrdila slabu korelaciju između endoskopskog i VAS skora za nazalnu zapušenost. Ista studija je utvrdila veoma slabu i odsutnu korelaciju između endoskopskog i VAS skora za poremećaj čula mirisa i sekreciju iz nosa. Iz rezultata ove studije proizilazi zaključak da se na osnovu veličine polipa u nosnoj šupljini ne može procijeniti subjektivna percepcija oboljenja [4].

Rezultati ove studije nisu ustanovili pozitivnu korelaciju između težine simptoma procijenjenih VAS skalom u odnosu na CT-skor, prisustvo astme, pozitivnu bakteriološku kolonizaciju srednjeg nosnog hodnika. Ovi rezultati su dijelom u saglasnosti sa drugim studijama koje su pokazale da između objektivnih instrumenata za procjenu težine bolesti (endoskopski, CT nalaz, upalna infiltracija) i subjektivne procjene težine oboljenja ne postoji korelacija [3, 11]. Sa druge strane ispitujući korelaciju između objektivnih kliničkih i radioloških pokazatelja oboljenja, ustanovili smo značajnu korelaciju između endoskopskog skora, CT-skora, prisutne astme. Takođe smo ustanovili pozitivnu korelaciju između CT-skora i prisutne astme. Ovi rezultati su u saglasnosti dijelom ili u potpunosti sa rezultatima prethodnih studija koje su ispitivale vezu između endoskopskog ili radiološkog nalaza, te prisutne astme kod pacijenata sa HRS i nosnosinusnom polipozom [12, 13]. Studija koja je ispitivala vezu nosnosinusne polipoze i astme u komorbiditetu, je ustanovila značajnu povezanost između CT skora i prisutne

astme. Odnosno pacijenti sa većim CT-skorom su češće imali astmu u komorbiditetu kao i duže trajanje astme [14]. Ovaj rezultat je u saglasnosti sa našim rezultatom. Studija Ramadhin i saradnika [15] koja rezultatima u potpunosti odgovara našoj studiji, je ustanovila značajnu pozitivnu korelaciju između endoskopskog i CT skora, ali ne i korelaciju ovih parametara sa ukupnim simptom-skorom.

Zaključak

Težina simptoma kod pacijenata sa HRS i nosnosinusnom polipozom statistički značajno korelira sa endoskopskim skorom. Težina simptoma kod pacijenata sa nosnosinusnom polipozom ne korelira sa CT-skorom, prisustvom astme i mikrobiološkim nalazom. Postoji značajna korelacija između objektivnih kliničkih parametara kod pacijenata sa HRS i nosnosinusnom polipozom. Između subjektivne procjene težine simptoma i objektivnih kliničkih parametara, kod pacijenata sa nosnosinusnom polipozom, često postoji nesuglasnost, što ne umanjuje značaj upotrebe mjernih instrumenta u procjeni kvaliteta života pacijenata. Uticaj hroničnog oboljenja ili primijenjenih metoda liječenja na život pacijenta mogu biti procijenjeni samo poređenjem rezultata ponavljanih mjerenja subjektivnih tegoba. U slučaju HRS sa nosnosinusnom polipozom to poređenje se odnosi na procjenu težine tegoba prije i poslije uključivanja modaliteta konzervativne terapije, kao i u pre- i postoperativnom periodu.

Izvor finansiranja. Autori nisu dobili sredstva namijenjena ovom istraživanju.

Etičko odobrenje. Etički komitet Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske, Banja Luka odobrio je studiju, a svi ispitanici su dali svoju saglasnost za učešće u studiji. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom.

Sukob interesa. Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

Funding source. The authors received no specific funding for this work.

Ethical approval. The Ethic Committee of the University Clinical Center of the Republic of Srpska, Banja Luka approved the study and informed consent was obtained from all individual respondents. The research was conducted according to the Declaration of Helsinki.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest

Literatura:

1. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, Mark S, Dykewicz MS, Hellings PW, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: A PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1479–90.
2. Tomassen P, Newson RB, Hoffmans R, Lotvall J, Cardell LO, Gunnbjornsdottir M, et al. Reliability of EP3OS symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis – a GA(2) LEN study. *Allergy* 2011;66(6):556–61.
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EP3OS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50(Suppl 23):1–299.
4. Hox V, Bobic S, Callebaut I, Jorissen M, Hellings PW. Nasal obstruction and smell impairment in nasal polyp disease: correlation between objective and subjective parameters. *Rhinology* 2010;48(4):426–32.
5. Alobid I, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J. Chronic rhinosinusitis and nasal polyps: the role of generic and specific questionnaires on assessing its impact on patient's quality of life. *Allergy* 2008; 63(10):1267–79.
6. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, Hamilos DL, Jacobs M, Kennedy DW, et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(3 Suppl):S1–32.
7. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: How is it used and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg*.2007;137:555–61.
8. Hsu J, and Peters AT. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis with nasal polyp. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25(5):285–90.
9. Alobid I, Benitez P, Valero A, Verenguer J, Bernal-Sprekelsen M, Picado C, et al. The impact of atopy, sinus opacification, and nasal patency on quality of life in patients with severe nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134(4):609–12.
10. Soler ZM, Mace J, Smith TL. Symptom-based presentation of chronic rhinosinusitis and symptom-specific outcomes after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2008;22(3):297–301.
11. Smith TL, Rhee JS, Loehrl TA, Burzynski ML, Laud PW, Nattinger AB. Objective testing and quality of life evaluation in surgical candidates with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2003;17(6):351–56.
12. Zeid Ng, Kamel AA, Wahba BM, Youssef M. Relationship between the endoscopic, radiological, and operative findings in sinonasal polyposis. *Egyptian Journal of Otolaryngology* 2016;32(3):147–51.
13. Deepthi NV, Menon UK, Menon IR. Correlation and comparison between repeat computed tomography score, endoscopy score and symptomatic improvement before and after endoscopic sinus surgery. *Clin Rhinol An Int J* 2013;6(1):32–40.
14. Staikūniene J, Vaitkus S, Japertiene LM, Ryskiene S. Association of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: clinical and radiological features, allergy and inflammation markers. *Medicina (Kaukas)* 2008;44(4):257–65.
15. Ramadhin AK. Correlations between computed tomography and nasal endoscopic findings in patients of chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol ENT Res* 2018;10(6):428–31.

Investigation of factors associated with symptom severity in patients with sinonasal polyposis

Aleksandra Aleksić¹, Siniša Šolaja², Zorica Novaković¹, Nataša Guzina Golac¹, Vojin Vojnović¹, Željko Markić¹

¹University Clinical Centre of the Republic of Srpska, ENT Clinic, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

²The University Hospital in Foča, Department of Otolaryngology, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Chronic rhinosinusitis with sinonasal polyposis is a chronic inflammatory process of the mucous membranes of the nasal and paranasal sinuses, clinically manifested by the appearance of polyps in the nasal cavity. The presence of polyps in the nose and sinuses is the cause of the characteristic symptoms that affect the quality of life of the patient. The study investigates the correlation between endoscopic, microbiological and radiological findings and symptom severity in patients with chronic rhinosinusitis and sinonasal polyposis.

Methods. The research included 45 patients with chronic rhinosinusitis and sinonasal polyps, for whom surgery treatment was indicated after the failure of conservative therapy, and 25 healthy subjects. Intensity of symptoms in subjects was assessed by A Visual Analogue Scale. The bacteriological examination of secretion of the medial nasal corridor was carried out. Clinical and radiological assessment of the severity of the condition was done by the endoscopy and computerized tomography score (CT score).

Results. A statistically significant difference was found in symptom severity between the experimental and control groups. There was a statistically significant correlation between endoscopy score and the symptom severity ($r = 0.315$; $p = 0.035$), CT-score ($r = 0.720$; $p < 0.001$) and the presence of asthma ($r = 0.335$; $p = 0.025$). Furthermore, there was a statistically significant correlation between CT score and the presence of asthma ($r = 0.419$; $p = 0.004$). By binary logistic regression, a statistically significant correlation between the endoscopy score and symptom severity ($OR = 1.513$; $p = 0.044$) was found.

Conclusion. In comparison with the objective clinical parameters, the severity of symptoms in patients with sinonasal polyposis is in a statistically significant correlation with the endoscopy score.

Keywords: chronic rhinosinusitis, sinonasal polyposis, VAS score, endoscopy score, computerized tomography score.

Sistematski pregled literature

Mjere prevencije infekcija operativnog polja uzrokovanih enterokokama rezistentnim na vankomicin

**Natalija Hadživuković,
Biljana Mijović**

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

Primljen – Received: 26/12/2018
Prihvaćen – Accepted: 28/09/2019

Adresa autora:
Mr Natalija Hadživuković
Hercegovačka 23,73300 Foča
natalijahadzivukovic@yahoo.com

Copyright: ©2019 Hadživuković N & Mijović B. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

Kratak sadržaj

Uvod. Vankomicin-rezistentne enterokoke (VRE) predstavljaju veliki zdravstveni problem širom svijeta. Još uvijek je nejasno koja je najefikasnija mjera za kontrolu i prevenciju ovih infekcija, kao i širenje VRE stečenih u bolnici. Cilj ovog sistematskog pregleda literature je bio da se istraže radovi u kojima su bile sprovedene različite preventivne mjere za infekcije operativnog polja nastale VRE, kao i da se ispita efikasnost ovih mjera na smanjenje stope incidencije ovih infekcija.

Metode. Pretražene su baze podataka, PubMed i EBSCO do septembra 2018. godine kako bi se pronašle studije u kojima su ispitivane mjere prevencije za sprečavanje prenosa VRE.

Rezultati. Pregledom baza podataka različitom kombinacijom ključnih riječi identifikovane su 174 studije na osnovu naslova i apstrakta. Nakon pregledanih radova u cjelini i prema jasno definisanim kriterijumima uključivanja studija, u završnu detaljnu analizu uključeno je ukupno sedam radova. Rezultati ovih studija su pokazali da je kontaminacija VRE smanjena za 70% upotrebom zaštitnih kećelja i rukavica za sve interakcije sa pacijentima. Ekološko čišćenje, dezinfekcija okoline i stvari i racionalna upotreba antibiotika, dovela je do smanjenja stope infekcije *Clostridium difficile* sa 12 na 6,6%, metilicilin-rezistentnim *Staphylococcus aureus* za 25%, a stopa VRE bakteriemije se takođe statistički znatno smanjila. Višestruko je smanjen i broj bolesnika koji su zahtjevali izolaciju zbog VRE

Zaključak. Mjere prevencije koje preporučuje *Centre for Disease Control and Prevention* za sprečavanje prenošenja VRE su efikasne ukoliko se adekvatno primjenjuju postojeći protokoli.

Ključne riječi: vankomicin rezistentni enterokoki, infekcije operativnog polja, preventivne mjere, aktivan nadzor

Uvod

Enterokoke su dio normalne flore intestinalnog trakta ljudi, ali u određenim uslovima mogu izazvati različite infekcije. Najčešće su to infekcije urinarnog trakta, intraabdominalne infekcije, bakteriemije i endokarditis [1]. Učestalost infekcija uzrokovanih ovim sojevima neprekidno raste, a njihova rezistencija na veliki broj antibiotika ozbiljno otežava izbor antibiotika i liječenje bolesnika. Decenijama unazad enterokoke su među najčešćim uzročnicima bolničkih infekcija, a *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium* su najčešće izolovane vrste ovog roda koji se među uzročnicima intrahospitalnih infekcija nalaze na trećem ili četvrtom mjestu po učestalosti [2, 3].

Enterokoke posjeduju urođenu rezistenciju na nekoliko najčešće korišćenih antibiotika (cefalosporini, klindamicin i kombinaciju trimetoprima i sulfametoksazola) kao i sposobnost razvoja ste-

čene rezistencije putem mutacija sopstvenih ili sticanja novih gena. Pojava sojeva sa stečenom rezistencijom na penicilin/ampicilin, aminoglikozide visokog nivoa i vancomicin predstavlja problem od izuzetne važnosti jer značajno otežava liječenje bolesnika [4].

Dugo su glikopeptidi, u koje spada i vankomicin, bili lijekovi izbora u liječenju teških enterokoknih infekcija, ali sa pojavom rezistentnih sojeva njihova efikasnost je značajno smanjena [5]. U Velikoj Britaniji i Francuskoj su izolovani prvi sojevi rezistentni na vankomicin 1986. godine, a godinu dana kasnije u SAD, da bi poslije toga bili registrovani i u mnogim drugim zemljama širom svijeta [6-8]. Dokazano je da je rezistencija na vankomicin posljedica sinteze modifikovanih prekursora ćelijskog zida sa smanjenim afinitetom za antibiotike iz ove grupe. Nakon prve izolacije vankomicin rezistentnih enterokoka (VRE) u Njujorku 1987. godine, došlo je do brzog širenja i dramatičnog porasta rezistencije u svim dijelovima SAD, što je bila posljedica velike upotrebe vankomicina u bolnicama [9]. Prema podacima iz višegodišnjih multicentričnih ispitivanja, rezistencija se kretala u rasponu od 28 do čak 60 i 70% [10]. U Evropi je učestalost VRE znatno manja nego u SAD, ali postoje bitne razlike između pojedinih geografskih područja [11]. Najmanje prisustvo VRE nađeno je u zemljama Sjeverne Evrope, gdje je učestalost iznosila manje od 1% [12]. Najveća učestalost je u Grčkoj, Irskoj, Portugaliji i Velikoj Britaniji, gdje se kreće od 26 do 46%. Određene grupe bolesnika imaju povećan rizik za VRE infekciju ili kolonizaciju. To su prije svega bolesnici smješteni u jedinicama intenzivne njege, oni koji su imali intraabdominalnu,

kardiorakalnu, onkološku ili transplantacionu hiruršku proceduru. Infekcije operativnog polja uzrokovane VRE posljedica su kombinacije oslabljenog imunološkog odgovora pacijenta, faktora virulencije bakterije, te njene urođene i stečene otpornosti na antibiotike.

Zbog dramatičnog porasta VRE, u cilju sprečavanja daljeg razvoja i širenja rezistentnih sojeva, Centre for Disease Control and Prevention (CDC) dao je sljedeće preporuke: razumna upotreba vankomicina, smanjenje upotrebe cefalosporina treće generacije i drugih antibiotika koji mogu da dovedu do kolitisa izazvanog *Clostridium difficile*; edukacija bolničkog osoblja o epidemiologiji VRE i njihovom uticaju na ishod i cijenu liječenja, efikasno korišćenje mikrobioloških laboratorija u cilju ranog otkrivanja pacijenata kolonizovanih ili inficiranih VRE, primjena mjera prevencije infekcija, nošenje rukavica i zaštitne odjeće, kao i izolacija ili grupisanje pacijenata [13].

Cilj ovog sistematskog pregleda literature je bio da se istraže radovi u kojima su bile sprovedene različite preventivne mjere za infekcije operativnog polja uzrokovane VRE, kao i da se ispita njihovu efikasnost na smanjenje stopa ovih infekcija.

Metode rada

Sistematski pregled literature urađen je na osnovu Preferencijalnog izvještavanja za sistematske preglede i meta-analize (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis – PRISMA, statement) [14].

Strategija istraživanja. Studije su preuzete preko elektronskih baza PubMed i EBSCO, te

Tabela 1. Kriterijumi za uključivanje i isključivanje studija

Kriterijum	Uključivanje studija	Isključivanje studija
Populacija	Kategorija odraslog stanovništva (osobe starije od 18 godina)	Osobe mlađe od 18 godina
Okruženje	Bolničko okruženje	Vanbolničko okruženje
Tip studije	Randomizovane studije, case control studije, studije poprečnog presjeka, kvaziekperimentalne studije	Neempirijske studije
Ishod	Identifikovanje preventivnih mjera koje su korišćene u cilju smanjenja stopa VRE	Neidentifikovanje preventivnih mjera koje su korišćene u cilju smanjenja stopa VRE
Drugi	Radovi u posljednjih 10 godina, dostupnost apstrakta, tekst u cjelini, dostupnost na engleskom jeziku	Radovi stariji od 10 godina, nedostupnost apstrakta kao i teksta u cjelini, radovi u cjelini dostupni na nekom od drugih stranih jezika

manuelnim pretraživanjem relevantnih studija citiranih u listi referenci ključnih članaka. Elektronske baze su pretraživane definisanjem ključnih riječi adaptiranih za svaku bazu (Enterococcus spp VRE, surgical site infection/ prevention and control/ active surveillance/ contact isolation/ contact precaution), te korištenjem termina MESH (Medical Subject Headings) i Boolean operatora AND i OR za uspostavljanje logične povezanosti između koncepata za pretraživanje radova na Medline-u. Manuelno pretraživanje originalnih radova učinjeno je preko Biblioteke elektronskih žurnala (engl. Electronic Journals Library), za dodatne prihvatljive studije. Pretraživani su radovi u različitim časopisima (Can J Infect Control, Infect Control Hosp Epidemiol, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Diagnostic Microbiology and Infectious Disease). Naslovi i apstrakti su pregledani, a ako je apstrakt ispunjavao kriterijume uključivanja, tekst je preuzet u cjelini.

Vrste intervencija. U istraživanje su bile uključene studije koje su upoređivale uticaj različitih preventivnih intervencija za sprečavanje širenja infekcija izazvanih VRE. Intervencije koje su istražene su sljedeće: mjere higijene ruku, upotreba zaštitnih rukavica i kećelja, dezinfekcija okoline i stvari, racionalna upotreba antibiotika, edukacija zdravstvenih radnika, izolacija bolesnika. Kontaktne predostrožnosti definisane su kao standardne mjere predostrožnosti (higijena ruku, lična zaštitna oprema vođena procjenom rizika i obimom očekivanog kontakta s krvlju, tjelesnim izlučevinama i patogenima).

Kriterijumi za uključivanje i isključivanje. Kriterijumima za uključivanje obuhvaćene su sve randomizovane studije, studije slučajeva i kontrola (eng. case control study), studije poprečnog presjeka, kvaziekperimentalne studije koje su pratile kakav uticaj ima neka od preventivnih mjera na infekcije izazvane VRE. Pored hospitalizovanih pacijenata, učesnicima istraživanja se smatraju i svi zdravstveni radnici koji su na bilo koji način bili uključeni u njegu tih bolesnika, a razlog tome je

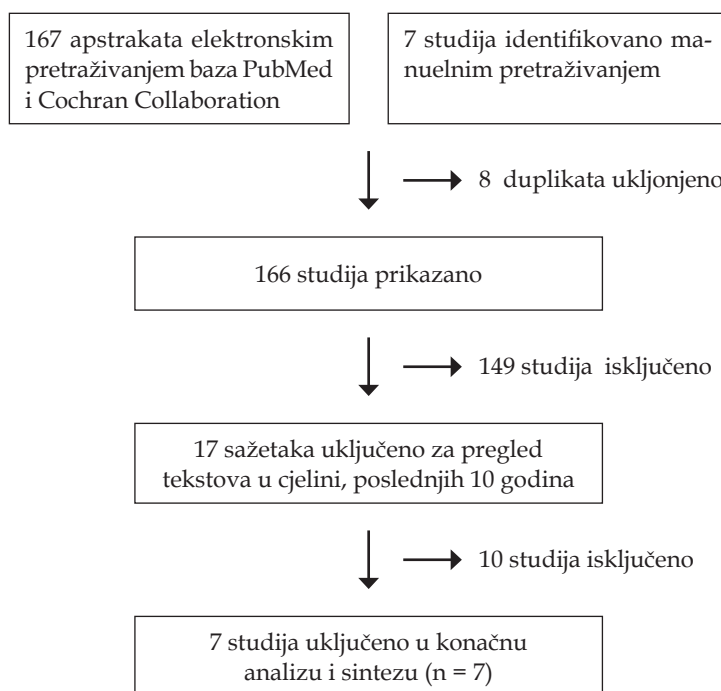
postojanje dokaza da su oni direktno uključeni u prenos infekcija sa VRE.

Ishod i ekstrakcija podataka. Primarni ishod je bio određivanje efekta različitih preventivnih mjera na incidencu i kolonizaciju VRE kod odraslih hospitalizovanih pacijenata. Sekundarni ishodi su definisani kroz mjerenje bolničkih troškova, potrošnju antibiotika, kliničkih ishoda (dužina hospitalizacije i mortalitet), kao i ishoda vezanih za rezistenciju multirezistentnih uzročnika ili učestalost bolničkih infekcija izazvanih njima.

Dva istraživača (NH i BM) su nezavisno pretražila naslove apstrakta, odabirajući studije prema kriterijumima uključivanja, te na taj način uradila selekciju i izbor odgovarajućih studija, a zatim i odabrane radove sa punim tekstom.

Rezultati

Strategijom odabira radova tj. pregledom baza podataka različitom kombinacijom ključnih riječi identifikovane su, na osnovu naslova i apstrakta, 174 studije. Nakon deduplikacije radova (8) ostale su 166 studije. 149 studija je isključeno zbog nedostupnosti radova u punom tekstu i jer u njima nije bilo mjerljivih rezultata za preventivne mjere infekcija uzrokovanih VRE. Nakon pregledanih radova u cjelini i prema jasno de-



Slika 1. Dijagram toka procesa istraživanja i izbora radova

finisanim kriterijumima uključivanja studija, u završnu detaljnu analizu uključeno je ukupno 7 radova (Slika 1).

Glavne karakteristike studija su prikazane u tabeli 2 gdje se vidi u kojoj državi je sprovedeno istraživanje, koji je bio tip studije, mjesto/odjeljenje gdje su sprovedene preventivne mjere, opis intervencije (preventivna mjera) kao i ključni ishod tj. da li je mjera na kraju završenog istraživanja bila efikasna ili ne.

Najveći broj studija izveden je u SAD [15, 16,

18, 19, 21], jedna studija je urađena u Kanadi [17], a jedna u Kini [20]. U uključenim studijama su ispitivane različite preventivne mjere. Samo u jednoj studiji [16] intervencija nije bila efikasna u smanjenju prenosa VRE. Sve studije su procjenjivale efikasnost različitih preventivnih mjera na učestalost VRE infekcija u poređenju sa već postojećom praksom koja se sprovodila u zdravstvenim ustanovama u kojima je rađeno istraživanje. U samo jednu studiju [20] je bila uključena cijela bolnica, dok su u ostalim studijama najče-

Tabela 2. Prikaz studija za procjenu efikasnosti preventivnih mjera infekcija operativnog polja uzrokovanih vankomicin rezistentnim enterokokama

Referenca	Država	Dizajn studije	Odjeljenje	Opis intervencije - preventivne mjere	Efikasnost preventivne mjere
Bearman G, et al. 2010 [14]	SAD	Prospektivna studija slučajeva i kontrola	Hirurška intenzivna jedinica	Poređenje efikasnosti univerzalne rukavice sa impregniranim emolijantom i standardnih kontaktnih mjera predostrožnosti	67% kontaktne mjere predostrožnosti naspram 78% (rukavice sa emolijantom)
Huskins WC, et al. 2011 [15]	SAD	Klaster randomizovana kohortna studija	Hirurška intenzivna jedinica	Aktivan nadzor, procjena efekta nadgledanja kolonizacije VRE i proširene primjene mjera predostrožnosti (intervencije) u odnosu na postojeću praksu	Intervencija nije bila efikasna u smanjenju prenosa VRE
Bryce E, et al. 2015 [16]	Kanada	Kvazi eksperimentalna studija	Intenzivna njega; Trauma-opekotine; Jedinice za transplantaciju	EC- dezinfekcija okoline i stvari, AMC- racionalna upotreba antibiotika	Smanjenje stope CDI sa 12 na 6,6; smanjenje stope MRSA za 25%; stope VRE bakterijemije statistički znatno niže; broj pacijenata kojima je potrebna izolacija zbog VRE smanjen od 32 na 6 kreveta na dan.
Gilbert EM, et al. 2017 [17]	SAD	Retrospektivna kohortna studija – pilot studija	Intenzivna njega, jedinica za transplantaciju matičnih ćelija, hematološko onkološka jedinica	Higijena ruku, potrošnja antibiotika kvantifikovana kao broj antimikrobnih dana po pacijentu	Potrošnja aztreonama, koji je pokazao zaštitni efekat, povezana je sa smanjenjem brzine VRE horizontalnih prenosa, dok je potrošnja karbapenema bila povezana sa povećanom brzinom prenosa
Williams C, et al, 2015 [18]	SAD	Studija poprečnog presjeka	1 hirurška intenzivna jedinica i 4 ostale intenzivne jedinice	Upotreba zaštitnih kecelja i rukavica za sve interakcije sa pacijentima	Oko 25% zdravstvenih radnika koji praktikuju uobičajenu njegu kontaminiraju svoju odjeću tokom smjene. Kontaminacija je smanjena za 70% upotrebom zaštitnih kecelja i rukavica za sve interakcije sa pacijentima
Lai CKC, et al, 2017 [19]	Kina	Kvazi eksperimentalna studija	Cijela bolnica 46 odjeljenja	Izolacija VRE pacijenata, upotreba rukavica, svakodnevno kupanje svih bolesnika u jedinici intenzivne njege hlorheksidinom. Savjetovano je da se izlučevinama i hranjenjem putem sonde bave odvojeni timovi. Dezinfekcija okoline i stvari.	Epidemija je zaustavljena, kolonizacija enterokoka otpornih na vankomicin je na niskom nivou. Najveći efekat je pokazalo poboljšanje higijene ruku (37% vs. 73%) .
Harris AD et all 2013 [20]	SAD	Klaster randomizovana studija	Hirurške intenzivne jedinice	Upotreba zaštitnih kecelja i rukavica za sve interakcije sa pacijentima i prilikom ulaska u bilo koju sobu bolesnika.	Smanjenje primarnog ishoda (sticanje infekcije) zabilježeno je i u interventnim jedinicama intenzivne njege kao i u kontrolnim tako da nije postojala statistički značajna razlika između grupa.

VRE- vankomicin rezistentne enterokoke, EC – ekološko čišćenje (dezinfekcija okoline i stvari), AMC- racionalna upotreba antibiotika, CDI: *Clostridium difficile* infekcija, MRSA – meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*

šće to bila odjeljenja hirurških intenzivnih jedinica, gdje su smješteni imunokompromitovani bolesnici (postoperativno liječenje) koji su najviše podložni nastanku infekcija. Analizu efikasnosti mjera higijene ruku u sprečavanju VRE infekcije uključile su četiri studije [15, 16, 18, 20] i samo u jednoj [16] ona nije bila povezana sa smanjenjem stope incidencije VRE. Efikasnost čišćenja (dezinfekcija) okoline i stvari prikazano je u dvije studije [17, 20]. Realizacija ove mjere nije značajno smanjila stopu incidencije VRE. Racionalna upotreba antibiotika je ispitivana u dvije studije [17, 18] i u obje je došlo do znatnog smanjenja stope VRE. Najveći opseg preventivnih mjera je sproveden u istraživanju rađenom u Hong Kongu a obuhvatao je sljedeće: izolaciju VRE pacijenata, upotrebu rukavica, dezinfekciju okoline i stvari, svi pacijenti u jedinici intenzivne njege svakodnevno su se kupali hlorheksidinom, savjetovano je da se jedni timovi bave hranjenjem pacijenata, a drugi zbrinjavanjem izlučevina [20].

