

Izdavačka delatnost Društva lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva, Vase Stajića 9
Glavni i odgovorni urednik: prof. dr GORDANA DEVEČERSKI

MEDICINSKI PREGLED
ČASOPIS DRUŠTVA LEKARA VOJVODINE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA
PRVI BROJ JE ŠTAMPAN 1948. GODINE.

Glavni i odgovorni urednik
Prof. dr LJILJA MIJATOV UKROPINA

Pomoćnici urednika
Doc. dr BILJANA SRDIĆ GALIĆ
Doc. dr VLADIMIR PETROVIĆ

REDAKCIJSKI ODBOR

Predsednik: prof. dr PETAR SLANKAMENAC
Sekretar: prof. dr VIKTOR TILL

Prof. dr STOJANKA ALEKSIĆ, Hamburg
Prof. dr KAREN BELKIĆ, Stockholm
Prof. dr JEAN-PAUL BEREGI, Lille Cedex
Prof. dr JELA BOROTA, Novi Sad
Prof. dr MILAN BREBERINA, Novi Sad
Prof. dr RADOVAN CVIJANOVIĆ, Novi Sad
Prof. dr GROZDANA ČANAK, Novi Sad
Prof. dr IVAN DAMJANOV, Kansas City
Prof. dr DRAGAN DANKUC, Novi Sad
Prof. dr GORDANA DEVEČERSKI, Novi Sad
Prof. dr RAJKO DOLEČEK, Ostrava
Prof. dr MIRJANA ĐERIĆ, Novi Sad
Prof. dr SRĐAN ĐURĐEVIĆ, Novi Sad
Prof. dr VERA GRUJIĆ, Novi Sad
Prof. dr TATJANA IVKOVIĆ LAZAR, Novi Sad
Prof. dr JÁNOS JAKÓ, Budapest
Prof. dr MARINA JOVANOVIĆ, Novi Sad
Prof. dr DRAGAN KATANIĆ, Novi Sad
Prof. dr ALEKSANDAR KIRALJ, Novi Sad
Prof. dr ALEKSANDAR KNEŽEVIĆ, Novi Sad
Prof. dr DRAGAN KOVAČEVIĆ, Novi Sad

Prof. dr SMILJANA MARINKOVIĆ, Novi Sad
Prof. dr MARIOS MARSELOS, Ioannina
Prof. dr LJILJA MIJATOV UKROPINA, Novi Sad
Prof. dr MIROSLAV MILANKOV, Novi Sad
Prof. dr IGOR MITIĆ, Novi Sad
Prof. dr NADA NAUMOVIĆ, Novi Sad
Prof. dr ANA OROS, Novi Sad
Prof. dr VERA JERANT PATIĆ, Novi Sad
Prof. dr LJUBOMIR PETROVIĆ, Novi Sad
Prof. dr MIODRAG RADULOVAČKI, Chicago
Prof. dr JOVAN RAJS, Danderyd
Prof. dr ALEKSANDAR ROZENBERGER, Haifa
Prof. dr PETAR E. SCHWARTZ, New Haven
Prof. dr PETAR SLANKAMENAC, Novi Sad
Prof. dr VIKTOR TILL, Novi Sad
Prof. dr TAKASHI TOYONAGA, Kobe
Prof. dr KONSTANTIN VIKTOROVIĆ SUDAKOV, Moskva
Prof. dr NADA VUČKOVIĆ, Novi Sad
Doc. dr ZORAN VUJKOVIĆ, Banja Luka
Prof. dr PETAR VULEKOVIĆ, Novi Sad
Prof. dr RELJA ŽIVOJNOVIĆ, Antwerpen

Lektor za srpski jezik: Dragica Pantić
Lektor za engleski jezik: Jasminka Anojčić
Tehnički sekretar: Vesna Šaranović
Tehnička podrška: „Grafit“, Novi Sad

Izrada UDK i deskriptora: Biblioteka Medicinskog fakulteta, Novi Sad

MEDICINSKI PREGLED izlazi dvomesečno (šest dvobroja godišnje), u tiražu od 700 primeraka. Akontacija pretplate za pojedince sa teritorije Srbije za 2013. godinu iznosi 3.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om), a 4.000,00 dinara za pojedince van teritorije Srbije, a za ustanove 8.000,00 dinara (uz dodavanje PDV-a). Uplate se vrše na račun broj 340-1861-70 ili 115-13858-06, s naznakom „Dodatna članarina za Medicinski pregled“.

Copyright © Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva Novi Sad 1998.

**Rukopisi se dostavljaju sekretaru Redakcijskog odbora časopisa »Medicinski pregled« na adresu:
Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva, 21000 Novi Sad, Vase Stajića 9,
Tel. 021/528-767; Tel/Fax. 021/521-096;
E-mail: dlv@neobee.net; Web: www.dlv.org.rs**

SADRŽAJ

UVODNIK

Olgica Milankov ISHRANA ODOJČADI – ISKUSTVA, NOVI TRENDOVI I PREPORUKE.....	5-10
--	------

ORIGINALNI NAUČNI RADovi

Marina Rastović, Biljana Srdić Galić, Edita Stokić, Dejan Sakač, Milena Mikalački i Darinka Korovljev ANTROPOMETRIJSKI POKAZATELJI MASE I DISTRIBUCIJE MASNOG TKIVA U PROCENI RIZIKA OD KARDIOVASKULARNIH BOLESTI I DIJABETESA KOD ŽENA.....	11-18
Gorana Sulejmanpašić Arslanagić PROCENA UČESTALOSTI POJAVE BOLESTI KOD PRVOSTEPENIH SRODNICA OBOLELIH OD SHIZOFRENIJE U ODNOSU NA POL I DIJAGNOSTIČKE KATEGORIJE.....	19-23
Tatjana Novaković, Biljana Inić Kostić, Srbislava Milinić, Ljiljana Jovičević i Gordana Dželetović FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ KARDIOVASKULARNIH BOLESTI KOD PACIJENATA SA MASNOM JETROM....	24-31
Renata Škrbić, Vesela Milankov, Mila Veselinović i Aleksandar Todorović UTICAJ OŠTEĆENJA SLUHA NA KVALITET ŽIVOTA ADOLESCENATA.....	32-39

STRUČNI ČLANCI

Vladimir Manojlović, Vladan Popović, Dragan Nikolić, Đorđe Milošević, Janko Pasternak i Miloš Kačanski ANALIZA UDRUŽENIH BOLESTI KOD PACIJENATA SA AKUTNOM KRITIČNOM ISHEMIJOM DONJIH EKSTREMITETA.....	41-45
Marija Vukoja, Predrag Rebić, Zorica Lazić, Marija Mitić Milikić, Branislava Milenković, Biljana Zvezdin, Ivan Čekerevac, Mirjana Jovančević Drvenica, Sanja Hromiš i Ivan Kopitović RANO OTKRIVANJE ASTME I HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA KOD PACIJENATA U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI.....	46-52
Zvezdana Kojić i Dobrica Stojanović PATOFIZIOLOGIJA MIGRENE – OD MOLEKULARNE DO PERSONALIZOVANE MEDICINE.....	53-57
Ivana Tešić, Dušan Velisavljev i Dobrivoje Martinov METODA <i>TYPE AND SCREEN</i> U TREBOVANJU KRVI U OPŠTOJ BOLNICI ZRENJANIN.....	58-63
Dragana Unić Stojanović, Miroslav Miličić, Petar Vuković, Srđan Babić i Miomir Jović KARDIOHIRURŠKE INTERVENCIJE KOD BOLESNIKA NA HRONIČNOM PROGRAMU HEMODIJALIZE.....	64-69
Maja Lalić, Ema Aleksić, Mihajlo Gajić i Đoka Malešević ZNAJANJE O ORALNOM ZDRAVLJU I ZDRAVSTVENO PONAŠANJE RODITELJA I DECE ŠKOLSKOG UZRASTA....	70-80

PRIKAZI SLUČAJEVA

Zorana Budakov, Nataša Milosavljević Knežević, Jasmina Grujić i Mirjana Krga Milanović IMUNIZOVANA TRUDNICA RETKOG RH FENOTIPA – PRIKAZ SLUČAJA.....	81-85
Mirjana Čuk, Radoslav Gajanin, Miloš Mališ, Dražan Erić, Nenad Lalović i Helena Marić ZNAČAJ CITOLOGIJE U DIJAGNOSTICI RETKIH KARCINOMA DOJKE – PRIKAZ DVA SLUČAJA.....	86-91

ISTORIJA MEDICINE

Dušanka Dobanovački, Milan Breberina, Božica Vujošević, Marija Pećanac, Nenad Žakula i Veličko Trajković SEĆANJE NA GRADSKO VANBOLNIČKO PORODILIŠTE I MATERINSKI DOM U NOVOM SADU.....	93-97
---	-------

NAGRAĐENI STUDENTSKI RAD

Marina Dragičević STRUKTURA MORBIDITETA PREVREMENO ROĐENE NOVOROĐENČADI ISTE GESTACIJSKE STAROSTI IZ JEDNOSTRUKIH I BLIZANAČKIH TRUDNOĆA	99-104
---	--------

IN MEMORIAM.....	105-106
------------------	---------

PRIKAZI KNJIGA.....	107-109
---------------------	---------

CONTENTS

EDITORIAL

<i>Olga Milankov</i> INFANT NUTRITION-EXPERIENCES, NEW TRENDS AND RECOMMENDATIONS.....	5-10
---	------

ORIGINAL STUDIES

<i>Marina Rastović, Biljana Srdić Galić, Edita Stokić, Dejan Sakač, Milena Mikalački and Darinka Korovljević</i> ANTHROPOMETRIC INDICATORS OF MASS AND DISTRIBUTION OF ADIPOSE TISSUE IN THE ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR AND DIABETES RISK IN WOMEN.....	11-18
<i>Gorana Sulejmanpašić – Arslanagić</i> EVALUATION OF DISEASE FREQUENCY IN THE FIRST LINE RELATIVES OF PATIENTS SUFFERING FROM SCHIZOPHRENIA RELATED TO GENDER AND DIAGNOSTIC CATEGORIES.....	19-23
<i>Tatjana Novaković, Biljana Inić Kostić, Srbislava Milinić, Ljiljana Jovičević and Gordana Dželetović</i> CARDIOVASCULAR DISEASE RISK FACTORS IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE.....	24-31
<i>Renata Škrbić, Vesela Milankov, Mila Veselinović and Aleksandar Todorović</i> IMPACT OF HEARING IMPAIRMENT QUALITY OF LIFE OF ADOLESCENTS.....	32-39

PROFESSIONAL ARTICLES

<i>Vladimir Manojlović, Vladan Popović, Dragan Nikolić, Đorđe Milošević, Janko Pasternak and Miloš Kačanski</i> ANALYSIS OF ASSOCIATED DISEASES IN PATIENTS WITH ACUTE CRITICAL LOWER LIMB ISCHEMIA.....	41-45
<i>Marija Vukoja, Predrag Rebić, Zorica Lazić, Marija Mitić Milikić, Branislava Milenković, Biljana Zvezdin, Ivan Čekerevac, Mirjana Jovančević Drvenica, Sanja Hromiš and Ivan Kopitović</i> EARLY DETECTION OF ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN PRIMARY CARE PATIENTS....	46-52
<i>Zvezdana Kojić and Dobrica Stojanović</i> PATHOPHYSIOLOGY OF MIGRAINE - FROM MOLECULAR TO PERSONALIZED MEDICINE.....	53-57
<i>Ivana Tešić, Dušan Velisavljev and Dobrivoje Martinov</i> THE TYPE AND SCREEN METHOD OF BLOOD REQUISITION IN GENERAL HOSPITAL ZRENJANIN.....	58-63
<i>Dragana Unić Stojanović, Miroslav Miličić, Petar Vuković, Srđan Babić and Miomir Jović</i> HEART SURGERY IN PATIENTS ON CHRONIC DIALYSIS.....	64-69
<i>Maja Lalić, Ema Aleksić, Mihajlo Gajić and Đoka Malešević</i> ORAL HEALTH RELATED KNOWLEDGE AND HEALTH BEHAVIOR OF PARENTS AND SCHOOL CHILDREN.....	70-80

CASE REPORTS

<i>Zorana Budakov, Nataša Milosavljević Knežević, Jasmina Grujić and Mirjana Krga Milanović</i> IMMUNIZED PREGNANT WOMAN WITH RARE RH FENOTYPE - CASE REPORT.....	81-85
<i>Mirjana Čuk, Radoslav Gajanin, Miloš Mališ, Dražan Erić, Nenad Lalović and Helena Marić</i> THE IMPORTANCE OF CYTOLOGY IN DIAGNOSING RARE BREAST CARCINOMA - TWO CASE REPORTS.....	86-91

HISTORY OF MEDICINE

<i>Dužanka Dobanovački, Milan Breberina, Božica Vujošević, Marija Pećanac, Nenad Žakula and Veličko Trajković</i> REMINISCENCE ON THE MUNICIPAL OUT-OF-HOSPITAL MATERNITY UNIT AND THE MOTHERHOOD HOME IN NOVI SAD..	93-97
---	-------

REWARDED STUDENT PAPER

<i>Marina Dragičević</i> MORBIDITY STRUCTURE AMONG PREMATURELY BORN TWINS COMPARED TO SINGLETONS OF THE SAME GESTATIONAL AGE.....	99-105
--	--------

IN MEMORIAM	107-108
--------------------------	---------

BOOK REVIEWS	109-111
---------------------------	---------

UVODNIK EDITORIAL

Medicinski fakultet Novi Sad
Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad
Klinika za dečje bolesti

Uvodnik
Editorial
UDK 613.221

ISHRANA ODOJČADI – ISKUSTVA, NOVI TRENDovi I PREPORUKE

INFANT NUTRITION-EXPERIENCES, NEW TRENDS AND RECOMMENDATIONS

Olgica MILANKOV

Pravilna ishrana odojčadi podrazumeva snabdevanje organizma belančevinama, mastima, ugljenim hidratima, vitaminima, mineralima i drugim esencijalnim supstancijama koje će mu omogućiti normalan rast, opstanak, funkcionisanje i razvoj u skladu sa njihovim punim potencijalom, adekvatnu otpornost na infekcije i bolesti, kao i normalnu aktivnost [1]. Sama činjenica da odojče u prvih 6 meseci života udvostruči porođajnu masu, a na kraju prve godine je utrostruči, ukazuje na značaj pravilne ishrane. Nepravilna i nedovoljna ishrana oštećuje organizam i zdravlje dece koja često dovodi do energetskog deficita a samim tim i do pothranjenosti pa i do gladovanja. Prema izveštajima Odseka za javno zdravlje dece i omladine Svetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2007. i 2008. godine, 1,4 miliona dece koja nisu dojena ili su pak nedovoljno dojena, umire tokom prvih 6 meseci života. U zemljama u razvoju, oko 35% dece mlađe od 5 godina neuhranjena su ili čak u stanju teških proteino-energetskih malnutricija.

Kako će odojče biti hranjeno, kojom vrstom mleka i kada će biti uvedena nemlečna ishrana zavisi od zdravstvene prosvećenosti majke, uslova sredine i ekonomskog stanja porodice. Vrsta, količina i raspored hranljivih materija s jedne strane, kao i običaj, mogućnosti i stremljenja, s druge strane, utiču na vrstu ishrane i na stanje ishranjenosti ovog vulnerabilnog dela populacije. Važno je znati da su energetske potrebe odojčadi veće nego kod dece u kasnijem uzrastu te se ishranom mora obezbediti 110 cal/kgTT/24 h [2,3]. Pored ovog dovoljnog kvantitativnog unosa energije, za pravilan rast i razvoj odojčeta i malog deteta neophodno je obezbediti korelativni odnos pojedinih hranljivih materija. Dete koje se hrani humanim mlekom mora dobiti 50% unetih kalorija iz masti, 10% iz belančevina, a 40% iz ugljenih hidrata. Odnos unetih nutrijenata i energije kod deteta na veštačkoj ishrani je drugačiji. Detetu koje je hranjeno kravljim mlekom,

treba obezbediti 15% kalorijskih potreba poreklom iz belančevina, 35% iz masti i 50% kalorija iz ugljenih hidrata.

Da bi se praktično što bolje razumeli problemi u ishrani odojčadi, potrebno je sagledati specifičnosti ovog životnog doba. Acidopeptička aktivnost želudačnog soka kao i funkcija egzokrinog pankreasa pokazuju svoju insuficijenciju u novorođenačkom uzrastu i u prvih šest meseci života. Kompletna maturacija i želudačne funkcije i egzokrinog pankreasa na nivo odrasle osobe postiže se tek u uzrastu od dve godine. Nezrelost ovih organa uz fiziološki deficit SigA intestinalne sluznice predstavljaju bazu u senzibilizaciji organizma na različite makro molekule hrane u prvih šest meseci života što povećava rizik od alergijskih manifestacija [2,3]. Neodgovarajuća zrelost bubrega i jetre u ovom perioda ogleda se u specifičnosti metaboličkih procesa, u regulaciji unutrašnje sredine kao i u nedovoljnosti sinteze pojedinih poluesencijalnih aminokiselina, što se završava takođe u drugoj godini života.

Prirodna ishrana

U ishrani odojčeta prednost svakako ima majčino mleko. Mnogobrojna istraživanja su pokazala da su prednosti zdravstvene, nutritivne, imunološke, razvojne, psihološke, socijalne i ekonomske prirode. Ove prednosti su usmerene na odojče, majku, porodicu i društvo [4,5].

Majčino mleko je idealna hrana za odojče. Ono zadovoljava sve nutritivne i energetske potrebe zdravog odojčeta u prva 4 meseca života, sem u koncentraciji vitamina D. Nesumnjivo je dokazano da ono ima svoje antiinfektivno svojstvo i da je kod dece hranjene humanim mlekom smanjena incidencija, čak i težina akutnih proliha, smanjena je učestalost respiratornih infekcija, upala srednjeg uva, infekcije mokraćnih puteva i nekrotič-

Abbreviations

SZO – Svetska zdravstvena organizacija

nog enterokolitisa. Deca na prirodnoj ishrani pokazuju bolji kognitivni i intelektualni razvoj od vršnjaka hranjenih mlečnim formulama [6]. Smrtnost od sindroma iznenadne smrti triput je veća kod odojčadi koja su hranjena zamenama za majčino mleko [6]. Odojčad koja nisu bila na prirodnoj ishrani izloženi su trostruko većem riziku od urinarnih infekcija ili od nastanka urinarnih infekcija i dvostruko većem riziku za obolevanje od upala srednjeg uva [7]. Češći je i razvoj karijesa i nepravilnosti vilice [8]. Takođe je zapaženo, da je učestalost pojave insulin-zavisnog dijabetesa manja, kao i Kronove bolesti, ulceroznog kolitisa, limfoma, astme, reumatoidnog artritisa i drugih alergijskih i digestivnih bolesti. Dokazano je da humano mleko smanjuje rizik od alergijskih bolesti, bakterijskih infekcija (sepsa, bakterijski meningitis, infekcije urinarnog trakta, respiratorne infekcije, upale srednjeg uva), sprečava opstipaciju, smanjuje rizik od pojave prekomerne težine i povišenih vrednosti holesterola [9]. Dojenje takođe pokazuje brojne prednosti i za majku. Majka koja doji ima povećanu koncentraciju oksitocina u krvi, koji utiče na bržu involuciju uterusa i smanjenje postporodajnog krvarenja. Tokom prvih meseci dojenja javlja se tzv. laktaciona amenoreja koja se ogleda u smanjenom menstrualnom gubitku krvi, majka brže vraća svoju telesnu masu na onu pre trudnoće, rizici od neplaniranog začeća su manji. Majke koje doje svoje dete najmanje 2 meseca imaju smanjeni rizik za 25% od pojave karcinoma dojki pre menopauze [8].

Pored navedenih prednosti za dete i majku, dojenje obezbeđuje i određenu socijalnu i ekonomsku korist društvu i porodici. Kako je kod dojene dece morbiditet smanjen, tako su manji troškovi zdravstvenog osiguranja koji se odlivaju tokom procesa lečenja. Osim toga, roditelji manje odsustvuju sa posla i mogu se posvetiti više i drugim članovima porodice. Mora se podvući i ona ekonomska strana koja je značajna za porodicu. Daleko su manji izdaci iz kućnog budžeta kod dojene dece u odnosu na onu koja se hrane adaptiranim industrijskim mlečnim formulama [10]. Da se i ne spominje prednost koja se ogleda u kontaktu majka–dete, emotivno bogatom kontaktu za oboje. Mnoge studije su pokazale da prirodno hranjena odojčad izrastaju u stabilnije, sigurnije i komunikativnije odrasle osobe.

Majčino mleko je imperativ u ishrani deteta do godinu dana. Uz uvođenje i drugih nemlečnih namirnica u dovoljnoj količini, prirodna ishrana se može produžiti i na kasniji uzrast. Ovo je posebno značajno kod dece kod koje u porodičnoj anamnezi postoji sklonost ka alergiji i kod dece koja su izložena gastrointestinalnim infekcijama.

Laktacija prolazi kroz više faza. Prvo mleko, kolostrum, koje se luči 3–7 dana manje je kalorijske vrednosti od zrelog mleka i izrazito je bogato

belančevinama. Ukupne belančevine (54%) čini SigA, a 14% laktoferin, belančevine koje učestvuju u specifičnoj i nespecifičnoj odbrani organizma. Odnos belančevina surutke i kazeina je 80 : 20. Postoji još jedna specifičnost a to je da je procenat masti i laktoze niži.

Nakon 10–14 dana kolostrum prelazi u zrelo mleko koje je idealno prilagođeno potrebama tog uzrasta. U proteinskoj strukturi takođe dominiraju proteini surutke kojeg uglavnom čini laktalbumin. Laktoglobulina u majčinom mleku ima samo u tragovima, a upravo je on odgovoran za senzibilizaciju organizma. Pored imunoglobulina, druge frakcije proteina čine laktoferin, lizozimi i serumski albumini. U sastavu belančevina humanog mleka visok nivo tzv. esencijalnih aminokiselina čini cistein, taurin i triptofan. Većina ovih aminokiselina su odgovorne za adekvatnu konjugaciju žučnih kiselina, a postoje podaci i da učestvuju u maturaciji centralnog nervnog sistema i razvoju retine. Koncentracija masti u humanom mleku zavisi prvenstveno od stadijuma laktacije i ishrane dojlje. Masti se nalaze uglavnom u obliku nezasićenih masnih kiselina, a 16% svih masnih kiselina čine esencijalne masne kiseline. Osnovni ugljeni hidrat u majčinom mleku je laktoza, iako ovo mleko u tragovima sadrži i neke druge složene ugljene hidrate, pa čak i glukozu i galaktozu. Ovaj ugljeni hidrat, laktoza, igra važnu ulogu u transportu nekih minerala i stimuliše rast *Laktobacillus-a bifidus* i učestvuje u odbrani sluznice tankog creva od naseljavanja pojedinim enteropatogenim bakterijama. Koncentracija mikroelemenata je relativno niska ali je zato njihova resorpcija relativno visoka. Iskoristljivost gvožđa u humanom mleku je izrazito visoka zahvaljujući prisustvu vitamina C, visokoj koncentraciji laktoze, prisustvu laktoferina i niskom nivou fosfata. Zahvaljujući idealnom odnosu kalcijuma i fosfata, i visokoj koncentraciji laktoze, čak i relativno mala količina vitamina D u humanom mleku (100–240 IJ/L) dovoljna je da prevenira težu kliničku sliku rahitisa i zadovolji potrebe ovog uzrasta od 400 IJ [11].

Ukoliko odojče spava isprekidanim snom, često se budi, postane razdražljivo i plačljivo, ukoliko stolice postanu oskudne i zelene, poznate kao „stolice gladi” a uz to odojče počinje slabije da napreduje u telesnoj masi, treba misliti da se radi o hipogalaktiji ili o gubitku apetita zbog nekog drugog patološkog stanja i bolesti. Postoji nekoliko načina pomoću kojih je moguće ustanoviti manjak mleka u dojkama. Svakako je najlakši način ponuditi detetu da uzme čaj ili vodu nakon podoja. Ona količina tečnosti koju dete popije ukazuje na volumen mleka koji detetu nedostaje da bi zadovoljilo apetit.

Postoje određena stanja kada je dojenje kontraindikovano. Dojenje se ne savetuje u stanjima postojeće sepse, apscesa dojke, aktivne tuberkuloze, hepatitisa B, AIDS-a, herpesa, malignih oboljenja, postpartalne psihoze kao i u stanjima renalne, hepatične i kardio-pulmonalne insuficijencije [12,13].

Kako se pojedini lekovi izlučuju preko mleka, kontraindikovano je dojenje kada majka prima citostatike, imunosupresivne i radioaktivne supstancije. Lekove poput tetraciklina, eritromicina, hloramfenikola, sulfonamida, atropina i nekih drugih medikamentata takođe treba izbegavati. Prirodna ishrana se takođe isključuje kod nekih urođenih bolesti metabolizma kao fenilketonurije, galaktozemije, kongenitalne netolerancije laktoze, glukoze i galaktoze.

Veštačka ishrana

Kada dojenje nije moguće sprovesti ili je čak kontraindikovano, u ishranu odojčeta uvodi se kravlje mleko. Neadaptirano kravlje mleko ima svoje karakteristike. Ono ima tri puta više belančevina u odnosu na majčino mleko, najveći deo (80%) belančevina čini kazein koji je teško svarljive. Osim toga, belančevine kravljeg mleka su siromašne cisteinom i taurinom. Sadržaj masti u kravljem mleku isti je kao i sadržaj masti u majčinom mleku ali je zato hemijska struktura različita, koncentracija nezasićenih masnih kiselina je nedovoljna. Nivo laktoze je niži u kravljem mleku a ona je upravo jedan od faktora koji utiče na resorpciju različitih mikroelemenata. Koncentracija minerala je tri puta veća u kravljem mleku, što opterećuje ekskretornu funkciju bubrega i digestivni sistem odojčeta. Takođe je siromašno vitaminima A, D i C. Zbog svih ovih karakteristika kravlje mleko se mora modifikovati i adaptirati funkciji digestivnog trakta odojčeta. Modifikacija se vrši kuvanjem i dilucijom kako bi se koncentracija belančevina i elektrolita smanjila. Porodice koje su ekonomski ugrožene obično se odlučuju da decu hrane obrocima 2/3 kravljeg mleka (2 dela mleka i 1 deo vode) ili pak u ishrani koriste kozje mleko koje sadrži nedovoljno vitamina B12 što omogućava razvoj perniciozne anemije. Ni ovčije mleko se ne preporučuje u ishrani odojčadi zbog visokih koncentracija belančevina, masti i minerala.

Komercijalna propaganda i širenje raznih pomodarskih shvatanja stvaraju iluziju da je čovek prevazišao prirodu i da su zamene za majčino mleko bolje. Agresivni marketinški postupci industrije za proizvodnju dečje hrane utiču na stopu dojenja svuda u svetu pa i kod nas. Mnoge generacije razvijale su se bez ove dragocene tečnosti i bez blagotvornog dejstva majčinog mleka za koje se u literaturi često govori kao o „beloj krvi“.

Iskustva civilizovanih zemalja danas pokazuju da se danas dobrim industrijskim preradevinama kravljeg mleka mogu zadovoljiti potrebe odojčeta u optimalnim odnosima pojedinih nutritivnih supstancija uz kontrolu mineralnih sastojaka, vitamina i gvožđa. Ovo znači da su industrijske formule dobre ali ne i idealne, jer su ispitivanja pokazala da je osetljivost prema infekcijama daleko veća kod dece hranjene veštačkim mlekom, češće se javljaju i duže traju.

Kravlje mleko koje sadrži optimalnu količinu hranjivih i energetske materije neophodnih za normalan rast i razvoj odojčeta daje se u vidu adaptiranih industrijskih mlečnih formula. Čak i najbolje adaptirane formule su ispod biološke vrednosti majčinog mleka, ne sadrže sve potrebne enzime, specifične i nespecifične imunofaktore odbrane koje ima majčino mleko, te je i morbiditet viši uz postojanje signifikantno više sklonosti infekcijama digestivnog i respiratornog sistema [14,15].

Roditeljima su na tržištu na raspolaganju različite formule, od standardnih za odojčce rođene na vreme, kao i za decu rođenu pre vremena, formule predstavljaju dopunu ili zamenu majčinom mleku. Ove formule su zadovoljavajuća ali ne i idealna zamena za majčino mleko. Njihove energetske i hranjive vrednosti su slične ili iste majčinom mleku, ali su oskudni specifični i nespecifični faktori odbrane. Ukoliko postoji pozitivan podatak o alergijskim reakcijama u porodici, odojčetu treba ponuditi hipoaergijske industrijske formule, koje su proteinski hidrolizati sa proteinima na bazi surutke. Ako je odgovarajućim alergijskim testovima dokazana alergija na belančevine kravljeg mleka u tom slučaju odojčetu treba ponuditi tzv. ekstenzivno hidrolizovani protein kazeina i surutke. To je belančevina koja je samo delimično razgrađena ali joj je time smanjena sposobnost da izazove alergijske reakcije. Kod urođenih ili stečenih deficita enzima laktaze, da bi se izbegle nelagodnosti u vidu grčeva u trbuhu, nadutosti, povraćanja, gasova, pedijatar može predložiti formule oslobođene laktoze i time prevenirati neželjene nuspojave [15-17]. Antiregurgitacione formule su mlečne formule povećanog viskoziteta koje se preporučuju odojčetu koje učestalo „bljučka“ ili koje pati od gastroezofagealnog refluksa. U industriji odojčadske hrane postoje formule protiv kolika u kojima dominiraju lako svarljivi ugljeni hidrati, uz posebno prilagođenu količinu laktoze koja sprečava nastanak gasova. U borbi protiv zatvora predlažu se formule koje sadrže povećanu količinu laktoze. Formule na bazi sojinog proteina daju se odojčadi koja boluju od urođenog poremećaja metabolizma laktoze, fruktoze i saharoze.

Isto tako, u slučajevima kada kod deteta postoji rizik da oboli od malokrvnosti, ili je pak, klinički i laboratorijski, manifestna malokrvnost, najlakši način da se detetu obezbedi potreban unos gvožđa jeste ponuditi mu formule obogaćene gvožđem. Nedostatak gvožđa ima dugoročne posledice, smanjuje mentalne funkcije – niži nivo inteligencije i kognitivnih sposobnosti, a kasnije dovodi do slabijeg uspeha u školi, do zastoja u rastu, većoj podložnosti infekcijama i smanjenim fizičkim sposobnostima [3,18-20].

Mešovita ishrana

Prema preporukama SZO mešovita ishrana, nemlečna ishrana, počinje da se uvodi između 4. i 6. meseca života. To je uzrast kada se postepeno sma-

njuju zalihe minerala, posebno gvožđa, to je period veće aktivnosti odojčeta kao odraz postepenog razvoja psihomotornih funkcija. U ovoj fazi neuromišićni sistem i sazrevanje organa za varenje dostigli su takav nivo da odojče počinje da žvaće, guta čvrstu hranu, a kako počinje denticija, kreće da sitni i drobi hranu i time joj menja konzistenciju. Mišići za žvakanje kao i koordinacija jezika je potpuna te je dete u stanju da jezikom prenosi hranu iz prednjeg dela usta u zadnji. To je vreme kada počinje lučenje pljuvačke i bukalno varenje, razvijaju se ukusi. To je uzrast kad dete počinje čvrsto da drži glavu i vrat, da stabilno sedi, počinje zainteresovano da gleda ljude oko sebe kako jedu, počinje da stavlja ruke u usta, ono određenim pokretima i znakovima pokazuje da je zainteresovano i za drugu hranu. Posmatra ukućane kako jedu, oponaša ih mljackanjem i lučenjem pljuvačke. Odojče je posle bogatog mlečnog obroka ubrzo gladno, noću nemirno spava, plače kada vidi hranu, pruža ruke i žvaće sve što mu je nadohvat.

U ovom periodu prestaje „beli režim ishrane” i počinje uvođenje voća, povrća, mesa i drugih hranljivih, gradivnih i zaštitnih namirnica. Uvođenjem ovih nutrijenata menja se bakterijska flora u crevima, a sa unošenjem celuloze i pektina reguliše se rad organa za varenje. Prerano uvođenje nemlečne hrane može dovesti do različitih alergijskih manifestacija, povećava se rizik od unošenja viška kalorija, soli i konzervansa. Takođe povećani su i rizici od unosa antibiotika, hormona, pesticida koji u dečji organizam dospevaju sa namirnicama životinjskog porekla [15,20]. Prekasno uvođenje nemlečne hrane, posle uzrasta od 6 meseci, takođe nije ispravno. Usled neadekvatnog unosa kalorija i gvožđa može doći do bolesti deficitarne ishrane kao anemije, do slabog napredovanja u telesnoj masi i zaostajanja u telesnoj dužini. Odojče je nepoverljivo, teže će prihvatiti nove ukuse (Slika 1).