Diskusija

Analiza i sinteza pregledanih studija pokazala je da je za prevenciju infekcija nastalih VRE proučavan niz različitih mjera među hospitalizovanim pacijentima. Naš sistematski pregled uključio je sedam studija koje su se bavile ovom problematikom. Neadekvatna higijena ruku je jedan od najčešće navođenih razloga za prenos patogenih mikroorganizama [22]. Poznato je da je odgovarajuća i temeljna higijena ruku zdravstvenih radnika ključni korak u sprečavanju rizika od horizontalnih prenosa među pacijentima [23]. Zato je ova preventivna mjera važna komponenta kontrole intrahospitalnih infekcija, uključujući ne samo VRE infekcije nego i one izazvane *Clostridium difficile* meticilin-rezistentnim *Staphylococcus aureus*. U studiji Berman-a i saradnika [14] upoređivana je efikasnost univerzalne rukavice sa impregiranim emolijantom naspram standardnih kontaktnih mjera predostrožnosti za kontrolu multirezistentnih bakterija. Pokazalo se da je upotrebom ovih rukavica došlo do poboljšanja zdravlja kože ruku zdravstvenih radnika, mjerenih pomoću vizuelnog bodovanja stanja kože, ocjenjivanja eritema i subjektivnog upitnika. Korišćenjem ovih rukavica izolacija meticilin-rezistentnog *Staphylococcus aureus*-a iz brisa

ruku smanjena je sa 25% na 13%, a VRE sa 11% na 0% [15]. Gotovo 25% zdravstvenih radnika koji praktikuju uobičajenu njegu kontaminiraju svoju odjeću tokom smjene. Ova kontaminacija je smanjena za 70% upotrebom zaštitne kecelje i rukavicama za sve interakcije pacijenata [19, 23]. U studiji koja je kombinovala mjere efikasnosti čišćenja (dezinfekcija) okoline i stvari i racionalnu upotrebu antibiotika je takođe došlo do dramatičnog pada stopa incidencije najčešćih multirezistentnih bakterija [17].

Povećanje konzumiranja antimikrobnih sredstava u korelaciji je sa povećanom rezistentnošću mikroorganizama. Program racionalne upotrebe antibiotika treba da bude fokusiran na obrazovanje ljekara, korišćenje kliničkih puteva i algoritama za brigu o pacijentu, reviziju i povratne informacije antimikrobnih sredstava širokog spektra na ciljne jedinice, procjenu korišćenja lijekova zasnovanih na obrascima propisivanja u bolnici [17, 18]. Ova mjera ima izuzetno značajnu ulogu u prevenciji infekcija multirezistentnih bakterija. Kroz sve studije koje su bile [17-21] uključene u analizu je rađena edukacija osoblja o mjerama prevencije. To nije obuhvatilo samo zdravstvene radnike nego i pomoćno osoblje koje se bavi čišćenjem radnih površina i opreme. Sprovođenje svih spomenutih mjera prevencije je od izuzetnog značaja za zdravlje kako pojedinca tako i populacije. Za brigu i liječenje infekcija izazvanih VRE, kao i drugim multirezistentnim sojevima izdvajaju se velike količine novčanih sredstava, što naravno pogađa čitav zdravstveni sistem jedne države. U studiji sprovedenoj u opštoj bolnici u Vankuveru zabilježeno je da je došlo do značajnih ušteda finansijskih sredstava za vrijeme sprovođenja istraživanja koje je trajalo dvije godine: smanjenje upotrebe antibiotika (prosječno 355,000 \$ godišnje), laboratorijske uštede (prosječno 65,000 \$ godišnje), smanjenje potrošnog materijala, (prosječno 325,000 \$ godišnje) i privatne uštede u sobama kroz smanjenu VRE i CD izolaciju (prosječno \$ 330,000 godišnje) [17].

Pored toga što je ovaj sistematski pregled literature limitiran kvalitetom uključenih studija dodatna ograničenja predstavlja i njihova heterogenost, koja se odnosi ne samo na vrstu preventivne mjere, nego i na posmatrani ishod i jedinice u kojima su oni mjereni. Stratifikovana analiza, npr. ukoliko se intervencija/e primje-

njuje na nivou čitave bolnice, treba posebno da analizira uticaj na pojedine populacione grupe.

Program istraživanja VRE trebalo bi da se sprovede u multicentričnim studijama primjenjujući dobro definisane višestruke intervencije. To bi dalo bolje dokaze i moć mjerenja kao i njihovu ekonomičnost. Studijski protokoli bi trebalo da budu jasno dizajnirani da garantuju kvalitet analize podataka. Glavni ishod treba jasno opisati i izračunati. Takođe su potrebni dokazi da intervencije nemaju moguće štetne efekte. Da bi se smanjio nozokomijalni prenos VRE, bolnice moraju koristiti multidisciplinarni pristup koji zahtjeva učešće različitih odjeljenja i osoblja.

Izvor finansiranja. Autori nisu dobili sredstva namijenjena ovom istraživanju.

Etičko odobrenje. Članak ne sadrži nijednu studiju sa ljudima koju je izveo bilo ko od autora.

Sukob interesa. Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

Zaključak

Naše istraživanja je pokazalo da su sve preventivne mjere koje su se koristile u sprečavanju prenošenja VRE bile efikasne, ali sa različitim stepenom efikasnosti. Racionalna upotreba antibiotika je dovela do najvećeg pada stope incidencije infekcija multirezistentnim bakterijama tako da se ona pokazala kao najdjelotvornija. Sadašnji dokazi o efikasnosti protokola za suzbijanje ovih infekcija zahtijevaju ne samo strogu implementaciju predloženih mjera nego i nadgledanje programa kontrole infekcija u saradnji sa kliničkom laboratorijom.

Funding source. The authors received no specific funding for this work.

Ethical approval. This article does not contain any study with human participants performed by any of the authors.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest

Literatura:

- Teixeira LM, Facklan RR. Enterococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pealler MA, Tenover FC, White O. Manual of clinical microbiology. 8th ed. Washington: ASM Press; 2003. p. 423–33.
- Low DE, Keller N, Barth A, Jones RN. Clinical prevalence, antimicrobial susceptibility, and geographic resistance patterns of enterococci: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999. Clin Infect Dis 2001;32(2):133–45.
- Chou YY, Lin TY, Lin JC, Wang NC, Peng MY, Chang FY. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: comparison of clinical features and outcome between Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis. J Microbiol Immunol Infect 2008;41:124–9.
- Mihajlović Ukropina M, Jelesić Z, Gusman V, Milosavljević B. Zastupljenost vankomicin rezistentnih enterokoka izolovanih iz hemokultura u periodu 2008–2010. godine. Med Pregl 2011; LXIV(9-10):481–85.
- Sujatha S, Praharaj I. Glycopeptide resistance in gram-positive cocci: a review. Interdiscip Perspect Infect Dis 2012; 2012: 781679.
- Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George R. Vancomycin resistant enterococci. Lancet 1988;331(8575-6):57–8.
- Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infection. N Engl J Med 2000;342(10):710–21.
- Sood S, Malhotra M, Das BK, Kapil A. Enterococcal infection and antimicrobial resistance Indian J Med Res 2008;128:111–21.
- Diaz Granados CA, Jernigan JA. Impact of vancomycin resistance on mortality among neutropenia and enterococcal bloodstream infection. J Infect Dis 2005;191:588–95.
- Weplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel R, Edmond MA. Analysis of 24179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004;39:309–17.
- Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ, Biedenbach DJ, Jones RN. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. Diag Microbiol Infect Dis 2007;58:163–70.
- Werner G, Coque TM, Hammerum AM, Hope R, Hryniewicz W, Johnson A, et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. Eurosurveillance 2008;13(47): 5–18.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendation for preventing spread of vancomycin resistance. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) Infect Control Hosp Epidemiol. 1995;16:105–13. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) (a1) Available from: <https://doi.org/10.2307/30140952> Accessed 2 January, 2019
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. BMJ 2009;339:2535.

15. Bearman G, Rosato AE, Duane TM, Elam K, Sano-
go K, Haner C, et al. Trial of universal gloving with
emollient-impregnated gloves to promote skin he-
alth and prevent the transmission of multidrug-re-
sistant organisms in a surgical intensive care unit.
Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(5):491-7
16. Huskins WC, Huckabee CM, O'Grady NP, Murray
P, Kopetskie H, Zimmer L, et al. Intervention to Re-
duce Transmission of Resistant Bacteria in Intensive
Care. *N Engl J Med* 2011;364:1407-18.
17. Bryce E, Grant J, Scharf S, Dempster L, Lau TT, La-
ing F, et al. Horizontal infection prevention measures
and a risk-managed approach to vancomycin-resi-
stant enterococci: An evaluation. *American Journal
of Infection Control* 2015;43(11):1238-43.
18. Gilbert EM, Zembower TR, Rhodes NJ, QiC, Rei-
ner S, Malczynski M, et al. Factors contributing to
vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. horizontal
transmission events: exploration of the role of an-
tibacterial consumption. *Diagnostic Microbiology
and Infectious Disease* 2017;89 (1):72-7.
19. Williams C, McGraw P, Schneck EE, LaFae A, Jacob
JT, Moreno D, et al. Impact of Universal Gowning and
Gloving on Health Care Worker Clothing Contamina-
tion. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36(4):431-37.
20. Lai CK, Wong SY, Lee SS, Siu HK, Chiu CY, Tsang
DN, et al. A hospital-wide screening programme
to control an outbreak of vancomycin-resistant en-
terococci in a large tertiary hospital in Hong Kong.
Hong Kong Med J 2017;23:140-9.
21. Harris AD, Pineles L, Belton B, Johnson JK, Shardell
M, Loeb M, et al. Universal glove and gown use and
acquisition of antibiotic-resistant bacteria in the ICU:
a randomized trial. *JAMA* 2013;310:1571-80.
22. Barnes SL, Morgan DJ, Harris AD, Carling PC, Thom
KA. Preventing the transmission of multidrug-resi-
stant organisms: modeling the relative importance of
hand hygiene and environmental cleaning interven-
tions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:1156-62
23. Pittet D, Allegranzi B, Sax H, Dharan S, Pessoa-Silva
CL, Donaldson L, et al. Evidence-based model for
hand transmission during patient care and the role of
improved practices. *Lancet Infect Dis* 2006;6:641-52.

Measures of prevention of operative field infections caused by vancomycin-resistant enterococci

Natalija Hadživuković, Biljana Mijović

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

Introduction. Vancomycin-resistant enterococci (VRE) represent a major healthcare problem all around the world. The most effective methods for the control and prevention of these infections, as well as the methods controlling the growth of hospital-acquired VRE, have not been established yet. The aim of this systematic review of the literature was to investigate the research papers concerned with various preventive measures against the operative field infections caused by VRE, as well as to examine the level of effectiveness of these measures in reducing the infection incidence rate.

Methods. PubMed and EBSCO databases were used in order to find the research papers concerned with the measures for preventing the transmission of VRE. The process of searching for the above-mentioned databases was ended on 8 September 2018.

Results. Using different combinations of the key words, the databases were thoroughly searched for, which led to the identification of 174 appropriate studies on the basis of the title and the abstract. After the detailed examination of the papers, based on the clearly defined criteria, 7 studies were included in the final analysis. The results showed that the VRE contamination was reduced to 70%, using the personal protective equipment such as aprons and gloves in all types of patient-centered interactions. Ecological cleaning, environmental and equipment disinfection as well as the rational use of antibiotics led to reduction in *Clostridium difficile* infection rates from 12% to 6.6 %, reduction in *Staphylococcus aureus* infection rates of 25%, while the rate of VRE bacteremia was also significantly lower. The number of patients whose isolation was required due to VRE infection was reduced.

Conclusion. The current measures recommended by the Center for Disease Control and Prevention and used to prevent the spread of VRE are effective if the existing protocols are used adequately.

Keywords: vancomycin-resistant enterococci, operative field infections, preventive measures, active control

Original article

Determination of arsenic content in tea samples available on Republic of Srpska market by atomic absorption spectrophotometry

**Mirjana Djermanović^{1,2},
Ljubica Bojanić^{1,2},
Relja Suručić²,
Vesna Antunović²**

¹Public Health Institute, Banja Luka,
The Republic of Srpska, Bosnia and
Herzegovina

²University of Banja Luka, Faculty of
Medicine, Pharmacy Department,
Banja Luka, The Republic of Srpska,
Bosnia and Herzegovina

Received – Primljen: 01/11/2019
Accepted – Prihvaćen : 09/12/2019

Adresa autora:
Assoc. prof. Mirjana Djermanović, MD, PhD
Gundulićeva 76, 78 000 Banja Luka
mirjanadjermanovicbl@gmail.com

Copyright: ©2019 Mirjana Djermanović, et al. This is
an Open Access article distributed under the terms of
the Creative Commons Attribution 4.0 International
(CC BY 4.0) license.

Summary

Introduction. Arsenic exists in various forms in nature and living organisms. Toxic elements, including arsenic, which are present in some plants, can severely damage haemopoietic, immune, nervous and reproductive systems. For this reason, a content of heavy metals is one of the criteria for the assessment of the safe use of plant material in the production of traditional medicines and herbal infusions. This instigates the need for constant and organized safety control of plants that are used as raw materials in pharmaceutical industry.

The aim of this study is to determine the arsenic content in selected teas which are available on the market of the Republic of Srpska.

Methods. The 10 g samples of 13 herbal and 3 fruit teas were mineralized by dry ashing and arsenic contents were determined by the atomic absorption spectrophotometer Agilent Technologies Series 200 with an air-acetylene burner and D2 background correction.

Results. Mean arsenic concentrations in the herbal tea samples ranged from 0.009 to 0.145 mg/kg. The lowest arsenic concentration in a single sample of 0.007 mg/kg was found in Chamomile tea and Uva ursi collected as a wild plant at elevation above 1200 m. The highest arsenic concentration was found in the sample of Sambucus nigra tea (0.145 mg/kg). In fruit teas, the arsenic concentration ranged from 0.014 mg/kg (Cranberry) to 0.027 mg/kg (Fruit mix).

Conclusion. Arsenic content in all analyzed tea samples is below the value stipulated by the national legislation.

Keywords: arsenic, herbal tea, fruit tea, atomic absorption spectroscopy

Introduction

Metals can be considered as one of the oldest known poisons. In the periodic table of the elements, there are about 80 metal elements among which about 30 elements induce toxic effects in humans. In the past, metal toxicology mostly followed effects of acute exposure, but today, concentration of metals and other poisons is intensively monitored in living and working environment. If values are higher than the permitted ones, measures are undertaken to reduce health risks of persons living or staying for longer periods of time in these areas. [1]. The term „heavy metal“ refers to any metal chemical complex with a relatively high density, i. e. greater than 5 g/cm³, which is toxic or poisonous in low concentrations [2].

Primarily, plants absorb heavy metals through the root, from the soil, and, to a lesser extent, through over ground organs from the atmosphere. Atmospheric heavy metals can be deposited on plant surfaces, especially leaf surfaces, and mostly on surface soil. In this way, metals enter plants, and upon their consumption, they enter humans and animals. In such a way, they are introduced to the food chain. Under normal conditions, there are three ways of how metals can come into the body: through the skin, gastro-intestinal tract and respiratory tract. The International Agency for Research on Cancer classifies arsenic into the group of compounds for which there is enough evidence of carcinogenicity in humans. Arsenic belongs to the group A carcinogenic. Cases of skin cancer in people exposed to arsenic compounds were described in the nineteenth century. All types of skin cancer can appear, i. e. basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma, which can develop into local and distal metastases [1, 2].

In nature, arsenic can be found in organic and inorganic compounds and arsine (AsH_3) is also a significant compound. Main inorganic arsenic compounds are arsenic trioxide, sodium arsenite, and arsenic trichloride. Inorganic compounds of pentavalent arsenic are arsenic pentoxide, arsenic acid, and lead and calcium arsenate. Organic compounds are considered harmless for their poor cell absorption. Inorganic arsenic compounds are highly reactive, influence a series of intracellular reactions, and are used as pesticides [1]. Pollution of the environment by arsenic also occurs as a result of natural phenomena such as volcanic eruptions and fires. The application of intensive agro-technical measures in modern agricultural production, proximity to industrial plants, mines, roads, inevitably leads to contamination of soil and plants with pesticides and heavy metals (arsenic, lead).

Consumption of food grown on arsenic-contaminated areas is one of the sources of chronic arsenic exposure. Arsenic compounds are found not only in food of plant origin such as tea, but also in food of animal origin such as fish and shells, which contain organic arsenic compounds. Food can be an important way of arsenic exposure and such an exposure might have long-term

negative effects on people. Symptoms of arsenic poisoning are fever, vomiting, diarrhea, difficulty breathing and swallowing, enlarged liver, cyanosis, arrhythmia, coma, oliguria, and tubular necrosis [2].

Arsenic intoxication is detected by the determination of its content in blood, urine, hair and nails. Bearing in mind short-term retention in blood (half-retention is four days), blood determination might be useful only few days after poisoning. Arsenic concentration in urine is significant in case of chronic poisoning. It remains in hair and nails for years after poisoning [1].

Plants represent direct or indirect sources of minerals in human nutrition. Plant species for production of mono-component tea or tea blends, which have been applied in traditional medicine, are of special significance. Plantation and self-seeding plants serve as a source of medicinal plant raw materials [3]. Its large production and consumption indicate that this drink is very popular in our region, whether black, green or herbal [4]. Tea (*Camellia sinensis*) is the most popular beverage in the world after water. Due to acidophilic nature of tea plant, it has an inherent tendency to uptake metals/metalloids including the toxic ones from the soil which is of great concern worldwide [5].

The objective of the study was to determine arsenic content in the samples of various herbal and fruit teas taken from pharmacies in order to gain some insight into safety of these products, bearing in mind their extensive use.

Methods

Arsenic content was examined in tea preparations which can be found in the Republic of Srpska and are available in pharmacies. Tested samples covered 16 different tea products (13 herbal teas and 3 fruit teas) from 10 different tea producers. Green tea, black tea, uva ursi, thyme, urtica dioica, hypericum perforatum, anise, sambucus nigra, milfoil, chamomile, mint, and rose hip were tested. The presence and content of arsenic were determined by the atomic absorption spectroscopy method, on the atomic absorption spectrometer Agilent 200 Series AA Systems, using the hydride technique. The sample is ho-

Table 1. The names of medicinal plants and plant parts used in the study [4,6]

Commercial name	Latin name	English name	Part of the plant
Zeleni ^R	Tea siensis	Green	folium
Crni ^R	Tea siensis	Black	folium
Kamilica ^R	Matricaria chamomilla	Chamomile	flos
Nana ^R	Mentha piperita	Mint	folium
Majčina dušica ^R	Thymus serpyllum	Thyme	folium, flos and stems
Anis ^R	Anis	Anisi	fructus
Zova ^R	Sambuci flos	Sambucus nigra	flos
Uva ^R	Uvae ursi	Uva ursi	folium
Sljez ^R	Althaea officinalis	Althea	radix
Kopriva ^R	Urtica dioica	Urtica dioica	folium
Kantarion ^R	Hypericum perforatum	Hypericum perforatum	folium, flos and stems
Šipak ^R	Rosa canina	Rose hip	fructus
Hajdučka trava ^R	Achillea millefolium	Milfoil	folium, flos and stems

mogenized in accordance with the standard EN 13804. Samples (10 g) treated with acid and ash residues are steamed until dried, and then mineralized at 425°C, gradually increasing temperature. The process is repeated until the sample totally burns. An ash has to be white/gray or a little bit coloured. The ash is then dissolved in hydrochloric acid; and if necessary, the sample is filtered before dissolving to the certain volume. Solutions for determination of arsenic were pre-reduced (As^{5+} to As^{3+}) prior to analysis. This was achieved by adding a reduced solution con-

taining 5% (w/v) potassium iodide (KI) and 5% (w/v) ascorbic acid. A 10 mL of solution which we used for determination of arsenic was transferred in 50 mL volumetric flask and then 1 mL of 5% KI and 1 mL ascorbic acid was added. Finally, solution was made up to mark with 2M hydrochloric acid (HCl). All reagents were of analytical grade. All sample containers and glassware were acid soaked in 10% v/v nitric acid for at least 24 h and then rinsed several times with deionized water before use. Arsenic is quantitatively determined at a wavelength of 193.7 nm.

For determining a calibration curve, certified standards AccuTrace™ Reference Standard concentration 1000 g/L were used. High purity deionized water was used for dilution of standards and samples. Each sample was measured in duplicate. Arsenic content values measured in herbal tea samples are expressed in mg/kg.

The names of medicinal plants and plant parts used in the study are presented in Table 1.

Results

Figure 1 shows a calibration curve used to determine arsenic content in tested samples.

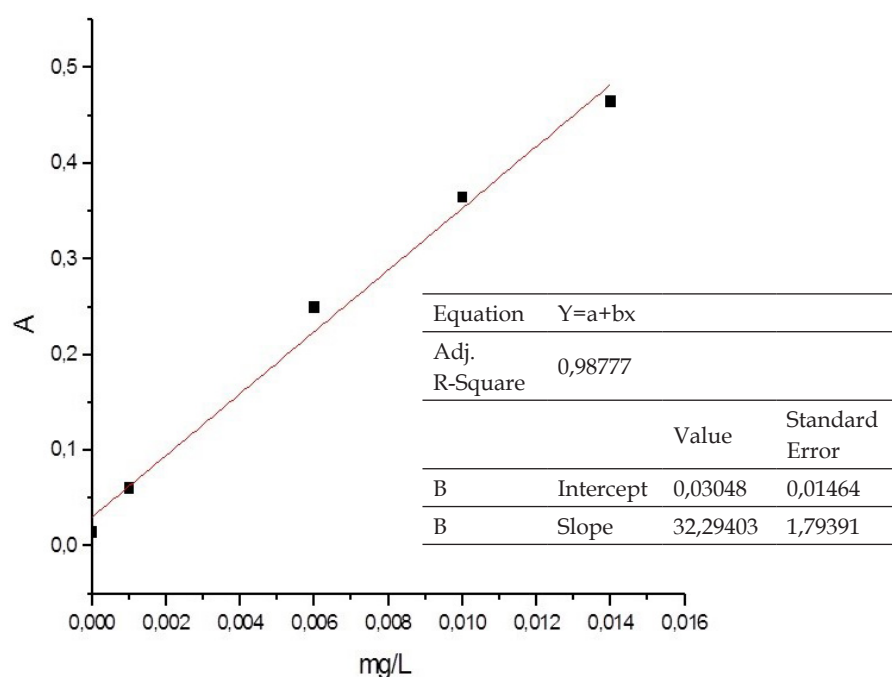
**Fig. 1** Calibration curve used to determine arsenic content in tested samples

Table 2. Arsenic content in herbal teas (mg/kg)

Commercial name	First measurement	Second measurement	Mean	Standard deviation
Green ^R	0.012	0.014	0.013	0.001
Black ^R	0.017	0.020	0.014	0.003
Chamomile ^R	0.011	0.007	0.009	0.003
Mint ^R	0.014	0.012	0.013	0.001
Thyme ^R	0.021	0.022	0.021	0.001
Anisi ^R	0.02	0.025	0.022	0.003
Sambucus nigra ^R	0.17	0.12	0.145	0.035
Uva ursi ^R	0.007	0.011	0.009	0.003
Althea ^R	0.09	0.07	0.08	0.014
Urtica dioica ^R	0.03	0.04	0.035	0.007
Hypericum perforatum ^R	0.02	0.04	0.03	0.014
Rose hip ^R	0.03	0.05	0.04	0.014
Milfoil ^R	0.026	0.027	0.026	0.001

Table 3. Arsenic content in fruit teas (mg/kg)

Commercial name	First measurement	Second measurement	Mean	Standard deviation
Fruit mix	0.02	0.035	0.027	0.010
Aronia	0.017	0.021	0.019	0.002
Cranberry	0.012	0.016	0.014	0.003

Correlation coefficient of the calibration curve is 0.988, with a linear equation $y = 0.031 + 32.294x$.

Arsenic concentration in the herbal tea samples ranged from 0.009 to 0.145 mg/kg (Table 2). The highest arsenic content was measured in the sample of *Sambucus nigra* tea, actually 0.145 mg/kg, leading to a conclusion that herbs were collected in the fields where arsenic from the atmosphere could contaminate *Sambucus nigra* used for tea preparation. The lowest arsenic concentration of 0.007 mg/kg was found in Chamomile tea and *Uva ursi*. *Uva ursi* is collected as a wild plant at elevation above 1200 m, where pollution and contamination are certainly less than in urban and industrial areas indicating a clear connection between arsenic content and herb origin (Table 2).

Arsenic content in the fruit tea samples is presented in Table 3 and ranged from 0.014 mg/kg (Cranberry) to 0.027 mg/kg (Fruit mix).

Discussion

Fertile soils supply plants with all chemical elements necessary for growth. Thereby, soil can transmit toxic elements to plants [6]. Additional sources of contamination of plants with heavy metals are atmospheric precipitation, protective chemicals, fertilizers, industrial plants, thermal power plants, the proximity of mines and frequent roads; arsenic is considered to have carcinogenic properties and its very low concentrations are highly toxic to living organisms [6]. Toxic elements (mercury, arsenic, lead and cadmium), which are present in some plants, can severely damage haemopoietic, immune, nervous and reproductive systems. For this reason, a content of heavy metals is one of the criteria for the use of plant material in the production of traditional medicines and herbal infusions [7]. This instigates need for constant and organized safety control of plants that are used as raw materials in pharmaceutical industry.

The arsenic content in plants is normally lower than in soil and it does not influence plant growth and development. Some authors appoint stimulant effects of low concentrations of arsenic to root growth. However, a high concentration of arsenic has a negative effect. A normal concentration of arsenic in developed leaves of various plants is 1-1.7 ppm/dry matter and the value of 5-20 ppm of arsenic is considered toxic [8]. Karak and Bhagat [9] state the fact that arsenic concentration in fresh leaves and young tea shoots (China origin) is 0.024–0.066 mg/kg and 0.021–0.073 mg/kg, respectively.

Arsenic content in tea samples presented here is below the value of 1 mg/kg, stipulated by the national legislation [10]. Ražić and Kuntić [5] have examined arsenic content in samples of mint, chamomile and rose hip. Arsenic content in mint samples (original package) of 0.086 mg/kg and of 0.155 mg/kg (bulk) is significantly higher than those in our study 0.013 ± 0.001 mg/kg. Also, the values of arsenic content in rose hip samples of 0.101 mg/kg (original package) and of 0.088 mg/kg (bulk) are higher than ours.

Szentmihályi et al. [11] have found arsenic content of 3.63 ± 60 mg/kg in nettle (herba), which is considerably different from our test results. Also, arsenic content of 1.66 mg/kg in selected tea

products from the Ghanaian market is considerably higher in comparison to our results [12].

On the contrary, Gruszecka-Kosowska et al. [13] have found no arsenic and low concentrations of other metals in oolong teas from China but it has been recommended to discard the first tea infusion to reduce the metal concentrations before consumption. Similar results have been obtained by Fatemeh et al. [14] for Iranian black tea.

Conclusion

Sixteen samples of different types of herbal and fruit teas, commonly used among the population of the Republic of Srpska, were analyzed for arsenic, a toxic element, in order to gain insight into safety of medicinal plants used to prepare popular tea beverages. Arsenic content in all analyzed tea samples is below the value of 1 mg/kg, stipulated by the national legislation ranging from 0.007 mg/kg to 0.17 mg/kg.

Teas are traditionally very often used not only as a beverage but also as an adjunct to therapy and often as self-medication. The results presented here have confirmed safety of analyzed herbal and fruit teas which were produced and distributed in the Republic of Srpska.

Funding source. The authors received no specific funding for this work.

Ethical approval. This article does not contain any study with human participants performed by the authors.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest

References

1. Kastori R, Maksimović I. Ishrana biljaka. Novi Sad: Vojvođanska akademija nauka i umetnosti; 2008.
2. Kastori R, Petrović N, Maksimović-Arsenijević I. Teški metali i biljke. Novi Sad: Naučni institut za ratarstvo i povrtarstvo; 1997.
3. Kovačević N. Osnovi farmakognozije. Beograd: Srpska školska knjiga; 2002.
4. Ražić S, Kuntić V. Diverse Elements in Herbal Tea Products Consumed in Serbia Using Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. *Int J Food Prop* 2013;16(1):1–8.
5. Barman T, Barooah AK, Goswami BC, Sharma N, Panja S, Khare P, Karak T. Contents of Chromium and Arsenic in Tea (*Camellia sinensis* L.): Extent of Transfer into Tea Infusion and Health Consequences. *Biol Trace Elem Res* 2019 Sep 10. doi: 10.1007/s12011-019-01889-y.
6. Kolomejceva-Jovanović L. Hemija i zaštita životne sredine. Beograd: Savez inženjera i tehničara Srbije; 2010.
7. Kostić D, Mitić S, Zarubica A, Mitić M, Veličković J, Randelović S. Content of trace metals in medicinal plants and their extracts. *Hem Ind* 2011;65:165–170.
8. Kabata-Pendias A, Pendias H. Trace elements in soils and plants, third edition. Boca Raton: CRC Press; 2001.
9. Karak T, Bhagat MR. Trace elements in tea leaves, made tea and tea infusion: A review. *Food Res Int* 2010;43: 2234–52.
10. Pravilnik o maksimalno dozvoljenim količinama za određene kontaminante u hrani. Službeni glasnik RS, br. 68/2014.

11. Szentmihályi K, Marczal G, Then M. Medicinal plants in view of trace elements. *Thaiszia – J Bot* 2006;16:99–107.
12. Nkansah MA, Opoku F, Ackumey AA. Risk assessment of mineral and heavy metal content of selected tea products from the Ghanaian market. *Environ Monit Assess* 2016;188(6):332.
13. Gruszecka-Kosowska A, Mazur-Kajta K. Potential health risk of selected metals for Polish consumers of oolong tea from the Fujian Province, China. *Hum Ecol Risk Assess* 2016;22:1147–65.
14. Pourramezani F, Mohajeri FA, Salmani MH, Tafti AD, Sadrabad EK. Evaluation of heavy metal concentration in imported black tea in Iran and consumer risk assessments. *Food Science & Nutrition* 2019;00:1–6. doi: 10.1002/fsn3.1267

Određivanje sadržaja arsena u uzorcima čajeva dostupnih na tržištu Republike Srpske primjenom atomske apsorpcione spektrofotometrije

Mirjana Đermanović^{1,2}, Ljubica Bojanić^{1,2}, Relja Suručić², Vesna Antunović²

¹Institut za javno zdravlje, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet, Studijski program farmacija, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Uvod. Arsen u prirodi i živim organizmima postoji u različitim oblicima. Toksični elementi, uključujući i arsen, koji su prisutni u nekim biljkama mogu ozbiljno oštetiti hematopoetski, imuni i nervni i reproduktivni sistem čovjeka. Iz tog razloga, sadržaj teških metala je jedan od kriterijuma za procjenu bezbjednosti upotrebe biljnog materijala u proizvodnji tradicionalnih lijekova i biljnih čajeva. To zahtijeva stalnu i organizovanu kontrolu biljaka koje se koriste kao sirovine u farmaceutskoj industriji. Cilj ove studije je utvrđivanje sadržaja arsena u odabranim čajevima koji su dostupni na tržištu Republike Srpske.

Metode. Analizirano je 13 biljnih i 3 voćna čaja. Uzorci od po 10 g su mineralizovani i sadržaj arsena je određen atomskim apsorpcionim spektrofotometrom Agilent Technologies Series 200 sa vazduh/acetilen gorionikom i korekcijom pozadine D2.

Rezultati. Srednje vrijednosti koncentracije arsena u uzorcima biljnog čaja kretale su se od 0,009 mg/kg do 0,145 mg/kg. Najniža koncentracija arsena od 0,007 mg/kg pronađena je u čaju od kamilice i uve, koja je sakupljena kao divlja biljka na nadmorskoj visini iznad 1200 m. Najveća koncentracija arsena pronađena je u uzorku čaja od zove (0,145 mg/kg). U voćnim čajevima koncentracija arsena bila je u rasponu od 0,014 mg/kg (brusnica) do 0,027 mg/kg (voćna mješavina).

Zaključak. Sadržaj arsena u svim analiziranim uzorcima čajeva niži je od 1 mg/kg, tj. od maksimalno dozvoljene količine propisane nacionalnim zakonodavstvom.

Ključne riječi: arsen, biljni čajevi, voćni čajevi, atomska apsorpciona spektrofotometrija

Prethodno saopštenje

Funkcionalna sposobnost muškaraca starih 65 i više godina

**Ilija Stijepić,
Tamara Popović,
Dragana Sredić Cartes**

Visoka medicinska škola, Prijedor,
Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Primljen – Received: 12/02/2019
Prihvaćen – Accepted: 28/09/2019

Adresa autora:
Dr sc. Ilija Stijepić
Nikole Pašića 4a,
79101 Prijedor
ilijamarija@gmail.com

Copyright: ©2019 Ilija Stijepić, et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

Kratak sadržaj

Uvod. Starenje je biološki proces koji dovodi do opadanja funkcionalne sposobnosti koja se definiše kao sposobnost osobe da sigurno, nezavisno i efikasno obavlja svakodnevne životne aktivnosti. Cilj ovog istraživanja je bio da se ispita funkcionalna sposobnost osoba starih ≥ 65 godina i utvrdi razlika u funkcionalnoj sposobnosti u odnosu na starosno doba ispitanika.

Metode. U istraživanje je bilo uključeno 120 muškaraca starih ≥ 65 godina sa područja banjalučke i prijedorske regije. Bolesnici su podijeljeni u četiri grupe u zavisnosti od starosnog doba. Svima je određen indeks tjelesne mase i testirana funkcionalna sposobnost pomoću Senior fitnes testa.

Rezultati. Senior fitnes testom je utvrđena statistički značajna razlika između grupe starosti od 65–69 godina i grupe ispitanika starih 80 i više godina u svim testovima osim u testu snage. Najstarija grupa od 80 i više godina ima statistički značajno slabiju fleksibilnost donjih ekstremiteta u odnosu na sve tri preostale grupe. Najmanja razlika između grupa različite starosti zabilježena je za snagu gornjih ekstremiteta koja progresivno, ali neznačajno opada sa godinama starosti. Šestominutni test hodanja je pokazao statistički visoku razliku između grupe od 65–69 godina ($430,42 \pm 60,94$ m) i grupe starosti od 80 i više godina ($370,57 \pm 76,72$ m; $p = 0,003$).

Zaključak. Starenje dovodi do progresivnog smanjenja snage gornjih i donjih ekstremiteta, fleksibilnosti i aerobnih sposobnosti pa je najslabija funkcionalna sposobnost zabilježena za ispitanike stare 80 i više godina.

Ključne riječi: funkcionalna sposobnost, starenje, snaga, fleksibilnost, aerobna izdržljivost

Uvod

Starenje je biološki proces koji predstavlja prirodnu fazu u životnom ciklusu svake jedinke. To je individualan proces, a na brzinu procesa starenja i njegove funkcionalne posljedice utiču nasljedne osobine, postojanje različitih faktora rizika, hronična oboljenja, psihosocijalni faktori i ekonomski status. Zbog fiziološkog starenja kod većine osoba s vremenom se pojavljuju anatomske i fiziološke promjene koje sporo napreduju ali postepeno dovode do pada opšte snage [1]. Sa starenjem dolazi do biohemijskih, morfoloških, funkcionalnih i motoričkih promjena u tkivima i organima. Funkcionalne sposobnosti odnose se na one parametre (snaga, ravnoteža, aerobna izdržljivost, fleksibilnost) koji omogućavaju efikasno obavljanje svakodnevnih životnih aktivnosti starijih osoba. Evidentno

je znatno opadanje mišićne mase koje iznosi od 3-8% za svaku dekadu života nakon četrdesete godine i u prosjeku je gubitak od 25-30% mišićne mase nakon 65 godine života [2]. Mišićni metabolizam je veoma značajan dio ukupnog bazalnog metabolizma i smanjenje mišićne mase ima za posljedicu pad bazalnog metabolizma po stopi od 2-3% po deceniji života kod odraslih [3]. Smanjenu mišićnu masu zamjenjuje vezivno tkivo i porast potkožnog masnog tkiva kod populacije trećeg životnog doba. Gubitak mišićne mase kod starijih osoba dovodi do smanjenja snage i funkcionalnosti, što ima značajne posljedice po svakodnevne aktivnosti [4]. To je i značajan prediktor smrtnosti u trećem životnom dobu [5]. Viši nivo funkcionalnih sposobnosti starijih osoba povezan je sa smanjenjem rizika od gubitka kvalitetne mišićne mase i povećanja gojaznosti [6]. U više studija je utvrđeno da starije osobe sa smanjenom snagom m. quadriceps-a teže održavaju ravnotežu, imaju veći rizik za pad i za frakturu kuka nastalu kao posljedicu pada [7]. Problem sa održavanjem ravnoteže postoji i kod izraženih kontraktura u talokruralnim zglobovima, artrozama kuka i koljena, mišićnoj slabosti, kod loše posture i deformacija kičmenog stuba i kod amputacije ekstremiteta.

Najčešći parametar procjene radne sposobnosti jeste maksimalna potrošnja kiseonika koji predstavlja maksimalnu iskoristivost kiseonika od strane mišića za energetske procese oksidacije. Maksimalni primitak kiseonika smanjuje se stopom od 0,75-1% godišnje, odnosno oko 10% za svaku dekadu života nakon 25. godine [8]. Fizička neaktivnost ubrzava ove procese i izlaže starije osobe većem riziku za nastanak mnogih oboljenja. Fizička aktivnost utiče na odlaganje nastanka oboljenja i inaktiviteta, dok u isto vrijeme podižu funkcionalne sposobnosti koje mogu da se održe i nakon prestanka vježbanja [9]. Brach i saradnici [10] su utvrdili značajnu povezanost fizičke aktivnosti tokom perioda od 14 godina i trenutnog funkcionalnog statusa starih žena.

Funkcionalne sposobnosti se definišu kao sposobnost osobe da sigurno, nezavisno i efikasno obavlja svakodnevne životne aktivnosti i može se utvrditi pomoću različitih test protokola [11]. Senior fitness test [12] predstavlja jednostavan način provjere šest parametara funkcionalne

sposobnosti u koje spadaju: tjelesna kompozicija, snaga gornjih i donjih ekstremiteta, fleksibilnost donjih i gornjih ekstremiteta, aerobna izdržljivost i agilnost.

Cilj ovog istraživanja bio je da se utvrdi funkcionalna sposobnost osoba starijih od 64 godine i razlike u funkcionalnoj sposobnosti starih u odnosu na dob ispitanika.

Metode rada

U istraživanje je bilo uključeno 120 muškaraca starijih od 64 godine sa područja banjalučke i prijedorske regije. Ispitivanje je provedeno u periodu od decembra 2017. do marta 2018. godine u prostorijama JU „Visoka medicinska škola“ u Prijedoru, JU „Dom penzionera“ Banja luka i JU „Dom za starija lica“ Prijedor. Ispitanici su dobrovoljno pristali da obave testiranja. Svi ispitanici su podijeljeni u sljedeće četiri starosne kategorije: 65-69 godina, 70-74 godine, 75-79 godina i preko 80 godina. U istraživanje su bili uključeni muškarci sposobni za samostalan život i kretanje bez pomoći drugih osoba. Iz istraživanja su isključene osobe koje imaju: nestabilnu anginu pectoris, uznapredovalu koronarnu bolest, uznapredovalu kongestivnu miokardiopatiju, tešku bolest zalistaka, aritmije, neliječenu hipertenziju, veću aortalnu aneurizmu, loše kontrolisane ili završne faze sistemskih bolesti, hematuriju, operativne zahvati na oku, akutna ili nestabilna muskuloskeletna oboljenja, težu demenciju i smetnje ponašanja.

Za potrebe ovog istraživanja izvršena su antropometrijska mjerenja i testiranja funkcionalnih sposobnosti pomoću Senior fitness testa (SFT) [13, 14]. Antropometrijske mjere mjerene su u skladu sa preporukama Internacionalnog biološkog programa – IBP [15]. Visina tijela mjerena je mjernom trakom sa tačnošću 0,1 cm, a težina tijela pomoću decimalne vage sa tačnošću 0,1 kg. Uhranjenost je procijenjena indeksom tjelesne mase (Body mass index-BMI) koji predstavlja količnik tjelesne mase u kilogramima i kvadrat visine u metrima. Kriterijumi za klasifikaciju BMI su: pothranjenost 18,5 kg/m², normalna težina 18,5 kg/m² do 25 kg/m², preteški 25 kg/m² do 30 kg/m², gojaznost preko 30 kg/m².

SFT se izvodi po redosljedu zadataka koji se

navode u ovom testu [12]. Test se sastoji od šest mjera fizičkog fitnesa:

1) Pokretljivost ramena – procjenjuje fleksibilnost gornjih ekstremiteta. Ispitanik je u stojećem stavu i na znak podiže jednu ruku iznad glave i savija je prema sredini leđa. Istovremeno drugu ruku pomjera prema leđima, savija je i pokušava da dodirne prste suprotne ruke. Ukoliko se prsti dodirnu rezultat je 0, u suprotnom mjeri se razmak između prstiju u cm.

2) Pretklon na stolici – procjenjuje fleksibilnost donjih ekstremiteta. Ispitanik sjedi na ivici stolice sa jednom nogom opruženom, a drugom blago savijenom, a šake postavlja jednu na drugu ispred trupa. Na znak ispitani udahne vazduh i zatim lagano izdišući savija trup u zglobo kuka i pokušava da približi prste ruke ka stopalu ispružene noge. Rezultat predstavlja broj centimetara (+ ili -) između vrha najdužeg prsta šake i vrha palca stopala.

3) „Ustani i hodaj“ test – procjenjuje agilnost i dinamički balans. Ispitanik sjedi na stolici bez naslona udaljenoj 3 m od zida. Ustaje i hoda do zida (može koristiti štap ili hodalicu). Ne dodiruje zid i okreće se. Vraća se do stolice, okreće se i sjeda na stolicu. Mjeri se vrijeme u sekundama od trenutka kada ustane sa stolice do trenutka kada ponovo sjedne u stolicu.

4) Ustajanje sa stolice za 30 sekundi – procjenjuje snagu donjih ekstremiteta. Ispitanik sjedi na stolici sa rukama prekrštenim preko grudi. Noge ispitanika su oslonjene na podlogu. Na znak „kreni“ ispitanik pokušava da ustane i potpuno se uspravi ne savijajući leđa i ne pomažući se rukama. Zadatak ispitanika je da u roku od 30 sekundi uradi što veći broj ponavljanja.

5) Pregib u laktu za 30 sekundi – procjenjuje snagu gornjih ekstremiteta. Ispitanik sjedi na stolici stopalima oslonjen o podlogu. U ruci drži

teg od 2 kg (žene) ili 3 kg (muškarci). Na znak „kreni“ ispitanik pokušava da pregiba podlakticu prema nadlaktici što više puta za 30 sekundi.

6) Šestominutni test hodanja – predstavlja modifikaciju Kuperovog testa i procjenjuje aerobnu izdržljivost. Test hodanja u trajanju od 6 minuta ispitanici realizuju sopstvenim tempom, hodajući na atletskom terenu označenom čunjevima. Zadatak je da hodanjem pređu što je moguće veće rastojanje u roku od 6 minuta, krećući se što brže mogu, ali bez trčanja.

Prikupljeni podaci obrađeni su pomoću statističkog programa SigmaPlot 11.0, Systat Software, Inc. USA. Deskriptivni statistički parametri izračunati su za svaku varijablu. Za utvrđivanje razlike između starosne kategorije kojoj ispitanici pripadaju korišćena je univarijantna analiza varijanse (ANOVA). Za utvrđivanje statistički značajnih razlika između srednjih vrijednosti postignutih rezultata primijenjen je Holm-Sidak test. Statistička značajnost bila je $p < 0,05$.

Rezultati

Najveći broj ispitanika bio je starosnog doba 70-74 godine $n=40$, zatim 65-69 $n=36$, 75-79 $n=24$ i preko 80 $n=20$. Tjelesna visina je bila dosta izjednačena između grupa i kretala se od $177,3 \pm 6,049$ kod najmlađe grupe do $173,7 \pm 5,821$ kod najstarije, s tim da je grupa ispitanika starosti 75-79 godina bila u prosjeku 0,3 cm viša od grupe ispitanika starosti 70-74 godine. Prosječan BMI kod svih starosnih kategorija je bio preko 25 što ukazuje na prekomjernu tjelesnu težinu (Tabela 1).

Rezultati SFT pokazuju da postoji statistički značajna razlika u fleksibilnosti ramenog pojasa između grupe stare 80 i više godina u odnosu na dvije najmlađe grupe (Tabela 2, dok se kod fleksibilnosti donjih ekstremiteta grupa najstarijih

Tabela 1. Antropometrijski parametri ispitivane grupe muškaraca starih 65 i više godina

Godine starosti	Broj (%)	Tjelesna težina, kg	Tjelesna visina, cm	BMI, kg/m ²
65-69	36 (30,0)	$87,5 \pm 8,30$	$177,3 \pm 6,05$	$27,9 \pm 3,26$
70-74	40 (33,3)	$84,2 \pm 11,19$	$175,4 \pm 5,83$	$26,96 \pm 4,22$
75-79	24 (20,0)	$86,8 \pm 8,02$	$175,7 \pm 5,01$	$28,12 \pm 3,44$
≥ 80	20 (16,7)	$80,3 \pm 10,81$	$173,7 \pm 5,81$	$26,78 \pm 4,05$
Ukupno	120 (100,0)	$84,4 \pm 11,66$	$175,6 \pm 5,72$	$27,40 \pm 3,82$

Tabela 2. Rezultati Senior fitness testa po starosnim kategorijama

Godine starosti	65-69	70-74	75-79	≥ 80	P (ANOVA)
Fleksibilnost ramenog pojasa, cm	-9,17 ± 7,01 ^a	-7,85 ± 7,60 ^b	-10,25 ± 5,34	-14,57 ± 8,72 ^{a,b}	0,003
Pretklon do prstiju, cm	-2,63 ± 6,15 ^a	-2,92 ± 5,77 ^b	-3,65 ± 5,76 ^c	-7,35 ± 8,39 ^{a,b,c}	0,017
„Ustani i hodaj“ test, sec	8,37 ± 2,37 ^a	8,12 ± 2,49 ^b	9,45 ± 2,79	10,840 ± 3,28 ^{a,b}	0,001
Ustajanje sa stolice za 30 sec(broj ponavljanja)	13,17 ± 3,28	13,46 ± 3,66 ^b	12,42 ± 3,13	11,12 ± 2,52 ^b	0,011
Pregib u laktu za 30 sec (broj ponavljanja)	18,64 ± 4,51	18,43 ± 3,99	17,17 ± 4,67	16,524 ± 4,12	0,118
Šestominutni test hodanja (m)	430,42 ± 60,95 ^a	413,65 ± 58,83	399,87 ± 72,77	370,57 ± 76,73 ^a	0,003

^a - statistički značajna razlika između grupa starosti 65-69 i 80+ godina^b - statistički značajna razlika između grupa starosti 70-74 i 80+ godina^c - statistički značajna razlika između grupa starosti 75-79 i 80+ godina

statistički značajno razlikuje od sve tri preostale starosne kategorije. Grupa muškaraca starih 80 i više godina se statistički značajno razlikuje od grupa starosnog doba od 65-69 godina i 70-74 godine po rezultatima testa „Ustani i hodaj“. Kad je u pitanju snaga donjih ekstremiteta primjećuje se značajna razlika između najstarije grupe i grupe od 70-74 godine. Snaga gornjih ekstremiteta pokazuje najveću homogenost rezultata pa iako postoji trend opadanja sa godinama starosti, nije utvrđena statistički značajna razlika između grupa. Šestominutni test hodanja je pokazao značajnu razliku između grupe stare 80 i više godina i grupe od 65-69 godina (Tabela 2).

Diskusija

Prosječne vrijednosti BMI su slične rezultatima koje su dobili Sánchez García [16] i naši istraživači [17, 18]. U našem istraživanju vrijednosti visine i težine znatno su veće u odnosu na istu populaciju u Indiji [19] i Tajvanu [20]. Dosadašnja istraživanja nisu precizirala koliki BMI je optimalan za starije osobe. Istraživanja ukazuju da se najmanji rizik od smrtnog ishoda javlja kod starijih osoba čiji je BMI u rasponu od 27-30 kg/m², dok je kod ispitanika sa nižim vrijednostima BMI zabilježena veća stopa smrtnosti odnosno slabiji funkcionalni status [21, 22]. Allison i saradnici [23] smatraju da BMI između 25-27 smanjuje mogućnost od nastanka osteoporoze.

Naše istraživanje ukazuje na opadanje funkcionalnih sposobnosti sa starenjem što je u skladu sa većim brojem istraživanja [17, 19, 20, 24] koja su se bavila sličnom problematikom. Re-

zultati ovih istraživanja su pokazali da se snaga i gornjih i donjih ekstremiteta najmanje razlikuje između grupa 65-69 i 70-74 godine i da zatim opada kod grupa starih 75-79 godina i starijih. Suprotno ovom istraživanju Milanović i saradnici [17] i Bhattacharya [19] ukazuju na veću snagu grupe ispitanika stare 80 i više godina u odnosu na grupu od 75-79 godina starosti. Sposobnost ispoljavanja maksimalne mišićne sile donjih ekstremiteta je pokazala značajnu povezanost sa postignutim rezultatima SFT kod starijih osoba [25]. Rezultati šestominutnog testa hoda ukazuju na linearno opadanje aerobnih sposobnosti sa starenjem, a statistički značajna razlika je utvrđena između grupa od 65-69 i najstarije ispitivane grupe. Slične rezultate su opisali i ostali istraživači [13, 19, 26]. Za pokretljivost i stabilnost pri hodu su od suštinskog značaja kontrola ravnoteže [27], stav tijela, brzina hoda i dužina koraka. Istraživanja Veronese-a i saradnika [28] ukazuju da opadanje brzine hoda sa starenjem može biti značajan prediktor opadanja kognitivnih sposobnosti. Fleksibilnost i gornjih i donjih ekstremiteta također ima tendenciju opadanja s tim da je kod testa fleksibilnosti gornjih ekstremiteta grupa od 70-74 godine pokazala u prosjeku bolje rezultate u odnosu na grupu od 65-69 godina ali bez statističke značajnosti. Na opadanje fleksibilnosti sa starenjem ukazuju i drugi istraživači [15, 18]. Sa starenjem se smanjuje funkcija vizuelnog, proprioceptivnog i vestibularnog sistema koji utiču na poremećaj statičkog i dinamičkog balansa, probleme sa ravnotežom, kao i lošu procjenu udaljenosti i pogrešnog tumačenja prostornih informacija [29, 30]. Fizička aktivnost,

vježbanje i rekreativni sport podstiču i unapređuju fitnes komponente i zdravlje pojedinca i imaju uticaja na mnogobrojne organske sisteme [31]. Nizak nivo komponenti funkcionalne sposobnosti bolji je pokazatelj rizika od smrti nego gojaznost ili hipertenzija [32].

Snaga ovog istraživanja je u tome što je među prvim istraživanjima u Bosni i Hercegovini koje primjenjuje SFT bateriju testova za procjenu sposobnosti starijih osoba. Kao nedostatak istraživanja može se smatrati relativno mali uzorak ispitanika kao i uzorak ispitanika isključivo muškog pola. Naredna istraživanja na široj populaciji bi mogla dati odgovore zašto se najveći pad sposobnosti bilježi upravo kod grupe staro-

sti od 80 i više godina i koje su moguće strategije koje će omogućiti zdravo starenje i poboljšanje kvaliteta života ove populacije.

Zaključak

Prikazani rezultati su pokazali opadanje funkcionalnih sposobnosti sa procesom starenja. Starenje dovodi do smanjenja tjelesne visine, snage gornjih i donjih ekstremiteta, fleksibilnosti i aerobnih sposobnosti. Najmanje razlike se javljaju između grupa starosti od 65-69 i 70-74 godine, a najveći pad funkcionalnih sposobnosti je zabilježen za grupu starosti 80 i više godina.

Izvor finansiranja. Autori nisu dobili sredstva namijenjena ovom istraživanju.

Poštovanje etičkih standard. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom a svi ispitanici su dali svoju saglasnost za učešće u studiji.

Sukob interesa. Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

Funding source. The authors received no specific funding for this work..

Compliance with ethical standards. The research was conducted according to the Declaration of Helsinki and informed consent was obtained from all individual respondents

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest

Literatura:

1. Duraković, Z. Gerijatrija. Medicina starije dobi. Zagreb: C.T. Poslovne informacije; 2007.
2. Melton LJ 3rd, Khosla S, Crowson CS, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL J Epidemiology of sarcopenia. Am Geriatr Soc 2000;48(6):625-30.
3. Wolfe RR. The unappreciated role of muscle in health and disease. Am J Clin Nutr 2006;84:475-82.
4. Chen L, Nelson DR, Zhao Y, Cui Z, Johnston JA. Relationship between muscle mass and muscle strength, and the impact of comorbidities: a population-based, cross-sectional study of older adults in the United States. BMC Geriatr 2013;13:74.
5. Pedrero-Chamizo R, Gómez-Cabello A, Meléndez A, Vila-Maldonado S, Espino L, Gusi N, et al. Higher levels of physical fitness are associated with a reduced risk of suffering sarcopenic obesity and better perceived health among the elderly. The EXERNET multi-center study J Nutr Health Aging 2015;19:211-7.
6. Szulc P, Munoz F, Marchand F, Chapurlat R, Delmas PD. Rapid loss of appendicular skeletal muscle mass is associated with higher all-cause mortality in older men: prospective MI OS study. Am J Clin Nutr 2010;91:1227-36.
7. Scott D, Stuart D, Kay D, Ebeling PR Investigating the productive ability of gait speed and quadriceps strength for incident falls in community-dwelling older women at high risk of fracture. Arch Gerontol Geriatr 2014;58(3):308-13.
8. Hawkins SA, Wiswell RA. Rate and mechanism of maximal oxygen consumption decline with aging. Sports Medicine 2003;33:877-88.
9. Toraman N, Ayceman N, Yaman H. Effects of six weeks of detraining on retention of functional fitness of old people after nine weeks of multicomponent training. Br J Sports Med 2005;39(8):565-8.