Slika 1. Dete na mešovitoj ishrani
Fig. 1 Child on complementary food

Redosled uvođenja pojedinih namirnica nije toliko bitan. Po pravilu, sa uvođenjem voća, povrća, žitarica i mesa, smanjuje se količina mleka u ishrani kao i ukupni energetske dnevni unos u mastima. Unos mleka ograničava se na 500 ml dnevno. Vegetabilni obroci su niskokalorijski obroci koji sadrže malo belančevina, masti, različitu količinu ugljenih hidrata, ali zato sadrže veliku količinu minerala i vitamina. Ovi obroci su prijatnog ukusa, a sadržaj pektina i celuloze u ovoj hrani reguliše motilitet creva i crevnu floru. Sveže voće i povrće svih duginih boja najbolji je izvor vitamina i minerala [1]. Namirnice životinjskog porekla sadrže veliku količinu belančevina i masti, izvor su određenih minerala kao kalcijuma, gvožđa i dovoljne količine vitamina B. Iskoristljivost belančevina u namirnicama životinjskog porekla je 80–100%. Postoje određena korisna pravila kojih bi se trebalo pridržavati. Svaka nova vrsta hrane uvodi se na 3 do 5 dana, postepeno. Ukoliko dete odbije neku vrstu hrane, ponovo je treba ponuditi za 7 do 10 dana. Nije poželjno da se uvode nove namirnice kada je dete bolesno, da bi se razdvojili simptomi bolesti od reakcije na hranu. Nije poželjno dete hraniti dok plače, jer dete hranu i hranjenje mora da doživljava kao užitek, a ne kao nešto neprijatno i kao prisilu. Prema preporukama EPSGAN-a tečnost nadoknađivati čistom prokuvanom vodom, a ne sokovima ili negaziranim pićima. Tečnost se čak ni čajem ne nadoknađuje jer sadrži tanin i druge komponente koje vezuju gvožđe i neke minerale i time smanjuju njihov biološki efekat. So u hrani nadoknađivati u količini prstohvata, proste šećere izbegavati. Suhomesnate proizvode (viršle i paštete) izbegavati zbog visokog sadržaja nitrata, nitrita i konzervansa. Odložiti davanje citrusnog voća, ribe, paradajza i drugih visoko alergogenih namirnica ukoliko postoji pozitivna atopijska anamneza u porodici. Hranu sa glutenom (pšenica, raž, ovas) ne davati pre uzrasta od šest meseci. Masnoću (ulje, maslac) detetu davati u količini od 5 g do uzrasta od 6 meseci i 10 g u uzrastu 6–12 meseci [1,2,15,20].

Žitarice mogu biti prva hrana detetu. One mu obezbeđuju dovoljan i uravnotežen unos ugljenih hidrata, masti, belančevina, gvožđa a odličan su izvor vitamina B. Obično se počinje sa davanjem pirinčanih i kukuruznih žitarica koje ne sadrže gluten, ređe izazivaju alergije, a lako se vare. Nakon obroka od žitarica uvode se kašice od voća i povrća a samim tim se unos minerala i vitamina povećava. Voće se uvodi prvo u vidu sokova zatim u vidu kašica i pirea, sokovi napravljeni od kiselog voća se mogu korigovati dodavanjem malo šećera i razrediti se vodom. Visoko alergogeno voće – jagode, maline i kupine ne uvode se tokom prve godine života, kao ni koštunjavo voće – badem, orah i lešnik.

U početku povrće se daje kuvano, pasirano, bez zaprške. Ukoliko odojče odbije ovu kašicu, povrću se može dodati mleko i 3% šećera kako bi se korigovao ukus. Kada se dete naviklo na povrće bez zaprške, posle uzrasta od 7 meseci, prelazi se na povrće

sa zaprškom. U izboru povrća mora se voditi računa o razvoju digestivnih funkcija u određenom odojčadskom uzrastu. Kada odojče prihvati 5-6 vrsta povrća, počinje se sa uvođenjem namirnica životinjskog porekla.

Meso je važan izvor belančevina, gvožđa i vitamina B. U početku se daje pasirano sa povrćem, kasnije se gnječi, pa se daje seckano. Riblje meso, naročito morska riba (losos, skuša, tunjevina), lako je svarljiva hrana za odojče, sadrži puno minerala, joda, gvožđa, fosfora i vitamina D, a manje je kalorijske vrednosti [11]. Zbog mogućih alergijskih reakcija mora se davati oprezno, strogo pazeći da bude sveže i dobro pripremljeno. U literaturi su podeljena mišljenja o uvođenju džigerice u ishranu odojčeta. Protivnici uvođenja džigerice u obroke smatraju da je ona glavna „laboratorija”, skupljač i filter različitih otrovnih materija. Međutim preovladalo je mišljenje da je treba uvoditi u ishranu ukoliko se životinja odgaja i hrani u kontrolisanim, kućnim i seoskim domaćinstvima i pod poznatim uslovima.



Slika 2. Normalno uhranjeno dete
Fig. 2 Eutrophic child

Žumance se daje takođe u obroku sa povrćem tvrdo kuvano, postepeno, obazrivo, ne češće od 2-3 puta nedeljno. Belance se uvodi tek nakon prve godine života kako bi se izbegle eventualne alergijske manifestacije. Meso, džigericu i jaja najbolje je davati naizmenično, tokom nedelje, tako da odojče svakodnevno dobije po nešto od hrane visoke biološke vrednosti.

Postavlja se pitanje da li je bolje davati kašice voća i povrća iz „kućne” radinosti ili industrijski napravljene obroke. Hrana spremljena kod kuće obezbeđuje kvalitetnu, ukusnu hranu koja zahteva više napora, vremena i angažovanja majke, ali je jeftinija i majka ima bolju i potpunu kontrolu nad detetovom ishranom. Industrijske kašice u teglicama su praktične, sigurne i predstavljaju odgovarajuće hranljive obroke, ali često sadrže više vode, skroba, šećera i soli (Slika 2).

Zaključak

Pravilna ishrana odojčeta i malog deteta od životnog značaja za nesmetan i adekvatan rast, funkcionisanje i obnavljanje organizma. Kao što je definisala Svetska zdravstvena organizacija, da je zdravlje „stanje savršenog fizičkog, mentalnog i društvenog blagostanja” smatra se da pravilna ishrana nije privilegija nego osnovno ljudsko pravo koje je važno za društvo, porodicu i pojedinca.

Uz slogan „majčino mleko je najbolje” (Svetska zdravstvena organizacija, 1972) na svim komercijalnim preparatima mleka i uz izreku staru više od 70 godina da je „majčino mleko za ljudsko odojče, a kravlje mleko za tele” (Paul Gyorgy) u savremenim uslovima daje se prednost majčinom mleku i vrši se promocija dojenja. Mnoga internacionalna udruženja, pa i Svetska zdravstvena organizacija, izdala su Rezoluciju o važnosti i urgentnosti ozbiljnih akcija na programu o unapređenju prirodne ishrane. Ove akcije podrazumevaju nerazdvajanje majke i deteta u prva 24 časa nakon rođenja. UNICEF je 1995. godine sa saveznom vladom započeo Program podrške dojenju i formirao bolnice prijatelje beba. U okviru ovog sporazuma edukovano je oko 2 000 zdravstvenih radnika i 14 bolnica proglašeno za *Baby Friendly* bolnice.

Stav lekara u pogledu preporuka o vremenu uvođenja nemlečne hrane, menjao se tokom godina i još će se menjati, jer ono što je danas predloženo nije poslednja reč nauke o ishrani. Običaji, verovanja, hirovi i emocije utiču na vrstu hrane, broj obroka, način ishrane.

Literatura

1. Novaković B, Jovičić J, Trajković-Pavlović Lj, Grujičić M, Torović Lj, Balać D. Planiranje medicinske nutritivne terapije. Med Pregl 2010;63(11-12):816-21.
2. WHO/UNICEF. Global strategy for infant and young child feeding. Geneva: WHO; 2003.

3. PAHO/WHO. Guiding principles for complementary feeding of the breastfed child. Washington DC, Pan American Health Organization/World Health Organization, 2002.
4. WHO. Global data bank on infant and young child feeding. Geneva: WHO; 2009.

5. WHO. Evidence on the long-term effects of breast feeding: systematic reviews and meta-analyses. Geneva: WHO; 2007.
 6. WHO. Collaborative study team on the role of breast feeding on the prevention of infant mortality. Effect of breastfeeding on infant and childhood mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. *Lancet*. 2000;355:451-5.
 7. Marild S, Hansson S, Jodal U, Odén A, Svedberg K. Protective effect of breast feeding against urinary tract infection. *Acta Paediatr*. 2004;93:164-8.
 8. WHO. The global burden of disease: update. Geneva: WHO; 2008.
 9. Betal D. Exclusive breast feeding for at least 4 months protects against otitis media. *Pediatrics*. 1993;91:867-72.
 10. Oddy WH, et al. The relation of breast feeding and body mass index to asthma and atopy in children: a prospective cohort study to age 6 years. *Am J Public Health*. 2004;94:1531-7.
 11. Naumović N. Fiziološki značaj vitamina D. *Med Pregl* 2010;63(5-6):301-4.
 12. WHO/UNICEF/UNFPA/UNAIDS. HIV and infant feeding update. Geneva: World Health Organization; 2007.
 13. WHO/UNICEF/USAID. HIV and infant feeding counselling tools: reference guide. Geneva: WHO; 2006.
 14. Chantry C, Howard C, Auinger P. Full breast feeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in US children. *Pediatrics*. 2006;117:425-32.
 15. WHO. Guiding principles for feeding non-breastfed children 6-24 months of age. Geneva: WHO; 2005.
 16. WHO. Home-modified animal milk for replacement feeding: is it feasible and safe? Discussion paper prepared for „HIV and infant feeding Technical Consultation”, 25-27 October 2006. Geneva: World Health Organization; 2006. Available from: http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/a91064/en/, [accessed 5 November 2008].
 17. WHO. Training course on child growth assessment. Geneva: WHO; 2008 (in press).
 18. Mortensen EL, Michaelsen KF, Sanders SA, Reinisch JM. The association between duration of breast feeding and adult intelligence. *JAMA*. 2001;287:2365-71. Erratum in: *JAMA*. 2002;287:2946.
 19. Milankov O. Faktori rizika kod sideropenijske anemije odojčadi (doktorska disertacija). Beograd: Medicinski fakultet; 2003.
 20. WHO/UNICEF. Joint statement: iron supplementation of young children in regions where malaria transmission is intense and infectious disease highly prevalent. Geneva: World Health Organization; 2006.
- Rad je primljen 30. XI 2012.
Prihvaćen za štampu 30. XI 2012.
BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:1-2:5-10.

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI ORIGINAL STUDIES

Health Centre Novi Kneževac¹
Faculty of Medicine Novi Sad, Department of Anatomy²
Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad
Institute for Internal Diseases³
Institute for Cardiovascular Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica⁴
Faculty of Sports and Physical Education of Novi Sad⁵

Originalni naučni rad
Original study
UDK 613.25:572.5.08]-06-055.2
DOI: 10.2298/MPNS1302011R

ANTHROPOMETRIC INDICATORS OF MASS AND DISTRIBUTION OF ADIPOSE TISSUE IN THE ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR AND DIABETES RISK IN WOMEN

*ANTROPOMETRIJSKI POKAZATELJI MASE I DISTRIBUCIJE MASNOG TKIVA U PROCENI RIZIKA
OD KARDIOVASKULARNIH BOLESTI I DIJABETESA KOD ŽENA*

Marina RASTOVIĆ¹, Biljana SRDIĆ GALIĆ², Edita STOKIĆ³, Dejan SAKAČ⁴,
Milena MIKALAČKI⁵ and Darinka KOROVljeV⁵

Summary

Introduction. From the clinical and epidemiological point of view it is very important to define easily measurable and simple anthropometric parameters of mass and distribution of adipose tissue that will also be good predictors of future complications of obesity. The aim of our study was to correlate anthropometric indicators of mass and distribution of adipose tissue with the risk of developing cardiovascular diseases and diabetes. **Material and Methods.** The study group consisted of 155 women aged 45.4±13.04y. The anthropometric measurements were performed in order to assess adipose tissue mass and its specific distribution. The 10-year risk of developing cardiovascular diseases was assessed by using two score-systems: *Framingham* and *Prospective Cardiovascular Munster Study*, while the 10-year risk of development of diabetes was assessed by *QDScore* system. **Results.** According to our results, the waist-to-stature ratio was the best predictor of cardiovascular and diabetes risk ($r=0.617-0.780$; $AUC=0.872$). The estimated cut-off value for the waist-to-stature ratio in cardiovascular and diabetes risk prediction was 0.486. Apart from the waist-to-stature ratio, the body mass index, body fat mass, waist circumference and indicators of upper extremity adiposity also correlated strongly with the assessed risk. The anthropometric indicators of lower body adiposity had no significant diagnostic values. **Conclusion.** The waist-to-stature ratio is the best anthropometric indicator of cardiovascular and diabetes risk.

Key words: Antropometrija; Telesna visina; Obim struka; Masno tkivo; Intraabdominalno masno tkivo; Faktori rizika; Kardiovaskularne bolesti; Dijabetes melitus; Gojaznost; Žensko; Odrasli; Srednje godine

Introduction

Of chronic non-communicable diseases, cardiovascular diseases and diabetes are among leading

Sažetak

Uvod. Sa kliničkog i epidemiološkog aspekta veoma je značajno definisanje lako merljivih i jednostavnih antropometrijskih pokazatelja mase i distribucije masnog tkiva koji će istovremeno biti i dobri prediktori budućih komplikacija gojaznosti. Cilj našeg rada bila je korelacija antropometrijskih pokazatelja veličine i distribucije masne mase sa rizikom od razvoja kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa u narednih deset godina. **Materijal i metode.** Ispitana je grupa od 155 žena prosečne starosti 45,4±13,04 godine, kod kojih su izvršena antropometrijska merjenja da bi se procenila masa masnog tkiva i njegova specifična distribucija. Desetogodišnji rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti je izračunat primenom dva scoring sistema: *Framingham* i *Prospective Cardiovascular Munster Study*, dok je desetogodišnji rizik od razvoja dijabetesa izračunat primenom *QDScore* sistema. **Rezultati.** Prema rezultatima našeg istraživanja, odnos obima struka i telesne visine bio je najbolji pokazatelj rizika ($r=0,617-0,780$; $AUC=0,872$). Procenjena granična vrednost ovog parametra u diskriminaciji rizika iznosila je 0,486. Pored odnosa obima struka i telesne visine, značajnu povezanost sa rizikom imali su i indeks telesne mase, obim struka, masna masa i pokazatelji masne mase gornjeg ekstremiteta. Antropometrijski pokazatelji masnotkivnih depoa donjeg ekstremiteta nisu imali značajnu dijagnostičku vrednost. **Zaključak.** Odnos obima struka i visine je najbolji antropometrijski pokazatelj rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa.

KLjučne reči: Anthropometry; Body Height; Waist Circumference; Adipose Tissue; Intra-Abdominal Fat; Risk Factors; Cardiovascular Diseases; Diabetes Mellitus; Obesity; Female; Adult; Middle Aged

causes of death not only in Serbia but in the whole world as well. In the structure of mortality, cardiovascular diseases in Serbia account for more than half of all death events (57.3%) [1]. In 2010, cardio-

Abbreviations

LDL	– low density lipoprotein
HDL	– high density lipoprotein
WHR	– waist-to-hip ratio
WSR	– waist-to-stature ratio
UAC	– upper arm circumference
WTR	– waist-to-thigh-ratio
SS	– subscapular skin-fold
T	– triceps skin-fold
AHA	– American Heart Association
ACC	– American College of Cardiology
PROCAM	– Prospective Cardiovascular Munster Study
BMI	– body mass index
F	– fatty mass of upper arm

Acknowledgement

This research was conducted within the project "Influence of Physical Activity on Risk Factors in Working-Age People", financed by the Provincial Secretariat for Science and Technological Development, number (114-451-2337/2011-01). We would like to express our gratitude to the examinees and to the staff of Laboratory diagnostic service of Health Centre Novi Sad and to the Eurolab Laboratory in Novi Sad.

vascular diseases caused death of 56,488 people of all ages in Serbia; on average, six people die every hour from one or another cardiovascular disease [2]. When compared to other European countries, Serbia is among countries with a moderately high risk of diabetes-caused deaths, and the highest rate of mortality is in Vojvodina (31.1%) [1].

The high rate of mortality and lower life quality caused by cardiovascular diseases and diabetes are significantly correlated with obesity. Obesity is correlated with deaths from a coronary heart disease in 21% of men and 28% of women [3]. There are clear data on the correlation between obesity and type 2 diabetes. According to the statistics, every excessive kilogram of body mass increases the risk of developing diabetes by 4.5% [4]. Obesity, particularly of the abdominal type, is considered an independent cardiovascular risk factor. Increased release of free fatty acids and adipokines with atherogenic, pro-inflammatory and prothrombotic potential from the visceral fatty depots is considered a key trigger in the development of diabetes and cardiovascular disease [5-7].

Diagnostics of obesity includes the evaluation of nutritional level, total fat mass and specific distribution of adipose tissue. A lot of methods are used in detection and quantification of adipose tissue: from simple, anthropometric methods to modern imaging ones. From the clinical and epidemiological point of view, there is a constant need for definition of easily measurable and simple anthropometric indicators of mass and distribution of adipose tissue that will also be good predictors of future obesity complications.

Material and Methods

The study group consisted of 155 women aged from 22 to 76 years, the average age being 45.4 ± 13.04 years. We performed anthropometric measurements,

measurements of blood pressure, analysis of biochemical risk markers and calculation of cardiovascular and diabetes risk scores.

The body height was measured by Harpenden anthropometer (Holtain Ltd, Croswell, UK), with the precision of 0.1 cm. The body fat mass (FAT%, FATkg) and total body mass were measured by Tanita bioimpedance analyzer TBF-310 (Tanita Corporation, Tokyo, Japan).

The nutritional level was defined according to the body mass index values (BMI), which was obtained by dividing a person's weight in kilograms by the square of the person's height in meters.

The body circumferences were measured by using a tape with the precision of measuring of 0.1 cm. The waist circumference was measured at the middle of the distance between the lowest rib and iliac crest. The hip circumference was measured at the level of the highest point of the greater femoral trochanter. The waist-to-hip ratio (WHR) was calculated as the ratio of waist and hip circumferences; while the waist-to-stature ratio (WSR) was calculated as the ratio of waist circumference and body height. The chest circumference was measured at the level of fourth sternocostal joint. The upper arm circumference (UAC) was measured at the middle distance between the point junction of lateral and posterior border of the acromion and the most lateral point on the superior border of the head of radius, whereas the forearm circumference was measured at the level of its maximum circumference. The thigh circumference was measured at the level of the junction of the upper and middle third of the thigh, while the calf circumference was measured at the level of its maximum circumference. The waist-to-thigh-ratio (WTR) was calculated as the ratio between the waist and thigh circumferences.

The skin-fold thicknesses were measured by using Harpenden caliper (Holtain Ltd, Croswell, UK) with the precision of 0.2 mm. All skin-fold thicknesses were measured three times and the final value was the average between the three measurements. The subscapular skin-fold (SS) was measured one cm under the lower angle of scapula at the angle of 45°. The triceps skin-fold (T) was measured on the posterior side of the upper arm, at the middle distance between the point junction of lateral and posterior border of the acromion and the most lateral point on the superior border of the head of radius, while the biceps skin-fold was measured at the same level, on the anterior side of upper arm. The forearm skin-folds were measured at the level of maximum circumference of forearm, on the anterior and lateral side. The abdominal skin-fold was measured 3 cm laterally and 1 cm under the umbilicus. The thigh skin-fold was measured on the anterior side of thigh, at the middle distance between inguinal fold and the base of patellae, while sitting, and the calf skin-fold was measured on the posterior side of calf at the level of its maximum circumference, with the knee bended under the angle of 90°. The specific distribution of adipose tissue (abdomen related to extremities) was assessed by using the ratio of triceps

and subscapular skin-folds (T/SS). The surface of fatty mass of upper arm (F) was calculated according to the formula: $F (\text{mm}^2) = \text{UAC}^2/4\pi - M$, where M is the upper arm muscle area ($M(\text{mm}^2) = (\text{UAC} - \pi \times T)^2/4\pi$) [8].

Blood pressure was measured by using Riva Roccy sphyngomanometer and the values were expressed in millimeters of mercury (mmHg). For the values of total serum cholesterol and triglycerides, standard enzyme procedure was used, high density lipoprotein high density lipoprotein (HDL)-cholesterol was determined by precipitation with sodium phosphowolframate and low density lipoprotein (LDL)-cholesterol was determined according to the formula of Friedewald et al. Fasting glycemia was measured by Dialab glucose GOD-PAP method.

The risk for development of cardiovascular disease was calculated by using two scoring systems: *Framingham* and *Prospective Cardiovascular Munster Study* (PROCAM). The risk of ischemic heart disease (*Framingham* risk score) was calculated as recommended by the American Heart Association (AHA) and American College of Cardiology (ACC) based on the data on age, sex, total and HDL-cholesterol, systolic and diastolic blood pressure, presence of diabetes and smoking habit [9]. The risk of coronary heart disease was calculated by using PROCAM calculator, based on the results of the PROCAM

study, which includes age, sex, diabetes mellitus or fasting glycemia ≥ 6.67 mmol/l, smoking habit, positive family anamnesis on cardiovascular diseases and diabetes, systolic blood pressure, body mass, body height and antihypertensive therapy [10]. The risk for development of diabetes mellitus type 2 in the next 10 years was calculated by using QDScore calculator based on the age, sex, ethnic background, body mass index, diabetes mellitus, positive family anamnesis of diabetes, former myocardial infarction, cerebrovascular insult or transitory ischemic attacks, smoking habit, antihypertensive therapy and corticosteroid therapy [11].

The software package SPSS 11.5 for Windows was used for the statistical analysis. The average, minimum and maximum values, as well as percents were used of the descriptive statistics. The relationship between scores and anthropometric parameters was tested by using Spearman's coefficient of correlation. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve was analyzed to estimate the discriminative values of anthropometric measurements in the prediction of cardiovascular and diabetes risk.

Results

Table 1 presents the average values of measured anthropometric indicators. The nutritional level of the

Table 1. Descriptive statistics for anthropometric characteristics of the studied women
Tabela 1. Deskriptivna statistika antropometrijskih karakteristika ispitanica

	X±SD	Min-Max
Age (years)/Uzrast (god)	45.41±13.04	22.0±76.0
Body height (cm)/Telesna visina (cm)	164.04±5.70	148.7-177
Body mass (kg)/Telesna masa (kg)	67.09±10.70	45-100
BMI (kg/m ²)/Indeks telesne mase	24.96±3.98	17.86-37.58
Fat mass (%)/Masna masa (%)	31.70±8.75	9.1-61
Fat mass (kg)/Masna masa (kg)	21.75±9.25	3.8-56.70
Upper arm circumference (cm)/Obim nadlaktice (cm)	27.99±3.39	21.5-45
Forearm circumference (cm)/Obim podlaktice (cm)	24.5±6.77	20-104.50
Chest circumference (cm)/Obim grudnog koša (cm)	92.25±8.35	75.5-116
Waist circumference (cm)/Obim struka (cm)	79.7±10.9	59.5-111
Hip circumference (cm)/Obim kukova (cm)	102.1±7.88	83.5-132
Thigh circumference (cm)/Obim natkolenice (cm)	56.2±7.02	38.5-93.50
Calf circumference (cm)/Obim potkolenice (cm)	36.7±2.80	29-46.50
WHR	0.78±0.72	0.65-1
WSR	0.49±0.07	0.37-0.68
WTR	1.43±0.20	0.77-2.07
Subscapular skin-fold (mm)/Podlopatični nabor (mm)	19.36±7.90	6-42.87
Triceps skin-fold (mm)/Nabor nad tricepsom (mm)	21.1±5.80	8.47-36.07
T/SS	1.19±0.37	0.62-2.47
Anterior forearm skin-fold (mm)/Prednji nabor podlaktice (mm)	10.6±4.50	2.8-28.60
Lateral forearm skin-fold (mm)/Spoljašnji nabor podlaktice (mm)	10.8±3.88	3.2-22.67
Abdominal skin-fold (mm)/Nabor trbuha (mm)	25.4±8.90	7.13-43
Thigh skin-fold (mm)/Nabor natkolenice (mm)	33.7±8.30	12.47-47.13
Calf skin-fold (mm)/Nabor potkolenice (mm)	21±5.96	8.27-42
Upper arm adipose tissue surface (mm ²)/Površina masnog tkiva nadlaktice (mm ²)	26.64±9.76	8.96-69.81

Table 2. Descriptive statistics for blood pressure, metabolic parameters and cardiovascular and diabetes risk scores
Tabela 2. Deskriptivna statistika vrednosti krvnog pritiska, metaboličkih parametara, kardiovaskularnih skorova i skora za razvoj tipa 2 dijabetesa

	X±SD	Min-Max
Systolic blood pressure (mmHg)/Sistolni krvni pritisak (mmHg)	112.88±14.60	90.00-170
Diastolic blood pressure (mmHg)/Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	72.64±8.47	50-100
Glycemia (mmol/l)/Glikemija (mmol/l)	4.69±0.48	3.40-7.20
Triglycerides (mmol/l)/Trigliceridi (mmol/l)	1.30±1.10	0.46-12.50
Total cholesterol (mmol/l)/Ukupni holesterol (mmol/l)	5.79±1.20	2.76-8.93
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.48±0.31	0.75-2.4
LDL-cholesterol (mmol/l)	3.79±1.08	1.79-6.92

examinees ranged from malnutrition to the 2nd degree of obesity, the average value of BMI being 24.96±3.98 kg/m². The fat mass also varied widely, the average value being 31.70±8.75%.

Table 2 shows the average, minimum and maximum values of blood pressure parameters, lipid profile and glycemia. According to the anamnestic data analyzed in the evaluation of risk of cardiovascular diseases and diabetes, there were 18.4% smokers and 0.65% diabetics; 1.29% had myocardial infarction, 65% had cerebrovascular insult and there was nobody

with transitory ischemic attacks; positive family anamnesis of diabetes and of cardiovascular diseases was found in 26.4% and 14.8% of the subjects, respectively (9% of examinees used antihypertensive therapy and nobody used corticosteroid therapy).

The majority of the examinees had normal weight (62.58%), while a little more than third of examinees had excessive body mass (28.39% were overweight and 9.03% were obese). The abdominal obesity was recorded in 41.29% of examinees (21.94% had extremely increased waist circumference); the possibili-

Table 3. Structure of the studied group according to the nutritional level, abdominal obesity and cardiovascular and diabetes risk

Tabela 3. Struktura ispitivane grupe u odnosu na stepen uhranjenosti, prisustvo abdominalne gojaznosti i rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa

	N (%)
Nutritional status (BMI)/Stepen uhranjenosti	
<18.50 kg/m ²	–
18.50-24.99 kg/m ²	97 (62.58)
25.00-29.99 kg/m ²	44 (28.39)
>30 kg/m ²	14 (9.03)
Waist circumference/Obim struka	
<80 cm	91 (58.71)
≥80 cm	64 (41.29)
≥88 cm	34 (21.94)
10-year risk of acute coronary events (Framingham risk score) Rizik od razvoja koronarne bolesti srca u narednih 10 godina	
<10%	138 (89)
10-20%	17 (10.97)
>20%	–
10-year risk of acute coronary events (PROCAM risk score) Rizik od razvoja koronarne bolesti srca u narednih 10 godina	
<10%	153 (98.7)
10-20%	1 (0.65)
>20%	1 (0.65)
10-year risk of developing type 2 diabetes (QDScore)/Rizik od razvoja dijabetesa u narednih 10 godina	
<10%	137 (88.4)
10-20%	15 (9.7)
>20%	3 (1.94)

Table 4. Correlation between anthropometric parameters and risk scores
Tabela 4. Korelacije antropometrijskih parametara sa skorovima rizika

	Framingham	PROCAM	QDSCore
BMI	0,558**	0,570**	0,813**
Fat mass/ <i>Masna masa</i>	0,588**	0,591**	0,729**
Upper arm circumference/ <i>Obim nadlaktice</i>	0,528**	0,533**	0,737**
Forearm circumference/ <i>Obim podlaktice</i>	0,405**	0,428**	0,586**
Chest circumference/ <i>Obim grudnog koša</i>	0,493**	0,516**	0,685**
Waist circumference/ <i>Obim struka</i>	0,586**	0,608**	0,755**
Hip circumference/ <i>Obim kukova</i>	0,438**	0,447**	0,656**
Thigh circumference/ <i>Obim natkolenice</i>	0,106	0,123	0,330**
Calf circumference/ <i>Obim potkolenice</i>	0,200*	0,179*	0,378**
WHR	0,473**	0,496**	0,535**
WSR	0,617**	0,638**	0,780**
WTR	0,498**	0,497**	0,512**
Subscapular skin-fold/ <i>Podlopatični nabor</i>	0,238**	0,261**	0,399**
Triceps skin-fold/ <i>Nabor nad tricepsom</i>	0,442**	0,446**	0,632**
T/SS	0,082	0,047	0,007
Anterior forearm skin-fold/ <i>Prednji nabor podlaktice</i>	0,203*	0,213**	0,332**
Lateral forearm skin-fold/ <i>Spoljašnji nabor podlaktice</i>	0,215**	0,236**	0,352**
Abdominal skin-fold/ <i>Nabor trbuha</i>	0,393**	0,403**	0,535**
Thigh skin-fold/ <i>Nabor natkolenice</i>	0,203**	0,048	0,237*
Calf skin-fold/ <i>Nabor potkolenice</i>	0,054	0,056	0,233**
Upper arm adipose tissue surface <i>Površina masnog tkiva nadlaktice</i>	0,498**	0,499**	0,702**

*Statistically significant correlation (level of significance $p < 0.05$); ** Statistically significant correlation (level of significance $p < 0.01$)

ty of development of cardiovascular disease in the next 10 years between 10% and 20% was found in 10.97% of the subjects; whereas the possibility of diabetes development between 10% and 20% was observed in 9.7% of them (**Table 3**).

According to the correlation between anthropometric parameters and risk scores, and the analysis of discriminative value of examined anthropometric parameters (**Tables 4 and 5**), WSR was the best indicator of cardiovascular and diabetes risk, and the waist circumference and BMI were the second best. The estimated cut-off value for WSR was 0.486. Among the body circumferences, the best correlation with cardiovascular risk and diabetes risk was seen in the waist circumference and upper arm circumference, and among the skin-fold the best indicators were triceps skin-folds and abdominal skin-fold. The indicators of fat mass of the superior extremity had the higher value in the risk evaluation than the indicators of inferior extremity fat mass. The body fat mass and the upper arm adipose tissue surface had a significant correlation with all three scores.

Discussion

From the aspect of everyday clinical practice, there is a constant need for identification of anthropometric parameters that can be easily obtained and that

will represent a good indicator of cardio-metabolic risk associated with obesity. In addition, this parameter should be sensitive enough to measure changes easily after therapeutic interventions. Literature data point to some advantages and disadvantages of certain anthropometric indicators and doubt their applicability in certain population and age groups [12]. The results of our investigation, conducted among adult females, indicate a significant association between a large number of anthropometric indicators of mass and specific distribution of adipose tissue, but they highlight the significance of WSR index as the best risk predictor.

The nutritional level and total fat mass correlate significantly with the risk of development of obesity co-morbidities, although they are not precise risk indicators [13]. Abdominal or central obesity results from the fat deposition in abdominal visceral depot which is characterized by a great metabolic and endocrine activity, as well as the close connection with liver [6,14]. Since the abdominal distribution of fat tissue was recognized as one of the key factors in obesity complications, there has been a search for an indicator that will give the best description of obesity [12,15]. One of the first parameters was the waist circumference and thigh circumference ratio (WTR), and then the waist circumference and hip circumference ratio (WHR). Nowadays, however, the waist cir-

Table 5. Results of discriminative value analysis of anthropometric parameters in cardiovascular and diabetes risk assessment**Tabela 5.** Rezultati analize diskriminativne vrednosti pojedinih antropometrijskih parametara u proceni rizika od kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa

Anthropometric parameters/ <i>Antropometrijski parametri</i>	AUC	SE	95% confidence interval/ <i>interval pouzdanosti</i>	
			Lower bound <i>Donja granica</i>	Upper bound <i>Gornja granica</i>
BMI	.838**	.042	.756	.919
Fat mass/ <i>Masna masa</i>	.831**	.039	.755	.907
Upper arm circumference/ <i>Obim nadlaktice</i>	.802**	.045	.714	.891
Forearm circumference/ <i>Obim podlaktice</i>	.790**	.046	.700	.880
Chest circumference/ <i>Obim grudnog koša</i>	.797**	.044	.711	.883
Waist circumference/ <i>Obim struka</i>	.847**	.038	.772	.922
Hip circumference/ <i>Obim kukova</i>	.713**	.052	.612	.814
Thigh circumference/ <i>Obim natkolenice</i>	.560	.056	.450	.670
Calf circumference/ <i>Obim potkolenice</i>	.584	.060	.467	.702
WHR	.834**	.037	.761	.908
WSR	.872**	.033	.807	.936
WTR	.807**	.044	.720	.894
Subscapular skin-fold/ <i>Podlopatični nabor</i>	.677*	.056	.568	.787
Triceps skin-fold/ <i>Nabor nad tricepsom</i>	.750**	.048	.656	.843
T/SS	.465	.061	.346	.584
Anterior forearm skin-fold/ <i>Prednji nabor podlaktice</i>	.673*	.053	.570	.776
Lateral forearm skin-fold/ <i>Spoljašnji nabor podlaktice</i>	.642*	.060	.524	.759
Abdominal skin-fold/ <i>Nabor trbuha</i>	.745**	.047	.653	.837
Thigh skin-fold/ <i>Nabor natkolenice</i>	.518	.060	.401	.635
Calf skin-fold/ <i>Nabor potkolenice</i>	.539	.062	.417	.660
Upper arm adipose tissue surface <i>Površina masnog tkiva nadlaktice</i>	.780**	.046	.690	.870

*Statistical significance of the result (level of significance $p < 0.05$)** Statistical significance of the result (level of significance $p < 0.01$)

cumference has been selected as the most convenient and simplest parameter with its well defined and widely accepted sex specific referent values [16-19]. According to our results, almost half of the examinees had the increased values of waist circumference (41.29%), and the estimated cardiovascular and diabetes risk higher than 10% was recorded in a bit less than a third of examinees, which corresponds to a higher referent value of waist circumference (≥ 88 cm). Aschwell et al. [20], however, regard the waist circumference and body height ratio as the most precise one because it takes into account one more body dimension, because two persons with different height and the same waist circumference will have different cardio-metabolic risk. The significance of body height in determination of cardio-metabolic risk has been confirmed by the results of many studies [21,22]. In our investigation, this indicator was singled out as the most significant predictor of cardiovascular and diabetes risk ($r=0.617-780$, $AUC=0.872$).