10. Brach JS, FitzGerald S, Newman AB, Kelsey S, Kuller L, VanSwearingen JM, Kriska AM. Physical activity and functional status in community-dwelling older women: a 14-year prospective study. *Arch Intern Med* 2003;163:2565-71.
11. Rikli RE, Jones CJ. Physical activity level, fitness, and functional ability of community residing older adults. *Med Sci Sports Exercise* 2000;32:218-34.
12. Rikli RE, Jones CJ. Development and validation of a functional fitness test for community residing older adults. *Journal of Aging and Physical Activity* 1999;7:127-59.
13. Rikli RE, Jones CJ. *Senior Fitness Manual*, 2nd edition. Champaign, Ill, USA: Human Kinetics; 2013.
14. Rikli RE, Jones CJ. Functional fitness normative scores for community residing older adults, ages 60-94. *Journal of Aging and Physical Activity*.1999;7:162-81.
15. Weiner J, Lourie E. *Human Biology: A Guide to Field Methods*, International Biological programme. Oxford-Edinburgh: Blackwell Scientific Publications; 1969.
16. Sánchez-García S, García-Peña C, Duque-López MX, Juárez-Cedillo T, Cortés-Núñez AR, Reyes-Beaman S. Anthropometric measures and nutritional status in a healthy elderly population. *BMC Public Health* 2007;7:2.
17. Milanović Z, Pantelić S, Jorgić B. Promene fizičkog fitnesa muškaraca starijih od 60 godina - pilot studija. *SportLogia* 2012;8(1):39-45 .
18. Milanović Z, Pantelić S, Trajković N, Sporiš G, Kostić R, James N. Age-related decrease in physical activity and functional fitness among elderly men and women. *Clinic Interv Aging* 2013;8:549-55.
19. Bhattacharya PK, Deka K, Roy A, Saikia H. Normative Values of Physical Fitness Test in the Elderly: A Community Based Study in an Urban Population in Northeast India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2017;11(10):1-6
20. Chen HT, Lin CH, Yu LH. Normative physical fitness scores for community-dwelling older adults. *J Nurs Res* 2009;17(1):30-41.
21. Oreopoulos A, Kalantar-Zadeh K, Sharma AM, Fonarow GC. The obesity paradox in the elderly: potential mechanisms and clinical implications. *Clin Geriatr Med* 2009;25(4):643-59.
22. Bahat G, Tufan F, Saka B, Akin S, Ozkaya H, Yucel N, Erten N, Karan MA. Which body mass index (BMI) is better in the elderly for functional status? *Arch Gerontol Geriatr* 2012;54(1):78-81.
23. Allison DB, Zhu SK, Plankey M, Faith MS, Heo M. Differential associations of body mass index and adiposity with all-cause mortality among men in the first and second National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES I and NHANES II) follow-up studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;410-6.
24. Gusi N, Prieto J, Olivares PR, Delgado S, Quesada F, Cebrián C. Normative fitness performance scores of community-dwelling older adults in Spain. *J Aging Phys Act* 2012;20:106-26.
25. Glenn JM, Gray M, Binns A. Relationship of Sit-to-Stand Lower-Body Power With Functional Fitness Measures Among Older Adults With and Without Sarcopenia. *J Geriatr Phys Ther* 2017;40(1):42-50.
26. Hawkins SA, Wiswell RA. Rate and mechanism of maximal oxygen consumption decline with aging. *Sports Med* 2003;33:877-88.
27. Tomas MT, Galan-Mercant A, Carnero EA, Fernandes B. Functional Capacity and Levels of Physical Activity in Aging: A 3-Year Follow-up. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:244.
28. Veronese N, Stubbs B, Trevisan C, Bolzetta F, De Rui M, Solmi M, et al. What physical performance measures predict incident cognitive decline among intact older adults? A 4.4 year follow up study. *Exp Gerontol* 2016;81:110-8.
29. Honaker JA, Shepard NT. Use of the Dynamic Visual Acuity Test as a screener for community-dwelling older adults who fall. *J Vestib Res* 2011;21(5):267-76.
30. Noohu MM, Dey AB. Relevance of balance measurement tools and balance training for fall prevention in older adults. *J Clin Gerontol Geriatr* 2014;5(2):1-5.
31. Lee DC, Sui X, Artero EG, Lee IM, Church TS, McAuley PA, Stanford FC, et al. Long-term effects of changes in cardiorespiratory fitness and body mass index on all-cause and cardiovascular disease mortality in men: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Circulation* 2011;124:2483-90.
32. Khan K M, Thompson AM, Blair SN, Sallis JF, Powell KE. Sport and exercise as contributors to the health of nations. *Lancet* 2012;380(9836):59-64.

Functional ability of men aged 65 or more

Ilija Stijepić, Tamara Popović, Dragana Sredić Cartes

Medical High School, Prijedor, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Aging is a biological process leading to the decrease in functional ability which is defined as an ability to perform activities of daily living in a secure, independent and effective way. The aim of the study was to examine the functional ability of men aged ≥ 65 years as well as to determine the differences in functional ability in relation to the age of respondents.

Methods. The study included 120 men aged ≥ 65 years from Banja Luka and Prijedor region. The patients were divided into four groups depending on their age. The Senior Fitness Test was used for functional ability evaluation.

Results. The Senior Fitness Test showed a statistically significant difference between the group of patients aged 65-69 years and the group of respondents aged ≥ 80 years in all of the tests except for strength tests. The subjects aged ≥ 80 years had significantly poorer flexibility of the lower extremities compared to the subjects in the remaining three groups. The smallest statistical difference between the groups of different age structure was found in the parameters of upper extremity strength which progressively but negligibly declined with age. Six-minute walk test showed a statistically significant difference between the group of patients aged 65-69 years (430.42 ± 60.94 m) and the group of respondents aged ≥ 80 years (370.57 ± 76.727 m; $p = 0.003$).

Conclusion. Aging leads to the progressive decrease in both upper and lower extremity strength, as well as in flexibility and aerobic ability. Therefore, the lowest functional ability is found in the respondents aged ≥ 80 years.

Keywords: functional ability, aging, strength, flexibility, aerobic endurance

Pregledni rad

Karcinom srednjeg uva

Dragoslava Đerić

Akademija medicinskih nauka Srpskog
lekarskog društva, Beograd

Klinički centar Srbije, Klinika za
otorinolaringologiju i maksilofacijalnu
hirurgiju, Beograd

Univerzitet u Beogradu, Medicinski
fakultet, Beograd, Srbija

Primljen – Received: 04/11/2019
Prihvaćen – Accepted: 25/11/2019

Adresa autora:
Prof. dr Dragoslava Đerić
Klinika za otorinolaringologiju i
maksilofacijalnu hirurgiju, KC Srbije
Pasterova 2, 11 000 Beograd
dragadj@beotel.rs

Copyright: ©2019 Djeric D. This is an Open Access ar-
ticle distributed under the terms of the Creative Com-
mons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

Kratak sadržaj

Karcinom srednjeg uva je retko otološko oboljenje. Nastanak malignog procesa se uzročno-posledično najčešće povezuje s hroničnim zapaljenjskim procesima srednjeg uva, mada mehanizmi nastanka još uvek nisu sasvim razjašnjeni. Klinička slika karcinoma nije uvek karakteristična, a tumor se često otkriva u odmakloj fazi bolesti. Rana dijagnostika zasnovana na dokazima podrazumeva preciznu procenu i identifikaciju znakova malignog procesa. Na ovu bolest treba misliti ako curenje iz uva prate intenzivni bolovi, krvarenje iz uva, pojava periferne paralize facijalnog živca, vrtoglavica i gubitak sluha, mada se slična klinička simptomatologija viđa i kod hroničnih otitisa. Pored toga, karakteristične simptome karcinoma čine i sledeći znaci: promene u predelu temporomandibularnog zgloba, otok u regiji parotidne žlezde, bezbolan otok mastoidnog predela, neurološki poremećaji, iznenadna pojava polipa i granulacija (brzi recidivi polipa i granulacija posle uklanjanja), znaci otogenih komplikacija, kao i opšta slabost, gubitak telesne težine i drugi biološki poremećaji. Prilikom dijagnostike karcinoma koriste se opšteprihvaćene preporuke i protokoli lečenja.

Ključne reči: karcinom srednjeg uva, klinička slika, dijagnostika

Uvod

Prvi podaci o karcinomu uva potiču iz osamnaestog veka. Godine 1775. Schwartze i Wilde su opisali oboljenje, mada postoji sumnja o validnosti podataka, jer u to doba nije postojala mogućnost histopatološkog dokazivanja [1]. Više od 100 godina kasnije (1883) Politzer [2] u poznatoj knjizi *Textbook of Diseases of the Ear* prepoznaje bolest i detaljno opisuje karakteristike pojedinih slučajeva karcinoma spoljnog slušnog hodnika. Ubrzo posle ovog opisa, Kretschmann [3] je 1886. godine izneo vlastita iskustva o karcinomu uva u nemačkoj literaturi, a potom slede opisi i drugih autora. Prvi relativno opširniji opis u literaturi objavio je Newhart (1917) [4] prikazujući 34 dobro-dokumentovana slučaja karcinoma srednjeg uva od kojih je većina bila u odmakloj fazi oboljenja i fatalnog ishoda. Godine 1954. Parsons i Lewis [5] su prikazali mogućnosti hirurškog lečenja malignih tumora srednjeg uva i temporalne kosti. Tada je opisana i prva procedura *one-stage* subtotalne resekcije i dat predlog alternativnih mogućnosti klasičnog lečenja (primena radikalne mastoidektomije i subsekventna radioterapija). Godine 1960. Colny i Novack [6] su opisali subtotalnu resekciju temporalne kosti u lečenju karcinoma ove regije. U njihovoj seriji, 66% slučajeva je imalo karcinom

srednjeg uva, a stopa petogodišnjeg preživljavanja iznosila je 18%. Autori su zaključili da lezije koje se šire medijalno od Eustahijeve tube imaju lošiju prognozu i slabiji efekat hirurškog lečenja. Lewis (1975) [7] je prikazao 100 slučajeva resekcije temporalne kosti primenjene kod bolesnika s karcinomima srednjeg uva, a stopa petogodišnjeg preživljavanja iznosila je 25%, dok je operativni mortalitet značajno smanjen u odnosu na ranije nalaze, sa 10% na 5%.

Noviji podaci ukazuju da primena radikalne hirurške metode u formi proširene resekcije temporalne kosti i postoperativna radioterapija mogu značajno da poprave stopu preživljavanja obolelih od ovih agresivnih malignih tumora [8].

Maligni tumori uva najčešće zahvataju ušnu školjku, znatno ređe spoljni slušni hodnik, a najređe srednje uvo. Često je teško odrediti da li maligni tumor počinje da se razvija iz spoljnog slušnog hodnika ili iz šupljine srednjeg uva. Karcinom srednjeg uva brzo infiltrira medijalne delove spoljnog slušnog hodnika, a maligni tumor koji polazi s kože unutrašnjeg dela hodnika brzo zahvata cavum timpani. Zbog toga se karcinomi srednjeg uva i unutrašnjeg dela spoljnog slušnog hodnika često svrstavaju u jednu grupu oboljenja. Ovi tumori spadaju u retka oboljenja, i s tim se svi autori slažu, mada se u literaturi navode različiti podaci. Procenjuje se da u strukturi svih malignih tumora glave i vrata oni zauzimaju 0,2% svih tumora i javljaju se u jednog na svakih 5000 do 20 000 bolesnika s otološkim tegobama [9, 10]. Studije posvećene karcinomu ove regije obrađuju različite aspekte: učestalost pojave, predisponirajuće faktore i povezanost s hroničnim otitisom, kliničke karakteristike, teškoće pri dijagnostici i izgubljeno vreme u lečenju, predloge klasifikacije i preporuke lečenja [11-13]. Nedavno su prikazani novi trendovi u dijagnostici i lečenju karcinoma temporalne kosti [13].

U ovom radu smo na osnovu našeg iskustva i podataka iz literature prikazali povezanost hroničnih otitisa i pojave malignog procesa i ukazali na osnovne principe dijagnostike i terapije karcinoma srednjeg uva.

Etiologija

Etiologija malignih tumora srednjeg uva još uvek nije sasvim razjašnjena, kao i etiologija malignih tumora drugih lokalizacija. Etiopatogeneza obuhvata brojne genetske i epigenetske činioce značajne za nastanak i razvoj malignog procesa. Saznanja na polju genetske osnove oboljenja doprinela su preciznijem poznavanju i nastanku malignih oboljenja ove regije. Najveći broj radova posvećen je proučavanju povezanosti karcinoma srednjeg uva i hroničnih zapaljenskih procesa. Smatra se da maligni tumori nastaju na bazi hroničnih inflamacijskih procesa (75-85%). Međutim, uzročno-posledična povezanost karcinoma i hroničnog otitisa nije još uvek objašnjena i često je zasnovana na detaljnim prikazima pojedinačnih slučajeva [11]. Kako dugotrajni hronični otitis predisponira pojavu karcinoma otvoreno je pitanje. Najčešće se navodi da hronična inflamacija indukuje proces metaplazije respiracijskog epitela u skvamozni tip, ali složeni mehanizmi tog procesa nisu sasvim poznati. Posebna pažnja se posvećuje uticaju holesteatoma i granulacijskog tkiva, kao i razvoj destruktivnih efekata i rapidnog širenja tumora kroz temporalnu kost. Koegzistencija različitih lezija (holesteatom, granulacije, maligni proces), stvara niz dilema u etiopatogenetskom, dijagnostičkom i terapijskom smislu. Sistemski poremećaji i oboljenja mogu da predisponiraju pojavu karcinoma [13]. U nastanku karcinoma srednjeg uva razmatra se i virusna etiologija. Visoka prevalenca humanog papiloma virusa (HPV) tipa 16 i 18 dokazana je u slučajevima karcinoma srednjeg uva. Prisustvo ovih virusa je dokazano i kod drugih karcinoma, a nastanak infekcije u srednjem uvu se povezuje sa širenjem iz gornjih respiracijskih puteva preko Eustahijeve tube [14].

Patologija

Planocelularni karcinom (*squamous cell carcinoma*) jeste najčešći epitelijalni tumor srednjeg uva i javlja se u 70-80% svih drugih malignih tumora ove regije [15]. Epitel sluznice srednjeg uva je različite strukture, zavisno od predela cavum

timpani. Česta pojava planocelularnog karcinoma srednjeg uva objašnjava se i metaplazijom epitela pod uticajem dugotrajne iritacije tokom hroničnog otitisa. Karcinom može da vodi poreklo i od kože unutrašnjeg dela spolnog slušnog hodnika. Tumor karakteriše lokalni invazivni rast pa brzo zahvata labirint i petrozu kost. Destruktivni efekti malignog procesa doprinose i širenju kroz temporalnu kost. Tvrdna moždana ovojnica predstavlja prepreku širenju procesa, ali se tumor lako širi ispod dure i može da dospe u različite delove mozga. Maligni proces može da zahvati velike krvne sudove (venske sinuse, unutrašnju karotidnu arteriju), kao i kranijalne nerve ovog predela. Metastaze se javljaju u regionalnim limfnim nodusima, a udaljene u plućima, dugim kostima, ređe u jetri i drugim organima.

Makroskopski, na koži spolnog slušnog hodnika karcinom može da ima raznolike karakteristike, kao što su: crvenkasta bledoružičasta masa, plaže granulacijskog tkiva s centralnim ulceracijama, papilomatozne lezije koje pri dodiru krvare. Klasifikacija ovih promena prema makroskopskim karakteristikama nije precizna, jer se infiltracija susednih koštanih i hrskavičavih struktura ne može precizirati. Primena novih radioloških metoda ispitivanja (komputerizovana tomografija, magnetna rezonanca) pruža više mogućnosti u dokazivanju širenja patološkog procesa. Međutim, precizna verifikacija promena postiže se patohistološkom analizom uzetog biopsijskog materijala.

U slučajevima dugotrajnog hroničnog otitisa lokalne promene su raznolike. Lumen spolnog slušnog hodnika može biti delimično ili potpuno obliterisan granulacijskim procesom, polipoidnim masama i obilnim sadržajem sukrvičavog sekreta. Ove lezije mogu biti odsutne, dok su na bubnoj opni, slušnim košćicama i drugim strukturama prisutni znaci destruktivnog dejstva malignog procesa. U svim slučajevima teško je odrediti primarno mesto razvoja malignog tumora. Mikroskopski, ove promene, klasično se klasifikuju u više grupa. *Dobro diferentovani oblik* karakteriše struktura koja imitira građu spinoznog sloja s eosinofilnom citoplazmom, intracelularnim granicama i keratinskim perlama. *Umereno diferentovani tip* odlikuje prisustvo više atipičnih skvamoznih ćelija, manje intracelularnih grani-

ca i povećan nukleocitoplazmatični odnos. *Slabo diferentovani* oblik karakteriše prisustvo iregularnog kompleksa, atipične ćelije, brojne mitoze i visok nukleocitoplazmatični odnos. Karcinom *svetlih ćelija* odlikuje prisustvo ćelija koje sadrže više glikoproteina u citoplazmi, što daje svetao izgled pod mikroskopom. *Vretenasti* oblik je teži za diferencijaciju u odnosu na melanom i atipični fibrosantom. To su veoma retki tumori, a biološki spadaju u veoma agresivne tumore.

Klinička slika

Klinička slika nije uvek karakteristična za ovo oboljenje. Rani simptomi malignog tumora srednjeg uva nisu uvek izraženi i bolest može da ima neprimetan tok. Rana dijagnostika zasniva se, između ostalog, na prepoznavanju i identifikaciji kliničkih karakteristika bolesti. Na maligni tumor srednjeg uva treba posumnjati kod bolesnika s dugotrajnom hroničnom otorejom u kojih se javljaju sledeći simptomi:

- promena karakteristika otoreje,
- pojava iznenadnog bola bez znakova egzacerbacije,
- pojava periferne paralize facijalnog živca,
- naglo pogoršanje slušne funkcije,
- pojava vrtoglavice i zujanja u ušima,
- promene u predelu temporomandibularnog zgloba,
- otok predela parotidne žlezde,
- bezbolni otok mastoidne regije,
- pojava neuroloških poremećaja,
- iznenadna pojava polipa i granulacija,
- brzi recidivi polipa ili granulacija posle uklanjanja,
- znaci otogenih komplikacija (ekstrakranijalnih i intrakranijalnih),
- opšta slabost, gubitak telesne težine i drugi sistemski poremećaji.

Definitivna dijagnoza se postavlja patohistološkom analizom biopsijskog materijala. Ovaj postupak zahteva određenu preciznost u pogledu uslova uzimanja biopsije i primene operacijskog mikroskopa. Da bi se što pre otkrio maligni tumor, svako odstranjeno *granulacijsko tkivo* ili *polip* mora da se patohistološki analizira, jer se u slučajevima naizgled običnog polipa

ili granulacija može da krije maligni proces. Pri pregledu je bitno prepoznati znake malignog procesa i identifikovati suspektno tkivo. Obični (banalni) polip najčešće ima proziran izgled, glatke je površine, bezbolan, *ne krvari na dodir*. Maligni polip je često nodularnog izgleda, bolan i *na dodir krvari*.

Maligno granulacijsko tkivo može da bude slično granulacijskom tkivu kod hroničnog zapaljenskog procesa, ali na dodir često krvari, često je izraženije i bujnije, tako da ispunjava lumen spoljnog slušnog hodnika. Usled destruktivnog dejstva granulacijskog tkiva, prisutni su i znaci koštanih lezija na zidovima spoljnog slušnog hodnika ili se pak, šire u okolne delove srednjeg uva i mastoida. Destruktivne koštane lezije uvek ukazuju na teži proces i razvijaju sumnju za malignu bolest. Neurološka simptomatologija je raznolika i zahteva detaljno ispitivanje u cilju diferenciranja porekla poremećaja.

Tumor koji se razvija iz prednjeg dela spoljnog slušnog hodnika zahvata predeo glenoidne jame i temporomandibularnog zgloba već u ranom stadijumu. Inicijalno, zahvaćena je samo kapsula zgloba, a kasnije dolazi do invazije zgloba u celini. U daljoj fazi, širenjem tumora (anteriornom, medijalnom i lateralnom) razvija se invazija površnog i dubokog režnja parotidne žlezde, nastaje palpabilna masa tumora koju prati paraliza facijalnog živca. Pored toga, javljaju se i prsto-

lika širenja tumora kroz kožu spoljnog slušnog hodnika. Tumor koji se širi u inferiornom pravcu zahvata pod spoljnog slušnog hodnika i donje partije temporalne kosti, stilomastoidni foramen i donje delove temporomandibularnog zgloba. Nastaje i infiltracija gornjih delova vrata. Kod proširenih tumora teško se može odrediti mesto razvoja tumora (Slika 1).

Klasifikacija tumora se vrši prema opšteprihvaćenim sistemima. Primenom savremenih metoda dijagnostike mogu se precizirati lokalizacija i proširenost patološkog procesa. Kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije pruža velike mogućnosti za topografsku identifikaciju lezije, vrstu promena, stepen koštanih razaranja i otkrivanje mogućih komplikacija. Magnetna rezonanca je veoma važna za precizniju identifikaciju, naročito prikazivanje proširenosti tumora u endokranijum. Međutim, biološka priroda tumora se ne može na ovaj način dokazati.

Greške u dijagnostici

Rana dijagnoza karcinoma srednjeg uva važna je kao i u slučaju karcinoma drugih lokalizacija. U ovoj regiji, bliskost važnih anatomskih struktura može da utiče na ograničenja prilikom uklanjanja proširenih tumora. Naša iskustva ukazuju da se dijagnoza karcinoma srednjeg uva najčešće postavlja kasno, iz više razloga.

Karcinom srednjeg uva je retko oboljenje, tako da se u praksi manje misli na ovu bolest u odnosu na hronične zapaljenske procese, koji su čest otološki problem. Teškoće rane dijagnostike nastaju i zbog odsustva incijalno specifičnih znakova i simptoma razvoja karcinoma. Više pažnje i oprezniji pristup treba posvetiti u svim slučajevima običnog hroničnog otitisa i dugotrajne otoreje, naročito kod starijih osoba. Najranije kliničke manifestacije karcinoma uva i temporalne kosti mogu da imitiraju zapaljenski proces kože spoljnog slušnog hodnika (*otitis externa*), ako se maligni proces razvija na koži kanala ili da imitiraju hronični supurativni otitis (*otitis media chronic suppurativa*) ako tumor potiče iz šupljina srednjeg uva. Hronična otoreja može biti jedini alarmantni simp-



Slika 1. Maligni tumor zahvata strukture spoljnog i srednjeg uva, kao i temporomandibularne i parotidne regije

tom malignog procesa, naročito u grupi bolesnika starije populacije.

Kod bolesnika mogu biti prisutni i lokalni znaci tumora (ekstenzivne lezije sa izraženom invazijom okolnih struktura), naročito ako se tumor razvije u šupljinama srednjeg uva sa izraženim granulacijama i obilnim curenjem. U ovim slučajevima nisu uvek prisutne jasne makroskopske razlike. Pri identifikaciji i diferenciranju ovih promena bitno je prepoznati razlike između patoloških lezija: polipoidne formacije hroničnog inflamacijskog procesa, nespecifično granulacijsko tkivo, specifično granulacijsko tkivo i suspektan maligni proces. Klinička iskustva u ovom domenu su značajna za adekvatan dijagnostički pristup.

Izgubljeno vreme nastaje i usled subjektivnih faktora. Bolesnici se često naviknu na otološke tegobe (dugotrajna otoreja, otalgija, nagluvost), na samotretmane, a na pregled se često javljaju kao hitni slučajevi, tek s pojavom intenzivnije simptomatologije (krvarenja iz uva, bolovi, glavobolja, paraliza facijalnog živca). U strukturi primarno izraženih simptoma, dominira otoreja, potom otalgija, gubitak sluha i drugi znaci.

Otagiju povezanu s karcinomom uva karakteriše izražen dubok bol, mada intenzitet bolova nije uvek u korelaciji s proširenjem tumora. Krvarenje iz uva obično prate znaci infekcije. Promena karakteristika otoreje je uvek važan znak da se posumnja na razvoj alteracije procesa.

Pojava curenja iz uva, često fetidnog sadržaja kao i krvarenje, jeste imperativ da se ne misli samo na egzarcerbaciju hroničnog zapaljenskog procesa već i na malignu bolest. U sadržaju su često prisutni patogeni mikroorganizmi. Paraliza facijalnog živca može nastati usled invazije Falopijevog kanala u temporalnoj kosti, a kadkad je incijalni znak razvoja tumora ili njegove progresije. Rani znaci poremećaja mogu da se ispoljavaju kao hemifacijalni spazam usled iritacije perineuriuma pre manifestne paralize. Ove promene, diskretno izražene, ostaju dugo neprimetne i tek nastanak parcijalne ili totalne paralize ukazuje na neophodnost urgentne dijagnostike. Poremećaj funkcije facijalnog živca se najčešće događa u slučajevima primarnog tumora u srednjem uvu usled zahvatanja struktura timpanalnog segmenta facijalnog živca, kao i

u odmakloj fazi razvoja tumora, kada karcinom zahvata temporomandibularnu regiju i prodire u parotidnu žlezdu. U literaturi se nalaze brojni podaci koji ukazuju na greške prilikom dijagnostike i lečenja paralize facijalnog živca usled karcinoma uva.

Gubitak sluha je obično u početku konduktivnog tipa, često se povezuje s dugotrajnim hroničnim otitisom. Rast tumora i invazija struktura unutrašnjeg uva (kohlearni i vestibularni deo) dovode do oštećenja slušne i vestibularne funkcije.

Patološke promene u lumenu spoljnog slušnog hodnika značajne su za otkrivanje malignog procesa. Nalaze se raznolike lezije, edematozne i ulcerozne, polipoidne formacije, granulomatozno tkivo, koje treba diferencirati od malignog procesa. Precizna identifikacija ovih promena postiže se otomikroskopskim pregledom. Treba imati u vidu da više patoloških stanja (holesteatom, granulacije, karcinom, drugi tumori) mogu istovremeno da koegzistiraju. Pojava trizmusa ukazuje na širenje patoloških procesa, nastanak invazije predela parotidne žlezde, a potom paralize facijalnog živca.

Dijagnostika

Dijagnostički postupak je multidisciplinarni i obuhvata sledeće: anamnezu, otorinolaringološki pregled, otoskopiju, otomikroskopiju, audiološku obradu, laboratorijske analize krvi, internistički nalaz, ultrazvučni pregled vrata i pljuvačnih žlezda i druge preglede (neurolog, neurohirurg, oftalmolog, maksilofacijalni hirurg). Prilikom uzimanja anamneze značajni su podaci koji ukazuju na razvoj malignog procesa (već su opisani). Otorinolaringološki pregled u celini, bitan je za procenu lokalnog nalaza u pojedinim delovima ove regije i otkrivanje patoloških lezija. Pri otoskopiji i otomikroskopiji mogu se videti raznolike promene (često prisutne polipozne mase, znaci infekcije), a posebnu pažnju treba usmeriti na otkrivanje karakteristika malignog procesa. U praksi se, međutim, događa da prilikom prvog pregleda, dijagnoza izgleda jasna (prisutan polip), što je samo zamka pogrešne dijagnoze.

Da bi se izbegle greške neophodna je primena metoda dijagnostike prema protokolu zasnovanom na savremenim shvatanjima prirode bolesti.

Tabela 1. Klasifikacija karcinoma temporalne kosti (*Pittsburgh staging system*)

T1	Tumor ograničen na spoljni slušni hodnik, bez koštane erozije i evidentnih mekotkivnih lezija
T2	Tumor u spolnjem slušnom hodniku – ograničene koštane destrukcije i mekotkivne lezije manje od 5 cm
T3	Tumor potpuno erodira koštanu strukturu spolnog slušnog hodnika, s mekotkivnim lezijama manjim od 5 cm, ili tumor zahvata strukture srednjeg uva, ili mastoidni nastavak, ili pacijent ima paralizu facijalnog živca.
T4	Tumor razara koštane strukture unutrašnjeg uva, karotidnog kanala, jugularne jame ili duru s obimnim mekotkivnim lezijama, većim od 0,5 cm ili je izražena facijalna paraliza.
N Limfni čvorovi	
N0	Regionalni nodusi se ne identifikuju
N1	Pojedinačni ipsilateralni regionalni nodusi, veličine do 3 cm
N2a	Pojedinačni ipsilateralni regionalni nodusi veličine 3 do 6 cm
N2b	Multipli ipsilateralni nodusi
N2c	Bilateralni ili kontralateralni nodusi
N3	Nodusi preko 6 cm
M Metastaze	
M0	Bez udaljenih metastaza
M1	Prisutne udaljene metastaze
Mx	Udaljene metastaze nisu dokazane

Audiološki nalazi ukazuju na različit stepen poremećaja slušne funkcije (konduktivno, senzori-neuralno ili mešovito), zavisno od lokalizacije i proširenosti tumora. Primenom metoda savremene radiološke dijagnostike određuju se preciznije karakteristike tumora. Kompjuterizovana tomografija (*Computed Tomography, CT*) temporalne kosti, u više ravni, omogućava identifikaciju lokalizacije i proširenosti tumora, destruktivnih lezija, kao i otkrivanje drugih patoloških promena (anomalije, hronični otitis, holesteatom, tumori). Primenom magnetne rezonance (*Magnetic Resonance Imaging, MRI*) dobijaju se precizniji dokazi proširenosti malignog procesa (promene na struktura endokranijuma). Maligni tumori temporalne kosti zbog anatomske bliskosti ove regije i baze lobanje, brže se šire u endokranijum, a agresivan i rapidan rast tumora dovodi do oštećenja vitalnih struktura. Putem magnetne rezonance može se otkriti prisustvo drugih patoloških lezija kao i metastaze tumora drugih lokalizacija (dojka, pluća, bubreg). Histološka analiza i verifikacija malignog tumora ima poseban značaj. Opisane su teškoće i greške pri ovom dijagnostičkom postupku (nepotpuna prethodna dijagnostika, neadekvatan uzorak tkiva, teškoće pri dostupnosti pojedinih anatomskih predela, i drugi faktori). Treba imati u vidu da su tumori ove regije veoma retki i preciziranje definitivne dijagnoze podrazumeva širu skalu dijagnostičkih mogućnosti.

Diferencijalna dijagnoza obuhvata: benigne i maligne tumore u spolnjem, srednjem i unutrašnjem uvu (fibromi, hemangiomi, adenoma,

cilindromi, miksom, pleomorfni adenoma, paragangliomi, adenokarcinomi, sarkomi i drugi), metastaze tumora drugih lokalizacija, granulomatozne i retke bolesti.

U literaturi se nalazi više sistema klasifikacije karcinoma uva i temporalne kosti [16-18], mada još uvek nema univerzalno prihvaćenog sistema podele ovih tumora. Koristi se više modifikovanih sistema klasifikacije, a jedan od najstarijih i najprihvatljivijih jeste *Pittsburgh staging TNM* sistem, baziran na kliničkim i radiološkim nalazima, koji je još uvek najprihvatljiviji za korelacije kliničkih rezultata i histoloških ispitivanja zahvaćene temporalne kosti (Tabela 1). Posle klasifikacije tumora, međutim, tretman je još uvek kontroverzan.

Terapija

Tokom godina, usavršavanjem metoda dijagnostike i terapije, učinjen je napredak u pogledu petogodišnjeg preživljavanja bolesnika bez pojave recidiva i metastaza. Raniji statistički podaci ukazuju na to da je procenat petogodišnjeg preživljavanja iznosio oko 25% [19]. Značajno bolji rezultati su postignuti u slučajevima kombinovane terapije koja obuhvata metode hirurškog lečenja i postoperativno zračenje, u odnosu na primenu samo radioterapije. Na uspeh lečenja utiče više faktora kao što su: vrsta prve hirurške intervencije i mogućnosti da se tumor ukloni do zdravog, nezahvaćenog tkiva. Hirurška resekcija se planira na osnovu više karakteristika tumora sledeći smernice opšteprihvaćene

klasifikacije. Kod proširenih tumora rađene su totalne resekcije temporalne kosti, uključujući i njen petrozni deo. S obzirom na procenat preživelih bolesnika, većina autora je odustala od ove hirurške intervencije. Na mortalitet je uticala i pojava endokranijalnih komplikacija posle intervencije. Izglede za izlečenje imaju bolesnici kod kojih je moguće bez opasnosti ukloniti tumor i okolno nezahvaćeno tkivo. Međutim, bitno je da se operacija izvodi do granice operabilnosti, bez rizika za bolesnika i razvoja komplikacija usled hirurške intervencije. Opisano je da se najbolji rezultati postižu, ako je moguće radikalno uklanjanje tumora (proširena radikalna operacija) uz primenu radioterapije posle operacije. Inovacije na polju radioterapije uticale su na smanjenje radikalnih operacija i poboljšanje kvaliteta života bolesnika. Odluka o načinu lečenja se donosi na Onkološkom konzilijumu sledeći određene protokole [20-28].

Godine 2013. Bacciu i saradnici [23] su prikazali seriju od 45 pacijenata lečenih od karcinoma temporalne kosti u periodu od 1993. do 2011. Pacijenti su podeljeni u pet grupa, prema stadijumu razvoja tumora, koristeći modifikovani *Pittsburgh TNM* sistem klasifikacije. Prvi stadijum bolesti je otkriven kod 11,1% bolesnika, drugi u 13,3%, treći u 31,1%, a četvrti stadijum je utvrđen kod najvećeg broja bolesnika (42,2%). Stopa preživljavanja bez recidiva bolesti za pacijente u ranom stadijumu tumora iznosila je 100%, dok je period preživljavanja značajno niži kod bolesnika s odmaklim stadijumom bolesti (59,1%). Statistička analiza je pokazala značaj dokaza (prisustva paralize facijalnog živca, pozitivnog nalaza granične biopsije, invazije Falopijevog kanala, medijalnog zida cavum timpani, mastoidnog nastavka, temporomandibularnog zgloba, jugularnog bulbusa i dure) pri dijagnostičkom i terapijskom postupku. Autori su istakli da je primena siste-

ma klasifikacije neophodna u proceni prognoze bolesti, da je rano otkrivanje tumora izuzetno značajno i da hirurško lečenje sa ili bez radioterapije predstavlja metodu izbora u tretmanu ovih tumora. Kod bolesnika starije populacije s komorbiditetima, tumorima većih razmera ili recidivima bolesti indikovana je radioterapija (27,28). Kod bolesnika s odmaklim stadijumom karcinoma temporalne kosti koji imaju lošu prognozu ispitivani su različiti biomarkeri u cilju procene prognoze i poboljšanja stope preživljavanja. MASPIN (*MAMmary Serine Protease Inhibitor*) je tumor supresor gen, odgovoran za povećanje nivoa citoplasmatične ekspresije u bolesnika s recidivima malignog procesa temporalne kosti. Istraživanja na ovom polju, značajna za identifikuju bolesnika s većim rizikom za pojavu recidiva su u stalnom progresu [29, 30].

Zaključak

Karcinom srednjeg uva je retko otološko oboljevanje. Razvoj tumora se najčešće povezuje s dugotrajnim inflamacijskim procesom uva. Klinički, maligni proces može da imitira hronični otitis, a karakteristični znaci razvoja tumora su: promene karakteristika otoreje, pojava iznenadnog bola, periferne paralize facijalnog živca, gubitak sluha, vrtoglavica, otok u predelu temporomandibularnog zgloba i parotidne žlezde, neurološki poremećaji, iznenadna pojava polipa i granulacija, razvoj otogenih komplikacija, kao i opšti poremećaji (gubitak telesne težine, drugi sistemski znaci). Dijagnoza malignog tumora se često postavlja u odmakloj fazi bolesti. Više faktora utiče na odloženu dijagnostiku i izgubljeno vreme u lečenju bolesnika.

Izvor finansiranja. Autor nije dobio sredstva namijenjena ovom istraživanju.

Etičko odobrenje. Ovaj pregledni članak ne sadrži nijednu studiju sa ljudima koju je izveo autor.

Sukob interesa. Autor izjavljuje da nema sukob interesa.

Funding source. The author received no specific funding for this work."

Ethical approval. This review article does not contain any studies with human participants performed by the author.

Conflicts of interest. The author declares no conflict of interest

Literatura:

1. Peele JC, Hauser CH. Primary carcinoma of the external auditory canal and middle ear. *Arch Otolaryngol* 1941;34:254-66.
2. Politzer A. Textbook of diseases of the ear. Translated by Cassells. London: Bailliere Tindall and Cox; 1883. p. 650-5.
3. Kretschmann F. Über carcinoma das schalfenebeines. *Arch.Ohreheilkud* 1886;24:231-62.
4. Newhart H. Primary carcinoma middle ear: report of a case. *Laryngoscope* 1917; 27:545-55.
5. Parsons A, Lewis J. Subtotal resection of the temporal bone for cancer of the ear. *Cancer* 1954;7: 995-1001.
6. Colny JJ, Novack AJ. The surgical treatment of tumour of the ear and the temporal bone. *Arch Otolaryngol* 1960;71:635-52.
7. Lewis JS. Temporal bone resection. Review of 100 cases. *Arch Otolaryngol* 1975;101:23-5.
8. Omura G, Ando M, Saito Y, Fukuoka O, Akashi K, Yoshida M, et al. Survival impact of local extension sites in surgically treated patients with temporal bone squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2017;22:431-437.
9. Morton P, Steel PM. Epidemiology of cancer of the middle ear cleft. *Cancer* 1984;53:1612-21.
10. Moody SA, Hirsch BE, Myers EN. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal: an evaluation of a staging system. *Am J Otol* 2000;21(4):582-8.
11. Anoop A, Vandana T, Mohan J. Squamous cell carcinoma of middle ear mimicking CSOM with intracranial complications: A diagnostic dilemma. *Int J Otolaryngol Head & Neck Surg* 2014;3:376-81.
12. Nam GS, Moon IS, Kim JH, Kim SH, Choi JY, Son EJ. Prognostic factors affecting surgical outcomes in squamous cell carcinoma of external auditory canal. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2018;11:259-66.
13. Lovin BD, Gidley PW. Squamous cell carcinoma of the temporal bone: A current review. *Laryngoscope* 2019;120(6):1144-51.
14. Masterson L, Winder DM, Marker A, Sterling JC, Sufhoff H, Moffa D, Goon PKCl. Investigating the role of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the temporal bone. *Head Neck Oncol* 2013;5(2):22-9.
15. Gupta R, A. Sandison, Wenig B, Thompson L. Data Set for the Reporting of Ear and Temporal Bone Tumors, *Arch Pathol Lab Med* 2019;143:593-602
16. Allanson BM, Low TH, Clark JR, Gupta R. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal and temporal bone: an update. *Head Neck Pathol* 2018;12:407-18.
17. Hirsch BE. Staging system revision. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:93-4.
18. Homer JJ, Lesser T, Moffat D, Slevin N, Prise R, Blackburn T. Management of lateral skull base cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016;130: S119-S124.
19. Mawson S, Ludman H. Disease of the ear. London: Edward Arnold; 1979.
20. Shinomiya H, Uehara N, Teshima M, Kakigi A, Otsubu N, Nibu KI. Clinical management for T1 and T2 external auditory canal cancer. *Auris Nasus Larynx* 2019;46:785-9.
21. Zanoletti E, Lovato A, Stritoni P, Martini A, Mazzoni A, Marioni G. A critical look at persistent problems in the diagnosis, staging and treatment of temporal bone carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2015;41(10):821-6.
22. Vikram B, Saimanohar S, Narayanaswamy G. Is Squamous Cell Carcinoma of the Middle Ear a Complication of Chronic Suppurative Otitis Media Inter J Otorhinolaryngol 2006;6:1-9.
23. Bacciu A, Clement IA, Ferrari S, Sanna M. Guidelines for treating temporal bone carcinoma based on long-term outcomes. *Otol Neurotol* 2013;34:898-907.
24. Lionello M, Stritoni P, Facciolo MC, Staffieri A, Martini A, Mazzoni A, et al. Temporal bone carcinoma. Current diagnostic, therapeutic, and prognostic concepts. *J Surg Oncol* 2014;110:383-92.
25. Savic D, Djerić D. Malignant tumours of the middle ear. *Clin Otolaryngol* 1991;16:87-9.
26. Tsunoda A, Sumi T, Terasaki O, Kishimoto S. Right dominance in the incidence of external auditory canal squamous cell carcinoma in the Japanese population: dose handedness affect carcinogenesis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2017;2:19-22.
27. Morita S, Homma A, Nakamaru Y, Sakashita T, Hatakeyama H, Kano S, et al. The outcomes of surgery and chemoradiotherapy for temporal bone cancer. *Otol Neurotol* 2016;37 (8):1174-82.
28. Choi J, Kim S, Koh YW, Choi EC, Lee CG, Keum KC. Tumor stage related role of radiotherapy in patients with an external auditory canal and middle ear carcinoma. *Cancer Res Treat* 2017;49:178-84.
29. Marioni G, Zanoletti E, Stritoni P, Lionello M, Giacomelli L, Gianatti A, et al. Expression of the tumor suppressor maspin in temporal bone carcinoma. *Histopathology* 2013;63(2):242-9.
30. Morita S, Nakamura Y, Homma A, Yasukawa S, Hatakeyama H, Sakashita T, et al. Expression of p53, p16, cyclin D1, epidermal growth factor receptor, and Notch1 in patients with temporal bone squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2017;22:181-9.

Carcinoma of middle ear

Dragoslava Djerić

Academy of Medical Sciences of the Serbian Medical Society, Belgrade, Serbia
Clinical Center of Serbia, Clinic for Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, Belgrade
University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia

Carcinoma of the middle ear is a rare otologic disease. The development of malignancy is most commonly associated with chronic inflammation of the middle ear, although the mechanisms of this development have not been clarified yet. The symptoms of the carcinoma are not always specific and the cancer is frequently diagnosed in its advanced stage. Early evidence-based diagnosis implies a thorough evaluation and identification of cancer signs and symptoms. If ear discharge is followed by an intensive pain, bleeding from the ear, occurrence of peripheral facial nerve palsy, vertigo and hearing loss, the carcinoma is suspected, although similar clinical symptoms may be recognized in chronic otitis media as well. In addition, the characteristic signs and symptoms of carcinoma are also the following: changes in temporomandibular joint, parotid gland swelling, painless solitary mastoid swelling, neurological disorders, sudden occurrence of polyps and granulation tissue (recurrent polyps and granulation tissues after the removal), signs and symptoms of otogenic complications, as well as generalized weakness, weight loss and other biological disturbances. The diagnostic approach may include generally accepted recommendations and treatment protocols.

Keywords: carcinoma of the middle ear, clinical picture, diagnosis

Pregledni rad

Funkcionalna magnetna rezonanca bubrega

Siniša Ristić

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

Primljen – Received: 18/04/2019
Prihvaćen – Accepted: 07/11/2019

Adresa autora:
Prof. dr Siniša Ristić
Medicinski fakultet Foča
Studentska 1, 73300 Foča
risticsinisa@yahoo.com

Copyright: ©2019 Ristić S. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

Kratak sadržaj

Tendencija razvoja moderne dijagnostičke vizuelizacije u biomedicini usmjerena je ka integraciji detekcije i kvantifikacije molekularnih, funkcionalnih i morfoloških dešavanja u biološkim sistemima. Neprekidni porast broja oboljelih od hroničnih bolesti bubrega nametnuo je potrebu razvoja novih dijagnostičkih metoda za detekciju molekularnih, anatomskih i funkcionalnih zbivanja u tkivu bubrega. Razvoj tehnologije magnetne rezonance omogućio je nastanak funkcionalne magnetne rezonance bubrega u istraživanjima i kliničkoj praksi. U radu su prikazane osnove, kao i neke savremene praktične mogućnosti korišćenja funkcionalne magnetne rezonance bubrega

Ključne reči: bubrezi, magnetna rezonanca, vizuelizacija, funkcija, bubrežne bolesti

Uvod

Stalni porast broja oboljelih od hroničnih bolesti bubrega u svijetu nametnuo je potrebu razvoja novih dijagnostičkih metoda za detekciju molekularnih, anatomskih i funkcionalnih zbivanja u tkivu bubrega. Vizuelizacija strukture bubrega vrši se danas primjenom raznih metoda radiologije i nuklearne medicine, dok je uvid u funkcije bubrega moguć primjenom različitih biohemijskih i nuklearnomedicinskih pretraga [1, 2].

Magnetna rezonantna tomografija (engl. *Magnetic Resonance Imaging – MRI*) kao neinvazivna tehnika formiranja anatomskih slika, te metaboličkih i funkcionalnih studija *in vivo* daje visoko kontrastne slike presjeka u bilo kojoj željenoj ravni, bez primjene jonizujućeg zračenja, uz visoku osjetljivost za biohemijske/fiziološke promjene [1, 3-6].

Kad se ispitanik u tunelu MRI uređaja izloži djelovanju snažnog magnetnog polja, njegovo tijelo postaje namagnetisano, a jačina namagnetisanosti zavisi prvenstveno od gustine protona u njemu. Kada se tijelo nađe u prostoru sa jakim vanjskim magnetnim poljem te se izloži dejstvu elektromagnetnih/radio talasa nastaje fenomen magnetne rezonance, pri kome jezgra atoma koji se nalaze u magnetnom polju apsorbuju i emituju radiofrekventne talase, a to je osnova generisanja slike u MRI. Kako u strukturi ljudskog tijela dominira voda, u njemu postoji veliki broj protona, odnosno jona vodonika, pa slika u MRI zavisi prvenstveno od količine vode tj. protona u posmatranim struktu-

Tabela 1. Mogućnosti kvantifikovanja različitih funkcija bubrega korišćenjem funkcionalne magnetne rezonantne tomografije (MRI)

Funkcija bubrega	MRI tehnika
Perfuzija	Tehnika arterijskog spin obilježavanja (Arterial spin labelling – ASL) Dinamična kontrastom pojačana MRI (Dinamic contrast enhancment – DCE) Difuziona MRI (Diffusion weighted imaging – DWI)
Glomerulska filtracija	Dinamična kontrastom pojačana MRI (DCE)
Intersticijska difuzija	Difuzioni MRI (DWI)
Oksigenacija tkiva	MRI zavisna od nivoa oksigenacije krvi (Blood-oxygenation level-dependent – BOLD)

rama. Na nastanak MRI slike, njenu osjetljivost i kontrastnost, utiče, osim gustine protona, i vrijeme relaksacije (T1 i T2) protona tkiva [4, 6].

Napredak tehnologije MRI doveo je do razvoja i uvođenja u kliničku praksu funkcionalne MRI bubrega. Funkcionalna MRI bubrega omogućava otkrivanje detalja strukture i funkcije bubrega dosežući na neinvazivan način do celularnog i molekularnog nivoa njegove organizacije, a uključuje procese perfuzije, glomerulske filtracije, intersticijske difuzije i oksigenacije tkiva [1, 7].

Funkcionalna MRI bubrega može da se izvodi bez primjene MRI kontrastnih sredstava kao i njihovom primjenom, a omogućava da se analiziraju funkcije samo jednog bubrega, ali i samo jednog njegovog dijela (compartment analysis) [8-11].

U tabeli 1 prikazana je mogućnost kvantifikovanja parametara funkcije bubrega korišćenjem funkcionalnog MRI [12].

Tehnike funkcionalne magnetne rezonance bubrega bez korišćenja kontrastnih sredstava

MRI tehnike kod kojih se ne primjenjuju kontrastna sredstva mogu da omoguće praćenje funkcije bubrega kod pacijenata koji imaju tešku disfunkciju bubrega.

Difuziona MRI (engl. Diffusion weighted imaging – DWI) je MRI metoda za mjerenje kretanja vode u tkivu. Pruža informacije o sastavu tkiva, njihovim fizičkim svojstvima i mikrostrukтури, karakteristikama ćelijskog okruženja kao i integriteta ćelijske membrane. Vidljivi koeficijent difuzije (engl. apparent diffusion coef-

ficient – ADC), dobiven korišćenjem DWI je direktno proporcionalan dinamici vode. DWI se pokazala korisnom kod pacijenata oboljelih od parenhimskih bolesti bubrega uključujući i prisustvo masa u bubregu, a restrikcija ADC može ukazati na patologiju mikroarhitektonike tkiva (npr. glomeruloskleroza, fibroza intersticijuma, oštećenje tubula u dijabetesnoj nefropatiji) i mikrocirkulacije [13-15]

Difuziona tenzorska tomografija (engl. diffusion-tensor imaging – DTI) se slično kao i DWI zasniva na detekciji kretanja vode u tkivu, a uključuje i analizu smjera u kojem se voda može kretati (tzv. anizotropija). Istraživanja su pokazala smanjenu anizotropnost kretanja vode kod oboljelih od dijabetes melitusa nezavisno od postojeće funkcije bubrega, pa izgleda da se DTI može koristiti za ranu dijagnostiku dijabetesne nefropatije [16].

Tehnika obilježavanja arterijskih spinova (arterial spin labelling – ASL) može da kvantifikuje perfuziju bubrega, pri čemu voda u krvi predstavlja endogeno kontrastno sredstvo [17, 18].

Funkcionalna MRI tehnika zavisna od nivoa oksigenacije krvi (blood-oxygenation level-dependent – BOLD) omogućava da se indirektno i neinvazivno kvantifikuje oksigenacija tkiva bubrega. Pri BOLD MRI koriste se različita magnetna svojstva oksihemoglobina i deoksihemoglobina kako bi se dobile informacije o stepenu iskorišćavanja kiseonika u tkivima koje se nalazi uz krvne sudove. Istraživanja pokazuju abnormalan odnos između bubrežnog metabolizma i tubularnog transporta natrijuma kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega i hipertenzijom [19-22]

Tehnike funkcionalne magnetne rezonance bubrega sa kontrastnim sredstavima

Dinamična kontrastom pojačana MRI (engl. dynamic contrast-enhanced MRI – DCE MRI) detektuje morfološka i funkcionalna dešavanja, a zasniva se na farmakokinetici kontrastnog sredstva (preuzimanje u tkivo/ispiranje iz tkiva) i karakteristikama vaskularizacije posmatranog tkiva. Gadopentat dimeglumin (Gd-DTPA) je ekstracelularno paramagnetno kontrastno sredstvo koje se poslije intravenske primjene u bolusu, zbog hidrofilnosti i male molekulske težine, lokalizuje u vaskularnom i intersticijskom prostoru, a zatim brzo eliminiše glomerulskom filtracijom. Njegovim preuzimanjem tkiva mijenjaju svoja relaksaciona vremena T2 i mijenja se intenzitet MRI signala u dobro prokrvljenim tkivima [8, 10, 11].

DCE MRI se može koristiti za mjerenje perfuzije bubrega i glomerulske filtracije. Nakon primjene MRI kontrasta registruje se krivulja promjene intenziteta signala tokom vremena na kojoj se uočavaju tri faze za svaki bubrež: vaskularna, parenhimska i ekskretorna. Nakon kratke vaskularne faze, sa visokim porastom intenziteta MRI signala neposredno nakon primjene Gd-DTPA bolusa, uočava se njegovo produženo linearno povećanje u periodu od 1-2 minuta u parenhimskoj fazi koja odgovara transferu kontrasta u glomerule. Stopa postkontrastnog porasta intenziteta MRI signala je direktno u vezi sa kapacitetom glomerulske filtracije po jedinici zapremine tkiva, pa serijske slike bubrega mogu da se koriste za izračunavanje jačine glomerulske filtracije. DCE MRI koreliše dobro sa procjenom glomerulske filtracije pomoću radionuklida u npr. detekciji renovaskularne hipertenzije. U fazi izlučivanja, intenzitet MRI signala u parenhimu bubrega se smanjuje zbog izlučivanja kontrastnog medija u ekskretorni sistem (MRI urografija). Na taj način mogu se otkriti i procijeniti prepreke oticanja urina kao alternativa scintigrafiji/CT urografiji kod pedijatrijskih pacijenata sa anomalijama urinarnog trakta [8, 10, 11].

Indikacija za DCE MRI je i praćenje komplikacija nakon transplantacije bubrega (akutna tu-

bulska nekroza, akutno odbacivanje, tromboza vena i arteriola itd) [23].

Novije mogućnosti i perspektive korišćenja magnetne rezonance u vizuelizaciji bubrežne funkcije

Brojne nove mogućnosti se neprekidno razvijaju u funkcionalnoj vizuelizaciji generalno. Razvojem i upotrebom novih kontrastnih sredstava, kao što su mikromjehurići i nanočestice, omogućava se i detekcija različitih specifičnih ciljnih molekula u bubregu [11, 24].

²³Natrijum magnetna rezonanca zasniva se na kvantifikaciji i lokalizaciji natrijuma u tkivima. Povećana koncentracija natrijuma u tkivu može biti posljedica njegovog skladištenja u ekstracelularnom ili intracelularnom prostoru. Pomoću ²³Na MRI pokazano je da se fiziološki kortikomedularni gradijent za natrijum gubi u nekim oštećenjima bubrega [25, 26].

Hiperpolarizovana magnetna rezonanca je bazirana na činjenici da hiperpolarizovana jedinjenja, specifično obrađeni molekuli koje sadrže ugljenik-13 (¹³C), generišu kratkotrajno vrlo visok MRI signal pa je potrebno njihovo stvaranje u blizini mjesta snimanja. MRI hiperpolarizovana jedinjenja i od njih nastali metaboliti mogu biti od koristi za praćenje transportnih i metaboličkih funkcija u bubregu, [26, 27].