A lot of studies have underlined the significance of BMI and waist circumference. Ko et al

have found that in women BMI correlates highly with protective HDL-cholesterol, and that BMI, waist circumference, WHR and WSR represent significant predictors of risk for developing diabetes mellitus [23]. Our results suggest a significant correlation of cardiovascular risk and diabetes risk with almost every examined anthropometric parameter. In addition to the WSR index, the waist circumference, total fat mass and BMI have proved to be the second best. A similar study of adult population performed in Turkey yielded the identical results - WSR was the best risk predictor, followed by BMI and waist circumference [24].

Subcutaneous adipose tissue is considered to have an important role in the defense from insulin resistance because it accepts the excess of free fatty acids and prevents ectopic accumulation of fat [25,26]. It makes 85% of total fat mass [19], and in women it is predominantly found in the gluteofemoral region. Therefore, a larger fat mass does not have to be directly associated with the risk because it can be the consequence of fat accumulation in the subcutaneous adipose depot. It has been

shown that a larger peripheral fat mass is connected with lower metabolic risk in women with the same level of central obesity [27], but still it is not completely clear if the metabolic risk depends on the place of accumulation of subcutaneous adipose tissue. Several studies [28-30] have confirmed that the size of fat tissue depots of lower extremity correlates positively with a better metabolic profile, lower production of pro-inflammatory cytokines and bigger production of insulin sensitizing adiponectin. According to our results, the indicators of fat mass size in the lower body parts – skin-folds and the thigh, calf and hip circumferences and waist-to-thigh ratio have a lower correlation with cardiovascular and diabetes risk than the indicators of central distribution; the analysis of the area under the curve has shown that these parameters do not have a significant diagnostic value. The circumferences and skin-folds of upper extremity, as well as the upper arm adipose tissue surface have shown a better correlation with the risk than the indicators of fat mass depots of lower extremity. Some studies have underlined the significance of abdominal and upper body part fat

mass indicators such as subscapular skin-fold, triceps skin-fold and WHR index, in the prediction of metabolic profile especially in the prediction of glucose intolerance and insulin resistance [31-34]. Our results also indicate that the above mentioned parameters are better indicators of risk for developing diabetes than cardiovascular diseases, and that the triceps skin-fold, upper arm skin-fold and upper arm adipose tissue surface have the strongest predictive value.

Conclusion

The results of our investigation have clearly singled out the waist-to-stature ratio as the best indicator of risk for development of cardiovascular diseases and diabetes. The estimated cut-off value for this parameter was 0.486. In addition to this ratio, the body mass index, fat mass, waist circumference and indicators of upper extremity fat mass had a significant correlation with risk; while the anthropometric indicators of adipose tissue depots of lower extremity had no significant diagnostic values.

References

1. Strategija za prevenciju i kontrolu hronicnih nezaraznih bolesti Republike Srbije. Available from: <http://www.minzdravlja.info/downloads/Zakoni/Strategije>.
2. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Kardiovaskularne bolesti u Srbiji [article on the internet] 2011 September [cited 2011 Dec 2011]; Available from: <http://www.batut.org.rs/download/novosti>.
3. Seidell JC, Verschuren WMM, van Leer EM, Kromhout D. Overweight, underweight, and mortality: a prospective study of 48287 men and women. *Arch Intern Med* 1996;156(9):958-63.
4. Webber J. Changing epidemiology of obesity: implications for diabetes. In: Barnett AH, Kumar S, eds. *Obesity and diabetes*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2009.
5. Ritchie SA, Connel JMC. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17(4):319-26.
6. Klein S. The case of visceral fat: argument for the defense. *J Clin Invest* 2004;113(11):1530-2.
7. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):447-52.
8. Frisanco AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2540-5.
9. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
10. Assman G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310-5.
11. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, Sheikh A, Brindle P. Predicting the risk of type 2 diabetes in England and Wales: prospective derivation and validation of QDScore. *Br Med J* 2009;338:b880.
12. Molarius A, Seidell JC. Selection of anthropometric indicators for classification of abdominal fatness: a critical review. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22(8):719-27.
13. Nicklas BJ, Penninx BWJH, Ryan AS, Berman DM, Lynch NA, Dennis KE. Visceral adipose tissue cutoffs associated with metabolic risk factors for coronary heart disease in women. *Diabetes Care* 2003;26(5):1413-20.
14. Stokić E, Tomić-Naglić D, Đerić M, Jorga J. Therapeutic options for treatment of cardiometabolic risk. *Med Pregl* 2009;62(Suppl):54-8.
15. Srdić B, Stokić E, Polzović A, Babović S. Abdominalno masno tkiv: značaj i metode njegove detekcije. *Med Pregl* 2005;58(5-6):258-64.
16. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA, et al. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Am J Epidemiol* 1997;145(7):614-9.
17. Canoy D. Coronary heart disease and body fat distribution. *Curr Atheroscler Rep* 2010;12(2):125-33.
18. Stojanov O, Stokić E, Šveljo O. Značaj pojedinih antropometrijskih parametara u determinisanju veličine i distribucije masne mase. *Med Danas* 2007;6(7-8):370-9.
19. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1197-202.
20. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2012;13(3):275-86.
21. Heymsfield SB, Heo M, Pietrobelli A. Are adult body circumferences associated with height? Relevance to normative ranges and circumferential indexes. *Am J Clin Nutr* 2011;93:302-7.

22. Ito S, Kato T, Yoshida T, Inagaki T, Sato K. Influence of height and age on waist circumference in Japanese outpatients with coronary risk factors. *Nagoya Med J* 2009;50:55-65.
23. Ko GT, Chan JC, Woo J, Lau E, Yeung VT, Chow CC, et al. Simple antropometric indexes and cardiovascular risk factors in Chinese. *Int J Obes* 1997;21:995-1001.
24. Can AS, Bersot TP, Gonen M. Anthropometric indices and their relationship with cardiometabolic factors in a sample of Turkish adults. *Public Health Nutr* 2009;12(4):538-46.
25. Frayn KN. Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux. *Diabetologia* 2002;45(9):1201-10.
26. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994;74:761-811.
27. van Pelt RE, Evans EM, Schechtman KB, Ehsani AA, Kohrt WM. Contributions of total and regional fat mass to risk for cardiovascular disease in older women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E1023-8.
28. Williams MJ, Hunter GR, Kekes-Szabo T, Snyder S, Treuth MS. Regional fat distribution in women and risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 1997;65(3):855-60.
29. Wu H, Qi Q, Yu Z, Sun Q, Wang J, Franco OH, et al. Independent and opposite associations of trunk and leg fat depots with adipokines, inflammatory markers, and metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):4389-98.
30. Sreuth MS, Dekker JM, Visser M, Bouter LM, Stehouwer CD, Yudkin JS et al. Trunk fat and leg fat have independent and opposite associations with fasting and postload glucose levels: the Hoorn study. *Diabetes Care*. 2004;27(2):372-7.
31. Peiris AN, Hennes MI, Evans DJ, Wilson CR, Lee MB, Kissebah AH. Relationship of anthropometric measurements of body fat distribution to metabolic profile in premenopausal women. *Acta Med Scand Suppl* 1988;723:179-88.
32. Mensink M, Feskens EJM, Kruijshoop M, de Bruin TWA, Saris WHM, Blaak EE. Subscapular skinfold thickness distinguishes between transient and persistent impaired glucose tolerance: Study on Lifestyle-intervention and impaired glucose tolerance Maastricht (SLIM). *Diabetic Med* 2003;20(7):552-7.
33. Porter III JJ. The association of subscapular and triceps skin fold thickness with the risk of diabetes mellitus in African, American, Hispanic and Caucasian adults. Public health theses. 2007 [cited on 2011 Dec 24]; 28. Available from: http://digitalarchive.gsu.edu/iph_theses/28
34. Kim J, Meade T, Haines A. Skinfold thickness, body mass index, and fatal coronary heart disease: 30 year follow up of the Northwick Park heart study. *J Epidemiol Community Health* 2006;60:275-9.

Rad je primljen 31. V 2012.

Recenziran 13. VI 2012.

Prihvaćen za štampu 8. X 2012.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:1-2:11-18.

Univerzitet Sarajevo, Bosna i Hercegovina
 Klinički centar
 Psihijatrijska klinika

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.895.8-056.7
 DOI: 10.2298/MPNS1302019S

PROCENA UČESTALOSTI POJAVE BOLESTI KOD PRVOSTEPENIH SRODNIKA OBOLELIH OD SHIZOFRENJE U ODNOSU NA POL I DIJAGNOSTIČKE KATEGORIJE

*EVALUATION OF DISEASE FREQUENCY IN THE FIRST LINE RELATIVES OF PATIENTS SUFFERING
 FROM SCHIZOPHRENIA RELATED TO GENDER AND DIAGNOSTIC CATEGORIES*

Gorana SULEJMANPAŠIĆ ARSLANAGIĆ

Sažetak

Uvod. Shizofrenija predstavlja najteži mentalni poremećaj. Cilj planiranog istraživanja je da se proceni učestalost pojave bolesti kod prvostepenih srodnika pacijenata obolelih od shizofrenije u odnosu na pol i dijagnostičke kategorije, primenom operacionaliziranih dijagnostičkih sistema, te strukturisanih odgovarajućih kliničkih instrumenata. U porodicama prvostepenih srodnika obolelih od shizofrenije postoji povećan morbiditetni rizik u odnosu na opštu populaciju. **Materijal i metode.** Ispitanici (453) uključeni u ovo ispitivanje (period od pet godina) jesu osobe obolele od shizofrenije (121) (52,1% muškarca i 47,9% žena) i prvostepeni srodnici (332) (47,2% muškarca i 52,7% žena) uglavnom su iz regije Sarajeva. **Rezultati.** Procena (određena vrsta srodstva) ukazuje da u grupi roditelja obolelih od paranoidne shizofrenije, majke (8,3%) češće obolevaju u odnosu na očeve (6,9%), dok u grupi braće i sestara češće obolevaju sestre (7,8%) u odnosu na braću (7,1%). U grupi dezorganizovane shizofrenije bile su zastupljene samo majke (4,2%) uz statistički značajnu razliku u grupi obolele braće (9,7%) i sestara (15,3%). Razlike u odnosu na pol između grupe roditelja i srodnika su statistički značajne ($p < 0,05$). **Diskusija.** Uloga genetskih faktora u etiologiji shizofrenije ukazuje na porodični karakter bolesti. Rezultati našeg istraživanja u skladu su sa studijama koje izučavaju učestalost pojave bolesti (polna distribucija i različiti podtipovi shizofrene psihoze). **Zaključak.** Istraživanje ukazuje na porodični karakter bolesti. Genetska predispozicija je značajan pokazatelj samog toka i ishoda oboljenja, što omogućava bolje razumevanje etiologije.

Ključne reči: Šizofrenija; Porodica; Konsangvinitet; Polni faktori; Genetska predispozicija na bolest; Muško; Žensko

Uvod

Shizofrenija predstavlja najčešće, a verovatno i najteže stanje duševne poremećenosti. Shizofrene manifestacije u pogledu sadržaja pokazuju bogatstvo individualnih razlika, zadržavajući stabilne obrasce u vezi sa nastankom, manifestovanjem i tokom bolesti [1,2]. Ovaj psihopatološki entitet odražavao je specifičnosti egzistencijalnog kon-

Summary

Introduction. Schizophrenia represents the most severe mental disorder. The aim of this study was to determine the frequency of disease in the first line relatives of patients suffering from schizophrenia related to gender differences and various subtypes. **Material and Methods.** The study included 453 subjects (121 patients suffering from schizophrenia - 52.1% males and 47.9% females and 332 first line relatives of the patients - 47.2% males and 52.7% females during a five year period, mostly in the region of Sarajevo. **Results.** According to the analysis of disease frequency related to the kinship, the disease developed more frequently in mothers (8.3%) and sisters (7.8%) than in fathers (6.9) and brothers (7.1%) of the patients suffering from paranoid schizophrenia. In the group of disorganized schizophrenia, only mothers were found (4.2%), whereas the statistical difference in the group of affected brothers and sisters was significant, the percentage being 9.7% and 15.3%, respectively. There was a statistically significant difference in gender ($p < 0.05$) between the group of parents and siblings regarding the frequency of schizophrenia. **Discussion.** The proof of participation of genetic factors in etiology supports the assumption on genetic nature of familial aggregation of schizophrenia. Our results completely match those of studies which analyzed the frequency of disease regarding inheritance (gender distribution and various subtypes). **Conclusion.** Investigation points to the common epidemiological criteria regarding the frequency of schizophrenic psychosis. Genetic predisposition could be also a demonstrator of the disease course and outcome, which should enable better understanding of the etiology of this disease.

Key words: Schizophrenia; Family; Consanguinity; Sex Factors; Genetic Predisposition to Disease; Male; Female

teksta individue, zadržavajući pri tome konzistentno jezgro u smislu stabilnih, dijagnostički relevantnih karakteristika. Mehanizam nasleđa još uvek je nejasan i otkrivanje etiologije ovog kompleksnog poremećaja predstavlja najveći izazov u psihijatriji, čija istraživanja ukazuju na značajnu ulogu genetske komponente. Stoga sledi, da za objašnjenje (eksplanaciju) shizofrene psihoze, jedinu vrednost imaju etiološki modeli koji uvažava-

SkraćeniceSCID I – *Structured Clinical Interview for DSM IV Axis I Disorders*DSM-IV – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV*FISC – *Family Informant Schedule and Criteria*

vaju i endogeno i egzogeno, pretpostavljajući njihovu komplementarnost. Može se sa sigurnošću reći da je u pitanju multifaktorska etiologija i da se shizofrenija razvija putem složene interakcije nasledne predispozicije i niza nepovoljnih činilaca biološke, psihološke i socijalne prirode [3]. Rasvetljavanje načina genetske transmisije u shizofreniji zasniva se na identifikaciji gena uključenih u osjetljivost pojave bolesti. U odsustvu poznatog etiopatogenetskog uzroka, pored genetske heterogenosti, detekciju odgovornih gena značajno otežava i klinička heterogenost uključujući probleme dijagnostičke validnosti. Sprovođenje porodičnih studija, koje su vrlo značajne u proceni povećanog morbiditetnog rizika za shizofreniju, tako i shizofreniji sličnih spektralnih stanja, a koje mogu imati zajedničku genetsku osnovu u porodicama obolelog, značajno doprinosi validizaciji studije [4]. Zbog činjenice da je shizofrenija porodični poremećaj, proučavanje sveobuhvatne porodične istorije predstavlja jedan od najznačajnijih izvora informacija u dijagnostičkom intervjuu.

Cilj planiranog istraživanja je procena učestalosti pojave bolesti kod prvostepeni srodnika pacijenata obolelih od shizofrenije u odnosu na pol i dijagnostičke kategorije, primenom operacionalizovanih dijagnostičkih sistema, kao i (semi)strukturisanih odgovarajućih kliničkih instrumenata u svrhu unapređenja pouzdanosti dijagnoze. Sakupljanje podataka o eventualnoj porodičnoj istoriji psihijatrijskog poremećaja treba da bude rutinsko, jer značajno pomaže kliničaru u razvoju i testiranju dijagnostičke hipoteze, odnosno da u porodicama obolelih od shizofrenije (prvostepeni srodnici) postoji povećan rizik za razvoj bolesti u odnosu na opštu populaciju [5].

Materijal i metode

U radu su korišćena longitudinalna, prospektivna, klinička istraživanja primenom strukturisanog kliničkog intervjua (*Structured Clinical Interview for DSM IV Axis I Disorders* – SCID I). SCID predstavlja dijagnostički instrument koji pokriva sve dijagnostičke kriterijume potrebne za uspostavljanje dijagnoze mentalnih poremećaja prema kriterijumima dijagnostičkog i statističkog priručnika mentalnih poremećaja (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV* – DSM IV; APA 2000). Ovaj instrument koriste kliničari kao deo procene stanja pacijenta u svrhu potvrde kliničke dijagnoze, a primenjuje se i u svrhu istraživanja.

Istraživanje je sprovedeno je u Psihijatrijskoj klinici Kliničkog centra Univerziteta Sarajevo u

periodu od pet godina (2005–2009. godine). Ispitanici uključeni u istraživanje su dobrovoljno potpisali informativni pristanak za učešće u studiji. Od svih ispitanika i dostupnog prvostepenog rođaka (informant) uzeti su podaci o psihičkom statusu prvostepeni rođaka – *Family Informant Schedule and Criteria* (FISC).

Ispitanici su podeljeni u dve grupe:

a) grupa od ukupno 121 pacijenta obolela od shizofrenije (63 muškarca i 58 žena);

b) grupa od ukupno 332 prvostepeni srodnika (majke, očevi, braća, sestre) pacijenata obolelih od shizofrenije (183 muškarca i 149 žena).

Svi ispitanici testirani su primenom SCID I. Dijagnoza shizofrenije postavljena je na osnovu DSM-IV-strukturisanog intervjua.

Kriterijumi za uključivanje u studiju

Ispitanici (121) uključeni u ispitivanje su osobe starije od 18 godina života, pacijenti psihijatrijske klinike, obolele od shizofrenije, sa dugogodišnjom psihijatrijskom anamnezom (najmanje pet godina bolničkog lečenja). Svi su zadovoljili kriterijume za hroničnu formu shizofrenije zasnovanu na DSM-IV uz potpisani informativni pristanak u okviru kliničkog istraživanja. Prvostepeni srodnici (332) jesu osobe starije od 18 godina života, testirani testovnim skalama procene uz potpisani informativni pristanak za dobrovoljno učešće, uključeni su u studiju.

Kriterijumi za isključivanje iz studije

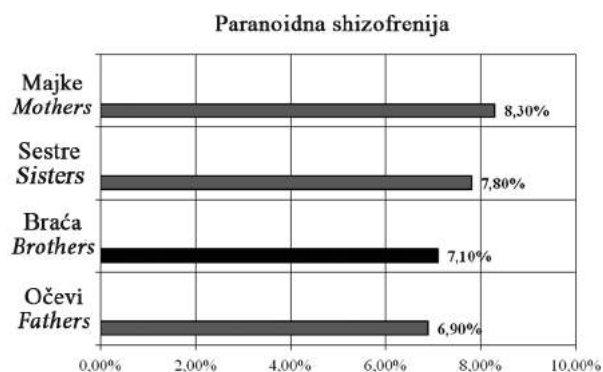
Ispitanici mlađi od 18 godina života, sa organskim lezijama mozga, istorijom zloupotrebe alkohola ili psihoaktivnih supstancija, organskih psihoza ili drugih psihotičnih poremećaja, isključeni su iz studije.

Statističke analize

Za potrebe korelacionih, regresionih i asocijativnih analiza između različitih kombinacija posmatranih varijabli, u skladu sa tipovima podataka, korišćene su sledeće metode: χ^2 test, multipla i simple regresija, korelacija po Pearsonu, point-biserijalna korelacija. Statistički značajnim smatra se one razlike kod kojih je vrednost p bila manja od 0,05 ($p < 0,05$).

Rezultati

U **Tabeli 1** navedeni su demografski podaci ispitanika podeljenih po polu. Istraživanje je sprovedeno na grupi pacijenata obolelih od shizofrenije koja se sastojala od 52,1% muškaraca i 47,9% žena i prvostepeni srodnika obolelih, od toga 47,2% muškaraca i 52,7% žena. Statistička obrada demografskih podataka pokazala je (**Tabela 1**) da je bilo više muških ispitanika u grupi obolelih u odnosu na muške srodnike, dok je viši procenat ženskih srodnika.

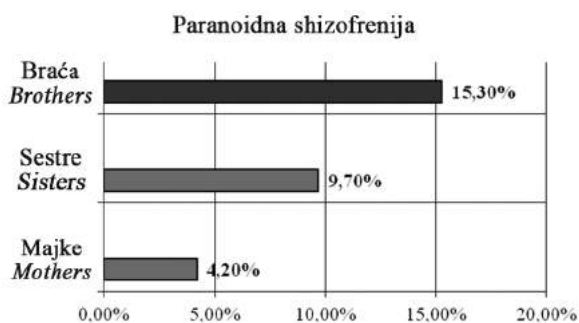


Grafikon 1. Dijagnostičke kategorije kvalifikovane prema srodstvu

Graph 1. Diagnostic categories according to inheritance

ukazuje na takođe češće obolevanje sestara od paranoidne forme shizofrenije – 7,8% u odnosu na braću – 7,1%. Uporedna analiza ukazuje na vrednosti $\chi^2 = 0,0762$, bez statistički značajne razlike na nivou $p < 0,05$, $p < 0,01$.

U grupi dezorganizovane shizofrenije (**Grafikon 2**) procenat obolelih majki iznosio je 4,2%, dok očevi nisu bili zastupljeni. Statistički značajna razlika se uočava u grupi obolele braće i sestara, gde je procenat kod braće visok i iznosi 15,3%, u odnosu na sestre od 9,7%. ($\chi^2 = 5,298$, statistički značajna razlika na nivou $p < 0,05$). Ostale dijagnostičke kategorije nisu pokazivale značajnije razlike.



Grafikon 2. Dijagnostičke kategorije kvalifikovane prema srodstvu

Graph 2. Diagnostic categories according to inheritance

Diskusija

U dizajniranju navedene studije korišćeni su sadašnji metodološki pristupi uz napor da se napravi kritički osvrt na eventualane njihove nedostatke, te da se i unaprede. Izučavanje genetske prirode ljudskog ponašanja sastoji se u utvrđivanju prirode genotipa koji odgovaraju psihološkim fenotipovima pojedinih osoba. Osnovna metoda za utvrđivanje tipa naslednosti pojedinih karakteristika ponašanja ljudi zasniva se na formiranju rodoslovnih stabala

ili filograma, tj. šema, kako se neka osobina ispoljava kod potomaka i predaka.

Na osnovu dobijenih rezultata deskriptivnih pokazatelja studije posmatranih parametara, može se rezimirati da od ukupnog broja ispitivanog uzorka pacijenata (121), 52,1% činili su muškarci a 48% žene, i prvostepeni srodnika (332), gde je bio viši procenat zastupljenosti žena 52,7% u odnosu na muškarce 47,2%. Uzorak je uvažavao uobičajene epidemiološke kriterijume za zastupljenost shizofrene psihoze među polovima [6].

Kada se govori o podtipovima shizofrenije u odnosu na srodstvo, postojala je statistički značajna razlika između polova. Kod žena je češća paranoidna shizofrenija, a kod muškaraca dezorganizovani tip. Rezultati nekoliko studija potvrđuju da žene imaju manje ozbiljan tok bolesti u odnosu na muškarce, manji broj hospitalizacija, ambulantnog lečenja, ređu pojavu negativnih simptoma, dobru socijalnu adaptaciju, te dobar terapijski odgovor na niže doze lekova. Ipak, žene koje se ne oporavljaju dobro, obično imaju i teži ishod u odnosu na muškarce koji su u istoj situaciji [7]. Izraženija je takođe i afektivna komponenta kod ženskih pacijenata u kliničkom ispoljavanju, dok je kod muškaraca dominacija negativnih simptoma [8,9]. Pažnju takođe treba obratiti na uticaj socijalnih faktora i kako se taj uticaj ispoljava kod svakog pola. Žene su, na primer, disproporcionalno mete kućnog nasilja dok su muškarci uglavnom beskućnici. Procene rizika od obolevanja značajno se razlikuju od studije do studije, a prosečne vrednosti se kreću 9,6–16,7% za braću i sestre, odnosno oko 4,4% za roditelje. Konzistentnost nalaza srazmerno velikih razlika između ove dve kategorije prvostepenog srodstva [10,11] sa kojima se slažu i prikazani rezultati (rizik od obolevanja među srođnicima), svojevremeno je navodila na sumnju da je u osnovi genetičke transmisije shizofrenije recesivni tip nasleđivanja [12]. Alternativno i prihvatljivije objašnjenje jeste da se radi o poremećaju koji umanjuje šanse za formiranje porodice. Kako se kod roditelja bolest najčešće javlja nakon završenog procesa reprodukcije, podatak da je više obolelih majki tumači se kasnijim terminom izbivanja bolesti, ali može ići u prilog i hipotezi o značajnijem „shizofrenogenom“ uticaju roditelja sa kojim postoji jača psihološka veza. Dobijeni rezultati prikazanog istraživanja o većem broju majki obolelih od paranoidne shizofrenije u skladu su sa ovim podacima. Odstupanje u rizicima od obolevanja među braćom i sestrama zavisi od toga da li imaju ili nemaju roditelja koji boluje od shizofrenije. Stvarno značenje ovih nalaza je nejasno, a može se eventualno objasniti i interkacijskim delovanjem gena i vaspitanja [13,14].

Prihvatanje bioloških i genetskih podataka o poreklu shizofrenije omogućava porodici da bude znatno kooperativnija u lečenju i prihvatanju terapije medikamentima za obolelog. Mnogi pacijenti, zajedno sa rodbinom, izražavaju zabrinutost o potencijalnoj pojavi bolesti među ostalim članovima

porodice. Idealno genetsko savetovanje trebalo bi da se bazira na poznavanju genetskih markera iz analize povezanosti ili posredstvom stepena rizika ukoliko je poznat obrazac genetske transmisije. Nažalost, ovaj tip informacije nije dostupan za shizofreniju. Zbog nepoznavanja modela transmisije shizofrenije, možemo koristiti dostupne podatke iz porodičnih studija sa ciljem predikcije. Npr. razumno je reći shizofrenom pacijentu da rizik za ispoljavanje shizofrenije kod brata ili sestre iznosi 10%, dok je za identičnog blizanca taj procenat oko 55%. Malo činjenica je poznato u slučajevima komplikovanih morbidnih porodičnih struktura (npr. rizik za dete koje ima shizofrenog oca i brata ili sestru). U ovakvim slučajevima razumno je pretpostaviti izvesni povećani rizik, ali izraženost tog rizika nije moguće jasno razvrstati. Navedeno istraživanje potvrđuje hipotezu da je u porodicama sa prvostepenim srodstvom povećana učestalost obolavanja od shizofrene psihoze.

Zaključak

Na osnovu navedenog istraživanja primenom strukturisanog dijagnostičkog intervjua, ukazuje se na porodični karakter shizofrene psihoze. Dobijene vrednosti učestalosti shizofrenije kod prvostepenih srodnika obolelih, u skladu su sa epidemiološkim podacima i kompatibilni su sa rezultatima porodičnih istraživanja koja su, kao i ovo, podrazumevala procenu pomenutih parametara u kontrolnim grupama ispitanika. Rad na homogeniziranju podtipova shizofrene psihoze može imati značajne implikacije u potrazi za osetljivim faktorima kod navedenog oboljenja. Rezultati navedenog istraživanja mogu poslužiti kao orijentacija za utvrđivanje da li je neka osobina ili poremećaj izazvana delovanjem naslednih faktora što omogućava provođenje tzv. nespecifičnih mera prevencije (psihijatrijsko-genetsko savetovanje), te formiranje osnova za molekularno-genetska istraživanja. Utvrđivanje gena odgovornih za genetski kompleksna oboljenja kakva je shizofrenija, veliki je izazov za genetičare i istraživače mentalnih poremećaja.

Literatura

1. Stilo SA, Murray RM. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues Clin Neurosci* 2010;12(3):305-15.
 2. Walker E, Kestler L, Bollini A, Hockman KM. Schizophrenia: etiology and course. *Annu Rev Psychol* 2004;55:401-30.
 3. Leboyer M, Meyer-Lindenberg A, Stefanis N, Rutten BP, et al. Schizophrenia aetiology: do gene-environment interactions hold the key? *Schizophr Res*. 2008;102:21-6.
 4. Williams HJ, Owen MJ, O'Donovan MC. Schizophrenia genetics: new insights from new approaches. *Br Med Bull*. 2009;91:61-74.
 5. McGrath JA, Avramopoulos D, Lasseter VK, Wolyniec PS, Fallin MD, Liang KY, et al. Familiality of novel factorial dimensions of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:591-600.
 6. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2010;22(5):417-28.
 7. Angermeyer MC, Kiihn L, Goldstein JM. Gender and the course of schizophrenia: differences in treated outcomes. *Schizophr Bull* 1990;16:293-307.
 8. Seeman MV. Interaction of sex, age, and neuroleptic dose. *Compr Psychiatry* 1985;24:124-8.
 9. Seeman MV, Lang M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophr Bull* 1990;16:185-94.
 10. Horváth S, Mirnics K. Breaking the gene barrier in schizophrenia. *Nat Med* 2009;15:488.
 11. Chen LS, Rice TK, Thompson PA, Barch DM, Csernansky JG. Familial aggregation of clinical and neurocognitive features in sibling pairs with and without schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009;111:159-66.
 12. Procopio M. Misattributed paternity: a bias in the family studies in schizophrenia? *Med Hypotheses* 2005;64:1046-9.
 13. Nicolson, et al. Parental schizophrenia spectrum disorders in childhood-onset and adult-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;160:490-5.
 14. Rutten BP, Poulton R. Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull* 2008;34:1066-82.
- Rad je primljen 1. II 2012.
 Recenziran 30. VIII 2012.
 Prihvaćen za štampu 18. X 2012.
 BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:1-2:19-23.

Kliničko-bolnički centar Priština, Medicinski fakultet Kosovska Mitrovica
 Interna klinika¹
 Dom zdravlja Gračanica²
 Ministarstvo zdravlja Crne Gore³
 Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika „Železnice Srbije”⁴

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.36-003.8-06:616.1
 DOI: 10.2298/MPNS1302024N

FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ KARDIOVASKULARNIH BOLESTI KOD PACIJENATA SA MASNOM JETROM

CARDIOVASCULAR DISEASE RISK FACTORS IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Tatjana NOVAKOVIĆ¹, Biljana INIĆ KOSTIĆ², Srbislava MILINIĆ¹,
 Ljiljana JOVIĆEVIĆ³ i Gordana DŽELETOVIĆ⁴

Sažetak

Uvod. Kliničke, biohemijske i epidemiološke studije snažno podržavaju koncept da je bezalkoholna masna jetra manifestacija metaboličkog sindroma. Insulinska rezistencija je zajednički faktor koji povezuje gojaznost, dijabetes, hipertenziju i dislipidemiju sa masnom jetrom i progresiju bolesti jetre do steatohepatitisa, fibroze, ciroze i hepatocelularnog karcinoma. Identifikacija kardiovaskularnih faktora rizika predstavlja prvi korak u njihovoj prevenciji. Cilj rada bio je procena ovih rizika kod pacijenata sa masnom jetrom. **Materijal i metode.** Studijom je obuhvaćeno 130 ispitanika koji su ispunjavali kriterijume metaboličkog sindroma. Analizirane su demografske i antropometrijske karakteristike ispitanika. Od kliničkih karakteristika određivana je navika pušenja cigareta, arterijski pritisak, unos alkohola. Rutinske biohemijske analize rađene su standardnom laboratorijskom procedurom. Ultrazvukom abdomena ustanovljena je steatoza jetre. Kriterijume *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* koristili smo za opisivanje metaboličkog sindroma. **Rezultati.** Studijsku grupu činila su 72 ispitanika (55,38%), kod kojih je ultrazvučnim pregledom dokazana masna jetra, a 58 ispitanika (44,62%) bez patološkog nalaza ultrazvuka činilo je kontrolnu grupu. Razlike u zastupljenosti masne jetre među grupama bile su statistički visoko značajne. Vrednosti indeksa telesne mase ($33,56 \pm 6,05$ vs $30,56 \pm 4,23$ kg/m², $p = 0,001$), glukoze ($6,23 \pm 0,95$ vs $5,76 \pm 0,88$ mmol/l $p < 0,01$) i holesterola ($6,66 \pm 1,30$ vs $6,23 \pm 0,95$ $p < 0,05$) bile su značajno veće kod bolesnika sa masnom jetrom u odnosu na one bez masne jetre. **Zaključak.** Naši rezultati su ukazali da su ispitanici studijske grupe imali u visokom procentu prisutne kardiovaskularne faktore rizika.

Ključne reči: Faktori rizika; Kardiovaskularne bolesti; Masna jetra; Metabolički sindrom; Dislipidemija; Insulinska rezistencija; Ultrazvuk; Biohemijske analize

Uvod

Kliničke, biohemijske i epidemiološke studije snažno podržavaju koncept da je nealkoholna

Summary

Introduction. Clinical, epidemiological and biochemical studies strongly support the concept that the non-alcoholic fatty liver disease is a hepatic manifestation of the metabolic syndrome. Insulin resistance is a common factor connecting obesity, diabetes, hypertension and dyslipidemia with fatty liver and the progression of hepatic disease to steatohepatitis, fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Since identification of cardiovascular risk factors is the first step in their prevention, the aim of this study was to analyze the prevalence of some risk factors in patients with fatty liver. **Material and Methods.** The study included 130 patients who met metabolic syndrome criteria; their demographic and anthropometric characteristics were analyzed and some clinical characteristics were determined, such as smoking habit, arterial pressure and alcohol intake. Routine biochemical analyses were carried out by a standard laboratory procedure. Hepatic steatosis was detected by the abdominal ultrasound. Modified criteria of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III were used to describe the metabolic syndrome. **Results.** The study group consisted of 72 subjects (55.38%), who had been found by ultrasound to have fatty liver, whereas the control group included 58 respondents (44.62%) without pathological ultrasound findings. Differences in the number of fatty liver were highly statistically significant between the groups. The values of body mass index (33.56 ± 6.05 vs 30.56 ± 4.23 kg/m²; $p = 0.001$), glucose (6.23 ± 0.95 vs 5.76 ± 0.88 mmol/l; $p < 0.01$) and cholesterol (6.66 ± 1.30 vs 6.23 ± 0.95 ; $p < 0.05$) were significantly higher in the patients with fatty liver than in those without fatty liver. **Conclusion.** Our results indicate that the patients from the study group had a high percentage of cardiovascular risk factors.

Key words: Risk Factors; Cardiovascular Diseases; Fatty Liver; Metabolic Syndrome X; Dyslipidemias; Insulin Resistance; Ultrasonography; Clinical Chemistry Tests

masna jetra (*Non-alcoholic fatty liver* – NAFLD) manifestacija metaboličkog sindroma. Insulinska rezistencija (IR) zajednički je faktor koji povezuje gojaznost, dijabetes, hipertenziju i dislipidemiju

Skraćenice

NAFLD	– <i>non-alcoholic fatty liver</i>
NASH	– <i>non-alcoholic steatohepatitis</i>
MetS	– <i>metabolic syndrome</i>
KVB	– kardiovaskularne bolesti
γ -GT	– gama-glutamil transferaza
ALT	– alanin aminotransferaza
AST	– aspartat aminotransferaza
LDL	– <i>low density lipoprotein</i>
HDL	– <i>high density lipoprotein</i>
TG	– trigliceridi
BMI	– <i>body mass index</i>

sa masnom jetrom i progresiju bolesti jetre do steatohepatitisa, fibroze, ciroze i hepatocelularnog karcinoma. Pacijenti sa NAFLD imaju povećan rizik od razvoja kardiovaskularnih oboljenja i moždanog udara [1]. Savremena saznanja pokazuju da svake godine širom sveta umire gotovo 17 miliona osoba od kardiovaskularnih bolesti (KVB) što čini približno jednu trećinu celokupne smrtnosti [1–3]. Koronarna bolest srca (akutni infarkt miokarda i angina pectoris) doprinosi najvećem broju smrti usled kardiovaskularnih bolesti (oko 55%) [4]. U osnovi KVB nalazi se ubrzan proces ateroskleroze koji je uslovljen delovanjem brojnih faktora rizika. Neki od njih su nepromenljivi, kao što su nasleđe, starost i pol, dok je većinu faktora rizika ipak moguće modifikovati promenom stila života. Među pomenutim faktorima nalaze se u prvom redu hipertenzija, pušenje, dislipidemije, glikozna intolerancija i dijabetes, gojaznost (naročito abdominalnog tipa), greške u ishrani, smanjena fizička aktivnost i hronični stres [5,6]. Masna jetra je stečeni poremećaj intermedijarnog metabolizma masti u kojem postoji taloženje neutralnih masti (triglicerida) u hepatocitima u količinama koje se vide pod svetlosnim mikroskopom. U poređenju sa normalnom jetrom, u kojoj masti čine samo 4–5%, u masnoj jetri one mogu da čine 40–50% težine tog organa. Slabo izražena masna infiltracija jetre je dobroćudna i prolazna pojava koja ne izaziva izraženiju nekrozu hepatocita, zapaljenje i fibrozu jetre [7]. Kod pacijenata sa NAFLD insulinska rezistencija je skoro uvek prisutna i NAFLD se smatra hepatičkom manifestacijom metaboličkog sindroma [8,9]. Metabolički sindrom (MetS) predstavlja vrlo čest nalaz u opštoj populaciji i definiše se kao skup klasičnih kardiovaskularnih rizika, među kojima su dijabetes tip 2, arterijska hipertenzija, povišene vrednosti triglicerida i snižene vrednosti *high density lipoprotein* (HDL) frakcije holesterola. Centripetalna gojaznost i rezistencija na insulin, koje se nalaze u osnovi ovog sindroma, takođe predstavljaju faktore rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja. Ovoj grupi faktora danas je priključena čitava paleta novih, među njima su biomarkeri hroničnog blagog zapaljenja C-reaktivni protein (CRP), povišenog oksidanta stresa – oksidisani *low density lipoprotein* – lipoprotein male gustine (LDL), fibrinolize (inhibitor aktivacije

plazminogena – PAI-1), endotelne disfunkcije (E-selektin) [9–11]. Rano prepoznavanje metaboličkog sindroma od izuzetnog je značaja zbog toga što već na njegovom početku započinje i ateroskleroza, odnosno multipli faktori rizika koji združeno vode u dijabetes tip 2 i komplikacije ateroskleroze [11]. Veza između NAFLD i MetS konačno je ustanovljena u nekim retrospektivnim i prospektivnim studijama [12–14]. Iako postoji skoro univerzalna veza između NAFLD i MetS, nezavisno od gojaznosti, NAFLD nije redak kod normalno uhranjenih bolesnika bez šećerne bolesti pri inicijalnoj dijagnozi [8]. Vezu između masne jetre i kardiovaskularnih bolesti čini insulinska rezistencija. Kod pacijenata sa NAFLD insulinska rezistencija je skoro uvek prisutna, a kod većine pacijenata sa NAFLD i hiperinsulinemija i veća insulinska rezistencija, nego kod zdravih osoba [15]. Na bolest masne jetre može se posumnjati kada se kontrolom laboratorijskih analiza uoče povišen nivo masnoća u krvi ili povišene vrednosti alaninaminotransferaze (ALT). Prisustvo blago povišenog nivoa enzima jetre uključujući ALT, aspartataminotransferazu (AST), gama glutamin-transferazu (γ -GT) najčešće su i ponekad jedine abnormalnosti koje se nalaze kod pacijenata sa NAFLD. Međutim, dokazano je da stepen ALT elevacije ne korelira sa histološkim promenama u jetri [16]. Od vizualizacionih metoda ultrasonografija je dijagnostička metoda koju prvu treba primeniti za otkrivanje steatoze jetre i kada se sumnja na NAFLD, zato što se izbegavaju rizici invazivnih postupaka, kao što je biopsija jetre [17–19]. Pregled ultrazvukom otkriva homogenu i svetlu jetru povećane ehogenosti (tzv. blještava jetra). Pojačan je hepatorenalni kontrast, koji pokazuje odnos ehogenosti jetre i parenhima desnog bubrega, kao jednog od pouzdanih ultrazvučnih znakova masne jetre. Ultrazvučni pregled jetre vrši se ultrazvučnim aparatom sa sondama jačine 2–6 MHz, pri kojem se meri veličina jetre i posmatraju strukturne i druge promene. Ultrasonografija je najčešće korišćen modalitet za dijagnostiku ove bolesti, sa senzitivnošću od 89% i specifičnošću od 93% [20].

Imajući u vidu najnovija saznanja o faktorima rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti i činjenice da identifikacija faktora rizika za njihov nastanak predstavlja prvi korak u njihovoj prevenciji, cilj rada bio je procena ovih rizika kod pacijenata sa masnom jetrom.

Materijal i metode

Ispitivanjem je obuhvaćeno 130 ispitanika kod kojih su ustanovljena tri od pet kriterijuma za metabolički sindrom prema preporukama *The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)* [10]. Dijagnoza masna jetra postavljena je neinvaziv-

nim metodama, odnosno ultrazvučnim pregledom jetre i na osnovu odnosa ALT/AST [16].

Ispitanici su razvrstani u dve grupe:

a) studijska grupa (u kojoj su bili ispitanici, prosečne starosti $56,26 \pm 4,22$, koji su ispunili kriterijume za postavljanje dijagnoze metabolički sindrom ali su imali i nalaz na ultrasonografiji koji je odgovarao masnoj jetri i odnos ALT/AST patološki, odnosno veći od 1);

b) kontrolna grupa (u kojoj su bili ispitanici prosečne starosti $56,40 \pm 4,22$ godina, koji su ispunili kriterijume za postavljanje dijagnoze metabolički sindrom ali nisu imali nalaz na ultrasonografiji koji bi odgovarao masnoj jetri i nisu imali patološki odnos ALT/AST).

Pacijenti su praćeni u internističkoj ambulanti Kliničko-bolničkog centra Priština, u periodu od januara 2008. do januara 2010. godine. Prema unapred pripremljenom protokolu uzeti su anamnestički podaci i sprovedena su antropometrijska merenja radi procene stepena uhranjenosti, mase i distribucije masnog tkiva, izmerene su vrednosti krvnog pritiska, urađene standardne biohemijske analize (na aparatu *Ciba Expres 550*) i ultrazvučni pregled abdomena. Od anamnestičkih podataka analizirani su porodična anamneza u pravcu kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa i gojaznosti, potom pušački status i podaci o aktuelnim oboljenjima. Unos alkohola procenjen je pomoću upitnika [21]. Obe grupe ispitanika bile su bez terapije lekovima. Stepenu uhranjenosti procenjen je na osnovu vrednosti indeksa telesne mase (*body mass index*, BMI) koji je dobijen kao količnik vrednosti telesne mase i kvadrata telesne visine izražene u metrima. Telesna masa merena je medicinskom decimalnom vagom sa pokretnim tegovima, sa preciznošću merenja od 0,1 kg, dok je telesna visina izmerena primenom *Harpenden* antropometra (*Holtain Ltd, Crosswell, UK*), sa preciznošću merenja od 0,1 cm. Vrednosti indeksa telesne mase < 18,5 kg/m² odgovarale su pothranjenosti, vrednosti između 18,5 i 24,9 kg/m² normalnoj uhranjenosti, vrednosti između 25 i 29,9 kg/m² prekomernoj telesnoj masi (predgojaznosti), a vrednosti preko 30 kg/m² gojaznosti [22]. Specifična distribucija masnog tkiva, odnosno veličina abdominalnog masnog tkiva procenjena je na osnovu vrednosti obima struka. Obim struka meren je *Holtain* mernom trakom sa preciznošću merenja od 0,1 cm, a procena veličine abdominalnih masnih depoa izvršena je na osnovu referentnih vrednosti koje je dala Svetska zdravstvena organizacija [22], vrednosti obima struka ≥ 80 cm kod

žena i ≥ 94 cm kod muškaraca odgovarale su povišenom kardiovaskularnom riziku, dok su vrednosti ≥ 88 cm kod žena i ≥ 102 cm kod muškaraca odgovarale višestruko povišenom kardiovaskularnom riziku. Centralna gojaznost izražena kao vrednost obima struka zavisna od pola i rasne pripadnosti. Vrednosti krvnog pritiska merene su standardnim postupkom, primenom sfingomanometra po Riva-Rocci. Povišenim vrednostima krvnog pritiska smatrane su vrednosti sistolnog krvnog pritiska iznad 140 mmHg, odnosno vrednosti dijastolnog krvnog pritiska iznad 90 mmHg [23]. Kriterijumi za dijagnostiku dijabetesa podrazumevali su vrednosti glikemije našte ≥ 7 mmol/l, ili glikemiju u bilo kom slučajnom uzorku krvi ≥ 11 mmol/l [24]. Ultrazvučni pregled jetre rađen je na aparatu marke *ALOKA a prosound sx* konveksnom sondom od 3,5 MHz.

Statistička analiza izvršena je korišćenjem programa SPSS, verzija 15.0. Tabelačno i grafičko prikazivanje podataka obavljeno je korišćenjem *MS Office Excel* programa. Atributivni parametri su predstavljani kao učestalost i procentualno, dok su kontinualni (merljivi) parametri predstavljeni srednjim vrednostima (\bar{X}), standardnim devijacijama (SD), utvrđivani su i intervali pouzdanosti (95% CI). Kao neparametarski testovi za poređenje učestalosti pojedinih atributivnih numeričkih parametara korišćeni su Pirsonov χ^2 kvadrat test ili Fišerov test egzaktno verovatnoće nulte hipoteze. Kod kontinualnih ispitivanih parametara Studentovim t-testom nezavisnih uzoraka vršeno je testiranje statističke značajnosti razlike srednjih vrednosti između dveju grupa. Razlike na nivou $p < 0,05$, $p < 0,01$ uzete su kao statistički značajne.

Rezultati

Studijom je bilo obuhvaćeno 130 ispitanika. Nije bilo statistički značajne razlike među ispitanicima u odnosu na životno doba.

Od 130 ispitanika, 72 ili 55,35% imalo je ultrasonografski nalaz koji odgovara masnoj jetri, što je u odnosu na kontrolnu grupu statistički značajno ($p > 0,001$) (distribucija ispitanika na osnovu ultrazvučnog nalaza prikazana je u **Tabeli 1**).

Kliničke i metaboličke karakteristike 78 ispitanika sa masnom jetrom i 58 ispitanika bez masne jetre, odnosno kontrolne grupe prikazane su u **Tabeli 2**.

Na osnovu vrednosti BMI utvrđena je statistički značajna raspodela između ispitanika sa steatozom i bez nje, $p < 0,05$. Prisustvo gojaznih ispitanika, definisano na osnovu vrednosti BMI, statistički je

Tabela 1. Ultrazvučni nalaz masne jetre kod ispitanika dve grupe
Table 1. Ultrasound findings of fatty liver in two examined groups

Parametar <i>Parameter</i>	Studij. grupa N <i>Study group N</i>	Studij. grupa N <i>Study group N</i>	Studij. grupa % <i>Study group %</i>	Kontrolna grupa N <i>Control group N</i>	Kontrolna grupa % <i>Control group %</i>	P
Masna jetra <i>Fatty liver</i>	130	72	55,38	58	44,62	0,001

Tabela 2. Zastupljenost modaliteta ispitivanih neparametarskih i neparametarski izraženih parametarskih varijabli u odnosu na prisustvo steatoze kod ispitanika studijske i kontrolne grupe

Table 2. Modalities of nonparametric and non-parametrically expressed parametric variables in the subjects with steatosis and the controls

Parametar Parameter	Studijska grupa Study group (n=72)		Kontrolna grupa Control group (n=58)		P
Muški pol/Males	11	15,28%	11	18,97%	ns
Pušenje/Smoking	22	30,56%	21	36,21%	ns
ITM/BMI					
Normalna uhranjenost/Normal nutritional status	2	2,78%	2	3,45%	< 0,05
Predgojaznost/Pre-obesity	20	27,78%	30	51,72%	
Gojaznost/Obesity	50	69,44%	26	44,83%	< 0,01
Obim struka/Waist circumference					
Povišen rizik/High risk	2	2,78%	0	0%	ns
Značajno povišen rizik/Significantly higher risk	70	97,22%	58	100%	
Lipidni status/Lipid status					
Ukupni hol. povišen/Increased total cholesterol	37	51,39%	23	39,66%	ns
HDL odstupanje od ref. vrednosti HDL deviation from referent value	12	16,67%	7	12,07%	ns
Snižen HDL/Low HDL	30	41,67%	12	20,69%	< 0,05
LDL – odstupanje od ref. vrednosti LDL – deviation from referent value	47	65,28%	39	67,24%	ns
LDL – holesterol/LDL-cholesterol					
Snižen/Low	39	54,17%	35	60,34%	ns
Normalan/Normal	25	34,72%	19	32,76%	ns
Povišen/Increased	8	11,11%	4	6,90%	ns
TG odstupanje od referentnih vrednosti Triglycerides – deviation from referent value	65	90,28%	51	87,93%	ns
TG povišeni/Triglycerides - increased	65	90,28%	46	79,31%	ns
Hipertenzija/Hypertension	67	93,06%	54	93,10%	
Povišena glikemija/Increased glycemia	50	69,44%	33	56,90%	

ns – non significant/bez statistički značajne razlike

izraženije u grupi ispitanika sa steatozom ($p < 0,001$). Snižene vrednosti HDL statistički su zastupljenije kod ispitanika sa steatozom ($p < 0,05$). U grupi ispitanika sa steatozom na osnovu parameta-

ra lipidnog statusa prisutniji su ispitanici sa povišenim ukupnim holesterolom, HDL i trigliceridima (TG), no bez statistički značajnih razlika.

Tabela 3. Vrednosti ispitivanih parametarskih varijabli (izraženih kao $X \pm SD$) u odnosu na prisustvo steatoze kod ispitanika studijske i kontrolne grupe

Table 3. Values of the parameter variables (expressed as $X \pm SD$) in relation to the presence of steatosis in the subjects from the study and control group

Parametar/Parameter	Sa steatozom/With steatosis (N=72)	Bez steatoze/Without steatosis (N=58)	P
Starost Age	56,26 ± 11	56,40 ± 12,1	ns
BMI	33,56 ± 6,05	30,56 ± 4,23	< 0,01
Ukupni hol. (mmol/l) Total cholesterol	6,66 ± 1,30	6,23 ± 0,95	< 0,05
HDL (mmol/l)	1,32 ± 0,52	1,37 ± 0,33	ns
LDL (mmol/l)	3,74 ± 0,92	3,60 ± 0,92	ns
TG (mmol/l)/Triglycerides	3 ± 1,15	2,49 ± 0,97	< 0,01
Glukoza (mmol/l)/Glucosis	6,23 ± 0,95	5,76 ± 0,88	< 0,01

ns – non significant/bez statistički značajne razlike

U **Tabeli 3** prikazane su vrednosti parametar-skih varijabli, a poređene su Studentovim t-testom ili *Mann-Whitney* U testom, u zavisnosti da li su raspodele ispitivanih varijabli bile normalne rasporedele ili su odstupale od nje.

Poredeći vrednosti ispitivanih varijabli kod ispitanika sa steatozom, utvrđene su statistički značajno više vrednosti ukupnog holesterola ($p < 0,05$), a sa nivoom značajnosti od $p < 0,01$ više su vrednosti BMI, TG i glukoze. Ostale ispitivane varijable statistički se značajno ne razlikuju između poređenih grupa ispitanika.

Diskusija

Poslednjih godina prevalencija prekomerne telesne mase i gojaznosti alarmantno se povećava kao rezultat sve izraženijeg sedantnog načina života i povećanog energetskeg unosa [5]. Nažalost, i učestalost metaboličkog sindroma i bezalkoholne masne jetre, koji prethode razvoju kardiovaskularnih oboljenja i dijabetesu tipa 2, takođe su u porastu [25]. Procenjuje se da oko 30% opšte populacije Sjedinjenih Američkih Država ima prekomernu akumulaciju masti u jetri, 75–100% gojaznih i morbidno gojaznih pojedinaca ima masnu infiltraciju jetre [22]. Međutim, podaci o NAFLD i kardiovaskularnim faktorima rizika ograničeni su i kontroverzni. Veza između NAFLD i metaboličkog sindroma sve više je prepoznatljiva. Oko 90% bolesnika sa NAFLD ima ≥ 1 karakteristiku metaboličkog sindroma i oko 33% ima potpunu dijagnozu, stavljajući NAFLD kao hepatičnu prezentaciju metaboličkog sindroma [8]. U kliničkoj praksi se mogu identifikovati osobe sa faktorima rizika, tj. one osobe koje imaju hipertenziju, hiperlipidemiju, dijabetes, koje puše ili imaju više faktora rizika zajedno. Istraživanje sprovedeno na 818 dobrovoljaca u Novom Sadu (361 muškarac i 457 žena) starosti između 18 i 88 godina (prosečna starost $56,30 \pm 14,93$ god.) pokazalo je prisustvo gojaznosti kod 24,45% ispitanika (20,23% muškaraca i 28,41% žena). Rizično povećanu masu sa pretežno abdominalnom distribucijom imalo je 37,12% muškaraca i 34,13% žena. Povišene vrednosti krvnog pritiska nađene su kod 37,4% muškaraca i 34,13% žena, a povišena glikemija kod 20,78% muškaraca i 13,30% žena (novootkrivena kod 7,45% ispitanika). Učestalost pušenja iznosila je 23,23% [26].

U osnovi KVB stoji genetska predispozicija, a sam mehanizam nasleđivanja pretpostavlja učesće više stotina gena. Prema anamnestičkim podacima uzetim radi procene genetske osnove prema datim kriterijumima, naši rezultati pokazuju potencijalni rizik razvoja KVB kod više od trećine ispitanika. Pored nasledne osnove, faktor koji je nemoguće modifikovati jeste neumitno starenje koje uslovljava ubrzanje procesa ateroskleroze. Najveći broj ispitanika u našoj studiji bio je stariji od 50 godina, što povećava verovatnoću dijagnostikovanja neke od KVB. U našoj studiji, ispitanici sa masnom jetrom u

proseku su bili stari 56,26 godina, a bez masne jetre 56,4 što je u skladu sa nalazima drugih autora [27].

Među 72 ispitanika sa NAFLD bilo je više žena (84,72%), što odgovara podacima iz literature, ali ima radova u kojima se navodi da se NAFLD češće javlja kod osoba muškog pola [28,29].

U našem istraživanju, ultrazvučnim pregledom masna infiltracija (steatoza) jetre, kod ispitanika sa metaboličkim sindromom, ustanovljena je u 55,38% slučajeva, što je statistički značajno u odnosu na kontrolnu grupu, odnosno ispitanike kod kojih nije ustanovljeno postojanje znakova za masnu jetru ($p < 0,01$). Rezultati našeg istraživanja u skladu su sa istraživanjima drugih autora, zastupljenost steatoze u istraživanjima sprovedenim u Beogradu, kod 120 radnika tekstilne industrije, nađena je u 54,45% slučajeva [30]. U studiji koja je rađena u Tuzli 2008. godine na 170 ispitanika, steatoza jetre nađena je kod 43,95% ispitanika [31].

Brojne prospektivne studije ističu da je gojaznost značajan faktor rizika za obolevanje i umiranje od koronarne bolesti [32,33]. Prema izveštaju Svetske zdravstvene organizacije iz 2003. godine procenjuje se da je milijarda i sedam stotina miliona ljudi u svetu gojazno [34]. Uloga gojaznosti u razvoju ateroskleroze objašnjava se uvećanjem ukupne mase masnog tkiva unutar koga se dešavaju inflamatorne promene, povećana lipoliza, kao i povećana sekrecija hormona masnog tkiva koji deluju na zidove krvnih sudova [35]. Od posebnog značaja je visceralno masno tkivo abdomena gde dolazi do intenzivnije lipolize i drenaže masnih kiselina u jetru gde dalje dolazi do promena koje dovode do značajnih izmena kardiometaboličkog profila [36]. U dijagnostici gojaznosti primenjuje se BMI koji predstavlja grub pokazatelj stepena uhranjenosti, dok tek analiza telesnog sastava otkriva pravi udeo masne mase u ukupnoj telesnoj masi. Merenje obima struka daje predstavu o veličini abdominalnih masnih depoa i dobro korelira sa rizikom razvoja komplikacija gojaznosti [37]. Podaci naše studije ukazuju na visoku učestalost gojaznosti u obe grupe (BMI $33,56 \text{ kg/m}^2$ u grupi sa steatozom i $33,05 \text{ kg/m}^2$ što je statistički značajno ($p < 0,01$). U grupi sa steatozom takođe nalazimo statistički značajno veće vrednosti za obim struka – 110,13 cm ($p < 0,01$). Rezultati studija iz regiona potvrđuju činjenicu da su osobe sa steatozom jetre značajno gojaznije u odnosu na ispitanike bez steatoze [30,31]. Poznata Framingamska studija potvrdila je da je gojaznost nezavisan faktor rizika za ateroskrozu koronarnih krvnih sudova [33]. Pacijenti sa dijabetesom melitus tip 1 ili 2 imaju povišen rizik od nastanka komplikacija KVB. Osobe sa dijabetesom imaju dva do četiri puta veći rizik da dobiju koronarnu bolest srca i 5 puta veći rizik da dobiju šlog u poređenju sa osobama bez dijabetesa.

Statističke analize, upozoravaju da više od 80% osoba sa dijabetesom umire od nekog oblika kardiovaskularne bolesti. Prema NCEP ATP III [10] preporukama, dijabetes melitus je ekvivalent KVB u

pogledu rizika od nastanka budućih koronarnih događaja, što znači da je 10-godišnji rizik za nastanak velikih/fatalnih koronarnih događaja (infarkt miokarda ili koronarna smrt) > 20% (procenjeno Framinghamskim skorom). Rezultati naše studije ukazuju na postojanje poremećaja metabolizma glukoze kod ispitanika sa steatozom jetre prosečna vrednost glikemije bila je 6,23 mmol/l, što je statistički značajno u odnosu na grupu bez statoze ($p < 0,01$). U grupi sa steatozom 66,94% ispitanika imalo je poremećaj glikoregulacije ali nije bilo značajne statističke razlike među grupama. Veza između NAFLD i dijabetesa nedavno je istaknuta u istraživanjima mnogih autora; pokazalo se da je masna infiltracija jetre povezana sa povećanom prevalencijom dijabetesa tip 2 [30,31,38]. U istraživanju Almeda Paloma [38], objavljenom 2009. godine, navodi se da je razvoj nealkoholne masne jetre čvrsto povezan sa metaboličkim sindromom, naglašavajući činjenicu da 90% pacijenata NAFLD ima jedan kriterijum MetS a oko 33% ima tri ili više njih, ističući podatak da je prevalencija NAFLD u Meksiku nepoznata ali da su prevalencija gojaznosti i dijabetesa tip 2 u porastu.

Značaj visokih vrednosti lipida u serumu, a pre svega povišenog holesterola kao faktora rizika za nastanak koronarne bolesti, kao i korist od njegovog smanjenja sve više su prihvaćeni. Povišen serumski holesterol dobro je poznat nezavisni faktor rizika za KBS, sa čvrstim doznazavisnim odnosom, koji je eksponencijalan pri višim nivoima holesterola. Dosadašnja saznanja ukazuju na čvrstu inverznu povezanost plazma HDL holesterola i rizika od kardiovaskularnih bolesti srca, tako da HDL ima protektivan efekat, kako kod koronarnih bolesnika, tako i kod osoba bez simptoma, muškaraca i žena, i nezavisan je od LDL holesterola i ostalih faktora rizika. Što je niži nivo HDL holesterola, viši je rizik od kardiovaskularnih bolesti srca; niski nivoi (1 mmol/l) povećavaju rizik, a viši nivoi (1,6 mmol/l) mogu se smatrati negativnim faktorom rizika [10]. Niske koncentracije HDL holesterola udružene su sa aterogenim životnim stilom, imajući u vidu da nivo HDL holesterola snižavaju pušenje, gojaznost i fizička neaktivnost [39]. Pacijenti sa NAFLD imaju poremećen lipidni status, naime pored povišenog nivoa ukupnog holesterola (6,66 mmol/l), istraživanjem smo dobili rezultate koji ukazuju na nepovoljan odnos lipida u serumu, naime vrednosti LDL holesterola bile su povišene 3,74 mmol/l u odnosu na grupu ispitanika bez statoze ali bez statistički značajne razlike, takođe, vrednosti HDL holesterola bile su niže ali bez statistički značajne razlike. Među brojnim epidemiološkim i kliničkim studijama, koje ukazuju da je neophodno prepoznati sve prisutne faktore rizika i agresivno ih lečiti, nalazi se i studija Stokić i saradnika, rađena na našim prostorima [40].

U poslednje vreme znatno je poraslo interesovanje naučnika za trigliceride, kao nezavisnog

faktora rizika za koronarne bolesti [41,42]. Pariska studija na policajcima 1988. godine to je i dokazala [43]. Naši rezultati se poklapaju sa pomenutim kada je reč o povišenom nivou triglicerida (prosečna vrednost bila je 3 mmol/l u grupi ispitanika sa masnom infiltracijom jetre), dok je učestalost bila značajna, čak 90,28%.

Nedavna studija Fris-Liby i saradnika, pokazala je da je značajan procenat bolesnika, sa obe i kliničkom i histološkom dijagnozom NAFLD, razvio metaboličke komplikacije ubrzo nakon postavljanja dijagnoze i da te pacijente treba redovno proveravati zbog metaboličkih problema [44].

Povišen krvni pritisak je potentni faktor rizika za sve oblike aterosklerotskih KVB i dominantni je faktor rizika za nastanak šloga [45]. Zastupljenost ovog faktora rizika u našoj studiji značajno je veća kod ispitanika sa masnom infiltracijom jetre.

Danas je poznato da je pušenje cigareta najpotentniji faktor rizika za KVB. Duvanski dim deluje direktno citotoksično na krvne sudove, nikotin indukuje vazospazam, sastojci duvana putem citokina stimulišu zapaljenje i putem slobodnih radikala pospešuju oksidaciju LDL čestica. Studija „Zdravstveno stanje, zdravstvene potrebe i korišćenje zdravstvene zaštite stanovnika Srbije“ pokazala je da oko 40% odraslog stanovništva Srbije čine pušači. U domaćinstvu je oko 65% osoba izloženo pasivnom pušenju, a na radnom mestu oko 27% [46]. Nema studija koje su se bavile povezanošću pušenja i stetoze jetre; rezultati naše studije ukazuju na visoku zastupljenost pušača među ispitanicima sa steatozom i u skladu su sa rezultatima u svetu.

Na kraju, poznato je da su glavni nezavisni faktori rizika za razvoj ateroskleroze: LDL holesterol u plazmi, pušenje cigareta, hipertenzija, dijabetes melitus, odmaklo starosno doba, niski nivoi HDL holesterola i porodična opterećenost ranom ili pre-vremenom koronarnom bolešću. Rezultati našeg rada potvrdili su prisustvo i visoku učestalost svih navedenih faktora rizika kod osoba sa stetozom jetre dijagnostikovanoj neinvazivnim dijagnostičkim metodama. U savremenoj kliničkoj praksi postalo je obavezno da se procene faktori metaboličkog rizika kod pacijenata sa NAFLD i da se razmotri pažljiva opservacija i agresivan tretman, ne samo rezultujuće bolesti jetre već i mogućih metaboličkih i vaskularnih komplikacija.

Zaključak

Naši rezultati ukazuju da ispitanici studijske grupe imaju prisutne kardiovaskularne faktore rizika u visokom procentu u odnosu na ispitanike kod kojih nije ustanovljena neinvazivnim dijagnostičkim metodama nealkoholna masna infiltracija jetre. Studija je potvrdila i činjenicu da postoji tesna povezanost između nealkoholne masne infiltracije jetre i metaboličkog sindroma, a samim tim i rizik od razvoja kardiovaskularnih oboljenja.

Literatura

1. International Cardiovascular Disease Statistics 2003. St. Louis: American Heart Association; 2004.
2. World Health Organization. The world health report 2002. reducing risks, promoting healthy life. Geneva: WHO; 2002.
3. Cardiovascular diseases: prevention and control. Geneva: WHO; 2002.
4. American Heart Association. 2002 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Tex.: American Heart Association; 2002.
5. De Backer G, Ambrosini E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2003;24:1601-10.
6. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Expert Consultation on diet, nutrition and prevention of chronic diseases. Geneva: WHO/FAO; 2003.
7. Angulo P. GI epidemiology nonalcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2007;25(8):883-9.
8. Kotronen A, Yki-Järvinen. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:27-38.
9. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. Circulation 2005;112:2735-52.
10. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-97.
11. Hastreiter L, Micić D. Lečenje metaboličkog sindroma. Srp Arh Celok Lek 2006;134(11-12):550-7.
12. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology 2003;37(4):917-23.
13. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietiläinen KH, Yki Jarvinen H. Liver fat in the metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:3490-7.
14. Chien KL, Hsu HC, Chao CL, Lee BC, Chen MF, Lee YT. Interaction of obesity, metabolic syndrome and Framingham risk on steatohepatitis among healthy Taiwanese: population-based nested case-control study. Cardiovasc Diabetol 2006;5:12.
15. Thamer C, Machann J, Haap M, Bachmann O, Wietek B, Dahl D, et al. Reduced insulin effect in subclinical fatty liver. Dtsch Med Wochenschr 2004;129(16):872-5.
16. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. Am J Gastroenterol, 1999;94:1018-22.
17. Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. Semin Liver Dis 2008;28:386-95.
18. Younossi Y. Current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2008;28:2-12.
19. Castera L, Fornis X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. J Hepatol 2008;48:835-47.
20. Clark J, Brancati F, Diehl A. Nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002;122:1649-57.
21. Ewing JA. Detecting alcoholism: the CAGE questionnaire. JAMA 1984;252(14):1905-7.
22. WHO. Obesity, Preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva: WHO; 2000. p. 894.
23. World Health Organisation. International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999;17:151-83.
24. Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: report. Diabetes Care 2003;26(Suppl 1):S5-S20.
25. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(3):1578-82.
26. Srdić B, Stokić E. Faktori rizika razvoja kardiovaskularnih bolesti u populaciji Novog Sada. Glas Antropol Druš Srb 2008;43:398-408.
27. Puljiz Z, Stimac D, Kovac D, Puljiz M, Bratanić A, Kovacić V, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis in patients with elevated alanine aminotransferase activity. Coll Antropol 2010;34(Suppl 1):33-7.
28. Younossi Z, Diehl AM, Ong J. Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. Hepatology 2002;35:746-52.
29. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. Ann Intern Med 2000;132:112-7.
30. Marović D. Ultrazvučni nalazi jetre radnika u tekstilnoj industriji za postavljanje dijagnoze oboljenja nealkoholne masne jetre. Srp Arh Celok Lek 2007;135(9-10):532-5.
31. Čandić A, Čandić E, Tulumović A, Tulumović D, Nikić S, Pasalić A. Steatoza jetre u pacijenata sa hiperlipidemijom, debljinom i dijabetesom. Acta Med Sal 2008;37(1):19-24.
32. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Somers VK. Body mass index: a risk factor for unstable angina and myocardial infarction in patients with angiographically confirmed coronary artery disease. Circulation 2003;108(18):2206-11.
33. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Arch Intern Med 2002;162(16):1867-72.
34. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic disease. WHO Tech Rep Ser. 2003;(916).
35. Caglayan E, Blaschke F, Takata Y, Hsueh WA. Metabolic syndrome: independence of the cardiovascular and metabolic pathways. Curr Opin Pharmacol 2005;5(2):135-42.
36. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association. Circulation 2004;110:2952-67.
37. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? J Clin Endocrinol Metab 2004;89(6):2569-75.
38. Almeda-Valdés P, Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Ann Hepatol 2009;8(Suppl 1):S18-S24.
39. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in cli-

nical practice: recommendations of the second Joint Task Force of European and other societies on coronary prevention. *Atherosclerosis* 1998;140:199-270.