Razvijene su metode za detekciju ćelijskih/molekularnih markera zapaljenja bubrega koje bi mogle postati zamjena za biopsiju. Edem i vaskularne promjene u tkivu zahvaćenom zapaljenjem se mogu vizuelizirati pomoću T1 i T2 MRI mapiranja, koji odražavaju edem, infarkt i ožiljke. Takođe i protok krvi kroz bubrež, procijenjen ASL, je smanjen kod pacijenata sa zapaljenjskim promjenama bubrega [11].

Superparamagnetski oksid gvožđa (SPIO), promjera 20–30 nm fagocituju makrofagi nakupljeni u tkivu, i pri tome se formira MRI signal približno proporcionalan inflamaciji. SPIO nanočestice se mogu konjugovati sa različitim ciljnim molekulima koje se nakupljaju/pojavljaju u tkivima u normalnim ili pri različitim patološkim promjenama, npr. komplement C3 fragment kod lupus nefritisa [11].

Chemical exchange saturation transfer (CEST) MRI omogućava mjerenje metabolita unutar tkiva, npr. glukoze (GlucoCEST) ili pH [28].

MRI elastografija se može koristiti za procjenu fibroze bubrega, krajnjeg rezultata većine bolesti bubrega. Takođe, korišćenjem DWI pokazano je da u fibrozno izmijenjenim tkivima difuzije molekula vode postaju sve ograničenije uz smanjenje ADC. I promjene u DTI korelišu sa fibrozom nađenom na biopsiji bubrega [29-31].

Tehnološki razvoj umnogome je omogućio razvoj savremene molekularne i funkcionalne vizuelizacije u biomedicini gdje posebno mjesto zauzima MRI. Funkcionalni neuroimaging preteča je savremenih tendencija u tom smislu [32].

Napomena. Rad je urađen u okviru projekta Cost Action, CA 16103a „Magnetic Resonance Imaging Biomarkers for Chronic Kidney Disease“. Detaljnije na: www.renalmri.org.

Izvor finansiranja. Autor nije dobio sredstva namijenjena ovom istraživanju.

Etičko odobrenje. Članak ne sadrži nijednu studiju sa ljudima koju je izveo autor.

Sukob interesa. Autor izjavljuje da nema sukob interesa.

Zaključak

Savremena dijagnostička vizuelizacija bubrega je prešla put od detekcije isključivo morfološkog supstrata prema integrisanoj morfološko-funkcionalnoj/biohemijskoj dijagnostici. Na ovaj način su prikupljena nova znanja o funkciji bubrega i hroničnim bolestima bubrega.

U literaturi su opisane potencijalne kliničke primjene funkcionalnog MRI bubrega u dijagnostici parenhimskih bolesti, anomalija urinarnog trakta, funkcije transplantiranog bubrega i bubrežnih masa. Pored dokazane izvodljivosti i reproduktivnosti, funkcionalna MRI bubrega još čeka svoju potencijalnu širu kliničku primjenu, koju treba dodatno istražiti [33, 34].

Acknowledgment. This article is based upon work from the COST Action CA16103 Magnetic Resonance Imaging Biomarkers for Chronic Kidney Disease (PARENCHIMA), funded by COST (European Cooperation in Science and Technology). For additional information, please visit PARENCHIMA project website: www.renalmri.org.

Funding source. The author received no specific funding for this work.

Ethical approval. This article does not contain any study with human participants performed by the author.

Conflicts of interest. The author declares no conflict of interest.

Literatura:

- Chandarana H, Lee VS. Renal functional MRI: are we ready for clinical application? *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(6):1550-7.
- Ristić S, Lukić L, Maksimović Z, Marić S, Marić V, Kovačević M, Trifunović D, Pavlović D, Mijatović S, Marinković J, Djukanović L. High prevalence of risk factors for chronic kidney disease in Balkan endemic nephropathy foci. *Ren Fail* 2012;34(4):467-71.
- Xie L, Bennett KM, Liu C, Johnson GA, Zhang JL, Lee VS. MRI tools for assessment of microstructure and nephron function of the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;311(6):F1109-F1124.
- Mahmoud H, Buchanan C, Francis ST, Selby NM. Imaging the kidney using magnetic resonance techniques: structure to function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;25(6):487-93.
- Lopes Vendrami C, Parada Villavicencio C, DeJulio TJ, Chatterjee A, Casalino DD, Horowitz JM, et al. Differentiation of Solid Renal Tumors with Multiparametric MR Imaging. *Radiographics* 2017;37(7):2026-42.
- Wolf M, de Boer A, Sharma K, Boor P, Leiner T, Sunder-Plassmann G, et al. Magnetic resonance imaging T1- and T2-mapping to assess renal structure and function: a systematic review and statement paper. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(suppl_2):ii41-ii50.
- Schley G, Jordan J, Ellmann S, Rosen S, Eckardt KU, Uder M, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging of experimental chronic kidney disease: A quantitative correlation study with histology. *PLoS One* 2018;13(7):e0200259.
- Bisla JK, Saranathan M, Martin DR, Arif-Tiwari H, Kalb BT. MR Imaging Evaluation of the Kidneys in Patients with Reduced Kidney Function: Noncontrast Techniques Versus Contrast-Enhanced Techniques. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2019;27(1):45-57.
- Eckert P, Hansell P, Cox EF, Buchanan C, Weis J, Palm F, et al. Multiparametric assessment of renal physiology in healthy volunteers using non-invasive magnetic resonance imaging. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019 Jan 16.
- Zhang JL. Functional Magnetic Resonance Imaging of the Kidneys-With and Without Gadolinium-Based Contrast. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017;24(3):162-8.
- Zhou JY, Wang YC, Zeng CH, Ju SH. Renal Functional MRI and Its Application. *J Magn Reson Imaging* 2018;48(4):863-81.

12. Ebrahimi B, Textor SC, Lerman LO. Renal relevant radiology: renal functional magnetic resonance imaging. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(2):395–405.
13. Mannelli L, Maki JH, Osman SF, Chandarana H, Lomas DJ, Shuman WP, et al. Noncontrast functional MRI of the kidneys. *Curr Urol Rep* 2012;13(1):99–107.
14. Liu H, Zhou Z, Li X, Li C, Wang R, Zhang Y, Niu G. Diffusion-weighted imaging for staging chronic kidney disease: a meta-analysis. *Br J Radiol* 2018;91(1091):20170952.
15. Mao W, Zhou J, Zeng M, Ding Y, Qu L, Chen C, et al. Chronic kidney disease: Pathological and functional evaluation with intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2018;47(5):1251–9.
16. Wang YC, Feng Y, Lu CQ, Ju S. Renal fat fraction and diffusion tensor imaging in patients with early-stage diabetic nephropathy. *Eur Radiol* 2018;28(8):3326–34.
17. Wang YT, Li YC, Yin LL, Pu H, Chen JY. Functional assessment of transplanted kidneys with magnetic resonance imaging. *World J Radiol* 2015;7(10):343–9.
18. Odudu A, Nery F, Harteveld AA, Evans RG, Pendse D, Buchanan CE, et al. Arterial spin labelling MRI to measure renal perfusion: a systematic review and statement paper. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(suppl_2):ii15–ii21.
19. Prasad PV. Update on renal blood oxygenation level-dependent MRI to assess intrarenal oxygenation in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2018;93(4):778–80.
20. Pruijm M, Milani B, Pivin E, Podhajska A, Vogt B, Stuber M, Burnier M. Reduced cortical oxygenation predicts a progressive decline of renal function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2018;93(4):932–40.
21. Pruijm M, Mendichovszky IA, Liss P, Van der Niepen P, Textor SC, Lerman LO, et al. Renal blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging to measure renal tissue oxygenation: a statement paper and systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(suppl_2):ii22–ii28.
22. Li C, Liu H, Li X, Zhou L, Wang R, Zhang Y. Application of BOLD-MRI in the classification of renal function in chronic kidney disease. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44(2):604–11.
23. Wan-Li Z, Jun T, Yu-Dong Z, Fei S, Zhijian H, Chen-Jiang W, et al. Prospective comparison between DCE-MRR and 99m Tc-DTPA-based SPECT for determination of allograft renal function. *J Magn Reson Imaging* 2019;49(1):262–9.
24. Williams RM, Shah J, Tian HS, Chen X, Geissmann F, Jaimes EA, Heller DA. Selective Nanoparticle Targeting of the Renal Tubules. *Hypertension* 2018;71(1):87–94.
25. Francis S, Buchanan CE, Prestwich B, Taal MW. Sodium MRI: a new frontier in imaging in nephrology. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017;26(6):435–41.
26. Wang ZJ, Ohliger MA, Larson PEZ, Gordon JW, Bok RA, Slater J, et al. Hyperpolarized ¹³C MRI: State of the Art and Future Directions. *Radiology* 2019:182391.
27. Mariager CØ, Nielsen PM, Qi H, Ringgaard S, Laustsen C. Hyperpolarized ¹³C,¹⁵N₂-urea T2 relaxation changes in acute kidney injury. *Magn Reson Med* 2018;80(2):696–702.
28. Ljimini A, Wittsack HJ, Lanzman RS. Functional MRI in transplanted kidneys. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43(10):2615–24.
29. Prasad PV, Li LP, Thacker JM, Li W, Hack B, Kohn O, Sprague SM. Cortical Perfusion and Tubular Function as Evaluated by Magnetic Resonance Imaging Correlates with Annual Loss in Renal Function in Moderate Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2019;49(2):114–24.
30. Zhao J, Wang ZJ, Liu M, Zhu J, Zhang X, Zhang T, et al. Assessment of renal fibrosis in chronic kidney disease using diffusion-weighted MRI. *Clin Radiol* 2014;69(11):1117–22.
31. Wang F, Katagiri D, Li K, Takahashi K, Wang S, Nagasaka S, et al. Assessment of renal fibrosis in murine diabetic nephropathy using quantitative magnetization transfer MRI. *Magn Reson Med* 2018;80(6):2655–69.
32. Ristić S, Kozomara R, Medenica S, Rajkovaca Z. Modern visualisation techniques in brain functions estimation. *Vojnosanit Pregl* 2009;66(8):663–6.
33. Caroli A, Pruijm M, Burnier M, Selby NM. Functional magnetic resonance imaging of the kidneys: where do we stand? The perspective of the European COST Action PARENCHIMA. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(suppl_2):iii1–iii3.
34. Brix S, Cantow K, Flemming B, Pohlmann A, Nien-dorf T, Seeliger E. Interpretation of functional renal MRI findings: Where physiology and imaging sciences need to talk across domains. *J Magn Reson Imaging* 2018;47(4):1140–1.

Functional magnetic resonance imaging of kidneys

Siniša Ristić

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

Tendency of modern diagnostic visualization development in biomedicine is focused on the integration of detection and quantification of molecular, functional and morphological events in the biological systems. The increasing number of patients with chronic kidney disease stimulated the development of new diagnostic methods. The development of magnetic resonance technology encouraged the use of functional magnetic resonance imaging of kidneys in both scientific research and clinical practice. The paper presents the basic characteristics of the functional magnetic resonance imaging and the possibilities for its use in the examination of kidney functions.

Keywords: kidneys, magnetic resonance imaging, visualization, function, kidney disease

Za praksu

Zapaljenke bolesti srca kod djece

**Biljana Milinković¹,
Dejan Bokunjić²,
Tatjana Gavrilović Elez¹,
Vladimir Čančar¹,
Nada Avram¹**

¹Univerzitetna bolnica Foča, Republika
Srpska, Bosna i Hercegovina

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

Primljen – Received: 20/05/2019
Prihvaćen – Accepted: 12/11/2019

Adresa autora:
Dr sc. med. Biljana Milinković
9. maja br. 4, 73 300 Foča
milinkovic.biljana@yahoo.com

Copyright: ©2019 Biljana Milinković, et al. This is an
Open Access article distributed under the terms of the
Creative Commons Attribution 4.0 International (CC
BY 4.0) license.

Kratak sadržaj

Miokarditis je ograničeno ili difuzno zapaljenje srčanog mišića koje može biti posljedica infekcije (virusi, bakterije, gljivice, rikecije, paraziti, protozoe) ili je neinfektivne prirode (sistemske bolesti, metaboličke bolesti, toksini). Postoje i miokarditisi kod kojih se etiološki faktor ne može utvrditi i svrstavaju se u grupu idiopatskih miokarditisa. Klinička slika zavisi od intenziteta zapaljenjskog procesa i topografskog rasporeda lezija pa varira od blagog oblika do teškog malignog karditisa sa razvojem srčane insuficijencije i fatalnim ishodom u toku nekoliko dana. Mirovanje se preporučuje kao osnovna terapijska mjera kod svih bolesnika sa sumnjom na miokarditis. Ukoliko postoje znaci srčane insuficijencije obavezno se uvodi antikongestivna terapija diureticima, vazodilatatorima, digitalisom, a ako ova terapija nije uspješna neophodno je primijeniti inotropne lijekove (dobutamin ili inhibitori fosfodiesteraze) u intravenskoj infuziji. Poremećaji ritma kod bolesnika sa miokarditisom zahtjevaju što hitniju terapiju odgovarajućim antiaritmikima. U liječenju najtežih, fulminantnih, oblika miokarditisa danas se koriste imunoglobulini u visokim dozama i kortikosteroidi. Akutni perikarditis je zapaljenje perikarda koje odlikuje bol u grudima, perikardijalno trenje i serijske elektrokardiografske promjene. Svijest o ovoj bolesti se povećala zbog uvođenja neinvazivnih dijagnostičkih tehnika, kao što su ehokardiografija, CT skeniranje i kardijalna magnetna rezonanca (CMRI). Bolest može biti teška i čak smrtonosna, posebno kod djece na imunosupresivnoj terapiji. Uzročnik se može identifikovati iz perikardijalne tečnosti kulturom ili osjetljivijim testovima (PCR) ili iz uzoraka perikardijalne biopsije.

Ključne riječi: miokarditis, perikarditis, srčana insuficijencija

Uvod

Miokarditis i perikarditis nisu česte bolesti u dječjem uzrastu, a mogu se javiti izolovano ili istovremeno. To su zapaljenke bolesti različite etiologije. Najčešće su uzrokovani infekcijom virusima, rjeđe bakterijama, ali mogu nastati u sklopu sistemskih bolesti. Miokarditisi i perikarditisi mogu nastati i kao posljedica toksičnosti lijekova, prije svega citostatika. Tok i prognozu bolesti nije lako predviđeti u samom njihovom početku pa zato ovi bolesnici zahtjevaju hospitalizaciju i pažljivo praćenje.

Miokarditis

Miokarditis odlikuje zapaljenje srčanog mišića praćeno nekrozom i/ili degeneracijom miocita koja može uzrokovati akutnu insuficijenciju srca, aritmije, iznenadnu smrt i hroničnu dilatativnu kardiomiopatiju [1, 2].

Podjela i etiologija. Miokarditis se može klasifikovati prema uzroku, histologiji, kao i imunohistološkim, kliničko-patološkim i kliničkim kriterijumima. Kliničko-patološka klasifikacija miokarditisa dijeli ovu bolest u četiri kategorije:

- Fulminantni miokarditis
- Akutni miokarditis
- Hronični aktivni miokarditis
- Hronični perzistentni miokarditis [1]

Najčešće je uzrokovan virusnim infekcijama, a posebno infekcijama Coxackie virusima tipa A i B, parvo virusom B19, adenovirusima (tip 2 i tip 5) [1-3]. Coxsackie virus B, serotipovi 1-6, su najčešći uzročnici miokarditisa, ali najteži slučajevi se pripisuju serotipovima 3 i 4 [1-3].

Rjeđi uzročnici mikarditisa su bakterije (*Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Neisseria*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*), rikecije, spirohete (leptospiroza, lajmsak bolest), protozoe (Chagas, Leishmaniasis, malarija) ili gljivice. Miokarditis se može javiti i kao posljedica toksičnog dejstva lijekova (toksični miokarditis), autoimunskih bolesti (Kawasaki-jeva bolest, Wegener-ova granulomatoza, juvenilni reumatoidni artritis, reumatska groznica, sistemski eritemski lupus) ili drugih sistemskih bolesti (sarkoidoza, sklerodermija) [1,6].

Patogeneza. Miokarditis dovodi do smanjenja funkcije miokarda, uz istovremeno povećanje end-dijastolnog volumena. Normalno, srce

kompenzuje dilataciju povećanjem kontraktilnosti, ali zbog zapaljenja i oštećenja mišića, srce oboljelo od miokarditisa nije u stanju da odgovori na povećanje volumena. Osim toga, aktiviraju se i medijatori zapaljenja, kao što su citokini i adhezioni molekuli, kao i mehanizmi apoptoze. Progresivno povećanje end-dijastolnog volumena lijeve komore povećava pritisak u lijevoj pretkomori, kao i plućni venski i plućni arterijski pritisak. Ove dovode do plućnog edema i kongestivnog zatajenja srca. Bez liječenja, ovaj proces može napredovati do krajnjeg stadijuma srčane insuficijencije i smrti [1, 7, 8].

Virusi mogu direktno oštetiti miofibrile, ali oštećenja miofibrila nastaje, prije svega, zbog njihove interakcije sa T-limfocitima. Naime, poslije virusne infekcije miociti produkuju neoantigen koga prepoznaju citotoksični T-limfociti, koji zatim razaraju ćelije miokarda. Na ovaj imunski proces utiču različiti faktori domaćina, kao što su uzrast, pol i imunokompetentnost [1, 7].

Klinička slika. Miokarditis se klinički ispoljava znacima infekcije i imunske reakcije, ali i znacima oštećenja miokarda kao što su znaci srčane insuficijencije i poremećaji srčanog ritma [9]. Klinička slika značajno zavisi i od uzrasta. Kod novorođenčeta i odojčeta, kod kojih miokarditis nastaje intrauterino, klinička slika je veoma teška i nerijetko dovodi do iznenadne smrti. Miokarditis se u tom uzrastu ispoljava nespecifičnim poremećajima, poput letargije, povišene temperature, neadekvatnog dobijanja u tjelesnoj težini, respiratornog distresa, kardiomegalije, tahikardija i promjena na EKG-u [9-11].

Kod veće djece bolest se obično ispolji blagom respiratornom infekcijom i subfebrilnim stanjem. Objektivnim pregledom otkriva se blijedilo ili

Tabela 1. Uzročnici virusnog miokarditisa

Arbovirus	Influenza i parainfluenza virus
Adenovirus (tip 2 i 5)	Parvovirus B19
Coxsackie virus tip A i B (naročito B)	Poliomyelitis virus
Cytomegalo virus	Rabies
Echovirus	Rubella
Epstein-Barr virus	Varicella
Hepatitis C virus	Variola
Herpes virus	Virus humane imunodeficijencije (HIV)

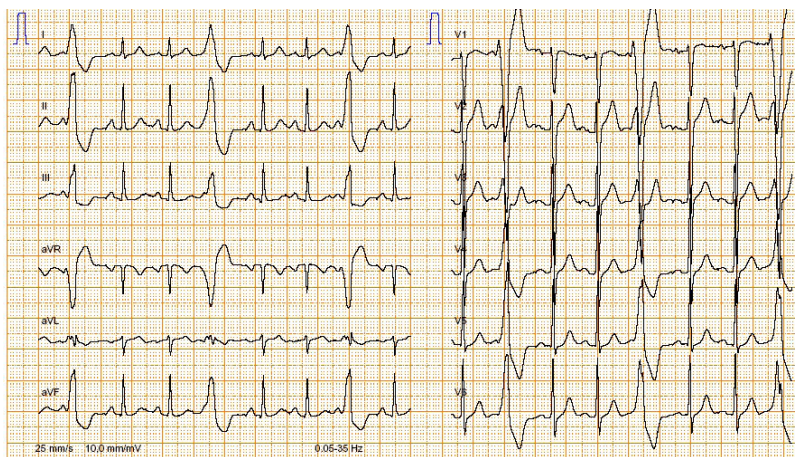
blaga periferna cijanoza, hladna i vlažna koža. Kod težih oblika bolesti javljaju se tahipnea i dispnea, tahikardija i oslabljen puls. Krvni pritisak može da bude normalan ili lako snižen, a kod teških oblika bolesti može se razviti cirkulatorni šok. Auskultacijom se obično registruje tahikardija, tmuli i tihi tonovi, što je još izrazitije ako postoji i perikarditis, a često se čuje i ritam galopa. U slučajevima sa povišenim end-dijastolnim volumenom lijeve komore na vrhu se čuje sistolni šum mitralne regurgitacije, auskultatorni nalaz edema pluća i hepatomegalija. Kod manjeg broja bolesnika postoje anoreksija, abdominalni bolovi i povraćanje. Bol u grudima, sinkopa i palpitacije mogu takođe biti prisutne. Groznica može ili ne mora biti prisutna [9-12].

Fatalni slučajevi češće se ispoljavaju aritmijom, hipotenzijom, acidozom, gastrointestinalnim simptomima, smanjenom ejectionom frakcijom lijeve komore i povišenim koncentracijama izoenzima kreatin kinaze i troponina u odnosu na nefatalne slučajeve. Opisano je da su troponin > 45 ng/mL i ejectiona frakcija lijeve komore < 2% značajno povezani sa mortalitetom. Djeca sa veoma visokom koncentracijom troponina ili smanjenom ejectionskom frakcijom u prva 24 sata imaju veći rizik od smrtnog ishoda te je ovim pacijentima opravdano uvođenje intenzivnije terapije [11-13].

Prema toku bolesti, mogu se razlikovati sljedeći oblici miokarditisa:

- **supklinički oblik** je najčešći oblik koji se obično ne otkriva, a prolazi spontano i bez posljedica
- **hronični oblik** koji vodi u dilatacionu kardiomiopatiju
- **fulminantan oblik** je rijedak oblik koji odlikuje izuzetno teška klinička slika i brzi letalni ishod [14, 15].

Dijagnoza. Ne postoje specifični dijagnostički kriterijumi za dijagnozu miokarditisa. Na ovu bolest bi trebalo posumnjati u slučaju neo-



Slika 1. Elektrokardiogram bolesnika sa akutnim miokarditisom

bjašnjive srčane insuficijencije ili ozbiljnih poremećaja ritma, a posebno kod djece koja su prethodno imala virusnu infekciju. Tokom bolesti javljaju se postepeno i drugi znaci miokarditisa čija promjenljivost i evolutivnost upućuju na dijagnozu [16-20].

Elektrokardiografija. EKG gotovo uvijek pokazuje različite abnormalnosti kod djece s miokarditisom, ali normalni EKG ne isključuje bolest. EKG abnormalnosti su, međutim, veoma varijabilne i ne postoji jedna specifična abnormalnost koja bi se mogla smatrati specifičnim markerom. Mogu postojati niža voltaža QRS kompleksa, abnormalnosti ST-T talasa, pojava atrijalnog i ventrikularnog kašnjenja i produženje QT intervala. Prije-vremene kontrakcije i širok spektar tahiaritmija i



Slika 2. Teleradiografija grudnog koša pacijenta sa akutnim miokarditisom

Tabela 2. Dijagnostička potvrda miokarditisa

Laboratorijski testovi	Povišeni: sedimentacija eritrocita CRP troponin T i I CPK i LDH transaminaze titar IgM antitijela na viruse Izolacija virusa (iz stolice, brisa ždrijela, rjeđe iz krvi)
EKG	sinusna tahikardija (nesrazmjerna stepenu febrilnosti) niska voltaža QRS aplatiran ili negativan T talas elevacija ST segmenta aritmija (ventrikularne ekstrasistole ili ventrikularna tahikardija) AV blok
Rendgenski snimak	uvećana srčana sjenka
Ehokardiografija	dilatacija i smanjena kontraktilnost lijeve komore perikardni izliv mitralna insuficijencija
Endomiokardna biopsija	fokalna ili difuzna leukocitna infiltracija, nekroza miocita. imunofluorescentne tehnike otkrivanja antigena u miokardu
Molekularna dijagnostika	PCR metoda za otkrivanje virusnog genoma

bradiaritmija javljaju se kod miokarditisa, uključujući kompletan atrioventrikularni blok [21, 22].

Biomarkeri. Nespecifični biomarkeri upale (broj leukocita, C-reaktivni protein i brzina sedimentacije eritrocita) često su povišeni kod miokarditisa, ali normalne vrijednosti ne isključuju inflamatorni proces miokarda. Koncentracije kardiospecifičnih enzima i troponina T i I u serumu su najpouzdaniji laboratorijski markeri kardiomiocitnog oštećenja. Njihovo odsustvo ne isključuje prisustvo bolesti. Opisano je da je povećanje serumske aspartat aminotransferaze obično prisutno kod pacijenata sa miokarditisom. Natriuretski peptid tipa B i N-terminalni natriuretski peptid tipa B mogu biti povišeni kod miokarditisa, a povišeni nivoi mogu pomoći u razlikovanju srčanog od nesrčanog uzroka respiratornih simptoma kod djece. Autoantitijela na srčane proteine se često nalaze u serumu odraslih pacijenata sa miokarditisom, ali njihova uloga kao patogenog agensa ostaje neizvjesna. U maloj pedijatrijskoj pilot studiji, antitijelo na srčani miozin pronađeno je kod bolesnika s miokarditisom u vrijeme postavljanja

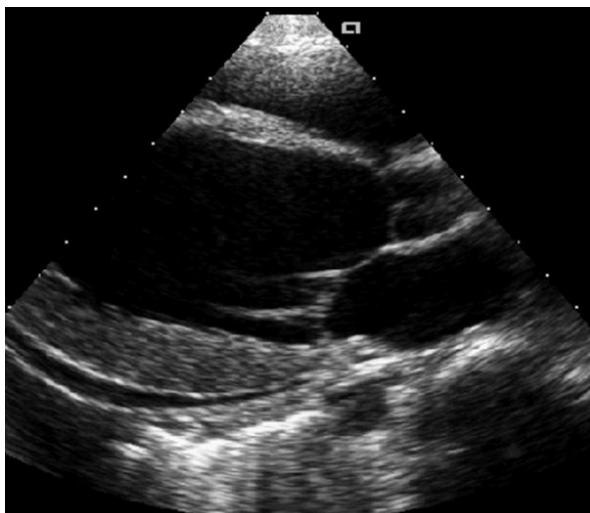
dijagnoze i ostajalo bi u serumu bolesnika i sa i bez oporavka miokarditisa [23, 24].

Terapija i prognoza. Terapija zavisi od stepena oštećenja funkcije miokarda. Pošto je dokazano da mirovanje u akutnoj fazi bolesti smanjuje replikaciju virusa u miocitima, ono se preporučuje kao osnovna "terapijska mjera" kod svih bolesnika sa sumnjom na miokarditis.

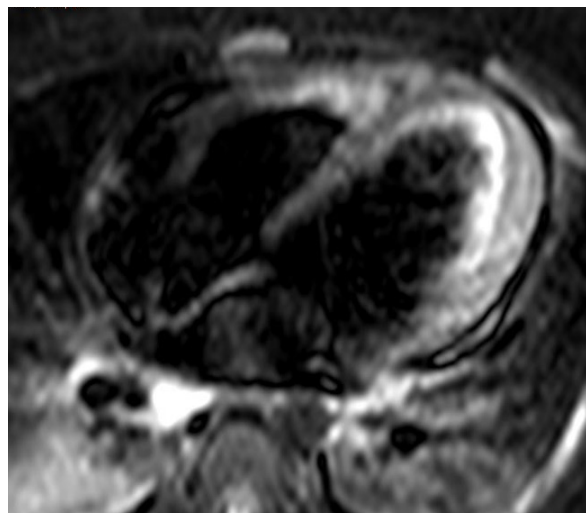
Pojava znakova srčane insuficijencije zahtjeva da se primijene diuretici, vazodilatatori i digitalis. Ako ova standardna antikongestivna terapija ne da željene rezultate, neophodno je uvesti inotropne lijekove, dobutamin ili inhibitore fosfodiesteraze, i to u obliku kontinuirane intravenske infuzije [25, 26].