40. Stokić E, Tomić-Naglić D, Derić M, Jorga J. Therapeutic options for treatment of cardiometabolic risk. *Med Pregl*. 2009;62(Suppl 3):54-8.

41. Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, Mühlberger V, Knapp E, Dunn JK, et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1336-45.

42. Fontbonne A, Eschwège E, Cambien F, Richard JL, Ducimetière P, Thibault N, et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes: results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989;32(5):300-4.

Rad je primljen 5. IX 2011.

Recenziran 10. IX 2012.

Prihvaćen za štampu 18. X 2012.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:1-2:24-31.

43. Bersot T, Haffner S, Harris WS, Kellick KA, Morris CM. Hypertriglyceridemia: management of atherogenic dyslipidemia. *J Fam Pract* 2006;55(7):S1-8.

44. Friis-Liby I, Aldenborg F, Jerlstad P, Rundström K, Björnsson E. High prevalence of metabolic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39:864-9.

45. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective studies collaboration age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903.

46. Savezni zavod za zaštitu zdravlja. Pušenje ili zdravlje. Beograd: Savezni zavod za zaštitu zdravlja; 1996.

Univerzitet u Novom Sadu
Medicinski fakultet
Katedra za specijalnu rehabilitaciju i edukaciju

Originalni naučni rad
Original study
UDK 616.28-008.14-053.6
DOI: 10.2298/MPNS1302032S

UTICAJ OŠTEĆENJA SLUHA NA KVALITET ŽIVOTA ADOLESCENATA

IMPACT OF HEARING IMPAIRMENT ON QUALITY OF LIFE OF ADOLESCENTS

Renata ŠKRBIĆ, Vesela MILANKOV, Mila VESELINOVIĆ i Aleksandar TODOROVIĆ

Sažetak

Uvod. Oštećenje sluha, kao vrsta čulne smetnje, utiče na kvalitet života adolescenata. Cilj ovog istraživanja je da se utvrdi da li je kvalitet života adolescenata sa oštećenjem sluha drugačiji od kvaliteta života adolescenata bez smetnji u razvoju i da se ispita korelacija između samoprocene kvaliteta života i procene od strane njihovih roditelja. **Materijal i metode.** Studija je obuhvatila 52 adolescenata sa oštećenjem sluha i 122 adolescenata bez smetnji u razvoju, uzrasta od 13 do 18 godina i njihove roditelje. Za prikupljanje podataka korišćen je standardizovani upitnik PedsQLTM 4.0 *Generic Core Scale*. Istraživanje je sprovedeno tokom maja i juna 2011. godine u šest škola u Novom Sadu i Beogradu. **Rezultati.** Adolescenti sa oštećenjem sluha i njihovi roditelji procenili su kvalitet života dece nižim na svim skalama upitnika. Prosečni skor za fizičko zdravlje bio je 77.58; $p < 0.001$ (adolescenti) i 75; $p = 0.006$ (roditelji); na psihosocijalnoj sumarnoj skali 75.35; $p = 0.025$ (adolescenti), i 73.37; $p = 0.02$ (roditelji). Na ukupnoj skali, adolescenti su imali 76.13; $p < 0.001$, a roditelji 73.93; $p < 0.001$. Roditelji su procenili kvalitet života nižim od njihove dece. Na ukupnoj skali dobijena je umerena saglasnost ($r = 0.51$) između procene od strane adolescenata i procene od strane roditelja. **Zaključak.** Oštećenje sluha utiče na sve aspekte kvaliteta života adolescenata. Neophodan je multidisciplinarni pristup, kako bi se obezbedili bolji uslovi za funkcionisanje ove dece i poboljšao njihov kvalitet života.

Ključne reči: Kvalitet života; Adolescenti; Roditelji; Osobe oštećenog sluha; Upitnici; Naglupost; Gluvoća; Razvojni poremećaji

Uvod

Oštećenje sluha, kao oblik senzorne smetnje u razvoju, naročito u slučaju gluvoće i veoma teškog oštećenja, izaziva multiple posledice u opštem razvoju deteta. Ono može da se odrazi na kognitivni, emocionalni i socijalni razvoj deteta i komunikaciju. U oblasti kognitivnog razvoja, oštećenje sluha može da utiče na verbalnu inteligenciju, sposobnost apstraktnog mišljenja, mišljenja u analogijama, konverzaciju, pamćenje i neke aspekte vizuelnog opažanja. Usled teškoća u razvoju go-

Summary

Introduction. Hearing impairment, as a type of sensory disability affects the quality of life of adolescents. The aim of this study was to determine whether the quality of life of adolescents with hearing impairments was different from the quality of life of adolescents without disabilities, and to examine the correlation between self-reported quality of life and proxy-report by their parents. **Materials and Methods.** The study included 52 adolescents with hearing impairment and 122 adolescents without developmental disabilities, aged from 13 to 18 years and their parents. Data were collected by a standardized questionnaire, the PedsQL™ 4.0 Generic Core Scale. The survey was conducted during May and June 2011 in 6 schools in Novi Sad and Belgrade. **Results.** Adolescents with hearing impairment and their parents reported lower scores on all scales of questionnaire. The average score of physical health was 77.58; $p < 0.001$ (adolescents), and 75; $p = 0.006$ (parents); on psycho-social summary scale 75.35; $p = 0.025$ (adolescents), and 73.37; $p = 0.02$ (parents). On the overall scale, the adolescents scored 76.13; $p < 0.001$, and parents reported 73.93; $p < 0.001$. The parents assessed the quality of life lower than their children. On the total summary scale, a moderate agreement ($r = 0.51$) was found between self-report and proxy-report. **Conclusion.** Hearing loss affects all aspects of the quality of life of adolescents. A multidisciplinary approach is required in order to provide better conditions for functioning of these children and improve their quality of life.

Key words: Quality of Life; Adolescent; Parents; Hearing Impaired Persons; Questionnaires; Hearing Loss; Deafness; Developmental Disabilities

vora i komunikaciji, dolazi do problema u emocionalnom i socijalnom razvoju dece sa oštećenjem sluha [1]. Nedostatak zvukova, verbalne i neverbalne prirode, tonalitet glasa i akcentuacija značajni su u komunikaciji emocija i prenošenju stavova, ali i za sticanje socijalnih veština i iskustava, odnos deteta sa roditeljima, odnose sa vršnjacima i drugo [2]. Na razvoj dece sa oštećenjem sluha, osim stepena gubitka sluha i auditivnih performansi, utiče niz faktora, kao što su dodatne smetnje, intelektualni status, porodične karakteristike i obrazovna strategija [3].

Savremeni pristup u rehabilitaciji i edukaciji dece sa smetnjama u razvoju podrazumeva usmeravanje na detetove sposobnosti i poboljšanje kvaliteta života deteta i njegove porodice. Svetska zdravstvena organizacija je 1995. godine definisala kvalitet života kao „individualnu percepciju sopstvenog položaja u životu u kontekstu kulturološkog i vrednosnog sistema po kom pojedinac živi, povezanu sa ciljevima, očekivanjima, standardima i interesima pojedinca” [4]. Kvalitet života u vezi sa zdravljem obično obuhvata fizičke, psihičke i socijalne aspekte funkcionisanja. Novija shvatanja kvaliteta života u vezi sa zdravljem (u daljem tekstu kvaliteta života) podrazumevaju subjektivnu percepciju i procenu najvažnijih životnih situacija, a posebno zdravstvenog stanja i sposobnosti funkcionisanja, kao i socijalne integracije i participacije u svim aspektima života, u skladu s uzrastom [5].

Kvalitet života osoba sa smetnjama proučavan je kroz prizmu rehabilitacije, zdravstvene i medicinske nege, unapređenja zdravlja i u manjoj meri obrazovanja [6]. Dosadašnja istraživanja u svetu pokazala su da je kvalitet života dece sa smetnjama u razvoju niži od kvaliteta života dece bez smetnji u razvoju, kao i da različite smetnje imaju različit uticaj na kvalitet života u celini i u određenim aspektima funkcionisanja [7]. Merenje kvaliteta života ove dece treba da služi u određivanju i proceni efekata tretmana, usluga i podrške, kao i planiranje i razvoj osiguranja [8].

U istraživanjima koja su se bavila procenom kvaliteta života dece sa smetnjama u razvoju, najviše njih je rađeno sa decom sa cerebralnom paralizom, poremećajima ponašanja i pažnje i govorno-jezičkim poremećajima [9–12]. Određeni broj istraživanja ticao se kvaliteta života dece sa smetnjama u razvoju zbog kognitivnih i senzornih oštećenja [13–18]. Kao što je bilo i očekivano, rezultati ovih istraživanja pokazali su da je kvalitet života dece sa smetnjama u razvoju uglavnom niži od kvaliteta života dece bez smetnji u razvoju [19–21]. Kvalitet života dece je opadao srazmerno sa težinom oštećenja, kao i prisustvom udruženih smetnji ili drugih hroničnih oboljenja. Takođe, kvalitet života je opadao s uzrastom dece, te su deca starijeg uzrasta imala niži kvalitet života od mlađe dece [20]. U većini istraživanja pokazalo se da su psihosocijalni aspekti života ugroženiji od fizičkih aspekata. Zbog nemogućnosti dobijanja adekvatnog odgovora od dece sa smetnjama u razvoju, najčešće su procenu radili roditelji dece ili njihovi nastavnici, vaspitači i terapeuti [10, 19]. Međutim, u istraživanjima gde su procenu vršila i deca i njihovi roditelji postojalo je nisko do umereno slaganje između odgovora. Roditelji su uvek procenjivali kvalitet života svoje dece nižim prosečnim skorovima od njih samih [9, 11, 21].

Poslednjih godina došlo je do porasta broja radova na temu kvaliteta života dece sa oštećenjem sluha. Najveći broj radova usmeren je na decu sa

ugrađenim kohlearnim implantom i njegovim uticajem na kvalitet života. Za procenu kvaliteta života korišćeni su kako generički, tako i specifični upitnici, posebno dizajnirani da budu osetljivi na problematiku dece sa oštećenjem sluha [18]. Među autorima ne postoji saglasnost o uticaju oštećenja sluha na kvalitet života dece sa oštećenjem sluha u odnosu na vršnjake koji čuju. Istraživanja su uglavnom ukazivala na niži kvalitet života dece sa oštećenjem sluha [13,17,19]. Ipak, u određenom broju studija nije nađena statistički značajna razlika, ili je nađena samo u određenim aspektima kvaliteta života [3,15,16,18]. Autori su se uglavnom oslanjali na procenu roditelja ili stručnjaka koji dobro poznaje dete. Određeni broj istraživanja, koji je uključivao i procenu dece, analizirao je saglasnost između procena dece i roditelja. Uglavnom je dobijana niska ili umerena saglasnost.

U domaćoj literaturi, do sada je objavljen samo jedan članak o kvalitetu života osoba sa oštećenjem sluha, i to o pozitivnom uticaju kohlearnog implanta na funkcije slušanja, govora, komunikacije i socijalno funkcionisanje [22].

Ispitivanje kvaliteta života dece sa oštećenjem sluha može da ukaže na oblasti funkcionisanja i apekte života koji zahtevaju dodatnu podršku i angažovanje stručnjaka, kao i da doprinese boljem razumevanju karakteristika i potreba ove dece. Cilj našeg istraživanja bio je da se ispita uticaj oštećenja sluha na kvalitet života adolescenata, kao i da se utvrdi korelacija između procena adolescenata i njihovih roditelja.

Materijal i metode

Istraživanje je dizajnirano kao studija preseka. Kriterijumi za učestvovanje u istraživanju bili su: obostrano oštećenje sluha, dobijena saglasnost roditelja ili staratelja, uzrast deteta od 13 do 18 godina, poznavanje srpskog jezika i da deca žive sa roditeljima, odnosno starateljima, tj. da nisu u internatskom smeštaju. Istraživanje je sprovedeno tokom maja i juna 2011. godine.

Nakon dobijanja saglasnosti od uprava škola, istraživanjem su bili obuhvaćeni adolescenti sa oštećenjem sluha u Osnovnoj školi „Jovan Popović”, Školi za osnovno i srednje obrazovanje „Milan Petrović” u Novom Sadu i Školi za oštećene sluhom – nagluve „Stefan Dečanski” u Beogradu. Saglasnost od roditelja/staratelja dobijena je za 52 adolescenata sa obostranim oštećenjem sluha (**Tabela 1**). Podaci o stepenu oštećenja sluha uzeti su iz školske dokumentacije, a podela je izvršena prema klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije. Prema stepenu oštećenja sluha, uzorak je činilo 5 dece sa umerenim oštećenjem sluha (41–60 dB) (9,61%), 15 dece (28,87%) sa teškim oštećenjem sluha (61–80 dB) i 32 dece (61,54%) sa veoma teškim oštećenjem sluha uključujući i gluvoću (> 81 dB). Nijedno dete nije imalo kohlearni implant. Na

Tabela 1. Karakteristike uzorka
Table 1. Characteristics of the sample

		Adolescenti sa oštećenjem sluha <i>Adolescents with hearing impairment</i> N = 52	Adolescenti bez smetnji u razvoju/ <i>Adolescents without developmental disabilities</i> N = 122
Uzrast adolescenata u godinama i mesecima <i>Age of adolescents in year and months</i>	AS/M Min-max SD	15 g 5 m 13 g–17 g 10 m 16,77	15 g 6 m 13 g 6 m–17 g 10 m 15,70
Pol adolescenata <i>Gender of adolescents</i>	muški/male ženski/female	27 (51,92%) 25 (48,08%)	62 (50,82%) 60 (49,18%)
Pol roditelja <i>Gender of parents</i>	muški/male ženski/female	10 (19,23%) 42 (80,77%)	19 (15,57%) 103 (84,43%)
Starost roditelja u godinama <i>Age of parents in years</i>	AS/M Min-max SD	40,86 g/y 32–52 4,52	43,55 g/y 35–58 4,57

AS – aritmetička sredina/M- Mean; Min-max-rang/Min-max-Range of minimum and maximum values; SD-standardna devijacija/Standard deviation

osnovu školske dokumentacije i podataka koje su dali roditelji, četvero dece je imalo probleme u ponašanju, a dvoje cerebralnu paralizu. Svi adolescenti imali su prosečne intelektualne sposobnosti.

Kontrolnu grupu činila su 122 adolescena tipičnog razvoja iz jedne osnovne i tri srednje škole iz Novog Sada, uzrasta od 13 do 18 godina, za čije učešće u istraživanju je dobijena saglasnost roditelja i škole (**Tabela 1**).

Za potrebe istraživanja korišćen je opšti upitnik za procenu kvaliteta života – *The PedsQL™ 4.0 Generic Core Scale* za adolescente od 13 do 18 godina, kao i upitnik o osnovnim podacima o detetu i roditelju/staratelju [23].

The PedsQL™ 4.0 Generic Core Scale merni model dizajniran je kao modularni pristup za merenje kvaliteta života u vezi sa zdravljem kod zdrave dece i adolescenata (od 2 do 18 godina) i dece sa akutnim i hroničnim zdravstvenim stanjima. Upitnik meri fizičku, mentalnu i socijalnu dimenziju zdravlja, kao i funkcionisanje deteta u školi. Sastoji se od uporednih upitnika za dete (*self-report*) i za roditelja (*parent-proxy report*). Upitnici za decu podeljeni su po godinama: 5–7, 8–12 i 13–18, a za roditelje: 2–5, 5–7, 8–12 i 13–18 godina deteta. Stavke svakog upitnika su u suštini identične. Razlikuju se samo u jezičkoj formi prilagođenoj određenom uzrastu deteta ili su u prvom licu (za dete) ili u trećem licu (za roditelje). Uputstva su jednostavna i jasna, a za samo rešavanje potrebno je od 5 do 10 minuta.

Ovaj upitnik je pokazao zadovoljavajuće metričke osobine. U poređenju sa skalama iste namene, potvrđena je izuzetna sadržajna i konstruktivna validnost i laka interpretabilnost [24]. Skala se takođe pokazala kao osetljiva i pouzdana [25].

Upitnik je preveden na srpski jezik i kulturološki prilagođen. Primenjen u našoj zemlji, pokazao je zadovoljavajuću pouzdanost (0,69–0,86), osim u

supskali škole gde je Kronbah alfa iznosio 0,65 [26]. Odgovarajuća konstruktivna validnost potvrđena je samo za model psihofizičkog zdravlja, ali ne i za celokupnu skalu. Od *Mapi Research Trust* dobijena je verzija upitnika na srpskom jeziku i dozvola za korišćenje za ovo istraživanje.

The PedsQL™ 4.0 generički upitnik sastoji se od 23 stavke koje obuhvataju fizičko (8 stavki), emocionalno (5 stavki), socijalno funkcionisanje (5 stavki) i funkcionisanje u školi (5 stavki). U svakoj stavci postavlja se pitanje koliko problema dete ima u obavljanju određene funkcije ili aktivnosti tokom poslednjih mesec dana. Skala odgovora sadrži pet nivoa bodovanja: 0 = nikad ne predstavlja problem; 1 = skoro nikad ne predstavlja problem; 2 = ponekad predstavlja problem; 3 = često predstavlja problem i 4 = skoro uvek predstavlja problem. Pri obradi podataka, vrši se obrnuto bodovanje i linearna transformacija u 0–100 skalu (0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0), tako da viši rezultat ujedno predstavlja i bolji kvalitet života. Rezultati (skorovi) skala se računaju kao suma stavki podeljeni sa brojem odgovora. Obradom dobijenih podataka dobijaju se skorovi četiri supskale i tri sumarna skora. Sumarni skor fizičkog zdravlja odgovara supskali fizičkog funkcionisanja, dok se za sumarni skor psihosocijalnog zdravlja računa prosek odgovora na supskalama emocionalnog, socijalnog i funkcionisanja u školi. Ukupni skor skale predstavlja količnik zbira svih stavki i broja ukupnog broja odgovora na svim skalama.

Adolescentima su podeljeni upitnici za roditelje o kvalitetu života njihovog deteta sa obaveštenjem i formularom o saglasnosti za roditelje, koje je trebalo da učenici određenog dana vrate u školu. Učenici čiji su roditelji ispunili upitnike i za čije učešće u istraživanju je dobijena saglasnost roditelja potom su ispunjavali upitnik za adolescente. Deca bez smetnji u razvoju su upitnik ispunjavali

vala u razredu. Za ispunjavanje upitnika bilo je potrebno oko 5 minuta za decu bez smetnji u razvoju, a deci sa oštećenjem sluha od 5 do 20 minuta. Deci sa oštećenjem sluha, osim popunjavanja upitnika u manjim grupama i individualno, omogućena je dodatna pomoć. Ona je podrazumevala: čitanje pitanja iz upitnika naglas, interpretacija pitanja i korišćenje znakovnog jezika. Vreme ispunjavanja upitnika nije bilo ograničeno.

Statistička analiza dobijenih podataka obuhvatala je deskriptivnu statistiku i statističku analizu (Kronbah alfa, t-test i Pirsonov test korelacije). Sve statističke analize rađene su u programu *Statistica 10*. U svim primenjenim analitičkim metodama nivo značajnosti bio je 0,05.

Rezultati

U upitnicima za procenu kvaliteta života *PedsQL™4.0 Generic Core Scale*, koje su popunjavali adolescenti, ukupan broj podataka koji je nedostajao iznosio je 0,15%. Broj podataka koji je ne-

dostajao na upitnicima koje su popunjavali roditelji iznosio je 0,12%.

Pouzdanost upitnika, koja je računata uz pomoć koeficijenta Kronbah alfe u uzorku dece sa oštećenjem sluha kretala se iznad 0,70, osim u slučaju skale fizičkog zdravlja, gde je iznosila 0,66 (**Tabela 2**). Koeficijenti pouzdanosti dobijeni na osnovu procene njihovih roditelja kretali su se od 0,57 za emocionalnu supskalu, do 0,86 na ukupnoj skali. U kontrolnoj grupi adolescenata, pouzdanost od i iznad 0,70 dobijena je na svim skalama osim u slučaju emocionalne supskale i supskale funkcionisanja u školi, dok su vrednosti Kronbah alfe na osnovu odgovora njihovih roditelja na svim skalama zadovoljavali mogućnost grupnog poređenja, $\alpha \geq 0,70$, osim supskale emocionalnog funkcionisanja [25].

Prosečne vrednosti i standardna devijacija, na skalama i supskalama upitnika *PedsQL™4.0 Generic Core Scale*, na osnovu samoprocene adolescenata i procene njihovih roditelja prikazani su u **Tabeli 2**. Na svim skalama i supskalama, adoles-

Tabela 2. Kvalitet života adolescenata sa oštećenjem sluha i adolescenata bez smetnji u razvoju

Table 2. Quality of Life of Adolescents with Hearing Impairment and Adolescents without Developmental Disabilities

	Adolescenti sa oštećenjem sluha <i>Adolescents with hearing impairment</i> N=52			Adolescenti bez smetnji u razvoju <i>Adolescents without developmental disabilities</i> N=122			p
	α	AS/M	SD	α	AS/M	SD	
<i>Procena od strane adolescenata/Adolescents Self-Report</i>							
Ukupan skor skale <i>Total summary score</i>	0,81	76,13	9,65	0,80	84,14	8,51	0,000
Fizičko zdravlje <i>Physical health</i>	0,66	77,58	9,78	0,73	84,17	11,74	0,000
Psihosocijalno zdravlje <i>Psychosocial health</i>	0,80	75,35	11,50	0,69	84,13	8,52	0,025
Emocionalna supskala <i>Emotional subscale</i>	0,75	71,44	15,76	0,65	76,97	14,38	0,000
Socijalna supskala <i>Social subscale</i>	0,72	81,15	14,23	0,69	93,77	8,61	0,001
Supskala škola <i>School subscale</i>	0,74	73,46	16,82	0,59	81,64	13,61	0,000
<i>Procena roditelja/Parents proxy-report</i>							
Ukupan skor skale <i>Total summary score</i>	0,86	73,93	12,22	0,84	82,12	9,48	0,000
Fizičko zdravlje <i>Physical health</i>	0,68	75,00	13,73	0,76	81,10	12,99	0,006
Psiho-socijalno zdravlje <i>Psychosocial health</i>	0,85	73,37	13,99	0,77	82,67	9,37	0,020
Emocionalna supskala <i>Emotional subscale</i>	0,57	70,48	12,61	0,59	75,43	12,70	0,000
Socijalna supskala <i>Social subscale</i>	0,84	75,29	18,95	0,74	90,74	10,94	0,003
Supskala škola <i>School subscale</i>	0,71	74,33	18,23	0,68	81,84	13,82	0,000

α - koeficijent Kronbah alfa/ *Coefficient Cronbach Alpha*; AS/M - aritmetička sredina/Mean; SD - standardna devijacija/*Standard deviation*; p - nivo značajnosti/*Level of significance*

Tabela 3. Korelacija između procene kvaliteta života dece i roditelja
Table 3. Intercorrelation between adolescent self-report and parent proxy-report

Skale/Scales	Adolescenti sa oštećenjem sluha <i>Adolescents with hearing impairment</i>	Adolescenti bez smetnji u razvoju <i>Adolescents without developmental disabilities</i>
	r	r
Ukupan skor skale <i>Total summary score</i>	0,51	0,62
Fizičko zdravlje <i>Physical health</i>	0,37	0,50
Psihosocijalno zdravlje <i>Psychosocial health</i>	0,51	0,61
Emocionalna supskala <i>Emotional subscale</i>	0,53	0,59
Socijalna supskala <i>Social subscale</i>	0,33	0,54
Supskala škola <i>School subscale</i>	0,62	0,51

r - Pirsonov koeficijent korelacije/Pearson Product Moment correlation

centi sa oštećenjem sluha i njihovi roditelji procenili su kvalitet života nižim u odnosu na adolescente bez smetnji u razvoju i njihove roditelje. Razlika između prosečnih skorova na svim skalama i supskalama upitnika bila je na nivou statističke značajnosti ($p \leq 0,025$).

Roditelji adolescenata obe grupe procenili su kvalitet života njihove dece nižim prosečnim skorovima od njih samih, osim u slučaju supskale funkcionisanja u školi. Saglasnost između procena izračunata je preko Pirsonovog koeficijenta korelacije r (**Tabela 3**). Niskom saglasnošću smatrane su vrednosti koeficijenta korelacije $r < 0,40$; umerena 0,41–0,60; visoka 0,61–0,80; vrlo visoka (0,81–1) [27]. Najviša saglasnost između odgovora adolescenata sa oštećenjem sluha i njihovih roditelja dobijena je na supskali funkcionisanja u školi $r = 0,62$; a najniža na socijalnoj supskali $r = 0,33$ i skali fizičkog zdravlja, $r = 0,37$. Ostale vrednosti bile su na nivou umerene saglasnosti. U kontrolnoj grupi, dobijena je umerena (na supskalama) i visoka saglasnost (na sumarnoj i ukupnoj skali).

Diskusija

Smetnje u razvoju mogu uticati na sve aspekte razvoja i funkcionisanja dece i adolescenata. Subjektivni doživljaj kvaliteta života, kroz samoprocenu, kao i procena kvaliteta života deteta data od roditelja, može dati dublji uvid o stanju i potrebama dece. Procena kvaliteta života danas predstavlja integralni deo praćenja razvoja i ishoda rehabilitacije i edukacije dece sa smetnjama u razvoju [9]. Procena kvaliteta života data od same dece predstavlja dodatni izazov, jer pretpostavlja određeni nivo kognitivnih i jezičkih funkcija. Zato su ciljnu grupu ovog istraživanja predstavljali adolescenti uzrasta 13–18 godina, za koje smo smatrali da poseduju dovoljnu jezičku i kognitivnu kompetenciju da mogu da shvataju svrhu ispitivanja i razumeju šta se od njih traži.

Mali broj odgovora na upitniku koji nedostaju ilustruju njegovu izvodljivost u ovoj grupi ispitanika. Istraživanja Varnija, autora upitnika, i saradnika pokazala su dobru pouzdanost ukupne skale (Kronbah $\alpha = 0,88$ na upitniku za decu i 0,9 za roditelje) [25]. Prvim istraživanjem uz pomoć ovog upitnika u Srbiji, kojim je obuhvaćeno 238 dece, na osnovu samoprocene kvaliteta života, dobijene su sledeće vrednosti Kronbah alfe: na sumarnoj skali fizičkog zdravlja $\alpha = 0,7$; na sumarnoj skali psihosocijalnog zdravlja dobijena je vrednost $\alpha = 0,82$; supskala emocionalnog zdravlja imala je vrednost $\alpha = 0,69$, socijalno funkcionisanje $\alpha = 0,75$ [26]. Najniža vrednost koeficijenta dobijena je na supskali funkcionisanja u školi, $\alpha = 0,65$. Kronbah alfa ukupne skale iznosio je $\alpha = 0,86$. U odnosu na predstavljene vrednosti, u našem istraživanju je dobijena nešto niža pouzdanost u obe grupe, ali u proseku, podaci ukazuju da se mogu koristiti za grupnu analizu. U svim grupama ispitanika, koeficijent pouzdanosti na ukupnoj skali je bio iznad 0,80. Najniže vrednosti pouzdanosti dobijene su pri roditeljskoj proceni emocionalnog funkcionisanja adolescenata u obe grupe ($\alpha = 0,57$ i $\alpha = 0,59$). Mogući razlog za to je emocionalna nestabilnost tipična za period adolescencije, te nemogućnost roditelja da prepoznaju osećanja i raspoloženje svoje dece.

Kao što je i očekivano, kvalitet života adolescenata sa oštećenjem sluha, bilo da su ga procenjivali oni sami ili njihovi roditelji, bio je niži u svim aspektima u odnosu na kvalitet života njihovih vršnjaka koji čuju. Raspon prosečnih skorova na skalama i supskalama za adolescenta sa oštećenjem sluha, 71–80 (procena adolescenata) i 70–75 (procena roditelja), ipak govori o većem zadovoljstvu ispitanika iz naše grupe u odnosu na vrednosti koje su dobijene u drugim istraživanjima istim upitnikom za procenu kvaliteta života dece sa smetnjama u razvoju [9–14]. U istraživanju o deci sa oštećenjem sluha istim upitnikom, Rajendran i

Roj su dobili prosečni skor oko 88, što je znatno više, čak za 12 poena u odnosu na našu grupu dece sa oštećenjem sluha i za 4 više od naše kontrolne grupe, no uzorak u tom istraživanju obuhvatao je mlađu decu od dece iz našeg uzorka (od 6 do 11 godina) [19]. Borton i saradnici, koristeći upitnik *The PedsQL™ Generic Core Scale*, dobili su prosečan skor na ukupnoj skali kvaliteta života 77,3 za decu sa jednostranim oštećenjem sluha, dok je isti skor u grupi dece sa oštećenjem sluha iznosio 81,2 [16]. U poređenju sa vršnjacima koji čuju (prosečan uzrast 10,4 godine), ova grupa autora nije našla statistički značajnu razliku. Razliku u proceni ukupnog kvaliteta života dece sa oštećenjem sluha, uz pomoć upitnika *The Inventory of Life Quality of Children and Youth*, našao je Hintermair, sa statističkom značajnošću $p \leq 0,001$, na uzorku od 212 dece sa oštećenjem sluha prosečnog uzrasta 11,5 godina i 9 327 dece bez smetnji u razvoju [18]. Specifičnost našeg uzorka predstavlja uzrast adolescenata, prosečno 15 godina i 5 meseci, te postojeći podaci u literaturi nisu u potpunosti odgovarajući za poređenje, jer je nizom istraživanja pokazano da uzrast ima uticaj na kvalitet života, tj. da kvalitet života dece sa smetnjama u razvoju opada sa uzrastom [20].

U istraživanjima kvaliteta života dece sa oštećenjem sluha 6–11 godina i 7–9, nije bilo statistički značajne razlike u fizičkom zdravlju u odnosu na decu bez oštećenja sluha [17,19,28]. Isto tako, Borton i saradnici u istraživanju sprovedenom sa decom sa jednostranim i obostranim oštećenjem sluha 6–17 godina, nisu našli statistički značajnu razliku u fizičkom funkcionisanju u odnosu na vršnjake koji čuju, a vrednosti prosečnih skorova bile su znatno veće od onih koje smo mi dobili u istraživanju, preko 83 [16]. Za razliku od prethodnih, Hintermair je našao razliku između fizičkog zdravlja dece uzrasta 6–18 godina sa oštećenjem sluha i njihovih vršnjaka bez oštećenja sluha [18]. Dobijena razlika između prosečnih skorova na skali fizičkog zdravlja u našem istraživanju može se povezati sa češćim javljanjem komorbiditeta i pridruženih smetnji u razvoju, koji utiču na fizički aspekt zdravlja, kao i starijim uzrastom ispitanika. Takođe, ukazuju na potrebu dodatne zdravstvene brige i podrške, kao i motivisanje adolescenata sa oštećenjem sluha da se bave fizičkom aktivnošću, kroz sport i rekreaciju.

U okviru skale psihosocijalnog zdravlja, značajna statistička razlika između kvaliteta života poređenih grupa dobijena je na svim supskalama, bilo da su procenu vršili adolescenti, bilo njihovi roditelji. I adolescenti i njihovi roditelji najzadovoljniji su socijalnim funkcionisanjem ispitanika iz obe grupe, a najniži prosečni skorovi dobijeni su na supskali emocionalnog funkcionisanja. Prethodna istraživanja, rađena uz pomoć opšteg upitnika *PedsQL™ 4.0*, pokazala su da se prosečne vrednosti skale psihosocijalnog zdravlja na uzorku zdrave dece kreću 79–82 [12,29]. U prvom

istraživanju u našoj zemlji, izračunati prosečan skor na osnovu izveštaja dece adolescentskog uzrasta bio je 79,16 [26]. Kod dece sa drugim smetnjama u razvoju i sa hroničnim bolestima dobijani su znatno niži skorovi, ispod 70 [12,29]. U uzorku dece sa lakim i umerenim oštećenjem sluha, prosečni skor psihosocijalnog zdravlja bio je 76,7, što je slično našem rezultatu [15]. Deca sa obostranim oštećenjem sluha procenili su svoje psihosocijalno zdravlje prosečnim skorom 77,1, a njihovi vršnjaci sa jednostranim oštećenjem sluha nešto nižim, 74,1 [16]. Pomenuti rezultati odgovaraju onim koje smo i mi dobili na našem uzorku. Zadovoljstvo socijalnim funkcionisanjem, koje su procenjivali i adolescenti sa oštećenjem sluha i njihovi roditelji, s obzirom da se deca školuju u specijalnim školama, predstavlja zanimljiv podatak. Dobijeni podaci pak govore da je socijalno funkcionisanje najmanji problem. Istraživanja u svetu govore da je potrebna dodatna podrška i osnaživanje osoba sa smetnjama, naročito u oblasti školovanja, porodice, uže i šire društvene sredine [21]. Na osnovu prosečnih skorova na emocionalnoj supskali, možemo reći da je potrebna planska psihološka podrška adolescentima sa oštećenjem sluha, sa ciljem postizanja višeg kvaliteta emocionalnog funkcionisanja, kao i savetodavni rad sa roditeljima, koji su najnižu pouzdanost u proceni kvaliteta života svoje dece prikazali baš na ovoj supskali.