Antiaritmici se primjenjuju obavezno i hitno kod svih bolesnika sa poremećajima ritma. U slučaju pojave kompletnog AV bloka potrebno je ugraditi privremeni pejsmejker, a ukoliko ne dođe do oporavka u narednih 10-14 dana i stalni pejsmejker [25, 27].

Nema usaglašenih stavova o efikasnosti imunosupresivne i imunomodulatorne terapije



Slika 3. Ehokardiografija pacijenta sa akutnim miokarditisom



Slika 4. Kardijalna magnetna rezonanca pacijenta sa akutnim miokarditisom

kod miokarditisa. Kod bolesnika sa fulminantnim miokarditisom preporučuje se primjena imunoglobulina u visokim dozama i kortikosteroida [28-31]. Primjena imunosupresivnih lijekova kod odraslih bolesnika (steroidi sami ili u kombinaciji sa aziotriptom ili ciklosporinom) dovodi do poboljšanja funkcije lijeve komore sa odličnim preživljavanjem u 68% do 100%. Nema dovoljno dokaza koji podržavaju rutinsku upotrebu imunosupresivnih lijekova kod djece sa miokarditisom zbog malih uzoraka, nedostatka kontrolnih grupa i varijabilnosti terapijskih režima.

Primjena hiperimunog gamaglobulina suprimira akutnu viremiju putem neutralizirajućih antitijela, ali djeluje i imunomodulatorno suprimiranjem proinflammatoryh citokina indukcijom sinteze interleukina 1 receptora i supresijom NO sinteze [30, 31].

Ventrikularni pomoćni uređaji (Ventricular assist devices-VADs) su unaprijedili liječenje odraslih osoba sa uznapredovalom insuficijencijom srca. VAD podrška, obično u obliku pomoć-

nih lijevih ventrikularnih uređaja, za razliku od biventrikularnog pomagača, se sve više koristi u pedijatrijskom miokarditisu [32, 33].

Prognoza bolesnika sa miokarditisom zavisi od uzročnika i starosne dobi. Najlošiju prognozu imaju novorođenčad sa Coxsackie B miokarditisom, kod kojih se opisuje mortalitet i do 75%. Bolju prognozu imaju starija djeca pa se kod njih navodi mortalitet od 10-25%. Najveći broj ovih bolesnika se potpuno oporavi, ali u nekim slučajevima akutni miokarditis prelazi u hroničan oblik, koji se klinički i patohistološki ne razlikuje od dilatacione kardiomiopatije [32-35].

Glavni prediktori lošeg ishoda su smanjena sistolna funkcija lijeve komore (ejekciona frakcija lijeve komore - LVEF < 30%) i povećanje proBNP > 10.000 ng /L. Mlađi uzrasti, produženi tok bolesti i visoke vrijednosti pro BNP mogu pomoći u identifikaciji visoko rizičnih pacijenata [1, 9, 10].

Perikarditis

Perikarditis je zapaljenje koje zahvata parijetalni i visceralni list perikarda. Akutni perikarditis karakteriše perikardni bol u grudima, perikardijalno trenje i serijske elektrokardiografske (EKG) promjene (mikrovoltaža, ST-elevacija ili depresija PR) [36-39]. Virusne infekcije su najčešći uzrok perikarditisa ali to mogu biti i bakterijske infekcije, a perikarditis se može pojaviti i u sklopu

Tabela 3. Komplikacije miokarditisa

Aritmija
Kongestivna srčana insuficijencija
Tromboembolizam
Smanjenje ventrikularne funkcije
Dilatativna kardiomiopatija

Tabela 4. Dijagnostičke karakteristike perikarditisa

EKG	Konkavna elevacija ST segmenta uz depresiju PR segmenta niska voltaža QRS Evolucija promjena u ST segmentu (aplatiran, pa negativan T talas) Sinusna tahikardija
Ehokardiografija	Prisustvo perikardnog izliva Kompresija desne pretkomore i/ili desne komore
Rendgenski snimak	Izrazito uvećana srčana sijenka
Laboratorijski testovi	Znaci zapaljenja: povišeni SE, CRP, LDH, broj leukocita Povišen troponin i CK-MB (kod pridruženog miokarditisa)
Perikardna tečnost	Citologija, serologija, bakteriologija PCR na virusne antigene ili <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

sistemskih bolesti, kao i kod pacijenata koji su prethodno bili podvrgnuti kardiohirurškoj intervenciji (postperikardiotomni sindrom). Vrlo često zapaljenski proces zahvata, pored perikarda, i miokard i/ili pleuru [36-38].

Klinička slika. Simptomi perikarditisa zavise od količine tečnosti u perikardu i brzine nastajanja. Manji perikardni izliv obično ne izaziva simptome i otkriva se najčešće slučajno ehokardiografski. Dominantan simptom perikarditisa je bol u grudnom košu koji se pojačava sa kašljem, disanjem i pri pokretima. Ukoliko perikardni izliv sporo nastaje, bolesnik ga relativno dobro podnosi, ali najčešće leži na podignutom uzglavlju ili polusjedeći. Bolest je najčešće praćena febrilnim stanjem.

Auskultacijom se otkriva perikardno trenje, koje se čuje u početnoj fazi, a najbolje u sjedećem stavu bolesnika ili ako je bolesnik nagnut naprijed. Sa nakupljanjem veće količine tečnosti u perikardu ovaj znak se gubi, a tonovi postaju tiši. Tahikardija je neproporcionalna stepenu febrilnosti, ali može biti i znak miokarditisa ili prije-teće tamponade [36-38].

Tamponada srca nastaje ako se u kratkom periodu nakupi velika količina izliva u perikardu što otežava dijasolno punjenje srca. Ovo je veoma teško stanje, bolesnici zauzimaju prinudan, sjedeći položaj, puls im je slab, pritisak nizak i konvergentan, vene na vratu su nabrekle, jetra je uvećana. Ovo hitno stanje zahtjeva brzu dijagnostiku i punkciju perikardne tečnosti [39].

Dijagnoza perikarditisa je laka i brza zahva-ljujući, prije svega, tipičnom ehokardiografskom nalazu, EKG-u i rendgenskom snimku. U tabeli 3 su prikazani tipični dijagnostički nalazi kod perikarditisa [40].

Terapija perikarditisa, bez obzira na etiologiju, je antiinflamatorna. U tu svrhu se koriste nesteroidni antinflatamorni lijekovi - ibuprofen, salicilati ili kolhicin, a veoma rijetko kortikosteroide. Kauzalna terapija se sprovodi kada god je poznat uzrok bolesti.

U akutnim stanjima kad zbog nakupljanja veće količine izliva prijeti tamponada, indikovana je hitna punkcija perikardne tečnosti (perikardiocenteza), koja se izvodi pod kontrolom rendgena ili ultrazvuka [40-42].

Izvor finansiranja. Autori nisu dobili sredstva namijenjena ovom istraživanju.

Etičko odobrenje. Članak ne sadrži nijednu studiju sa ljudima koju je izveo bilo ko od autora.

Sukob interesa. Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

Funding source. The authors received no specific funding for this work.

Ethical approval. This article does not contain any studies with human participants performed by any of the authors.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest

Literatura

- Rodriguez-Cruz E (Chief Editor), Weber HS: Pediatric Viral Myocarditis. Updated: Aug 26, 2015. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/890740-overview> Accessed April 5, 2019
- Bohn D, Benson L. Diagnosis and management of pediatric myocarditis. *Paediatr Drugs* 2002;4(3):171-81.
- Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol* 1987;18(6):619-24.
- Takeuchi S, Kawada JI, Okuno Y, Horiba K, Suzuki T, Torii Y, et al. Identification of potential pathogenic viruses in patients with acute myocarditis using next-generation sequencing. *J Med Virol* 2018;90(12):1814-21.
- Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B, Lassner D, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005;112(13):1965-70.
- Molina KM, Garcia X, Denfield SW, Fan Y, Morrow WR, Towbin JA, et al. Parvovirus B19 myocarditis causes significant morbidity and mortality in children. *Pediatr Cardiol* 2013;34(2):390-7.
- Anderson RH, Baker EJ, Penny DJ, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky G, eds. *Paediatric cardiology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2010.
- Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J* 2008;29(17):2073-82.
- Rodriguez-Gonzalez M, Sanchez-Codez MI. Clinical presentation and early predictors for poor outcomes in pediatric myocarditis: A retrospective study. *World J Clin Cases* 2019;7(5):548-61.
- Sachdeva S, Song X, Dham N, Heath DM, DeBiasi RL. Analysis of clinical parameters and cardiac magnetic resonance imaging as predictors of outcome in pediatric myocarditis. *Am J Cardiol* 2015;115(4):499-504.
- Freedman SB, Haladyn JK, Floh A, Kirsh JA, Taylor G, Thull-Freedman J. Pediatric myocarditis: emergency department clinical findings and diagnostic evaluation. *Pediatrics* 2007;120(6):1278-85.
- Chang YJ, Hsiao HJ, Hsia SH, Lin JJ, Hwang MS, Chung HT, et al. Analysis of clinical parameters and echocardiography as predictors of fatal pediatric myocarditis. *PLoS One* 2019;14(3):e0214087.
- Durani Y, Egan M, Baffa J, Selbst SM, Nager AL. Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. *Am J Emerg Med* 2009; 11:212-21.
- Freedman SB, Haladyn JK, Floh A, Kirsh JA, Taylor G, Thull-Freedman J. Pediatric myocarditis: emergency department clinical findings and diagnostic evaluation. *Pediatrics* 2007;120:1278-85.
- Saji T, Matsuura H, Hasegawa K, Nishikawa T, Yamamoto E, Ohki H, et al. Comparison of the clinical presentation, treatment, and outcome of fulminant and acute myocarditis in children. *Circ J* 2012;76:1222-8.
- Renko M, Leskinen M, Kontiokari T, Tapiainen T, Hedberg P, Uhari M. Cardiac troponin-I as a screening tool for myocarditis in children hospitalized for viral infection. *Acta Paediatr* 2010;99(2):283-5.
- Sun Y, Ma P, Bax JJ, Blom N, Yu Y, Wang Y, et al. 99mTc-MIBI myocardial perfusion imaging in myocarditis. *Nucl Med Commun* 2003;24(7):779-83.
- Elamm C, Fairweather D, Cooper LT. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. *Heart* 2012;98:835-40.
- Bohn D. Acute viral myocarditis in children: Guidelines. *Pediatr Crit Care Med* 2006;(suppl 6):S1-S24.
- Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M, Ukena C, Gadomski K, Klingel K, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J* 2011;32(7):897-903.
- Ichikawa R, Sumitomo N, Komori A, Abe Y, Nakamura T, Fukuhara J, et al. The follow-up evaluation of electrocardiogram and arrhythmias in children with fulminant myocarditis. *Circ J* 2011;75:932-38.
- Batra AS, Epstein D, Silka MJ. The clinical course of acquired complete heart block in children with acute myocarditis. *Pediatr Cardiol* 2003;24:495-7.
- Lauer B, Niederau C, Kühl U, Schannwell M, HP. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1354-9.
- Lippi G, Salvagno GL, Guidi GC. Cardiac troponins in pediatric myocarditis. *Pediatrics* 2008;121:864.
- Sagar S, Liu PP, Cooper LT. Myocarditis. *Lancet* 2012;379:738-47.
- Kühl U, Schultheiss H-P. Myocarditis in children. *Heart Fail Clin* 2010;6:483-96.
- Checchia PA, Kulik TJ. Acute viral myocarditis: diagnosis. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7:S8-S11.
- Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, Moon TE. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995;333(5):269-75.
- Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, Beiser AS, Wessel DL, Takahashi M, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation* 1994;89(1):252-7.
- Robinson JL, Hartling L, Crumley E, Vandermeer B, Klassen TP. A systematic review of intravenous gamma globulin for therapy of acute myocarditis. *BMC Cardiovasc Disord* 2005;5(1):12.

31. Charles E. Canter, Kathleen E. Simpson. Diagnosis and Treatment of Myocarditis in Children in the Current Era. *Circulation* 2014;129:115–12.
32. Li Y, Bourlet T, Andreoletti L, Mosnier JF, Peng T, Yang Y, et al. Enteroviral capsid protein VP1 is present in myocardial tissues from some patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101(3):231–4.
33. Molina KM, Garcia X, Denfield SW, Fan Y, Morrow WR, Towbin JA, et al. Parvovirus B19 myocarditis causes significant morbidity and mortality in children. *Pediatr Cardiol* 2013; 34:390–7.
34. Schultheiss HP, Kühl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J* 2011;32:2616–25.
35. May LJ, Patton DJ, Fruitman DS. The evolving approach to paediatric myocarditis: a review of the current literature. *Cardiol Young* 2011; 21:241–51.
36. Tunuguntla H, Jeewa A, Denfield SW. Acute Myocarditis and Pericarditis in Children. *Pediatr Rev* 2019;40(1):14–25.
37. Bergmann KR, Kharbanda A, Haveman L. Myocarditis And Pericarditis In The Pediatric Patient: Validated Management Strategies. *Pediatr Emerg Med Pract* 2015;12(7):1–22.
38. Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and treatment of pericarditis: a systematic review. *JAMA* 2015;314 (14):1498–506.
39. Doctor NS, Shah AB. Acute pericarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 2017;59(4):349–59.
40. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al, for the ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015;36 (42):2921–64.
41. Bach DS. 2015 ESC guidelines for pericardial disease. American College of Cardiology. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2015/10/30/12/01/2015-esc-guidelines-for-the-diagnosis-and-management-of-pericardial-diseases> Accessed April 2, 2019.
42. Leong K, Kane JM, Joy BF Acquired Cardiac Disease in the Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatr Ann* 2018;47(7):e280–e285.

Inflammatory heart diseases in children

Biljana Milinković¹, Dejan Bokonjić², Verica Prodanović¹, Vladimir Čančar¹, Nada Avram¹

¹University Hospital Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

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

Myocarditis is a limited or diffuse inflammation of the heart muscle, the cause of which might be infectious (viruses, bacteria, fungi, rickettsiae, parasites, protozoas) or non-infectious (systemic diseases, metabolic diseases, toxins). There are types of myocarditis the etiological factor of which cannot be determined and therefore are classified into the group of idiopathic myocarditis. The clinical picture depends on the intensity of the inflammatory process and the lesion topography, varying from a mild form of the disease to severe malignant myocarditis followed by the development of cardiac insufficiency as well as by fatal outcome within a few days. Resting is recommended as the basic method of therapy in all of the patients with suspected myocarditis. If there are signs and symptoms of cardiac insufficiency, an anticongestive therapy must be introduced (diuretics, vasodilators, digitalis). If the conventional therapy does not produce the desired results, it is necessary to introduce continuous intravenous inotropes (dobutamine or phosphodiesterase inhibitors). Rhythm disorders in patients with myocarditis require an appropriate antiarrhythmic drug therapy that should be given as soon as possible. Acute pericarditis is an inflammation of the pericardium characterized by chest pain, pericardial friction rub, and serial electrocardiogram (ECG) changes. Awareness of the disease has increased due to the introduction of noninvasive diagnostic techniques such as echocardiography, CT scanning, and cardiac magnetic resonance imaging (CMRI). The disease can be severe and even lethal, especially in immunosuppressed children. The disease causative agent can usually be identified from the pericardial fluid by culture or more sensitive tests (e.g. polymerase chain reaction - PCR or from pericardial biopsy samples).

Keywords: myocarditis, pericarditis, cardiac insufficiency

Za praksu

Uzroci, podjela, dijagnostika i liječenje hidrocefalusa

**Vjeran Saratlić¹,
Vesna Ivanišević²**

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

²Univerzitetski Klinički centar Republike
Srpske, Služba za neurohirurgiju,
Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i
Hercegovina

Primljen – Received: 15/07/2019
Prihvaćen – Accepted: 04/12/2019

Adresa autora:
Prof. dr Vjeran Saratlić
Univerzitetska bolnica Foča
Studentska 6, 73300 Foča
vjerans@t-com.me

Copyright: ©2019 VSaratlić V & Ivanišević V. This is an
Open Access article distributed under the terms of the
Creative Commons Attribution 4.0 International (CC
BY 4.0) license.

Kratak sadržaj

Hidrocefalus je hidrodinamički poremećaj cerebrospinalnog likvora koji uzrokuje proširenje komornog sistema i povećan pritisak na mozak. Hidrocefalus se može podijeliti na kongenitalni i stečeni, a na osnovu mehanizma nastanka, na komunikantni (neopstruktivni) i nekomunikantni (opstruktivni) koji mogu biti i kongenitalni i stečeni. Postoji i hidrocefalus normalnog pritiska te hidrocefalus “ex vacuo”, a kod novorođenčadi se može javiti i vanjski (spoljni) hidrocefalus. Kod novorođenčadi i dojenčadi glavna dijagnostička metoda je ultrazvuk mozga, a snimanje se obavlja kroz fontanele. Nakon zatvaranja fontanele dijagnostika se provodi pomoću magnetne rezonance (MR) ili kompjuterske tomografije (CT). U uzorku bolesnika sa hidrocefalusom liječenih u Službi za neurohirurgiju Kliničkog centra Banja Luka u dvogodišnjem periodu pokazana je signifikantna dominaciju opstruktivne vrste hidrocefalusa nad ostalima.

Ključne riječi: cerebrospinalni likvor, hidrocefalus, podjela, CT i MRI dijagnostika, terapija

Uvod

Hidrocefalus je patološko stanje koje uključuje mnogobrojne varijacije, ali se uvijek odlikuje povećanjem količine cerebrospinalnog likvora koji obično izaziva povećani pritisak unutar lobanje. Pri likom definisanja hidrocefalusa kao patofiziološke pojave, neophodno je istaći da se radi o hidrodinamičkom poremećaju cerebrospinalnog likvora zbog čega dolazi do povećanja zapremine prostora ispunjenog ovom tečnošću. Kao posljedica toga povećan je pritisak na zidove moždanih komora što rezultira moždanim oštećenjem [1]. Kod novorođenčadi, s obzirom da kosti glave u tom periodu nisu srasle, dolazi do povećanja lobanje. Kod odraslih osoba kod kojih su kosti lobanje većim dijelom srasle nakupljanje likvora dovodi brže do povišenog pritiska unutar lobanje [2-4]. Prekomjerno nakupljanje cerebrospinalne tečnosti unutar komornog sistema mozga izazvano je poremećajem njene sekrecije, toka ili apsorpcije [3]. Iako postoji ustaljeno mišljenje kako hidrocefalus najčešće pogađa novorođenčad i starije osobe, on se može javiti u bilo kojoj starosnoj kategoriji i kao posljedica je raznih uzroka.

U ovom radu opisana je klinička slika, podjela, dijagnostika i liječenje hidrocefalusa, a ti podaci su ilustrovani rezultatima dijagnostike i liječenja pacijenata sa hidrocefalusom u Službi za neurohirurgiju KC Banja Luka tokom 2017. i 2018. godine.

Istorijski podaci

Saznanja i zapise o hidrocefalusu možemo pratiti još od 16. vijeka prije n.e. preko staroegipatskih zapisa u kojima se pominje cerebrospinalna tečnost, kao i kod Hipokrata koji simptome hidrocefalusa objašnjava stvaranjem "vode oko mozga". Međutim, prvi zapis u kome se pominje upravo hidrocefalus potiče od Celsiusa u periodu od 14. do 37. godine n.e.

Liječenje hidrocefalusa je značajnije napredovalo tek u drugoj polovini 17. vijeka kada se prvi put pominje hirurška intervencija kod jakih glavobolja kao jednog od simptoma hidrocefalusa. Međutim, tek početkom 19. vijeka dolazi do značajnijih saznanja o funkcijama cerebrospinalne tečnosti i anatomiji likvornih prostora. Do pronalaska drenažnih sistema za derivaciju likvora iz moždane komore dolazi sredinom 20. vijeka i time počinje period korišćenja metode i sistema ventrikuloatrijumostomije [5].

Cirkulacija cerebrospinalnog likvora

Cerebrospinalni likvor se nalazi u moždanim komorama, cisternama oko mozga, centralnom spinalnom kanalu i u subarahnoidnom prostoru oko mozga i kičmene moždine. Svi ti prostori međusobno su povezani. Ventrikularni sistem mozga sastoji se od dva lateralna ventrikula te trećeg i četvrtog ventrikula smještenih u središnjoj crti i povezanih putem *aqueductus cerebri*. Cerebrospinalna tečnost, koju luči *plexus choroideus* ventrikula, puni ove moždane komore i subarahnoidni prostor između mozga i kičmene moždine.

Cerebrospinalna tečnost napušta lateralne ventrikule kroz *foramen interventriculare* i ulazi u treći ventrikul. Odatle prolazi kroz *aqueductus cerebri* u četvrti ventrikul. Dio cerebrospinalne tečnosti napušta ovaj ventrikul kroz medijalni i lateralne otvore i ulazi u subarahnoidni prostor, koji je kontinuiran oko kičmene moždine i po-

sterosuperiorno oko malog mozga. Glavno mjesto apsorpcije cerebrospinalne tečnosti u venski sistem je kroz arahnoidne granulacije, posebno one koje se probijaju u *sinus sagittalis superior*.

Ljudsko tijelo dnevno proizvede oko 500-570 ml cerebrospinalne tečnosti. U normalnim uslovima postoji osjetljiva ravnoteža između brzine kojom se proizvodi i brzine kojom se apsorbira CSF, a hidrocefalus nastaje kada je ova ravnoteža poremećena tako da je brzina apsorpcije manja od brzine nastajanja likvora [6-8].

Likvor ima značajnu ulogu da amortizuje inercione efekte djelovanja mehaničke sile na lobanju, tako da mozak jednostavno lebdi u tečnosti. Poed toga, putem likvora se odvija i cirkulacija neophodnih hranljivih supstanci i neurotransmitera [9].

Klinička slika hidrocefalusa

Klinička slika zavisi od brzine razvoja hidrocefalusa. Akutna dilatacija ventrikularnog sistema (tumori, spontana subarahnoidalna hemoragija sa prodorom krvi u komore-hematocefalus) će rezultirati nespecifičnim i specifičnim znacima povećanog intrakranijalnog pritiska (ICP) u vidu glavobolje, mučnine, povraćanja i razvoja neurološkog ispada praćenog promjenama na psihičkom planu, a u kasnoj fazi poremećajem stanja svijesti (Slika 1) [4].

Hronična dilatacija komora kod novoro-



Slika 1. Tumor zadnje lobanjske jame sa opstrukcijom IV komore koji izaziva opstrukciju cirkulacije likvora

đenčadi može biti u jednom kratkom periodu neprepoznata, jer nesrasli šavovi kostiju glave dopuštaju porast intrakranijalnog pritiska. Međutim, ubrzo se javljaju znaci razvoja hidrocefalusa: napeta velika fontanela, napetost kože glave, pojačan venski crtež, uz pojavu povraćanja, razdražljivosti, a u kasnoj fazi se vide oči kao da gledaju nadole "fenomen zalazećeg sunca" [10].

Klinička slika akutne i hronične dilatacije komora kod odraslih pacijenata, kod kojih je koštana lobanja formirana i šavovi kosti srasli, se brzo razvija. Prvi simptomi su glavobolja, jutarnja mučnina, poremećaj vida, povraćanje, nestabilnost pri hodu, psihički poremećaji, gubitak kontrole mokrenja, a u kasnoj fazi pojavom slabosti jedne strane ekstremiteta ili paraparezom [3].

Podjela hidrocefalusa

Prema uzroku, hidrocefalus se dijeli na kongenitalni i stečeni.

Kongenitalni hidrocefalus sa incidencom od 1 bolesnika na 1000 živorođene dece, obično je sporadičnog karaktera. Najčešći uzrok kongenitalnog hidrocefalusa je akveduktalna stenoza, a među ostale uzroke se ubraja oštećenje neuralne cijevi, arahnoidalne ciste, spina bifida povezana sa meningocelom i mijelomeningocelom [10].

Stečeni hidrocefalus nastaje kao posljedica intrakranijalnih krvarenja, tumora mozga, infekcije centralnog nervnog sistema, traume glave. On može nastati i kod novorođenčadi i kod odraslih. Najveći broj prerano rođene djece razvije hidrocefalus zbog intraventrikularne hemoragije. Incidenca intraventrikularne hemoragije kod novorođenčadi čija je porođajna tjelesna masa od 500 do 749 g prosječno iznosi 45%. Ipak, najčešći uzrok stečenog hidrocefalusa su patološki supstrati koji se nalaze u blizini komornog sistema mozga ili se razvijaju unutar komornog sistema (ependimomi, pleksus papilomi, koloidne ciste, pinealomi) pa mehanički kompromituju cirkulaciju likvora izazivajući opstrukciju i razvoj hidrocefalusa. Uzrok skoka intrakranijalnog pritiska kod patoloških procesa u zadnjoj lobanjskoj jami skoro uvijek je opstrukcija protoka cerebrospinalnog likvora zbog patološkog procesa i razvoja hidrocefalusa.

U Službi za neurohirurgiju Kliničkog centra

Tabela 1. Učestalost hidrocefalusa bolesnika liječenih u Službi za neurohirurgiju Kliničkog centra Banja Luka u zavisnosti od brzine njegovog nastanka, starosti i pola bolesnika

	Broj	%
Akutno povišen intrakranijalni pritisak	24	46,2%
Hronično povišen intrakranijalni pritisak	28	53,8%
Starost	<15	11,5%
	16-25	9,6%
	26-35	5,8%
	36-45	13,5%
	46-55	25,0%
	56-65	15,4%
	>66	19,2%
Pol	M	42,3%
	Ž	57,7%

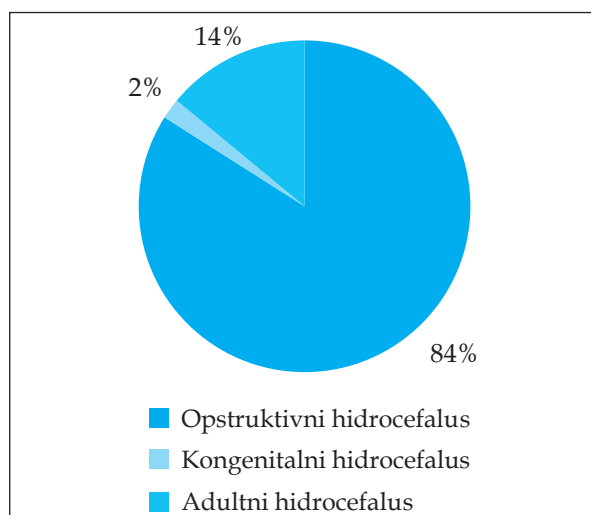
Banja Luka tokom 2017. i 2018. godine liječena su 52 bolesnika sa hidrocefalusom i gotovo podjednak broj je imao akutno nastali i hronični hidrocefalus. Među liječenim bolesnicima bilo je nešto više žena nego muškaraca (57,7% vs. 43,3%), a 73,1% bolesnika je bilo starije od 35 godina (Tabela 1).