„Koga treba pitati?“, odnosno na čije mišljenje se treba osloniti, pitanje je kojim su se naročito bavili autori koji su proučavali kvalitet života dece sa smetnjama u razvoju [8]. Psihološki procesi koji leže ispod doživljaja kvaliteta života, smetnje u kognitivnom razvoju i problemi u komunikaciji predstavljaju osnovne razloge zašto su se u većini istraživanja kvaliteta života dece sa smetnjama u razvoju, autori oslanjali na procenu roditelja [11,20,21]. Bitnost uzimanja u obzir i percepcije roditelja ogleda se i u tome što je roditelj ipak taj koji najbolje poznaje dete, kao i što donosi konačnu odluku u vezi sa primenom nekog tretmana. Ipak, uzimanjem u obzir i procene deteta, dobija se holistička slika detetovog kvaliteta života [10,12,27,28,30].

Najniža saglasnost između procene adolescenata i procene roditelja dobijena je na supskali socijalnog funkcionisanja, gde je koeficijent korelacije iznosio 0,33. Mogući razlog, što su adolescenti zadovoljniji svojim socijalnim funkcionisanjem u odnosu na njihove roditelje, jeste to što se oni uglavnom kreću unutar grupe adolescenata sa oštećenjem sluha i osećaju se kao deo te zajednice. Roditelji su verovatno svesniji njihove izolovanosti u odnosu na širi društveni okvir, ali sami prosečni skorovi socijalne supskale su viši u odnosu na druge supskale, i ilustruju da su i adolescenti i roditelji najzadovoljniji baš ovim aspektom funkcionisanja. Osećaj pripadnosti zajednici gluvi i njihova smanjena potreba da se uključe u šire društvene okvire, predstavljaju stalnu etičku dilemu. Roditelji koji nemaju oštećenje sluha imaju

problem u prihvatanju ovakvih potreba svog deteta [30]. Niska saglasnost dobijena je i na skali fizičkog zdravlja, $r = 0,37$. Ostale skale imale su umerenu saglasnost, a dobra saglasnost između procene adolescenata sa oštećenjem sluha i njihovih roditelja nađena je kod funkcionisanja u školi. Dobijena saglasnost između samoprocene dece sa oštećenjem sluha i njihovih roditelja, na ukupnoj skali bila je umerena ($r = 0,51$), što znači da generalno postoje razlike u percepciji kvaliteta života koju daju adolescenti sa oštećenjem sluha i njihovih roditelja. Adolescenti iz kontrolne grupe i njihovi roditelji imali su bolju saglasnost na svim skalama i supskalama osim na supskali funkcionisanja u školi.

Zaključak

Kvalitet života adolescenata sa oštećenjem sluha iz našeg uzorka, procenjen od njih samih i njihovih roditelja, niži je u odnosu na kvalitet života adolescenata bez smetnji u razvoju. Roditelji su procenili kvalitet života svoje dece nižim u odnosu na njihovu procenu. Niska i umerena saglasnost dobijena je između odgovora adolescenata i njihovih roditelja. Poboljšanje kvaliteta života dece sa oštećenjem sluha, kao i pomoć roditeljima u prepoznavanju izazova sa kojima se sreću njihova deca, predstavlja i dalje zadatak stručnjaka iz svih oblasti koji se bave problematikom oštećenja sluha.

Literatura

1. Radoman V. Karakteristike, razvoj i psihološka procena dece oštećenog sluha. U: Hrnjica S, i dr. Ometeno dete. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1991. str. 149-77.
2. Schorr E. Social and emotional functioning of children with cochlear implant. [dissertation]. The University of Maryland; 2005 [cited 2012 April 7]. Available from: <http://drum.lib.umd.edu/bitstream/1903/2408/1/umi-umd-2271.pdf>
3. Fellingner J, Holzinger D, Sattel H, Laucht M. Mental health and quality of life in deaf pupils. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2008;17:414-23.
4. The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) Group. Measuring quality of life [database on the Internet]. 1995 [cited 2012 April 15]. Available from: http://www.who.int/mental_health/media/68.pdf
5. Mattejat F, Remschmidt H. ILK- inventar zur erfassung der lebensqualität bei kindern und jugendlichen. Bern: Huber; 2006.
6. Brown I, Brown R. Quality of life and disability: an approach for community practitioners. London: Jessica Kingsley Publishers; 2003.
7. Watson S, Keith K. Comparing quality of life of school-age children with and without disability. *Ment Retard* 2002;40(4):304-12.
8. Zekovic B, Renwick R. Quality of life for children and adolescents with developmental disabilities: review of conceptual and methodological issues relevant to public policy. *Disabil Soc* 2003;18(1):19-34.
9. Shipman D, Sheldrick C, Perrin E. Quality of life in adolescents with autism spectrum disorders: reliability and validity of self-reports. *J Dev Behav Pediatr* 2011;32(2):85-9.
10. Limbers C, Heffer R, Varni J. Health-related quality of life and cognitive functioning from the perspective of parents of school-aged children with Asperger's syndrome utilizing the PedsQL. *J Autism Dev Disord* 2009;39(11):1529-41.
11. Varni J, Burwinkle T. The PedsQL™ as a patient-reported outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based study. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2006;4(1):26. [cited 2011 September 10]. Available from: <http://www.hqlo.com/content/4/1/26>
12. Agt H, Essink-Bot M, Stege H, Ridder-Sluis J, Koning H. Quality of life of children with language delays. *Qual Life Res* 2005;14(5):1345-55.
13. Petrou S, McCann D, Law C, Watkin P, Worsfold S, Kennedy C. Health status and health-related quality of life preference-based outcomes of children who are aged 7 to 9 years and have bilateral permanent childhood hearing impairment. *Pediatrics* 2007;120(5):1044-52.
14. Tadić V, Hamblion L, Keeley S, Cumberland P, Hundt G, Rahi J. Silent voices' in health services research: ethnicity and socioeconomic variation in participation in studies of quality of life in childhood visual disability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2010;51(4):1886-90. [cited 2012 April 10]. Available from: <http://www.iovs.org/content/51/4/1886.full.pdf>
15. Wake M, Tobin S, Cone-Wesson B, Dahl H, Gillam L, McCormick L, et al. Slight/mild sensorineural hearing loss in children. *Pediatrics* 2006;118(5):1842-51.
16. Borton SA, Mauze E, Lieu JE. Quality of life in children with unilateral hearing loss: a pilot study. *Am J Audiol* 2010;19:61-72.
17. Wake M, Hughes EK, Collins CM, Poulakis Z. Parent-reported health-related quality of life in children with congenital hearing loss: a population study. *Ambul Pediatr* 2004;4(5):411-7.
18. Hintermair M. Health-related quality of life and classroom participation of deaf and hard-of-hearing students in general schools. *J Deaf Stud Deaf Educ* 2011;16(2):254-71.
19. Rajendran V, Roy F. Comparison of health related quality of life of primary school deaf children with and without motor impairment. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2010;36(1):75. [cited 2011 September 20]. Available from: <http://www.ijponline.net/content/36/1/75>
20. Thurston S, Paul L, Ye C, Loney P, Brown G, Thabane L, et al. Interactions among ecological factors that explain the psychosocial quality of life of children with complex needs. *Int J Pediatr* [Internet]. 2010 [cited 2012 April 10]. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ijped/2010/404687/>
21. Edwards T, Patrick D, Topolski T. Quality of life of adolescents with perceived disabilities. *J Pediatr Psychol* 2003;28(4):233-4.
22. Ostojić S, Đoković S, Mikić B, Mirić D, Andrić-Filipović S, Mikić M. Uticaj kohlearnog implanta na promene u kvalitetu života gluvih osoba. *Beogradska defektološka škola* 2010;3:445-55.
23. Varni J, et al. The PedsQL™: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* 1999;37(2):126-39.
24. Matza L, Swensen A, Flood E, Secnik K, Leidy N. Assessment of health-related quality of life in children: a review of conceptual, methodological, and regulatory issues. *Value Health* 2004;7(1):79-92.

25. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0 TM: Reliability and validity of the pediatric quality of life inventory TM version 4.0 Generic Core Scales in healthy and patient populations. *Med Care* 2001;39(8):800-12.

26. Stevanović D, Laketić A, Damjanović M. Some psychometric properties of the pediatric quality of life inventory-TM version 4.0 generic core scales (PedsQLTM) in the general Serbian population. *Qual Life Res* 2011;20(6):945-9.

27. Varni J, Limbers C, Burwinkle T. How young can children reliably and validly self-report their health-related quality of life?: an analysis of 8,591 children across age subgroups with the PedsQLTM 4.0 generic core scales. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:1.

Rad je primljen 31. V 2012.

Recenziran 19. VI 2012.

Prihvaćen za štampu 18. X 2012.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:1-2:32-39.

28. Keilmann A, Limberger A, Mann W. Psychological and physical well-being in hearing-impaired children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71(11):1747-52.

29. Varni J, Limbers C, Burwinkle T. Impaired health-related quality of life in children and adolescents with chronic conditions: a comparative analysis of 10 disease clusters and 33 disease categories/severities utilizing the PedsQLTM4.0 generic core scales. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5(1):43.

30. Kvirgić S, Nićiforović-Šurković O, Ukropina S, Potić M. Procena kvaliteta života školske dece i omladine u Jugoslaviji sa aspekta dece i njihovih roditelja. *Med Pregl* 2001; 54(7-8):323-6.

STRUČNI ČLANCI *PROFESSIONAL ARTICLES*

Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad
Department for Vascular Surgery

Stručni članak
Professional article
UDK 616.147.3-005.4-089
DOI: 10.2298/MPNS1302041M

ANALYSIS OF ASSOCIATED DISEASES IN PATIENTS WITH ACUTE CRITICAL LOWER LIMB ISCHEMIA

ANALIZA UDRUŽENIH BOLESTI KOD PACIJENATA SA AKUTNOM KRITIČNOM ISHEMIJOM DONJIH EKSTREMITETA

Vladimir MANOJLOVIĆ, Vladan POPOVIĆ, Dragan NIKOLIĆ, Đorđe MILOŠEVIĆ,
Janko PASTERNAK and Miloš KAĆANSKI

Summary

Introduction. Acute critical lower limb ischemia refers to the state of severely impaired vitality of lower limbs due to acute occlusion of arterial blood vessel by a thrombus or emboli. Surgical revascularization in the first 6-12 hours after the onset of symptoms gives the best results. However, a high mortality rate and probability of limb loss make this problem more debatable, and can be related with associated diseases. **Material and Methods.** This research included 95 patients who had been operated within the first 12 hours after the onset of symptoms of critical limb ischemia. We collected the following data: age and sex of patients, etiology of limb ischemia, type of operation, associated diseases and outcome of treatment. **Results and Discussion.** Most of the patients were 70 to 80 years old, both sexes being equally represented. There was significantly more arterial embolism (70%) than thrombosis on the prior arterial lesion. Most of the embolizations were treated with Fogarty balloon catheter embolectomy (98%); however, a great number of arterial thrombosis demanded more complex "inflow" and "outflow" ensuring procedures such as thromboendarterectomy and bypass (33%). The performed surgical procedures showed no statistical differences when final outcome was analyzed. Amputation had to be performed in about 3% of the patients and all of them were diabetics. Mortality rate in this research was 10.5% and 7/10 with this outcome had severe form of chronic myocardopathy and metabolic decompensation. **Conclusion.** Acute critical lower limb ischemia should be treated surgically as soon as possible. Negative outcomes are associated with comorbidity and general condition of the patient.

Key words: Acute critical ischemia; Thrombosis; embolism; Thrombectomy; Bypass; Chronic cardiomyopathy; Diabetes

Introduction

Acute ischemia of the lower extremities is caused by a sudden interruption of arterial circula-

Sažetak

Uvod. Akutna kritična ishemija donjih ekstremiteta označava stanje ugroženog ekstremiteta nastalo usled naglog začepljenja krvnog suda trombom ili embolusom. I pored hitne hirurške revaskularizacije, krajnji rezultat je neizvestan na šta u velikoj meri utiče opšte stanje bolesnika. **Materijal i metode.** Ovaj rad je obuhvatio 95 pacijenata oba pola sa akutnom kritičnom ishemijom donjih ekstremiteta koji su tretirani hirurški unutar 12 sati od početka simptoma. Analizirana je starost i pol pacijenata i etiologija ishemije, vrsta hirurškog tretmana, udružene bolesti i ishod tretmana. **Rezultati i Diskusija.** Pokazano je da je najveći broj pacijenata bio starosti između 70 i 80 godina i da su oba pola bila podjednako zastupljena. Bilo je signifikantno više arterijskih embolija (70%) u odnosu na tromboze arterija na hroničnoj leziji. Najveći broj embolija (98%) tretiran je embolektomijom Fogartijevim kateterom dok je kod pacijenata sa trombozom, izraženo visokim procentom (33%), bila potrebna složena procedura trombendatektomije ili bajpasa radi poboljšanja utoka i otoka. Bez obzira na vrstu operacije, krajnji ishod nije pokazivao statistički značajne razlike. Uspešna revaskularizacija postignuta je kod 86% pacijenata, amputacija je učinjena kod 3,2% i svi pacijenti su bili dijabetičari. Smrtni ishod zabeležen je kod 10 pacijenata (10,5%) od kojih je kod 7 zabeležena srčana i metabolijska dekompenzacija. **Zaključak.** Akutna kritična ishemija donjih ekstremiteta mora se tretirati što ranije i hirurški. Neuspeh se može pripisati udruženim bolestima i lošem opštem stanju pacijenta.

Glavne reči: Akutna kritična ishemija; Tromboza; Embolija; Trombektomija; Bajpas; Hronična bolest srčanog mišića; Šećerna bolest

tion. The most frequent causes are the obstruction of blood circulation by thrombus and embolus, and due to trauma, dissection, or external compression of the vessel.

Abbreviations

ALI	– acute ischemia of the lower limb
ACLI	– acute critical limb ischemia
PAD	– peripheral atherosclerotic disease
CMP	– chronic myocardial disease
NYHA	– New York Heart Association

The typical clinical picture consists of a sudden onset of pain in the affected extremity, pallor, coldness, numbness, loss of arterial pulsation on predilection sites. Further on, ischemic neurological deficit of the sensory and motor neuron can deteriorate and if paresis or paralysis develops, it becomes acute critical ischemia of the lower limb (ACLI) [1]. The term "critical ischemia" refers to the vitally threatened limb when only emergency (surgical) revascularization can prevent amputation. The acronym "six P's" stands for pain, pressure, paralysis, paresthesia, pallor and pulselessness.

According to Rutherford classification of acute ischemia of the lower extremity, there are three classes: class I and IIa for sub-critical ischemia, class IIb for vitally threatened limb without indications for immediate amputation, and class III for critical ischemia and irreversible changes and necessary surgical ablation at the appropriate level [2].

The first changes in extremities occur 2-3 hours after the occlusion and are visible in the microcirculation: reduced flow in the capillaries, subintimal edema, tearing of the elastic lamina and interaction of fibrin, thrombosis of the vasa vasorum as well as hemorrhage in the media. The metabolism is shifted toward anaerobic, there is a loss of potassium from the cells and hyperkalemia, acid products accumulate and the activity of proteolytic enzymes increases. As a final result, irreversible changes may occur 6 hours after the onset of symptoms especially in case of insufficient collateral blood supply, thus exaggerating the patient's general condition.

In case of revascularization, a sudden release of acid and decay products and potassium from the extremities to the systemic circulation results in myoglobinuria, acute renal failure and heart failure. At the same time oxygen radicals in the revascularized extremity cause further tissue damage through lipid peroxidation. Intumescence of tissues caused by osmotic pressure inside the fascial compartments exerts further external compression of the blood vessels, thereby worsening ischemia even after revascularisation. In this case the urgent fasciotomy is indicated. These changes make the "reperfusion syndrome" [3].

Thrombosis and embolism, as the leading cause of acute ischemia of the lower extremities, can be differentiated according to the clinical picture. Thrombosis occurs in the blood vessels that are already affected and altered by systemic atherosclerosis, it is often preceded by claudications; the symptoms develop slowly, and the signs of peripheral atherosclerotic disease (PAD) are evident in the contralateral extremity. Acute ex-

acerbation is caused by plaque rupture and thrombosis or hypercoagulable-hypokinetic conditions such as heart failure, dehydration, etc.

Embolism of large vessels is usually cardiogenic and embolus is formed due to atrial fibrillation after myocardial infarction or in the presence of cardiac aneurysm, valvular disease, etc. The bifurcation of the great arteries of the lower limbs is affected, 60% of the femoral and 30% of popliteal bifurcation [4].

Time is a decisive factor in the treatment of ACLI. It is a medical emergency that must be recognized in due time and the patient must be transported promptly and properly to a surgical facility. Only necessary diagnostic procedures should be implemented if it is the case of critical ischemia and threatened limb. Surgical intervention should be done within 6 hours after the onset of symptoms. Prompt surgical treatment is not the only condition of favorable outcome. According to literature, the death rate is up to 20% and 30% of patients may lose an extremity, even if they are operated within the "golden period" [5].

The reason for this lies in the fact that the patients presenting with acute ischemia of lower extremities already have a number of diseases associated with the described ischemic reperfusion damage and form a vicious circle of feedback. Acute ischemia of the lower limbs is considered to be a disease that occurs at the end of life ("life-end disease") [6], but at the same time, it is also a symptom of serious health disorder or some other disease condition. It is important to see the patient as a whole and begin to treat associated disease at the same time and try to prevent systemic and local effects of acute ischemia.

The study was aimed at determining the effect of etiology of acute ischemia, type of surgical treatment and associated diseases on the final outcome in patients with acute critical ischemia of lower limbs by analyzing the early results of urgent surgical revascularization.

Material and Methods

This retrospective study covered the period from 2006 to 2010 at the Department of Vascular and Transplantation Surgery Clinical Center of Vojvodina. The study included 95 patients who came to the emergency surgical service with typical clinical signs of acute lower limb ischemia and who were surgically treated within 6 hours after the onset of symptoms. All patients were classified as class IIb according to Rutherford with a vitally affected limb and the indication for urgent surgical intervention.

This study did not include those patients who had had previous reconstructive procedures on blood vessels and where acute ischemia had been induced by trauma or aneurysmal disease of the peripheral blood vessels.

The following parameters were included:

– General characteristics: gender, age, duration of hospitalization

– Etiology of acute ischemia: embolism or thrombosis, as well as the level of occlusion, which was estimated by the clinical presentation and the final diagnosis was given according to the operative findings

– Type of surgical revascularization: restorative - means a reset to the level before the ischemic incident; reconstructive - changes in vascular bed to improve the in-flow or run-off

– Data on co-morbidities were obtained from the medical documentation of patients and on the basis of additional examinations performed on admission and advice of other specialists.

The following diseases and conditions were observed:

1. chronic disease of the heart muscle (CMP) according to the New York Heart Association (NYHA) classification

2. condition after acute myocardial infarction (AMI)

3. atrial fibrillation and absolute arrhythmia

4. diabetes mellitus (DM)

5. peripheral vascular disease (PAD)

6. multiple organ dysfunction with clinical and laboratory signs of acidosis, electrolyte disbalance, dehydration, anemia, uremia

7. other major diseases - chronic renal failure (CRF), malignant disease, condition after stroke, deep venous thrombosis.

The treatment outcome was monitored for 30 days after the first operation and the following outcomes were indicated as possible in that period:

1. the preserved extremity

2. amputation - as the secondary amputation within 30 days

3. fatal outcome

Electronic database of Department of Vascular and Transplantation Surgery of the Clinical Center of Vojvodina in Novi Sad was used for data collection.

The obtained results are given in percentage and they are presented in graphs. The statistical significance of differences between groups was tested by χ^2 test. Statistical processing was done in commercial statistical software package *MedCalc for W7*.

Results

Male and female ratio was 54:41 (56.4% men and 43.6% women) and the difference was not statistically significant. Half of the patients were between the age of 70 and 80, the youngest and the oldest being 41 and 94 years old, respectively.

Significantly more patients were found to have embolism of blood vessel (70 patients, i.e. 73.7%) compared to the number of patients whose etiology of thrombosis was at a chronic lesion (25, i.e. 26.3%) and the χ^2 test, $p < 0.05$.

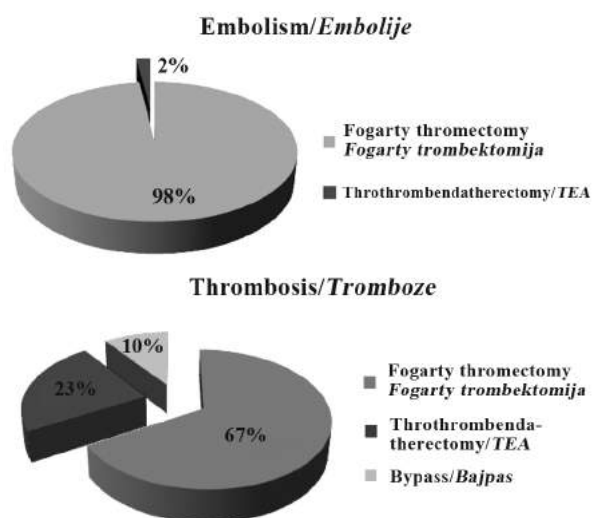
The most frequently performed surgical treatment was Fogarty catheter thrombectomy (89%),

whereas fasciotomy was indicated in 6 out of 78 patients (8%) in case of restorative revascularization.

Urgent reconstructive revascularization was indicated in 10 patients (11%) who needed additional procedures because simple restorative procedures were not sufficient:

1) thromboendarterectomy (TEA) of a segment of artery in 7 patients (7.8%) - at the level of bifurcation of the femoral artery in 2 patients and at the popliteal artery bifurcation (below the knee) in 5 patients

2) autologous femoro-popliteal below knee bypass procedure in 3 (3.2%) patients. When the occlusion of blood vessel was caused by emboli, simpler procedures were mostly sufficient, where-



Graph 1. Operative procedures performed in patients with thrombotic and embolic etiology of acute critical ischemia of lower extremities

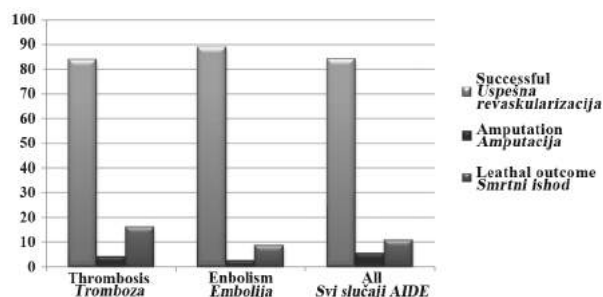
Grafikon 1. Prikaz operativnih procedura kod bolesnika sa akutnom kritičnom ishemijom donjih ekstremiteta izazvanom trombom i embolusom

as reconstructive procedures were more frequently performed in case of thrombosis (**Graph 1**).

Successful revascularization was achieved in 82 patients (86.3%), amputating treatment within 30 days was indicated in 3 patients (3.2%), and fatal outcome occurred in 10 patients (10.5%). There were no statistically significant differences in treatment outcome in patients with thrombosis and thromboembolism as a cause of acute ischemia of the lower extremities (**Graph 2**).

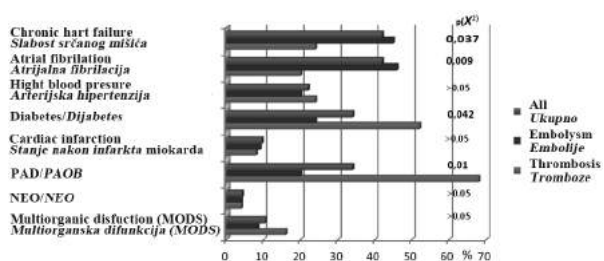
The most important associated diseases are presented in percents in the attached graphs. The statistical significance of the gaps was tested by χ^2 test (**Graph 3**).

The treatment outcome was analyzed depending on the presence of co-morbidity. It has been observed that the decompensated myocardopathy, atrial fibrillation and "multiorgan failure" often associated with



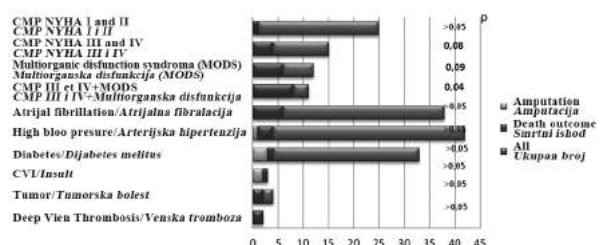
Graph 2. Outcome of operative treatment in patients with thrombotic and embolic etiology of acute critical ischemia of lower extremities

Grafikon 2. Ishod tremana kod pacijenata sa akutnom kritičnom ishemijom donjih ekstremiteta izazvanom trombom i embolusom



Graph 3. Most frequent associated diseases in patients with thrombotic and embolic etiology of with acute lower limb ischemia

Grafikon 3. Pregled najznačajnijih udruženih bolesti kod pacijenata sa akutnom kritičnom ishemijom donjih ekstremiteta izazvanom trombom i embolusom



Graph 4. Comorbidity and outcome in patients with acute lower limb ischemia

Grafikon 4. Veza između udruženih bolesti i krajnjeg ishoda kod pacijenata sa akutnom kritične ishemije donjih ekstremiteta

the fatal outcome, but there is a statistically significant difference for patients with the combination of these two conditions. Diabetes has been considered a possible risk factor for amputation of extremities (Graph 4).

Discussion

In case of acutely developed ischemia of the lower extremities, the early diagnosis and proper therapy are the first prerequisite for successful treatment. In this sense it is extremely important to identify the condition, and start with an early and adequate initial treatment and transport to the surgical facility, which

is within primary health care. Number of primary amputations could be smaller with the correct initial management of ACLI so it is required continuing education of ordinating doctor who first come into contact with such patients.

This study included patients who had been treated surgically within 6 hours after the onset of symptoms. The decision for surgical treatment was made in relation to the presence of ischemic motor deficit as a criterion for acute critical ischemia. An alternative to the surgical treatment is systemic or catheter induced thrombolysis, but the data in current literature show that such a treatin critical limb ischemia (Class IIb and III) gives significantly worse results. It is indicated in case where sub-critical ischemia is presented, when it provides a quicker recovery, fewer complications, and equally good results as the surgical procedure [7].

In this study, successful revascularization of the lower extremities was achieved in 85% of cases, which is a very good result in comparison with published data, especially if we consider the fact that we included only the patients with critically affected limb [8,9]. Only 3 cases of secondary amputation of limbs were recorded (3.4%) in the follow-up period, which confirms the benefits of early operative treatment in case of critical limb ischemia.

Medical history and clinical picture may be reliable in determining whether a cause of ischemia was thrombosis or embolism and they are often in line with the subsequent intraoperative findings. In the patients with clinical presentation of thrombosis on the chronic lesion, Duplex ultrasonography is a fast and non-invasive method for determining the appropriate level of occlusion, whereas urgent Digital Subtraction Arteriography (DSA) has no advantage over ultrasound at this stage [10].

A significantly higher proportion of patients with thromboembolism in this study was expected since thrombosis in chronic arterial lesions mostly occurred in the patients with more developed collateral circulation, thus it is often manifested by sub-critical ischemia with a gradual and sustained development of symptoms.

Surgical tactics differed in relation to etiology. However, both groups of patients were found to have a similar success rate of revascularization, with no statistically significant differences in relation to the vitality of the limb and overall mortality [11].

The mortality rate of patients with acute critical ischemia of 10.5% is consistent with the data found in the literature [12]. It is the second highest specific mortality rate at our Clinic - after ruptured aortic aneurysm (17%) and the second leading cause of death in the monitored period. Data analysis showed that our patients were mostly 70-80 years old with advanced and poorly controlled form of chronic heart disease and heart failure, polivascular disease, metabolic disorders and other chronic conditions (*end-life disease*). Thrombosis and embolism of the lower extremities develop in patients who already have a

number of associated diseases and they usually represent their symptoms.

In case when embolism was confirmed as a cause of acute arterial occlusion, chronic myocardial disease and atrial fibrillation with absolute arrhythmia were significantly more frequent than other associated diseases [13]. This finding is not surprising since the heart is the origin of emboli in 70% of cases, the basis being most often atrial fibrillation, myocardial scar, cardiac aneurysm or valvular heart disease. Those patients in whom the diagnosis of embolism had not been made represented a diagnostic problem.

Obliterated PAD is pathognomonic in a similar way for arterial thrombosis and is manifested by a history of claudication and previous clinical findings through the involvement of the contralateral extremity pulse lacking.

Diabetes mellitus is often associated with diseases of blood vessels and contributes to their emergence and development through a number of mechanisms described. It was found in more than a third of patients in our study, being significantly more frequent in the patients with arterial thrombosis in chronic lesions. Diabetes mellitus is a factor that contributes to the reduction of revascularization success since it was present in all three patients who had their affected limb amputated after the initial attempt of revascularization [14].

The worst *ad vitam* prognosis was found in those patients who on admission showed signs of heart fail-

ure and disturbed homeostasis, with an imbalance of electrolytes, acid-base disorder status, dehydrated and anemic. The fatal outcome occurred in 2/3 patients with associated chronic heart disease in stages III and IV according to NYHA or Multiple Organ Dysfunctional Syndrome (MODS) [15]. The question is whether the prognosis for these patients would have been better if the intensive treatment measures had been initially combined with the conservative approach to acute ischemia and they had been subjected to delayed surgery. If so, the number of amputations would certainly have been higher.

Conclusion

Surgical revascularization in patients with acute critical ischemia of the lower extremities within the first 6 hours after the onset of symptoms provides good results regardless of the cause of ischemia (thrombosis or embolism) and operative treatment.

Early recognition by a local doctor is the first prerequisite for successful treatment. Identification of associated disease may help in diagnosing the etiology of acute ischemia; however, it is also a predicting factor of revascularization success and life prognosis.

In spite of the success of the surgical procedure, the mortality rate is very high in patients who have poor general condition, metabolic decompensation and heart failure.

References

- Whitman B. Management of acute leg ishaemia. London: Tfm Publishing; 2002. p. 99-106.
- O'Connell JB, Quiñones-Baldrich WJ. Proper evaluation and management of acute embolic versus thrombotic limb ischemia. *Semin Vasc Surg* 2009;22(1):10-6.
- Bitu-Moreno J. Ishaemia-reperfusion injuries in skeletal muscles: pathophysiology and new therapeutic triends focused on controled reperfusion. *J Vasc Brasileiro* 20012;1(2):113-8.
- Eliot JP Jr, Hageman JH, Szilagyi E, Ramakrishan V, Bravo JJ, Smith RF. Arterial embolisation: problems of source, multiplicity, recurrence and delayed treatment. *Surgery* 1980;88:833-45.
- Eliason LJ, Wainess MR, Proctor CM, Dimick BJ, Cowan AJ, Upchurch RG, et al. A national and single institutional experience in the contemporary treatment of acute lower extremity ischemia. *Ann Surg* 2003;238:382-90.
- Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*. 1997;26:517-38.
- Huettl EA, Soulen MC. Thrombolysis of lower extremity embolic occlusions: a study of the results of the STAR Registry. Philadelphia: Division of Interventional Radiology, University of Pennsylvania Medical Center; 1995. p. 141-5.
- Iyem H, Nesimi EM. Should embolectomy be performed in late acute lower extremity arterial occlusions? *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:621-6.
- Holdsworth RJ, McCollum PT. Results and resource implications of treating end-stage limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;13(2):164-73.
- Ascher E, Hingorani A, Markevich N, Schutzer R, Kallakuri S. Acute lower limb ischemia: the value of duplex ultrasound arterial mapping (DUAM) as the sole preoperative imaging technique. *Ann Vasc Surg* 2003;17:3.
- Pasternak J, et al. Hirurško lečenje akutne ishemije donjih ekstremiteta. *Med Danas* 2005;4(3-4):300-9.
- Kuukasjärvi P, Salenius JP. Perioperative outcome of acute lower limb ischaemia on the basis of the national vascular registry. The Finnvasc Study Group. *Eur J Vasc Surg* 1994;8(5):578-83.
- Braithwaite BD, Davies B, Birch PA, Heather BP, Earnshaw JJ. Management of acute leg ischaemia in the elderly. *Br J Surg* 1998;85(2):217-20(4).
- Boyko EJ, Ahroni JH, Davignon D, Stensel V, Prigeon RL, Smith DG. Diagnostic utility of the history and physical examination for peripheral vascular disease among patients with diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):659-68.
- Radovanović D, Kolak R, Stokić A, Radovanović Z, Jovanović G. Cardiac perioperative complications in non cardiac surgery. *Med Pregl* 2008;61(7-8):375-82.

Rad je primljen 22. IX 2011.

Recenziran 14. VI 2012.

Prihvaćen za štampu 18. X 2012.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:1-2:41-45.

Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia¹
 Hospital for Pulmology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia²
 Center for Pulmonary Diseases, Internal Clinic, Clinical Center, Kragujevac, Serbia³

Stručni članak
 Professional article
 UDK 616.24/.248-07
 DOI: 10.2298/MPNS1302046V

EARLY DETECTION OF ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN PRIMARY CARE PATIENTS

RANO OTKRIVANJE ASTME I HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA KOD PACIJENATA U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI

**Marija VUKOJA¹, Predrag REBIĆ², Zorica LAZIĆ³, Marija MITIĆ MILIKIĆ²,
 Branislava MILENKOVIĆ², Biljana ZVEZDIN¹, Ivan ČEKEREVAC³,
 Mirjana JOVANČEVIĆ DRVENICA¹, Sanja HROMIŠ¹ and Ivan KOPITOVIĆ¹**

Summary

Introduction. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease are often unrecognized and undertreated. The aim of this study was to describe the frequency of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in primary care patients in Serbia, and to examine the agreement between general practitioners and pulmonologists on the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. **Material and Methods.** In this multicenter observational study, the general practitioners identified eligible patients from October 2009 to June 2010. The study included all adult patients with respiratory symptoms and/or smoking history based on structured interview. The patients were referred to a pulmonologist and underwent a diagnostic work-up, including spirometry. **Results.** There were 2074 patients, 38.4% men, their mean age being 54±15.5 years. The patients were mostly current (40.3%) or ex-smokers (27.4%). The common symptoms included shortness of breath (84.9%), cough (79.1%) and wheezing (64.3%). The diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease was confirmed by pulmonologists in 454 (21.9%) and asthma in 455 (21.9%) patients. The chronic obstructive pulmonary disease was newly diagnosed in 226 (10.9%) and asthma in 269 (13%) of the cases. There was a moderate agreement between the pulmonologists and general practitioners on the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (κ 0.41, 95%CI 0.36-0.46) and asthma (κ 0.42, 95% CI 0.37-0.465). **Conclusion.** A significant number of patients seen in the general practitioner's office were diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease or asthma and half of them represent new cases. A substantial proportion of patients referred to a pulmonologist by primary care physicians have been misdiagnosed.

Key words: Asthma; Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Primary Health Care; Diagnosis; Signs and Symptoms; Adult; Middle Aged; Smoking; Spirometry

Introduction

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease are the most common chronic diseases of

Sažetak

Uvod. Astma i hronična opstruktivna bolest pluća često su neprepoznate i neadekvatno lečene. Cilj ove studije je da se sagleda učestalost astme i hronične opstruktivne bolesti pluća kod pacijenata u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i utvrdi stepen slaganja dijagnoza između lekara opšte prakse i pulmologa. **Materijal i metode.** U ovoj multicentričnoj, opservacionoj studiji, lekari opšte prakse odabrali su pacijente u periodu između oktobra 2009. i juna 2010. godine. Studija je uključivala odrasle pacijente sa respiratornim simptomima i/ili pušače koji su odabrani na osnovu posebno dizajniranog upitnika. Pacijenti su zatim upućeni na specijalistički pulmološki pregled, koji je uključivao spirometriju. **Rezultati.** Studija je obuhvatila 2 074 pacijenata, prosečne starosti 54±15,5 godina. Među pacijentima najviše je bilo aktuelnih (40,3%) i bivših pušača (27,4%). Najčešći simptomi bili su osećaj nedostatka daha (84,9%), kašalj (79,1%) i sviranje u grudima (64,3%). Dijagnozu hronične opstruktivne bolesti pluća potvrdio je pulmolog kod 454 (21,9%), a astme kod 455 (21,9%) pacijenata. Hronična opstruktivna bolest pluća je prvi put dijagnostikovana kod 226 (10,9%), a astma kod 269 (13%) ispitanika. Registrovano je umereno slaganje u dijagnozi HOBP (κ 0,41, 95% CI 0,36-0,46) i astme (κ 0,42, 95% CI 0,37-0,465) između lekara opšte prakse i lekara pulmologa. **Zaključak.** Rezultati studije ukazuju na značajnu učestalost hronične opstruktivne bolesti pluća i astme u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, od čega su polovina novodijagnostikovani slučajevi. Postoji značajna razlika u dijagnozi astme i hronične opstruktivne bolesti pluća između lekara opšte prakse i lekara specijalista.

KLjučne reči: Astma; Hronična opstruktivna bolest pluća; Primarna zdravstvena zaštita; Dijagnoza; Znaci i simptomi; Odrasli; Srednje godine; Pušenje; Spirometrija

the respiratory system. Asthma is a global health issue, affecting over 300 million people of all age groups throughout the world, with additional 100 million subjects likely to be affected by this dis-

Abbreviations

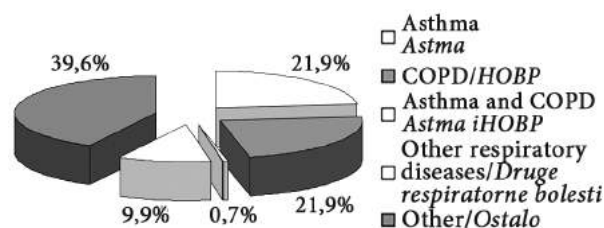
COPD	– Chronic obstructive pulmonary disease
GOLD	– Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease
DALY	– Disability adjusted life years
GP	– general practitioner

ease by the year 2025 [1]. Almost 20 million people in West Europe suffer from asthma and its prevalence was doubled over the last decade [2]. The prevalence of asthma varies, depending on the geographical region and the industrial development level [2,3]. The highest prevalence of asthma is recorded in both high developed (9.4%) and poor (8.2%) countries, while moderately developed countries have a somewhat lower prevalence of asthma (5.2%) [4,5]. In our country, about 200,000 asthmatic patients were registered in 2006 [6]. Due to increasing industrialization and urbanization, developing countries report a constant increase of asthma prevalence, although most of them lack precise data [1]. It has been estimated that about 250,000 people die of asthma each year all over the world, but the mortality rates are not in a direct correlation with the prevalence of the disease [7]. Of all European Union countries, Portugal has the highest (8.7/100,000 people), and the Netherlands the lowest (0.54/100,000 people) asthma mortality rate [1]. Our country reported a significantly reduced asthma mortality rate in the last decade, and it was 2.5/100,000 people in the year 2007 [8].

In 2007, the World Health Organization reported that the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) affected about 210 million people in the world, and over three million people died of COPD in 2005 [9]. The COPD prevalence in Europe is 4-10% [2]. It has been estimated that about 300,000 people suffer from this disease in our country [6]. Most of COPD patients remain undiagnosed [10], or the disease is diagnosed in its advanced stages (GOLD stage III and IV; GOLD – Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease) [11]. COPD mortality rates vary from 6/100,000 people in Greece to 95/100,000 people in Kyrgyzstan [2]. With the standardized COPD mortality rate of 19.0/100,000 people in 2007, Serbia ranges among the countries having a moderate risk of COPD-induced deaths [8].

According to the World Health Organization reports, COPD is the fourth leading death cause of all chronic diseases [11]. Unlike cardiac diseases, which are the leading death cause in the world, COPD has exhibited an increasing mortality rate in the last decade, which is also expected in the next decades, together with a future increasing prevalence of the disease [12]. COPD is predicted to emerge as the third leading death cause of all chronic diseases by the year 2030 [9].

Asthma and COPD have significant socio-economic consequences on both an individual and a social community. COPD and asthma take the 12th



Graph 1. Structure of the study population in relation to the diagnosis made by a pulmonologist

Grafikon 1. Struktura ispitivane populacije u odnosu na dijagnozu lekara specijaliste

and 25th position, respectively, among all Disability adjusted life years (DALY) causes; in addition, COPD is predicted to take the 5th position in 2030, and will thus emerge as the leading DALY cause of all respiratory diseases. The total asthma and COPD costs in the European Union amount to about 50 billion euros. Most of asthma and COPD-related costs are the indirect ones, resulting from the affected subjects' absence from work, followed by the costs of applied drugs and ambulatory treatment. The latest data suggest that the costs of hospitalizations of asthma and COPD patients make almost one half of hospital treatment costs of all respiratory diseases in the European Union [13].

Bearing in mind a wide spread and substantial economic impact of asthma and COPD due to their high morbidity and great consumption of hospital resources as well as a constantly increasing COPD mortality usually due to an inadequate and late diagnosis, this study has been designed with an aim to establish the frequency of asthma and COPD in primary care patients as well as to understand the basic clinical features, spirometry parameters and the level of correlation in the diagnosis of asthma and COPD between primary care physicians and pulmonologists.

Material and Methods

Within the study "Project spirometry-early detection, prevention and treatment of chronic obstructive pulmonary disease and asthma", 2074 primary care patients were selected in the following centers: Clinical Center of Serbia, Belgrade; the Institute for Pulmonary Diseases and Tuberculosis, Belgrade; Clinical Center Kragujevac, Kragujevac and Polyclinic of the Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia. This prospective study was performed between October 2009 and June 2010 with a winter pause (January-March 2010). During regular general practitioner (GP) visits the patients were asked the following questions:

1. Are you are a current or ex-smoker?
2. Do you have expectoration in the morning?
3. Do you get breathless during exercise?
4. Do you cough at night?

5. Do you cough or have wheezing after you exercise?

6. Do you have shortness of breath, wheezing or cough after being exposed to allergens or air pollution?

If the patients answered "yes" to one or more of the questions, they were referred to a specialized institution for a diagnostic work-up that included spirometry. During GP visits these selected patients were given the 11-item closed questionnaire with questions regarding demographic data, smoking status, history of pulmonary diseases, respiratory symptoms and frequency of doctor visits. On the same occasion, the GPs filled in the protocol that included patients' age, diagnosis of respiratory diseases, and satisfaction with the level of disease control. During their visit to the pulmonologist, every patient underwent spirometry. The spirometry was performed according to the 2005 European respiratory society/American thoracic society (ERS/ATS) recommendations [14]. Detailed medical history was taken and clinical exam was performed by the pulmonologist and the relevant parameters were written in a specially designed protocol that included data on diagnosis, spirometry and level of disease control.

The continuous variables are presented as the mean value \pm standard deviation, while the categorical variables are presented as full numbers and percentages. The continuous variables were compared by a Student's t-test and Mann-Whitney U test, while the comparison of categorical variables was done by χ^2 test. The agreement on diagnosis between GPs and pulmonologists was calculated using κ (kappa) coefficients ($\kappa > 0.75$ excellent agreement; $\kappa \geq 0.4$ and $\kappa \leq 0.75$ good agreement; $\kappa < 0.4$ weak agreement). The p value $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The study included 2074 patients in primary care practice, 61.6% women and 38.4% men, their average age being 54 ± 15.5 years. The baseline characteristics of the patients are presented in **Table 1**.

Most of the patients were current (40.3%) or ex-smokers, while 27.3% were non smokers. The most frequent symptoms which made them visit the doctor were shortness of breath (84.9%), mostly during stair climbing (53.7%); cough (79.1%), mostly in the morning after waking up (35.6%); and wheezing (64.3%). More than half of the patients

Table 1. Baseline characteristics

Tabela 1. Osnovne karakteristike pacijenata

Age, years, $\bar{x} \pm SD$ Godine života	54 \pm 15.5	
	n	%
Male/Muški pol	796	38.4
Smoking history/Pušački status		
Smokers/Pušači	836	40.3
Ex-smokers/Bivši pušači	568	27.4
Non-smokers/Nepušači	567	27.3
Symptoms/Simptomatologija		
Shortness of breath/Nedostatak daha	1610	84.9
Cough/Kašalj	1481	79.1
Wheezing/Sviranje u grudima	1168	64.3
Complaints/Tegobe		
Do not affect daily life/Ne utiču na svakodnevni život	368	20.1
Affect me as much as my peers/Utiču koliko i na moje vršnjake	379	20.7
Affect me more than my peers/Utiču znatno više nego na moje vršnjake	353	19.3
Have major affect on daily life/Izuzetno me ometaju u svakodnevnom životu	525	28.7
Disturb sleep/Ometaju me u spavanju	383	20.9
Previous visits to the doctor/Prethodne posete lekaru		
None/Nije posetilo lekara	546	28.6
Visited doctor/Posetili su lekara	1364	71.4
Once or twice/1-2 puta	643	47.8
3-6 times/3-6 puta	371	27.6
≥ 7 times/ ≥ 7 puta	204	15.2
Do not know how many times/Ne zna koliko puta	146	10.8
Satisfaction with their own health status/Zadovoljstvo sopstvenim zdravstvenim stanjem		
Completely dissatisfied/Potpuno nezadovoljni	125	6.8
Mostly dissatisfied/Uglavnom nezadovoljni	315	17.0
Neither satisfied nor dissatisfied/Ni zadovoljni ni nezadovoljni	489	26.5
Mostly satisfied/Uglavnom zadovoljni	364	19.7
Completely satisfied/Potpuno zadovoljni	99	5.6
Do not know the answer/Ne znam odgovor	456	24.7

Table 2a. Differences in the diagnosis of asthma among general practitioners and specialist physicians
Tabela 2a. Razlike u dijagnozi astme između lekara opšte prakse i lekara specijaliste

		Specialist physician's diagnosis/Dijagnoza lekara specijaliste						
		Asthma/Astma				Total/Ukupno	p	
General practitioner's diagnosis Dijagnoza lekara opšte prakse	Asthma	Yes	n	186	86			272
			Da	%	9.0	4.1	13.1	
			No	n	269	1533	1802	
			Ne	%	13.0	73.9	86.9	
			Total	n	455	1619	2074	
	Ukupno	%	21.9	78.1	100.0			

(59%) stated that those symptoms had major affect on their daily lives. The complaints were characterized as severe in 28.7% of the cases. Almost one third of the patients did not visit their GPs (28.6%), while 71.4% visited their GPs, most of them once or twice (47.8%), followed by 3 to 6 times (27.6%), while 15.2% of the patients visited their doctor seven or more times. When asked "Are you satisfied with the present situation and control of your lung disease?" most of the patients responded "Neither satisfied nor dissatisfied" (23.6%) and "Do not know the answer" (24.7%), whereas 23.8% of the patients were dissatisfied. Asthma was diagnosed in 272 (13.1%), and COPD in 394 (20%) patients in primary care practice. Among the primary care physicians, almost half (47.8%) of them were not satisfied with the achieved level of control in asthma and COPD patients.

During the exam in a specialized institution, the airway obstruction (Forced expiratory volume in once second (FEV₁)/Forced vital capacity (FVC)<70%) was present in 35% of the patients. COPD was diagnosed in 454 (21.9%), and asthma in 455 (21.9%) of the patients, while in 14 patients both COPD and asthma were diagnosed (**Graph 1**). COPD was newly diagnosed in 226 (10.9%), and asthma in 269 (13%) patients. There was a moderate agreement between the pulmonologists and GPs on the diagnosis of COPD (kappa 0.41, 95%CI 0.36-0.46) and asthma (kappa 0.42, 95% CI 0.37-0.465). A pulmonary specialist did not confirm the disease in a significant number of patients who had been diagnosed to have asthma or COPD by a GP (**Table 2a and 2b**).

The baseline characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma are presented in **Table 3**. Most of the patients with COPD were in stage I (n=141, 31.4%) and II (n=220, 49.0%), followed by stage III (n=77, 17.1%) and IV (n=11, 0.02%) according to Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) [11]. COPD patients were mostly current or ex-smokers (n=384, 79.4%). There was no statistically significant difference in the number of current or ex-smokers in relation to the GOLD stage (stage I 88.2%, stage II 88.7%, stage III 86.3% and stage IV 90.9%, p=0.94).

The diagnosis of asthma was associated with allergic rhinitis in 10% of the cases. Most patients with asthma had partially controlled (n=216, 52.5%) or uncontrolled disease (n=133, 32.4%). Asthma was completely controlled more frequently among non-smokers; the difference, however, was not statistically significant (n=26, 18.3% versus n=29, 13.8%, p=0.26).

Discussion

The study results showed a significant frequency of asthma and chronic obstructive pulmonary diseases among primary care patients. Many of them were not satisfied with their current health condition, and almost half of them represented new cases.

The majority of the patients included in this study belonged to the productive, actively working age group; both sexes were evenly affected. In the European Union, chronic obstructive pulmonary diseases (62.4%) and asthma (21.4%) are

Table 2b. Differences in the diagnosis of COPD among general practitioners and specialist physicians
Tabela 2b. Razlike u dijagnozi hronične opstruktivne bolesti pluća između lekara opšte prakse i lekara specijaliste

		Specialist physician's diagnosis/Dijagnoza lekara specijaliste						
		COPD/ HOBP				Total/Ukupno	p	
General practitioner's diagnosis Dijagnoza lekara opšte prakse	COPD HOBP	Yes	n	228	166			394
			Da	%	11.6	8.4	20.0	
			No	n	226	1349	1575	
			Ne	%	11.5	68.5	80.0	
			Total	n	454	1515	1969	
	Ukupno	%	23.1	76.9	100.0			

Table 3. Characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma
Tabela 3. Osnovne karakteristike pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i astmom

Age, years/ <i>Godine</i> $\bar{x} \pm SD$	COPD/ <i>HOBP</i>		Asthma/ <i>Astma</i>	
	n	%	n	%
Male/ <i>Muški pol</i>	211	47.9	170	40.0
Smoking history/ <i>Pušački status</i>				
Non-smokers/ <i>Nepušači</i>	54	12.3	169	40.0
Ex-smokers/ <i>Bivši pušači</i>	162	37.0	127	30.0
Smokers/ <i>Pušači</i>	222	50.1	127	30.0
Symptoms/ <i>Simptomatologija</i>				
Shortness of breath/ <i>Nedostatak daha</i>	397	94.3	363	87.3
Cough/ <i>Kašalj</i>	343	82.6	321	77.8
Wheezing/ <i>Sviranje u grudima</i>	320	79.0	307	75.6
Symptoms affect daily life/ <i>Problemi sa disanjem utiču na životnu aktivnost</i>	283	69.2	346	84.4
Newly diagnosed/ <i>Novootkriveni</i>	226	49.8	269	59.1
FEV ₁ (%), $\bar{x} \pm SD$	69.20±21.82		86.07±21.30	

FEV₁-Forced expiratory volume in one second/*Forsirani ekspiratorni volumen u sekundi*

the most common cause of absence from work of all respiratory diseases [2]. In our study, the diagnosis of the COPD was established in 454 (21.2%) cases. In Europe, 4-10% of the adults suffer from COPD. A slightly higher percentage of COPD in our study was due to the fact that the patients already suspected for COPD by a general practitioner were included, unlike other prevalence studies which selected their subjects from the general population. Furthermore, some data suggest a higher COPD incidence in East than in West Europe. Milenkovic et al. reported a similar prevalence of chronic bronchitis in Belgrade area (21.6%) [15]. In a Swedish study of the patients with an acute respiratory infection, treated in the primary care, COPD was diagnosed in 27% of the cases [16]. Of particular importance is the fact that most COPD cases are diagnosed in stages III and IV of the disease, when the respiratory reserve is already reduced by over 50%, while the greatest reduction of lung function parameters occurs in the disease stages I and II [17]. Most patients included in our study are new cases with the early disease stage, which points to the importance of a timely referral of the patients at risk (smokers and the subjects with respiratory symptoms) by a general practitioner, thus enabling the early treatment and adequate life style amendment. The most common symptoms for referring a patient to a pulmonary specialist were shortness of breath and cough. As most patients were newly diagnosed due to a careful screening by a general practitioner, it may be concluded the patients themselves and the people in their surroundings have not paid enough attention to the symptoms often qualified as "a normal smoking cough" or aging-induced reduction of their physical performance, although over one half of newly diagnosed patients reported that their symptoms affected their routine activi-

ties. For these reasons, the patients usually see a doctor when the disease has already advanced and the lung impairment has become irreversible, thus limiting the therapeutic options. The issue of inadequate diagnosis and treatment of COPD is present in other countries as well. In the United States, 50% of COPD patients remain undiagnosed [18]. Rudolf et al. report that almost 75% of COPD patients in West Europe do not have the adequate diagnosis and treatment [10], most of them in the GOLD stages I and II [16]. Sandelowsky et al. have reported that middle- and old-aged smokers with acute respiratory infection, treated in the primary care, often have an undiagnosed COPD; therefore, the authors suggest to control spirometry parameters in these patients four weeks after the treatment is discontinued [16]. COPD and asthma often fail to be recognized and diagnosed in the patients over 50 with a chronic cough [19]. In our study, over one half of the examined patients with asthma and COPD were new cases. On the other hand, a significant number of the patients (8%) had a former COPD diagnosis that was not confirmed by a specialist. Buffels et al. [20] reported that the disease was not confirmed by a specialist in 25% of the patients who had received bronchodilators in the primary care. In their recent study, Melbay et al reported that the former primary care diagnosis of COPD was not confirmed by spirometry parameters in 32% of the patients [21]. Zwar et al. registered a substantial number of the patients treated for COPD in the primary care whose disease did not meet spirometry criteria (42%). Most frequently, those were the patients with co-morbidities [22]. The reported data emphasize the need for continuous education in the field of asthma and COPD, so that the diagnosis may be established in compliance with current diagnostic criteria, based on spirometry tests because

many other cardiovascular and respiratory diseases may have similar symptoms. Regular controls by a specialist are also very important since a number of those patients once diagnosed to have the disease were lost in the long-term follow-up.

In our study, one third of the patients with asthma and one half of COPD patients were active smokers. Milenkovic et al. reported similar findings [15]. Tobacco smoke is the most frequent, preventable risk factor for pulmonary diseases [23]. Smokers have the risk for COPD and lung cancer six and ten times higher, respectively than the general population [2]. The patients with stage IV COPD who smoke have a worse long-term survival than non-smokers with the same disease stage [24]. Smoking cessation improves the general health condition, slowing down further lung function deterioration in COPD patients [25]. However, many patients continue smoking even after a respiratory disease is diagnosed. Although a reducing tendency in the number of smokers has been observed in Serbia, the statistical data for 2006 showed that 33.6% of the adult population of Serbia were active smokers, over three fifths were exposed to tobacco smoke in their homes, and almost one half at work [8]. Bearing in mind that the smoking habit is rather widely spread, which is also the case in our examined group, adequate measures have to be taken at the national level in order to reduce the number of both active and passive smokers, and educational programs should be implemented to explain the harmful effects of smoking on the occurrence and progression of respiratory diseases.

In the territory of Belgrade, the prevalence of asthmatic symptoms in the adult population amounts to 12.5% [15]. In our study, the diagnosis of asthma was confirmed in 455 (22%) subjects. Although our study sample included the primary care patients in whom a respiratory disease had been suspected in a screening procedure, the frequency of asthma in our study, as correlated to the examined population, was probably underestimated because the spirometry findings may have been normal during the symptom-free period. International studies have pointed out the fact that asthma remains undiagnosed and inadequately treated in many parts of the world [26]. Irregular controls and late diagnosis of asthma result in suboptimal administration of drugs, particularly corticosteroids, which often causes recurrent exacerbations. Fatal outcomes are also due to inadequate

treatment or not taking the recommended treatment [27]. The majority of patients in our study had either an undiagnosed or poorly controlled disease. Furthermore, the disease was not confirmed by a specialist in 4% of the patients with the diagnosis of asthma. In their study of the Canadian population, Aaron et al found that almost one third of the patients diagnosed to have asthma failed to meet the diagnostic criteria defined in the current guidelines [28], which may result in non-rational administration of drugs.

With respect to the frequency of asthma and COPD, as well as the importance of early diagnosis and therapeutic intervention, the European Respiratory Society proclaimed the year 2010 for the year of the lungs, and the 14th October the day of spirometry. The priorities of this campaign are to improve our awareness of these diseases and to emphasize the importance of their early diagnosis as well as to improve the treatment and care of the affected patients. The early detection is primarily focused onto the primary care because this is where the patient has the first contact with the health system. Carefully selected patients should undergo spirometry tests on time. The spirometry examination is a non-invasive procedure, which is easy to be done and is exceptionally cost-effective for the diagnosis of obstructive pulmonary diseases [29].

Conclusions

The results of our study demonstrate a significant number of asthma and chronic obstructive pulmonary disease patients in the examined population. The high number of newly diagnosed cases suggests that both asthma and chronic obstructive pulmonary disease are still unrecognized and undertreated. On the other hand, a significant number of patients have been misdiagnosed as having asthma or chronic obstructive pulmonary disease. Bearing in mind a wide spread and substantial health and economic impact of asthma and chronic obstructive pulmonary disease on both an individual and a social community, there is a need for a strategic action aimed at early detection and therapy of both diseases according to current recommendations. There is also a need for continuous education of both physicians and patients and follow up of long term effects of the program.

References

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59(5):469-78.
2. European lung white book. Brussels, Belgium: European Respiratory Society and the European Lung Foundation; 2003.
3. Janson C, Anto J, Burney P, Chinn S, de Marco R, Heinrich J, et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? *Eur Respir J* 2001;18(3):598-611.
4. Sembajwe G, Cifuentes M, Tak SW, Kriebel D, Gore R, Punnett L. National income, self-reported wheezing and asthma diagnosis from the World Health Survey. *Eur Respir J* 2010;35(2):279-86.
5. The global asthma report 2011. Available from: <http://www.globalasthmareport.org/>. Accessed Nov 20, 2011.
6. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije, 2006. godina: osnovni

rezultati. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2007.

7. Global Initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Available from: <http://www.gi-nasthma.com>. Accessed March 20, 2011.

8. Zdravlje stanovnika Srbije: analitička studija 1997-2007. Available from: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/Zdravlje%20stanovnika%201997-2007.pdf>. Accessed March 10, 2011.

9. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/index.html>. Accessed March 20, 2011.

10. Rudolf M. The reality of drug use in COPD: the European perspective. *Chest* 2000;117:29-32.

11. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(5):1256-76.

12. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005;294(10):1255-9.

13. The cost of respiratory health in Europe. Available from: <http://www.ers-education.org/pages/default.aspx?id=2320&idBrowse=82299&det=1>. Accessed May 20, 2011.

14. Brusasco V, Crapo R, Viegi G. Coming together: the ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing. *Eur Respir J* 2005;26(1):1-2.

15. Milenkovic B, Mitic-Milicic M, Rebic P, Vukcevic M, Dudvarski-Ilic A, Nagorni-Obradovic L, et al. Asthma and chronic bronchitis symptoms among adult population of Belgrade. *Srp Arh Celok Lek* 2011;139(3-4):149-54.

16. Sandelowsky H, Stallberg B, Nager A, Hasselstrom J. The prevalence of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease in a primary care population with respiratory tract infections: a case finding study. *BMC Fam Pract* 2011;12:122.

17. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J* 2008;31(4):869-73.

Rad je primljen 18. V 2012.

Recenziran 28. IX 2012.

Prihvaćen za štampu 18. X 2012.

BIBLID.0025-8105(2013):LXVI:1-2:46-52.

18. Fromer L. Diagnosing and treating COPD: understanding the challenges and finding solutions. *Int J Gen Med* 2011;4:729-39.

19. Broekhuizen BD, Sachs AP, Hoes AW, Moons KG, van den Berg JW, Dalinghaus WH, et al. Undetected chronic obstructive pulmonary disease and asthma in people over 50 years with persistent cough. *Br J Gen Pract* 2010;60(576):489-94.

20. Buffels J, Degryse J, Liistro G, Decramer M. Differential diagnosis in a primary care population with presumed airway obstruction: a real-life study. *Respiration* 2012;84(1):44-54.

21. Melbye H, Drivenes E, Dalbak LG, Leinan T, Hoegh-Henrichsen S, Ostrem A. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, or both? Diagnostic labeling and spirometry in primary care patients aged 40 years or more. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:597-603.

22. Zwar NA, Marks GB, Hermiz O, Middleton S, Comino EJ, Hasan I, et al. Predictors of accuracy of diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Med J Aust* 2011;195(4):168-71.

23. Marsh S, Aldington S, Shirlcliffe P, Weatherall M, Beasley R. Smoking and COPD: What really are the risks? *Eur Respir J* 2006;28(4):883-4.

24. Tot Veres K. Hronična opstruktivna bolest pluća i pušačke navike. *Med Pregl* 2012;65(3-4):146-51.

25. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1(6077):1645-8.

26. Laloo UG, Walters RD, Adachi M, de Guia T, Emelianov A, Fritscher CC, et al. Asthma programmes in diverse regions of the world: challenges, successes and lessons learnt. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;12:1574-87.

27. Burr ML, Davies BH, Hoare A, Jones A, Williamson IJ, Holgate SK, et al. A confidential inquiry into asthma deaths in Wales. *Thorax* 1999;54(11):985-9.

28. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, McIvor RA, Fitzgerald JM, Hernandez P, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008;179(11):1121-31.

29. Derom E, van Weel C, Liistro G, Buffels J, Schermer T, Lammers E, et al. Primary care spirometry. *Eur Respir J* 2008;1:197-203.

University of Belgrade
School of Medicine
Institute of Physiology

Stručni članak
Professional article
UDK 616.857-092
DOI: 10.2298/MPNS1302053K

PATHOPHYSIOLOGY OF MIGRAINE - FROM MOLECULAR TO PERSONALIZED MEDICINE

PATOFIZIOLOGIJA MIGRENE – OD MOLEKULARNE DO PERSONALIZOVANE MEDICINE

Zvezdana KOJIĆ and Dobrica STOJANOVIĆ

Summary

Introduction. Understanding of migraine pathophysiology has substantially improved over the last two decades. As a result, migraine is now mainly considered to be a disorder of the brain, rather than one of the vasculature or the meninges. **Pathophysiology.** Although it remains speculative how exactly they relate to each other, the following three processes are important in migraine: 1. *Cortical spreading depression* is a wave of intense depolarization, it starts in the occipital lobe, propagates through the brain and is followed by a period of suppressed activity. 2. *Activation of the trigeminovascular system* causes the release of neuropeptides (e.g. calcitonin gene-related peptide, substance P) from the peripheral trigeminal nerve endings. These neuropeptides are thought to play a role in causing and maintaining headache. 3. *Sensitization of peripheral and central brain areas*, it is thought that pulsating quality of migraine headache is caused by a process of peripheral sensitization. Cutaneous allodynia is a marker of central sensitization. **Link between Aura and Headache.** The view that the aura is caused by cortical spreading depression has become generally accepted, and the same is true for the view that activation of the trigeminovascular system underlies migraine headache. However, the relationship between the aura and the activation of the trigeminovascular system and the start of headache remains elusive. **Genetics of Migraine.** One of the most important aspects of the pathophysiology of migraine is the hereditary nature of the disorder. **Conclusion.** Identification of polymorphisms and genetic biomarkers should help us to understand migraine pathophysiology better and thus enable the development of specific, effective "individually-tailored treatment" for each particular migraine patient (personalized medicine).

Key words: Migraine Disorders; Pathology; Physiology; Headache; Individualized Medicine; Genetic Markers; Polymorphism, Genetic

Introduction

Migraine is a complex disorder of the central nervous system that affects a large part of population, and thus incurs a substantial economic burden on society [1]. This disorder of the nervous system is characterized by severe, recurrent, unilateral pulsating headaches that are usually ac-

Sažetak

Uvod. Razumevanje patofizioloških mehanizama migrene je značajno unapređeno tokom poslednje dve decenije. Rezultat toga je da se migrena sada uglavnom smatra poremećajem koji je pre u vezi sa mozgom, nego sa krvnim sudovima ili moždanim omotačima. **Patofiziologija migrene.** Postoji sve više dokaza da patofiziološki mehanizmi migrene uključuju tri procesa, mada nije tačno objašnjeno kakvi su tačni odnosi između njih: 1. *Širenje kortikalne depresije*, predstavlja talas intenzivne depolarizacije koji počinje iz okcipitalnog režnja, propagira se kroz mozak a nakon kojeg sledi period smanjene moždane aktivnosti. 2. *Aktivacija trigemino-vaskularnog sistema*, izaziva oslobađanje neuropeptida (npr. peptid udružen sa genom kalcitonina, supstancija P) iz perifernih trigeminalnih nervnih završetaka. Misli se da ovi neuropeptidi imaju ulogu u izazivanju i održavanju glavobolje. 3. *Periferna i centralna senzitivizacija*. Smatra se da je pulsirajuća priroda glavobolje rezultat periferne senzitivizacije. Kožna alodinja je marker centralne senzitivizacije. **Veza između aure i glavobolje.** Smatra se da proces širenja kortikalne depresije predstavlja neurofiziološki supstrat aure, a da je u osnovi nastanka glavobolje aktivacija trigeminalno-vaskularnog sistema. Međutim, odnos između aure i aktivacije trigeminalno-vaskularnog sistema ostaje nejasan. **Genetika i migrena.** Jedna od najznačajnijih karakteristika patofizioloških mehanizama migrene je nasledna priroda ove bolesti. **Zaključak.** Identifikacija polimorfizma i genetskih biomarkera će pomoći boljem razumevanju patofiziologije migrene te bi trebalo da omogući razvoju specifičnog i efikasnog „individualno-skrojenog“ tretmana za svakog pojedinačnog bolesnika sa migrenom (personalizovana medicina).