Na osnovu svojih mehanizama hidrocefalus se može klasifikovati na komunikantni (neopstruktivni) i nekomunikantni (opstruktivni). Oba oblika mogu biti urođena i stečena.

Komunikantni hidrocefalus, takođe poznat kao neopstruktivni hidrocefalus, uzrokovan je oštećenjem resorpcije likvora između ventrikula i subarahnoidalnog prostora. Različita neurološka stanja mogu rezultirati komunikantnim hidrocefalusom, uključujući subarahnoidalnu hemoragiju, intraventrikularno krvarenje, meningitis ili urođeno odsustvo arahnoidalnih vilija [2].

Nekomunikantni hidrocefalus, poznat i pod nazivom opstruktivni hidrocefalus, uzrokovan je opstrukcijom protoka likvora. Uzroci su maligni i benigni tumori (koloidna cista III ventrikula), krvarenja i urođene malformacije.

Postoji i *hidrocefalus normalnog pritiska*, to je poseban oblik hroničnog komunikantnog hidrocefalusa sa proširenjem moždanih komora i povremenim skokom pritiska cerebrospinalne tečnosti. Kliničkom slikom dominira demencija,



Grafikon 1. Zastupljenost pacijenata u analiziranom uzorku prema vrsti hidrocefalusa

ataksičan hod i urinarna inkontinencija.

Hidrocefalus „ex vacuo“ se karakteriše proširenjem moždanih komora i proširenjem subarahnoidalnih prostora i obično nastaje zbog atrofije mozga i postraumatskih povreda mozga. Ovdje se radi o kompenzatornom uvećanju likvornih prostora kao odgovor na smanjivanje mase parenhima mozga [10].

Vanjski (spoljni) hidrocefalus je stanje koje se obično dešava kod novorođenčadi i uključuje proširene prostore oko spoljašnje strane mozga. Benigne je prirode i spontano nestaje u dobi oko druge godine.

Naša istraživanja su pokazala značajnu razliku u zastupljenosti adultnog

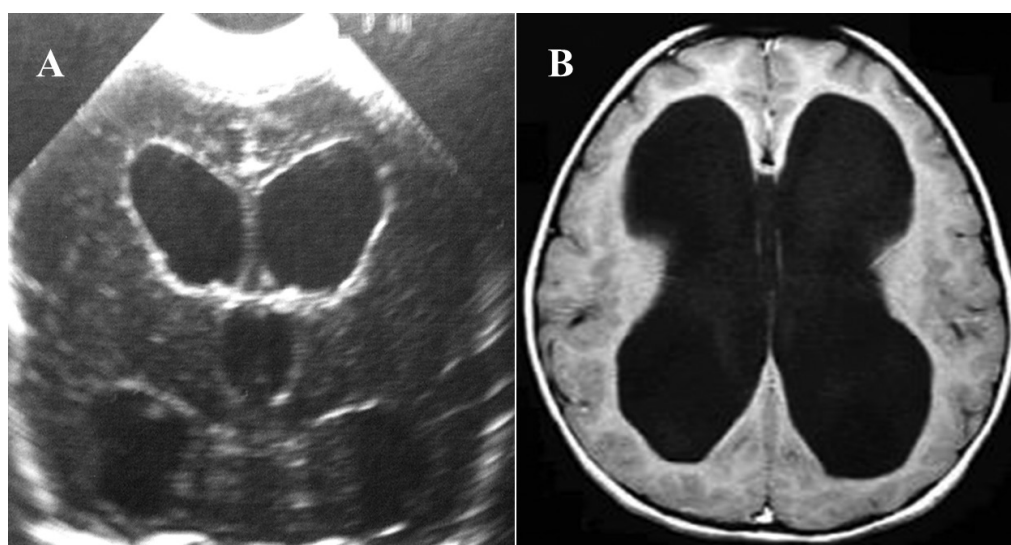
– opstruktivnog hidrocefalusa (84%) u odnosu na adultni- neopstruktivni hidrocefalus (14%) i na kongenitalni-opstruktivni hidrocefalus (2%) (Grafikonu 1).

Učestalost opstruktivnog (nekomunikantnog) tipa hidrocefalusa bila je višestruko veća od učestalosti hidrocefalusa uzrokovane drugim faktorima. Takav odnos se slaže sa podacima iz literature. U nekim istraživanjima postotak zastupljenosti opstruktivnog hidrocefalusa u uzorku ide i do devedeset procenata. S druge strane, zastupljenost kongenitalnog hidrocefalusa je najniža bez obzira što je ta vrsta hidrocefalusa opšteprihvaćena kao sinonim za ovaj patološki entitet [5].

Dijagnostika

Kod novorođenčadi i dojenčadi glavna dijagnostička metoda je ultrazvuk mozga gdje se kroz fontanele obavlja snimanje. Nakon zatvaranja fontanele dijagnostika se provodi pomoću magnetne rezonance (MR) ili kompjuterske tomografije (CT), ali MR daje mnogo bolji prikaz mozga i mogućeg uzroka hidrocefalusa [11]. Znakovi koji ukazuju na hidrocefalus su:

- proširenje ventrikularnog sistema koje ne pripisujemo moždanoj atrofiji,
- periventrikularna hipodenzna zona na CT ili povišenje signala na T2W1 na MR,
- transependimalna perfuzija likvora;
- zaokruživanje, baloniranje frontalnih rogov (Slika 2) [11-13].



Slika 2. Snimci endokranijuma djeteta sa posthemoragijskim hidrocefalusom dobijeni ultrazvukom (A) i magnetnom rezonancom (B)

Zahvaljujući CT i MR snimcima moguće je utvrditi veličinu i položaj moždanih komora, veličinu subarahnoidnog prostora na bazi i konveksitetu mozga, kao i prisustvo ili odsustvo nakupljene tečnosti oko mjesta opstrukcije likvora. Stenoza akvedukta se dijagnostikuje na osnovu dilatacije bočnih i III moždane komore udružene sa smanjenom ili normalnom IV komorom i ponekad proširenim proksimalnim dijelom akvedukta [5].

Liječenje

Liječenje hidrocefalusa zavisi od uzroka jer je nakupljanje likvora izlječivo, dok primarni uzrok nastanka hidrocefalusa ne mora biti [13]. Hirurško liječenje hidrocefalusa podrazumijeva odstranjenje likvora iz mozga i njegovog preusmjerenja. Operativni tretman obuhvata unutrašnje i vanjske drenaže [14].

Vanjska drenaža je privremena mjera i provodi se samo kad nije moguće postaviti unutrašnji kanalni sistem, a takva je indikacija npr. kod meningitisa sa hidrocefalusom. Nakon izliječenja upale postavi se unutrašnji šant jer bi se u protivnom upala mogla prenijeti u druge tjelesne šupljine.

Unutrašnje drenaže se vrše kreiranjem novog puta za oticanje likvora u drugu tjelesnu šupljinu, npr. trbušnu šupljinu ili desnu pretkomoru srca i ti se zahvati nazivaju ventrikuloperitoneostomija i ventrikuloatriostomija.

Nova komunikacija za oticanje likvora naziva se šant (*shunt*) i postavlja se ispod kože. Šant je obično inertna plastična cijev kroz koju se likvor sprovodi u novu šupljinu. Na sebi ima zaliske koji regulišu protok, i rezervoar, koji se može osjetiti kroz kožu, a koji služi za uzimanje uzoraka likvora za laboratorijsku analizu.

Uvedena je i nova metoda drenaže likvora – endoskopska ventrikulostomija dna treće komore.

Najbrojniju grupu u našem uzorku čine operativno tretirani pacijenti sa opstruktivnim hidrocefalusom kod kojih u osnovi smetnje protoka likvora leži primarni patološki supstrat bilo da se radi o krvarenju, tumoru ili priraslicama nakon infekcije. Bez obzira koliko jednostavno izgledale tehnike kojima se liječi hidrocefalus, treba imati na umu da je to veoma kompleksno oboljenje sa veoma velikim brojem komplikacija.

Zbog toga je važno da se razlikuje proširenje komora nastalo zbog hidrodinamskog disbalansa (pravi hidrocefalus) od dilatacije nastale usljed atrofije (*hydrocephalus ex vacuo*). Atrofija mozga, dakle, vodi ka proširenju komora dok povećan pritisak likvora u slučaju primarnog hidrocefalusa ima proširenje komora kao svoj sekundarni negativni efekat. Najčešće se koristi ventrikuloperitoneostomija kao metoda liječenja hidrocefalusa. S obzirom na veliki broj komplikacija, kao i na činjenicu da se radi o ugradnji stranog materijala postoje bazični uslovi u pogledu sterilnosti likvora koji moraju biti zadovoljeni prilikom postavljanja indikacije za ugradnju sistema za drenažu [15].

Parenhimsko oštećenje mozga uzrokovano hidrocefalusom

Nezavisno od etiologije, patogeneze i vrste hidrocefalusa, mikro i makrovaskularne promjene su direktni uzrok parenhimalne destrukcije kod hidrocefalusa. Patološki supstrat je različit kod nekomunikantnog (opstruktivnog) i komunikantnog (neopstruktivnog) hidrocefalusa. Kod opstruktivnog hidrocefalusa opsežna moždana atrofija snažno redukuje bijelu masu, čini mozak jednom vrećom, građenom od tankog sloja moždanog tkiva, pretežno sive mase na periferiji, koja je ispunjena bistrim likvorom. Kod komunikantnog hidrocefalusa svi likvorski putevi su slobodni. Atrofija je opet zahvatila pretežno bijelu masu, ali osim proširenih ventrikula i likvorskih puteva vidimo i veoma široke i duboke moždane brazde, te proširene cisterne.

Periventrikularni likvorski edem kod hidrocefalusa se opaža kao periventrikularna prozračnost na kompjuterskoj tomografiji. Prema Hakimovom modelu hidrocefalusa, moždani se parenhim može posmatrati kao spužva sa porama mikroskopske veličine, napravljenim od visoko-elastičnog materijala. Moždano tkivo je inkompresibilno, pa su njegove elastične deformacije moguće samo preko kolapsa ćelija parenhima, u obliku spužve. Mozak je porozni medijum koji sadrži viskoznu tečnost u ekstrakerebralnom prostoru. Količina likvora, unatoč stalnoj produkciji i apsorpciji ostaje konstantna, tj. pod normalnim okolnostima apsorpcija je jed-

naka proizvodnji. Normalno postoji ravnoteža dviju sila, sile likvorskog pritiska koja teži da proširi komore i sile venskog sistema koja nastoji da uklanjanjem likvora smanji njihovu veličinu. Tečnosti likvorskog i venskog sistema su u zapreminskoj ravnoteži [12].

Potiskivanje likvora kroz mozak je u stvari kompenzatorni mehanizam kojim organizam nastoji prevazići prepreku, dopremiti likvor do subarahnoidalnog prostora i venskog sistema. Taj mehanizam, međutim, oštećuje cerebralnu cirkulaciju istezanjem arterijskih i venskih primarnih, sekundarnih i tercijarnih krvnih sudova, što rezultira smanjenjem krvnog protoka i vodi ka ireparabilnim promjenama kod hidrocefalusa [12, 15].

Izvor finansiranja. Autori nisu dobili sredstva namijenjena ovom istraživanju.

Etičko odobrenje. Etički odbor Medicinskog fakulteta u Foči odobrio je studiju. Ovaj tip studije ne zahteva dobijanje saglasnosti bolesnika

Sukob interesa. Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

Zaključak

Hidrocefalus je veoma kompleksno stanje pa je neophodno kod svakog bolesnika razmotriti sve dostupne dijagnostičke parametre prije donošenja odluke o načinu drenaže likvora. Najzastupljeniji tip hidrocefalusa u našem uzorku, bilo da se radi o ugradnji trajne ili privremene drenaže, je opstruktivni tip hidrocefalusa što se slaže i sa podacima iz literature. Pojava kongenitalnog novorođenačkog hidrocefalusa je smanjena širokom upotrebom ultrazvuka tokom trudnoće, ali je opstruktivni novorođenački hidrocefalus kod prematurusa povećan zbog visokog procenta intrakranijalne hemoragije kod ove novorođenčadi.

Funding source. The authors received no specific funding for this work.

Ethical approval. The Ethic Committee of the Faculty of Medicine in Foča approved the study. For this type of study, formal consent is not required.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest

Literatura

1. Rekate HL. A consensus on the classification of hydrocephalus: its utility in the assessment of abnormalities of cerebrospinal fluid dynamics. *Childs Nerv Syst* 2011;27:1535–41.
2. Kristensen B, Malm J, Fagerland M, Hietala SO, Johansson B, et al. Regional cerebral blood flow, white matter abnormalities, and cerebrospinal fluid hydrodynamics in patients with idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;60(3):282–8.
3. Fishman MA. Hydrocephalus. In: Eliasson SG, Pinsky AL, Hardin WB, editors. *Neurological pathophysiology*, New York: Oxford University Press; 1978.
4. Lee SC, Lueck CJ. Cerebrospinal fluid pressure in adults. *J Neuroophthalmol* 2014; 34:278–81.
5. Weiner HL, Constantini S, Cohen H, Wisoff JH. Current treatment of normal-pressure hydrocephalus: comparison of flow-regulated and differential-pressure shunt valves. *Neurosurgery* 1995; 37:877–99.
6. Kulkarni AV, Riva-Cambrin J, Rozzelle CJ, Naftel RP, Alvey JS, et al. Endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization in infant hydrocephalus: a prospective study by the Hydrocephalus Clinical Research Network. *J Neurosurg Pediatr* 2018;21(3):214–23.
7. Graff-Radford NR, Knopman DS, Penman AD. Do systolic BP and pulse pressure relate to ventricular enlargement? *Eur J Neurol* 2013;20:720–43.
8. Marshall LF. Head Injury: recent past, present, and future. *Neurosurgery* 2000;47:546–61.
9. Savolainen S, Laakso MP, Paljärvi L. MR imaging of the hippocampus in normal pressure hydrocephalus: correlations with cortical Alzheimer's disease confirmed by pathologic analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:409–19.
10. Dewan MC, Lim J, Gannon SR, Heaner D, Davis MC, Vaughn B, et al. Comparison of hydrocephalus metrics between infants successfully treated with endoscopic third ventriculostomy with choroid plexus cauterization and those treated with a ventriculoperitoneal shunt: a multicenter matched-cohort analysis. *J Neurosurg Pediatr* 2018; 21(4):339–45.
11. Tullberg M, Jensen C, Ekholm S, Wikkelsö C. Normal pressure hydrocephalus: vascular white matter changes on MR images must not exclude patients from shunt surgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1665–83.
12. Hakim R, Black PM. Correlation between lumbo-ventricular perfusion and MRI-CSF flow studies in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Surg Neurol* 1998;49:14–7.

13. Kang K, Ko PW, Jin M, Suk K, Lee HW. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus, cerebrospinal fluid biomarkers, and the cerebrospinal fluid tap test. *J Clin Neurosci* 2014; 21(8):1398–403.
14. Warf BC, Bhai S, Kulkarni AV, Mugamba J. Shunt survival after failed endoscopic treatment of hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatr* 2012;10(6):463–70.
15. Pujari S, Kharkar S, Metellus P. Normal pressure hydrocephalus: long-term outcome after shunt surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1282–91.

Causes, classification, diagnostics and treatment of hydrocephalus

Vjeran Saratlić¹, Vesna Ivanišević²

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

²University Clinical Center of the Republic of Srpska, Department of Neurosurgery, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Hydrocephalus is a hydrodynamic disorder of the cerebrospinal cortex causing an enlargement of the ventricular system and increased pressure around the brain. Hydrocephalus can be divided into congenital and acquired, and, based on occurrence mechanism, into communicative (non-obstructive) and non-communicative (obstructive which can be congenital and acquired). There is also normal-pressure hydrocephalus, hydrocephalus ex vacuo, and external hydrocephalus in newborns. In newborns and infants, the main diagnosis method is the head ultrasound, through fontanels. After fontanel closure, diagnosis is established by means of magnetic resonance imaging (MR) and computed tomography (CT). Significant domination of obstructive hydrocephalus over the other types of it has been established in a sample of patients with hydrocephalus treated at Department of Neurosurgery of the Clinical Center of Banja Luka in a two-year period.

Keywords: cerebrospinal fluid, hydrocephalus, classification, CT and MRI diagnostics, treatment

Zahvalnost recenzentima

Zahvaljujemo recenzentima radova objavljenih u časopisu "Biomedicinska istraživanja" tokom 2019. godine na savjesnim i stručnim recenzijama, kao i korisnim savjetima i prijedlozima koji omogućavaju autorima da poboljšaju kvalitet svojih radova. Svojim savjesnim radom recenzenti značajno doprinose kvalitetu i naučnoj ozbiljnosti časopisa na čemu im uredništvo iskreno zahvaljuje.

Vaso Antunović	Aleksandar Perić
Gordana Bukara	Sladana Popović
Milan Breberina	Snježana Popović-Pejičić
Vladimir Čančar	Maja Račić
Mladen Davidović	Ivan Radić
Dragana Drakul	Aleksandra Radosavljević
Ljubica Đukanović	Zorica Rašić
Zaim Jatić	Siniša Ristić
Dragan Jovanović	Slavko Simeunović
Olivera Kalajdžić	Sanja Simić Ogrizović,
Jelena Krunic	Suajb Solaković
Nenad Lalović	Slobodan Spremo
Višnja Ležaić	Ljiljana Stamatović
Miloš Maksimović	Danijela Stanković
Aleksandar Maliković	Svetlana Stanojlović
Snežana Marjanović	Dragana Stojisavljević
Milica Mijović	Siniša Šolaja
Mirjana Mirić	Zdravko Vitošević
Vekoslav Mitrović	Vlastimir Vlatković
Goran Nedović	Dalibor Vranješ
Tatjana Nožica Radulović	Miodrag Vučić
Dragana Pavlović	Mile Vuković

Uredništvo časopisa
„Biomedicinska istraživanja“

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, radove za praksu, edukativne članke, komentare na objavljene članke i pisma uredništvu iz svih oblasti medicine, stomatologije, specijalne edukacije i rehabilitacije i zdravstvene njege.

Otvoreni pristup časopisu *Biomedicinska istraživanja* omogućava slobodan, besplatan i neograničen onlajn pristup svim člancima odmah poslije njihovog onlajn objavljivanja. Korisnici mogu besplatno da preuzmu, čitaju, kopiraju i štampaju kompletne tekstove svih radova.

Uslovi. Časopis „Biomedicinska istraživanja“ objavljuje samo one radove koji nisu ranije objavljeni u cjelosti ili djelimično, osim u obliku sažetka, i koji nisu istovremeno podnijeti za objavljivanje nekom drugom časopisu.

Radovi se štampaju na srpskom ili engleskom jeziku sa kratkim sadržajem na srpskom i engleskom.

Sve prispjele rukopise procjenjuje jedan od urednika i dva nezavisna recenzenta koji su stručnjaci iz oblasti iz koje je rad. Recenzija je dvostruko slijepa. Ukoliko recenzenti predlože izmjene i dopune teksta, kopije recenzije se dostavljaju autorima s molbom da unesu tražene izmjene i odgovore na primjedbe recenzenata. Ako autor dostavi izmijenjen i dopunjen rukopis prema primjedbama recenzenata, urednik ga može poslati recenzentima radi ponovne procjene. Konačnu odluku o prihvatanju rada za štampu donisu glavni i odgovorni urednik..

Etika. Kada se izvještava o eksperimentu na ljudima potrebno je naglasiti da li je ispitivanje sprovedeno u skladu sa etičkim standardima nacionalnog ili institucionalnog komiteta za eksperimente na ljudima, kao i sa Helsinškom deklaracijom iz 1975, revidiranom 2000. i 200. godine, a dostupne na <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html> Obavezna je i saglasnost nadležnog etičkog komiteta. Rukopisi o humanim medicinskim istraživanjima ili istorijama bolesti treba da sadrže izjavu o pristanku ispitivanih osoba.

Kod eksperimenata na životinjama naznačiti da li su poštovani principi zaštite životinja iz nacionalnih 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. Ova napomena treba da se doda na kraju rada, prije spiska literature. Ako ne postoji sukob interesa autori treba da navedu: autori izjavljuju 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: 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), a svaku skraćenicu treba objasniti pri prvom pojavljivanju u tekstu. Ne mogu se skraćivati nazivi simptoma i znakova, kao i imena bolesti, anatomske 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 zagrada, 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 12 strana, za originalni rad 10 strana, za članke iz istorije medicine, saopštenja, članke za praksu i prikaze bolesnika 6 strane, a za pismo 2 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. *Medical Subject Headings – MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>) treba koristiti za izbor ključnih riječi.

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 i autocitate (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 redosljedu 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 redosljedu navođenja u tekstu.

Ako je bilo koja tabela, slika ili fotomikrogram već prethodno objavljen, autori su odgovorni za dobijanje pisane dozvole za reprodukciju (štampanu i onlajn) od drugih izdavača i autora, a ta dozvola mora da se priloži uz propratno pismo.

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. Oko 80% citata treba da budu originalni radovi, a ostalo mogu da budu knjige, poglavlja u knjigama ili pregledni radovi. 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 šestog 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; 102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm> Accessed August 12, 2002

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]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>. Accessed Jul 9, 2002

Prpratno 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.

Prvi otisak se šalje autoru za korespondenciju na uvid i korekciju štamparskih grešaka. Korekcije treba izvršiti u roku od 48 sati. Ako je neophodno da se ovo vrijeme produži zbog dostavljanja otiska svim autorima, o tome treba obavijestiti uredništvo.

Errata se odnosi na greške u objavljenom članku koje je učinio autor, uredništvo ili izdavač. Čim je članak objavljen onlajn, greška može da se koriguje samo objavljivanjem „Erratum“. *Biomedicinska istraživanja* će objaviti erratum sa jasnim navođenjem rada u kom je greška učinjena, a ni odštampana ni elektronska verzija originalnog članka neće biti izmijenjena.

Povlačenje članka. Članak može biti povučen zbog ozbiljnih grešaka ili povreda etičkih principa kao što su izvođenje zaključaka na pogrešnoj kalkulaciji ili logičkim greškama, pogrešni rezultati zbog kvara na instrumentima, falsifikovani ili fabrikovani rezultati. Povlačenje članka može da zahtjeva autor(i), institucija, sponzor, urednik, izdavač. Koautore članka koji se povlači treba obavijestiti o problemu i zahtjevu za povlačenje. Povlačenje odobrava glavni urednik u konsultaciji sa uređivačkim odborom.

Napomena o povlačenju objavljuje se uz navođenje naslova rada, imena autora i razloga za povlačenje. Povučeni rad dobija oznaku „Povučen“.

Pretplata na časopis. Časopis objavljuje samo radove svojih pretplatnika. Da bi rad bio objavljen u časopisu „Biomedicinska istraživanja“, svi autori moraju biti pretplatnici na časopis. Uz rukopis rada prihvaćenog za objavljivanje treba dostaviti kopije uplatnica za pretplatu za godinu u kojoj se rad objavljuje. Inostrani autori nisu dužni da budu pretplatnici časopisa.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Biomedicinska istraživanja, a peer reviewed, open access, bi-annual journal of Faculty of Medicine Foča, University of East Sarajevo, publishes original scientific articles, previous and short communications, literature reviews, case reports, history of medicine pieces, articles for practitioners, educative articles, comments on articles already published and letters to the editors from all areas of medicine, dentistry, special education and rehabilitation and nursing.

Open access. Open access model of *Biomedicinska istraživanja* provides immediate and free access to all articles as soon as they are published online. Users are free to download, read, copy, distribute and print the full texts of these articles.

There is no article submission fee, no article processing fee and no fee to access the published papers.

Conditions. The journal publishes only those papers that have not been published previously in whole or partly, except in abstract form and it is not under consideration for publication elsewhere.

Papers are printed in Serbian or English with short abstracts in both Serbian and English.

All manuscripts are subject to independent and editorial review. Upon submission, each manuscript is evaluated by one of the editors and the manuscript passing the editor's review is sent for double-blind peer review by at least two independent expert referees. Remarks and suggestions of reviewers, if any, are sent to the author for manuscript revision. If the authors are asked to resubmit the manuscript with changes and response to comments, the editor may send the revised manuscript and author's responses to the reviewers for further review. The final decision on publishing the paper will be made by Editor-in-Chief in consultation with Editorial Board members.

Ethics. When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures followed and 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 and 2004, available at <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. Consent of the competent ethical committee is obligatory, as well. Manuscripts with human medical research, or patient case history should contain a statement that the subject's written consent was obtained.

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 are required to disclose any sponsorship or funding arrangements relating to their research and all authors should disclose any possible conflicts of interest. This note should be added in a separate section before the reference list. If no conflict exists, authors should state: The authors declare 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 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: 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, double-spaced, only in Times New Roman 12 pt font, 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 articles, 6 pages for history of medicine pieces, communications, articles for practitioners and case reports, 2 pages for 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/urm_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, previous and short communications, articles for practitioners, 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 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.

At 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. *Medical Subject Headings – MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>) are to be used for selection of the keywords.

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, 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 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.

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.

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.

If any tables, illustrations or photomicrographs have been published elsewhere, written consent for re-publication (in print and online) must be obtained by the author from the copyright holder and the author(s) of the original article, such permission being detailed in the cover letter.

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 sixth 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, Pfaller 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 bežike. *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; 102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm> Accessed August 12, 2002

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]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>. Accessed Jul 9, 2002

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.

Cover letter. The cover letter should be enclosed with the manuscript, which includes the following: the statement that the paper has never been published and concurrently submitted for publication to any other journal; the 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.

Proofs. An electronic proof is sent to the corresponding author. Only typographical errors should be corrected. Corresponding authors are strongly advised to circulate proofs among all their co-authors so that all those who have contributed to the paper have the opportunity to check it carefully. The corrected proof should normally be returned within 48 hours but please do contact the Editorial Office for an extension if you are circulating proofs to your co-authors.

Errata. Errata refer to errors introduced into the article by the author(s), editorial office or the publisher. Once an article has been published online, mistakes can be corrected only by publishing an erratum. *Biomedicinska istraživanja* will publish errata to communicate necessary corrections to such errors. Once published, the erratum will be linked to the original paper, but neither the print or electronic versions of the original paper will be amended.

Retractions. Articles may be retracted because of major errors or breaches of ethics such that an article's conclusions may have been based upon faulty logic or computation, its data may have been obtained through poor instrumentation, or it may have been derived from falsified or fabricated data. Retractions may be requested by the article author(s), academic or institutional sponsor, editor or publisher. The Retraction will be assigned to the editor-in-chief of the journal, the editor who handled the paper and the Editorial Board will be consulted, too.

Co-authors listed on the original paper should be made aware of the problems with the paper and the pending retraction request. Notices of retraction will be published containing information about the original article title, author list, and the reason for the Retraction. Retracted articles will be accompanied by the related Retraction notice and will be marked as "Retracted".