Ključne reči: Migrena; Patologija; Fiziologija; Glavobolja; Personalizovana medicina; Genetski markeri; Genetski polimorfizam

companied by nausea, vomiting, photophobia and phonophobia. The prodrome (premonitory symptom) often occurs before the headache, during which the patients experience the symptoms like changes in mood or behavior, excessive tiredness, yawning and phonophobia [2]. If the headache is unilaterally localized, it may fluctuate between sides during the attack or between the attacks. Ac-

Abbreviations

VIP	– vasoactive intestinal polypeptide
PAG	– periaqueductal gray matter
CSD	– Cortical Spreading Depression
TGVS	– trigemineovascular system

According to the International Headache Society diagnostic criteria, a patient must experience at least five attacks fulfilling above-mentioned criteria before the diagnosis of migraine can be made [2]. The frequency of attacks, severity of the pain and duration of the headache is variable from person to person. Medium frequency is about one attack per month and the average duration is approximately 48 hours (ranging from 24 to 72 hours). In 15-30% of people with migraines, an attack of reversible neurological symptoms lasting shorter than 60 minutes immediately precedes the headache [2,3]. This transient focal neurological phenomenon is called aura, and it mainly consists of visual symptoms. The most common triggers for development of migraine headache are stress, change in hormone level and change in sleep routine or sleep disorders [4].

Pathophysiology of Migraine

High variability of clinical features of migraine, a lot of triggering factors ("triggers") and numerous functional and biological abnormalities have led to the development of many theories about the pathophysiology of migraine. Pathophysiological ideas have evolved within a limited number of paradigms, notably the vascular, neurogenic, neurotransmitter, and genetic/molecular biological paradigm [5].

Due to pulsating quality of headache, migraine was thought to be a vascular disorder during the entire 20th century [6]. Today many facts disprove the vascular theory of the origin of migraine attack: intracranial powerful vasodilator, called vasoactive intestinal polypeptide (VIP), does not cause migraine [7,8]; intracranial vasodilatation occurs secondary to painful stimulation of the head [9,10]; the substances that do not cause constriction of the blood vessels, like e.g. aspirin, may abort a migraine attack [11].

Those who advocate the neurogenic and neurotransmitter theories claim that the brainstem dysfunction is a major cause of headaches (the brainstem is a "migraine generator") [12]. The neuromodulatory structures, such as periaqueductal gray matter (PAG), locus coeruleus and nucleus raphe, modulate the transmission of ascending pain signals.

Functional brain imaging with positron emission tomography (PET) can reveal activation of these brain areas during an acute attack, and an electrical stimulation of the PAG can provoke headaches which are similar to migraine headaches [12].

Today, however, most researchers accept and support the neurovascular (neurogenic inflammation) theory of migraine, which assumes that the nervous mechanisms cause activation of the cranial (meningeal) blood vessels which then cause

the pain and promote further nerve activation [10]. These authors suggest that neural activation releases vasoactive neurotransmitters from their afferent processes, which in turn provoke inflammatory changes in the cerebral blood vessels. It is assumed that the following processes underlie occurrence of the migraine attack:

1. Cortical Spreading Depression (CSD);
2. Activation of the trigeminovascular system;
3. Sensitization of peripheral and central brain areas.

Sensitization process guides the patient's cerebral cortex into a state of hyperexcitability and consequently causes repeated, chronic pain conditions, which ultimately leads to the transformation of episodic migraine to chronic form of migraine [9].

1. Cortical Spreading Depression in Migraine Aura

Previous research indicated that cortical spreading depression (CSD) is the substrate of migraine aura. This phenomenon was first described by Lea in 1944 [13]. CSD is a slowly propagating wave of sustained neuronal depolarization, which starts in the occipital lobe, extends through the cerebral cortex (2-5 mm/minute) and is followed by potent, relatively long-lasting neural suppression. This corresponds to the progression of aura symptoms and it may explain the relationship between aura and some of the migraine consequences (positive and negative symptoms) [14].

2. Activation of Trigemovascular System

The trigeminovascular system (TGVS) consists of meningeal blood vessels which are innervated by the first (ophthalmic) branch of the trigeminal nerve. The trigeminal nerve is projected in the brainstem nuclei, such as the trigeminal nucleus caudalis, which provides projections on several higher brain centers, including the thalamus, hypothalamus and cortex. Activation of the TGVS stimulates the release of neuropeptides (e.g. CGRP – calcitonin gene-related peptide; substance P, VIP) from peripheral endings of the trigeminal nerve [15] which cause the vascular and inflammatory changes associated with migraine pain. It is believed that these neuropeptides play a role in causing a sterile neurogenically driven inflammation of the meningeal blood vessels wall (the dura mater) and in maintaining the migraine pain [10,16]. The trigeminal afferent fibers transmit pain signals through the brain stem to several brain centers involved in pain perception [9]. The fact that headache is interrupted when the ipsilateral trigeminal denervation is made is only one of several proofs that TGVS activation is important in the development of headache [16].

3. Sensitization of Peripheral and Central Brain Areas

It is believed that the pulsating (throbbing) quality of migraine headaches and the aggravation of

symptoms by physical activity are caused by the process of peripheral sensitization [16,17]. Another important symptom, which is often seen in migraine patients, is a cutaneous allodynia, i.e. a feeling of pain caused by non-noxious stimuli. Allodynia is believed to be a result of the process of central sensitization of the neurons in the caudal trigeminal nucleus which receive input signals from the dura mater and skin [9]. Central sensitization plays an important role in the later stages of migraine attacks and introduces the brain into the state of the excessive sensitivity, i.e. "perpetuum migraine" [18].

Central and peripheral sensitization introduces the patient into the state of hyperexcitability of the cerebral cortex. Neurophysiological methods have recently shown that in patients with a chronic form of migraine, there is an increased excitability in somatosensory and visual cortices (determined by measuring the amplitude of evoked potentials and habituation). Finally, it confirms the view that the brain is more excitable and more vigilant in migraine patients than in people without migraines. In addition, such a "migraine" brain is not capable of extinguishing the sensory stimuli quickly and completely, which makes it suitable for "sensory overload" and the beginning of the next ictal (painful) period [18,19]. Sensitization process is just one of the pathophysiological mechanisms which lead to the transformation of migraine attacks from acute to acute recurrent, chronic non-progressive and chronic progressive form of migraine [20].

Link between Aura and Headache

It is believed that the process of cortical spreading depression is closely associated with aura and aura progression (a neurophysiological substrate of aura), while the TGVS activation underlies the migraine headache. However, the mechanisms by which CSD activates the trigeminovascular system remain unclear. Experiments performed on animals have shown that CSD may activate trigeminal nociceptors by the release of H^+ , K^+ , arachidonic acid and nitric oxide in the extracellular space of the neocortex. These agents can cause depolarization of perivascular trigeminal nerve endings and trigger an antidromic activation of the trigeminal sensory pathways [16].

Disadvantages of Neurovascular Theory

The broad clinical spectrum of migraine has posed a challenge to understanding of the underlying pathophysiology and molecular genetics. For example, it is difficult to find a pathophysiological link between a headache, which is not symptomatic, and symptoms like nausea, photophobia, or hypotension. The disadvantages of this theory are twofold: 1) how to explain the fact that most people with migraine do not have aura (it is assumed that in these patients the CSD process takes place in the

subcortical structures) and 2) the contemporary concept of the pathogenesis of migraine, particularly CSD, does not focus on the precise onset of the migraine attack [3,20]. Neither aura nor headache represents the proper onset of an attack. The primary or causal physiological change underlying the migraine occurs during the prodromal phase, between the stimuli which provoke headaches and the onset of the prodrome. Therefore, a key pathophysiological mechanism underlying migraine has yet to be identified [20]. Due to the fact that migraine attacks occur during or after the stress, and more frequently in women than in men, it seems logical that the neuroendocrine system also plays an important role in activating the mechanisms controlling vascular integrity and antinociception during migraine attacks [21]. Therefore, neurological, hormonal and vascular genes are important factors in the pathophysiology of migraine and the focus of many current clinical and basic studies [22].

Genetics and Migraine

One of the most important aspects of the migraine pathophysiology is that it is hereditary by nature [23]. The polygenic nature of migraine suggests the idea that multiple disorders are present in the pathogenesis of migraine. By now, however, genetic loci or causative genes involved in migraine (with or without aura) have not been identified. Common forms of migraine (with or without aura) have been linked to chromosomes 4q21-q24, 5q21, 6p12.2-p21.1, 11q24, 14q21.2-q22.3, 15q11-q13 [23]. The use of genome-wide analysis, which allows simultaneous analysis of many DNA variants, led to the discovery of the first gene variant for common migraine [23]. The mutation, which is located on chromosome 8q22, affects the expression of metadherin and thereby regulates the expression of the glutamate transporter gene SLC1A2, which encodes a major glutamate transporter in the brain. Shortly thereafter another mutation linked to migraine with aura was discovered [4]. The mutation described is a *frameshift mutation* in the KCNK18 gene, which encodes the TRESK two-pore domain (K2P) potassium channel. The studies suggest that decreased activity in TRESK may increase the risk of migraine. However, more studies with larger patient samples are required to establish the clinical relevance of this finding [24,25].

Investigations in patients suffering from familial hemiplegic migraine have led to the discovery of three mutations (CACNA1A, ATP1A2 and SCN1A), all of which code for alterations in ion channels which are involved in ion and neurotransmitter transport in the brain. In this way, by using the research from the genetic perspective, it has been shown that migraine can be considered as a channelopathy. The laboratory model was created by using a knock-in mouse (R192Q) resembling one of the known familial hemiplegic migraine mutations

(CACNA1A), and thus allowed the systematic investigation of its pathophysiological consequences in several *in vivo* models relevant to migraine [24].

Today most authors believe that the genetic diversity is the key pathogenetic mechanism of migraine [20,24]. Genes investigated are, for example, implicated in serotonin and dopamine metabolism, neurogenic inflammation, vascular function, and hormone regulation. The most important candidate genes, whose polymorphism is important for the occurrence of migraine, are: Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), Tumor necrosis factor-beta (TNF-beta, or lymfotoksin alpha), the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR), Estrogen receptor-1 gene (ESR-1) and Wolfram gene (WFS1) [26]. A strong association was observed between migraine and the polymorphism in the gene for dopamine transport (DAT, DRD₂, DRD₄) as well as in the insulin receptor gene ("single nucleotide polymorphisms - SNP"), which indicates a possible role for dopamine transporters and insulin receptors in the pathogenesis of migraine [27]. The researchers hope that, thanks to the science of genomics and proteomics, they will manage to get insight into a part of diversity, and thus enable personalized medicine to make progress in the current treatment of patients with migraine [28,29].

Personalized Medicine

The path by which the science about migraine has been approaching personalized medicine has gone from clinical observations to modern understanding of the molecular and genetic mechanisms. Within personalized medicine, i.e. medical practice which enables personalized solutions for the individuals, different tools will be used (genotyping, risk assessments, etc.) to determine the probability that an individual will get a certain type of migraine (prediction of disease through genetic testing) [30]. Based on the obtained results it will be possible to suggest preventive measures. As we enter the era of personalized drug therapy, we will be able to identify

not only the best drug to be administered to a particular patient, but also the most effective and safest dosage from the outset of therapy (pharmacogenomics). Therefore, personalized medicine is the way how to improve quality in health care [31].

Conclusion

Migraine is more than a headache. There are several theories about the pathophysiological mechanisms of migraine. The probable causal algorithms underlying the pathophysiology of migraine are the state of hyperexcitability of cerebral cortex, cortical spreading depression, sterile neurovascular inflammation of meningeal blood vessels, the activation of trigeminovascular system and sensitization (peripheral and central). However, none of the therapeutic strategies is effective for each and every patient, not even for the same patient in different migraine episodes. Therefore, it is not surprising that so many people with migraine are dissatisfied with their treatment; they even opt for discontinuing it although migraine disables them progressively. For this reason, personalized medicine (pharmacogenomics - "individually tailored medicine") will have safe and scientifically based future.

After identifying the genetic diversity between the patients, the doctor will be able to answer the question why some drugs work better or worse in some patients, and finally to apply individually tailored and effective treatment of migraine. Other benefits from personalized medicine are the discovery of new targets for the treatment of migraine.

Paradoxically, migraine research develops in reverse direction - from clinical observations to modern understanding of its basic molecular and genetic mechanisms. Identification of polymorphisms and genetic biomarkers should improve understanding of migraine pathophysiology and thus enable better choice of specific, effective "individually-tailored treatment" for each particular migraine patient (personalized medicine).

References

1. World Health Organization (WHO) and Lifting the Burden. Global campaign against headache: atlas of headache disorders and resources in the world 2011. Geneva: WHO; 2011. p. 1-71.
2. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije i Srpsko lekarsko društvo. Glavobolja: nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Srpsko lekarsko društvo; 2005. str. 1-48.
3. Bigal ME, Ferrari M, Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Migraine in the triptan era: lessons from epidemiology, pathophysiology, and clinical science. *Headache*. 2009;49 (Suppl 1):S21-33.
4. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007;27(5):394-402.
5. Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. *Headache*. 2011;51:752-78.
6. Graham JR, Wolff HG. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartarate. *Arch Neurol Psychiatry*. 1938;39:737-63.
7. Rahmann A, Wienecke T, Hansen JM, Fahrenkrug J, Olesen J, Ashina M. Vasoactive intestinal peptide causes arched cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalalgia*. 2008;28:226-36.
8. Kruuse C, Thomsen LL, Birk S, Olesen J. Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter. *Brain*. 2003;126(Pt 1):241-7.
9. Goadsby PJ. Migraine: a disorder involving trigeminal brainstem mechanisms. In: Bausbaum AI, Bushnell MC, eds. *Science of pain*. Oxford: Elsevier; 2009. p. 461-9.

10. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Neurol Clin.* 2009;27(2):335-60.
11. Lampl C, Voelker M, Diener HC. Efficacy and safety of 1,000 mg effervescent aspirin: individual patient data meta-analysis of three trials in migraine headache and migraine accompanying symptoms. *J Neurol.* 2007;254:705-12.
12. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12(10):570-84.
13. Leão AP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol.* 1944;7:159-390.
14. Lauritzen M. Cortical spreading depression in migraine. *Cephalalgia.* 2001;21(7):757.
15. Messlinger K, Fischer MJ, Lennerz JK. Neuropeptide effects in the trigeminal system: pathophysiology and clinical relevance in migraine. *Keio J Med.* 2011;60(3):82.
16. Hoffmann J. Recent advances in headache research. *Expert Rev Neurother.* 2011;11(10):1379-81.
17. Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia.* 2004;24(Suppl 2):2-7.
18. Coppola G, Schoenen J. Cortical excitability in chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2012;16(1):93-100.
19. Kojić Z. Visceralni bol. U: Mujović V, Starčević V, urednici. *Bol: fiziološke osnove i mehanizmi kontrole.* 3. izd. Beograd: AZ book; 2005. str. 32-6.
20. Kojic Z. Migrena: patofiziološki mehanizmi, klinička slika i terapijske strategije. *Acta Med Semendr* 2011;19:39-43.
21. Simić S, Slankamenac P, Cvijanović M, Banić Horvat S, Jovin Z, Ilin M. Menstrualna migrena. *Med Pregl* 2007;60(9-10):449-52.
22. Rogers KL, Lea RA, Griffiths LR. Molecular mechanisms of migraine: prospects for pharmacogenomics. *Am J Pharmacogenomics.* 2003;3(5):329-43.
23. Colson NJ, Fernandez F, Lea RA, Griffiths LR. The search for migraine genes: an overview of current knowledge. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64:331-44.
24. Schürks M. Genetics of migraine in the age of genome-wide association studies. *J Headache Pain.* 2012;13(1):1-9.
25. van den Maagdenberg AM, Haan J, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine: gene mutations and functional consequences. *Curr Opin Neurol.* 2007;20:299-305.
26. Ishii M, Shimizu S, Sakairi Y, Nagamine A, Naito Y, Hosaka Y, et al. MAOA, MTHFR, and TNF- β genes polymorphisms and personality traits in the pathogenesis of migraine. *Mol Cell Biochem.* 2012;363(1-2):357-66.
27. McCarthy LC, Hosford DA, Riley JH, et al. Single-nucleotide polymorphism alleles in the insulin receptor gene are associated with typical migraine. *Genomics.* 2001;78:135-49.
28. Piane M, Lulli P, Farinelli I, Simeoni S, De Filippis S, Patacchioli R, et al. Genetics of migraine and pharmacogenomics: some considerations. *J Headache Pain.* 2007;8(6):334-9.
29. Stam AH, Haan J, Frants RR, et al. Migraine: new treatment options from molecular biology. *Expert Rev Neurother.* 2005;5:653-61.
30. Fernandez F, Colson NJ, Griffiths L. Pharmacogenetics of migraine: genetic variants and their potential role in migraine therapy. *Pharmacogenomics.* 2007;8:609-22.
31. Office of Health Sciences. Advancing personalized health care. Columbus, OH: The Ohio State University Medical Center; 2009. p. 1-24.

Rad je primljen 30. IV 2012.

Recenziran 6. VIII 2012.

Prihvaćen za štampu 18. X 2012.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:1-2:53-57.

Opšta bolnica „Đorđe Joanović” Zrenjanin
 Odeljenje za transfuziju krvi¹
 Služba pedijatrije²
 Odeljenje ortopedije sa traumatologijom³

Stručni članak
 Professional article
 UDK 615.38(497.113 Zrenjanin)
 DOI: 10.2298/MPNS1302058T

METODA TYPE AND SCREEN U TREBOVANJU KRVI U OPŠTOJ BOLNICI ZRENJANIN

THE TYPE AND SCREEN METHOD OF BLOOD REQUISITION IN GENERAL HOSPITAL ZRENJANIN

Ivana TEŠIĆ¹, Dušan VELISAVLJEV² i Dobrivoje MARTINOV³

Sažetak

Uvod. Osnovni princip hemoterapije bolesnika jeste da se ona sprovodi racionalno, kvalitetno i bezbedno. Da bi se izvršila racionalizacija u pretransfuzionom testiranju po odluci Transfuziološke komisije u Opštoj bolnici „Đorđe Joanović” u Zrenjaninu, uvedena je metoda *Type and Screen* (tipizacija krvnih grupa i skrining antitela). Ona predstavlja strategiju jasnog definisanja i standardizovanja zahteva za krv pri različitim elektivnim hirurškim operacijama. **Materijal i metode.** Da bi se pratila efikasnost hemoterapije, koriste se sledeći parametri: *crossmatch/transfusion ratio*, verovatnoća transfuzije i transfuzioni indeks. Na osnovu njih dobijamo egzaktno podatke koji omogućavaju da se sagleda da li se vrše adekvatna rebovanja krvnih produkata. Navedene parametre pratili smo pre i posle uvođenja *Type and Screen* metode. **Rezultati.** Od uvođenja ove metode povećana je primena rezervisane krvi, odnosno smanjen je broj pacijenata za koje je krv skinuta sa rezervacije, što se jasno vidi na osnovu korekcije vrednosti verovatnoće transfundovanja sa 44,96 na 61,28 i transfuzionog indeksa sa 0,36 na 0,60. Vrednosti transfuzionog odnosa takođe su korigovane sa 2,33 na 1,81 nakon uvođenja metode čime smo potvrdili da smo postigli racionalizaciju u rezervisanju deplazmatisanih eritrocita. **Zaključak.** Praćenjem navedenih parametara došli smo do podataka koji ukazuju da je došlo do racionalizacije u rezervisanju jedinica krvi i samim tim do povećanja broja jedinica koje su bile na raspolaganju za upotrebu. *Type and Screen* lista je postala standard rebovanja krvnih produkata u našoj ustanovi.

ključne reči: Transfuzija krvi; ABO sistem krvnih grupa; Krvne grupe i podudarnost; Termini i rasporedi; Banke krvi; Organizaciona efikasnost; Hirurško odeljenje bolnice; Bolnički distributivni sistem

Uvod

Osnovni princip hemoterapije jeste nadoknada deficitnog krvnog sastojka sa ciljem da se pravom bolesniku transfunduje pravi produkt u pravo vreme. Specijalisti svih grana medicine, a posebno hirurgije, uključeni su u procese hemoterapije bolesnika, a samim tim i u koordinisani timski rad, koji je neophodan da bi se blagovremeno obezbedio adekvatan krvni produkt. Izuzetno je važno da se he-

Summary

Introduction. The basic principle of patient's chemotherapy is that its performance is rational, safe and of high quality. In order to rationalize the whole process, the Transfusiology Committee has decided to introduce the *Type and Screen* method (typifying of blood types and screening of antibodies) in pre-transfusion testing in General Hospital „Đorđe Joanović” in Zrenjanin. The method represents the strategy of clear defining and standardizing of the blood requirement process during various elective surgical operations. **Material and Methods.** In order to record chemotherapy efficiency, the following parameters are used: *crossmatch/transfusion ratio*, transfusion probability and transfusion index. These parameters give us exact data that enable us to understand whether adequate blood requisition is made. The aforementioned parameters are followed both before and after the introduction of the *Type and Screen* method. **Results.** Since the *Type and Screen* method was introduced, the percentage of the reserved blood has been used more efficiently, i.e. the number of patients taken off the reservations list has been reduced, which can be seen from the correction of transfusion probability from 44.96 to 61.28 and transfusion index from 0.36 to 0.60. *Crossmatch/transfusion ratio* has changed from 2.33 to 1.81 after the *Type and Screen* method was introduced, which implies that deplasmatised erythrocytes reservation has been rationalized. **Conclusion.** By following the above parameters, data have been obtained which point to the rationalization in blood reservations, resulting in greater number of blood units available. The "Type and Screen" list has become a standard in our hospital when it comes to blood products requisition.

Key words: Blood Transfusion; ABO-Blood Group System; Blood Grouping and Crossmatching; Appointments and Schedules; Blood Banks; Efficiency, Organizational; Surgery Department, Hospital; Hospital Distribution Systems

moterapija bolesnika sprovodi racionalno, kvalitetno i bezbedno [1–5].

Da bi se pratila efikasnost hemoterapije, koriste se sledeći parametri: *crossmatch/transfusion ratio* (C/T), verovatnoća transfundovanja (%T) i transfuzioni indeks (TI). Na osnovu njih dobijamo egzaktno podatke koji omogućavaju da se sagleda da li se vrše adekvatna rebovanja krvnih produkata i ukazuju na nepotrebno rezervisanje i zadržavanje krvi namenjene određenim odeljenjima [6,7]. Da bi se iz-

Skraćenice

T/S	– Type and Screen
C/T	– crossmatch/transfusion ratio
MSBOS	– Maximal Surgical Blood Ordering Schedule
TI	– transfuzioni indeks
%T	– verovatnoća transfuzije

vršila racionalizacija u pretransfuzionom testiranju u Opštoj bolnici „Đorđe Joanović” u Zrenjaninu, po odluci Transfuziološke komisije, uvedena je metoda *Type and Screen* (tipizacija krvnih grupa i skrining antitela – T/S) [8]. Ona predstavlja strategiju jasnog definisanja i standardizovanja zahteva za krv pri različitim elektivnim hirurškim operacijama (*Maximal Surgical Blood Ordering Schedule* – MSBOS). Kategorisanjem operativnih zahvata na one pri kojima se krv retko upotrebljava i na one gde je krv uvek potrebna, sprečava se neracionalna distribucija krvi i njeno „prestarevanje” u toku čuvanja [9]. Prema ovoj strategiji, testovi interreakcije izvode se samo za one bolesnike koji su podvrgnuti hirurškim intervencijama za koje je krv standardno neophodna. Na ovaj način se izbegava izvođenje velikog broja nepotrebnih interreakcija, a istovremeno se obezbeđuje sigurnost da u slučaju pojave komplikacija i neočekivanog krvarenja može biti primenjena kompatibilna krv bez izvođenja testa interreakcije.

Naš cilj je bio da utvrdimo *crossmatch/transfusion* (C/T) odnos, verovatnoću transfuzije (%T) i transfuzioni indeks (TI) za hirurška odeljenja koja trebaju krv sa Odeljenja transfuzije Opšte bolnice „Đorđe Joanović” u Zrenjaninu. Analizom dobijenih podataka, u saradnji sa specijalistima hirurških grana, formirali smo listu elektivnih hirurških procedura koja pokazuje broj jedinica krvi koje se rutinski rezervišu za pojedine operacije. Navedene parametre pratili smo pre i posle uvođenja metode T/S da bi ustanovili da li je lista adekvatno formirana i da li je došlo do racionalizacije u testiranju i rezervisanju jedinica krvi.

Materijal i metode

Ova prospektivna analiza rađena je na Odeljenju transfuzije krvi Opšte bolnice „Đorđe Joanović” u Zrenjaninu u periodu od 1. oktobra 2010. do 31. jula 2011. godine. Analizirani su sledeći parametri: traženi broj jedinica deplazmatisanih eritrocita, broj urađenih interreakcija, broj izdatih jedinica deplazmatisanih eritrocita, broj pacijenata sa urađenom interreakcijom, broj pacijenata koji su primili transfuziju i uputne dijagnoze na zahtevima za krv i

krvne produkte u vremenskom periodu pet meseci pre i pet meseci posle uvođenja metode T/S.

Od 1. marta 2011. godine, kada je uvedena metoda T/S u analizi su praćeni pored gorenavedenih parametara i: broj urađenih skrininga, broj pozitivnih i negativnih skrininga, broj urađenih interreakcija za pacijente kojima je rađen skrining, broj izdatih jedinica deplazmatisanih eritrocita za pacijente kojima je rađen skrining, broj pacijenata sa urađenom interreakcijom i prethodnim skriningom, broj pacijenata koji su primili transfuziju krvi a imali su urađen skrining i uputne dijagnoze na zahtevima za krv i krvne produkte.

Za formiranje liste elektivnih hirurških procedura kao model upotrebljene su liste koje se koriste u svetu [9–16]. Analizom zahteva za krv za operativne zahvate koji se izvode u našoj ustanovi i uz dogovor sa hirurzima i anesteziolozima prilagodili smo preporuke date u svetskim listama i formirali smo našu listu.

Krvne grupe ABO i RhD sistema određivane su klasičnom metodom u sedam epruveta. Skrining je rađen na karticama *ID-Card Liss/Coombs Bio-Rad sa Test cell reagents for antibody screening: ID-Dia-Cell I-II Bio-Rad*. Uzorci za skrining čuvani su na +4° C u toku 48 sati. Interreakcije su rađene na karticama *ID-Card Liss/Coombs Bio-Rad*. Rezervacije za krv su po automatizmu skidane nakon 48 sati.

Parametri posmatranja za sva odeljenja Sektora hirurških grana Opšte bolnice bili su:

- *Crossmatch/transfusion* odnos (C/T odnos) = broj jedinica krvi sa interreakcijom/broj transfundovanih jedinica. C/T odnos ≥ 2 ukazuje na neracionalno rezervisanje krvi na tom odeljenju [6];
- Verovatnoća transfuzije (%T) = broj transfundovanih bolesnika $\times 100$ /broj interreakcija;
- Transfuzioni indeks (TI) = broj transfundovanih jedinica/broj interreakcija. Vrednost od 0,5 ukazuje na signifikantnu potrošnju krvi [6].

Rezultati

U periodu od 10 meseci na Odeljenju transfuzije Opšte bolnice za potrebe hirurških grana pratili smo sve parametre pre uvođenja i nakon uvođenja metode T/S. U ovom periodu ukupno je urađeno 3 589 interreakcija, izdato je 1 745 jedinica deplazmatisanih eritrocita, a sa rezervacije je skinuto 1 844 jedinica deplazmatisanih eritrocita. Interreakcije su urađene za 1 796 pacijenata, od kojih je 934 primilo transfuziju krvi (**Tabela 1**).

Tabela 1. Broj urađenih parametara posmatranja za hirurška odeljenja
Table 1. Number of observed parameters for surgical departments

Parametri/Parameters	Primena T/S/Application of T/S	Pre/Before T/S	Posle/After T/S	Ukupno/Total
Broj urađenih IR/Number of IR		2 041	1 548	3 589
Broj izdatih jed. depl. Et/No. of deplasmatised eryth. issued		876	869	1745
Broj skinutih rezervacija/No. of reservations taken off		1 165	679	1 844
Broj pacijenata sa IR/No. of patients with IR		1 048	748	1 796
Broj pacijenata sa transfuzijom/No. of patients with transfusion		470	464	934

Tabela 2. Lista maksimalnih zahteva za krv u Opštoj bolnici Zrenjanin
Table 2. Maximum Surgical Blood Ordering Schedule in General Hospital Zrenjanin

Preoperativna dijagnoza/Preoperative diagnosis	Preporuka/Recommendation
<i>Opšta hirurgija/General surgery</i>	
<i>Amputatio</i>	T/S
<i>Cholecystitis</i>	T/S
<i>Cholelithiasis</i>	T/S
<i>Colica abdominalis</i>	T/S
<i>Herniae</i>	T/S
<i>Laparoscopia</i>	T/S
<i>Tu. abdominis (colonis, hepatis, ventriculi, pancreatis,...)</i>	2
<i>Tu. mammae</i>	T/S
<i>Ortopedija/Orthopedic surgery</i>	
<i>Implantatio endoprothesis totalis coxae</i>	4
<i>Revisio endoprothesis totalis coxae</i>	4
<i>Fractura femoris partis proximalis (subcapitalis, colli femoris, trans et subtrochanterica)</i>	4
<i>Revisio partis proximalis femoris</i>	4
<i>Fractura femoris partis distalis</i>	4
<i>Fractura art. talocruralis</i>	2
<i>Fractura cruris</i>	T/S
<i>Fractura cubiti, antebrachii</i>	T/S
<i>Fractura patellae</i>	T/S
<i>Fractura humeri</i>	T/S
<i>Urologija/Urology</i>	
<i>Nephrectomia- radicalis, totalis</i>	2
<i>Nephrolithiasis</i>	T/S
<i>Prostatectomia- transvesicalis</i>	2
<i>Prostatectomia- transuretralis (BHP)</i>	2
<i>Stenosis urethrae</i>	T/S
<i>Tu. vesicae urinariae</i>	1
<i>Tu. testis</i>	T/S
<i>Ginekologija i akušerstvo/Obstetrics and gynecology</i>	
<i>Graviditas extrauterina</i>	2
<i>Laparoscopia</i>	T/S
<i>Myomectomy</i>	T/S
<i>Prolapsus uteri</i>	T/S
<i>Sectio Cesarea</i>	T/S
<i>Tu. uteri</i>	T/S
<i>Tu. ovarii</i>	T/S
<i>Hysterectomia totalis</i>	T/S
<i>Conisatio</i>	T/S
<i>Cystocaela</i>	T/S
<i>Cystis ovarii</i>	T/S

Po odluci Transfuziološke komisije u Opštoj bolnici Zrenjanin, 1. marta 2011. godine uvedena je metoda T/S i formirana je lista elektivnih hirurških procedura sa preporukama za trebovanje krvi *Maximal Surgical Blood Ordering Schedule (Tabela 2)*.

Od uvođenja T/S metoda, posmatrajući samo hirurške grane, povećana je primena rezervisane

krvi, odnosno smanjen je broj pacijenata za koje je krv skinuta sa rezervacije. To se jasno vidi na osnovu korekcije vrednosti %T sa 44,6 na 61,28 i TI sa 0,36 na 0,60 (**Tabela 3**).

Posmatrajući hirurške grane, došli smo do podataka da je vrednost C/T odnosa pre uvođenja T/S metode bila 2,33 što je ukazalo na neracionalnu re-

Tabela 3. Prikaz verovatnoće transfuzije (%T), transfuzionog indeksa (TI) i njihovih srednjih vrednosti za period od 5 meseci za hirurška odeljenja u Opštoj bolnici Zrenjanin

Table 3. Report of transfusion probability (%T), transfusion index (TI) and their mean values for the 5 month period of time for surgical departments in General Hospital Zrenjanin

Mesec/Month	Parametri/Parameters	% T	TI
Oktobar 2010./October 2010		50	0.5
Novembar 2010./November 2010		39.48	0.39
Decembar 2010./December 2010		44.39	0.44
Januar 2011./January 2011		46.01	0.46
Februar 2011./February 2011		44.95	0.44
Srednja vrednost/Mean value		44.96	0.36
Mart 2011./March 2011		57.63	0.57
April 2011./April 2011		58.62	0.58
Maj 2011./May 2011		58.27	0.58
Jun 2011./June 2011		73.79	0.73
Jul 2011./July 2011		58.12	0.58
Srednja vrednost/Mean value		61.28	0.60

Tabela 4. Prikaz crossmatch/transfusion (C/T) odnosa i njegovih srednjih vrednosti za period od 5 meseci za hirurška odeljenja u Opštoj bolnici Zrenjanin

Table 4. Presentation of crossmatch/transfusion (C/T) ratio and their mean values for the 5 month period of time for surgical departments in General Hospital Zrenjanin

Mesec/Month	Parametri/Parameters	C/T odnos/C/T ratio
Oktobar 2010./October 2010		2.16
Novembar 2010./November 2010		2.63
Decembar 2010./December 2010		2.36
Januar 2011./January 2011		2.29
Februar 2011./February 2011		2.20
Srednja vrednost/Mean value		2.33
Mart 2011./March 2011		1.86
April 2011./April 2011		1.82
Maj 2011./May 2011.		1.95
Jun 2011./June 2011.		1.48
Jul 2011./Jully 2011.		1.93
Srednja vrednost/Mean value		1.81

Tabela 5. Prikaz skrininga antitela za hirurška odeljenja u Opštoj bolnici Zrenjanin

Table 5. Presentation of antibody screening for surgical departments in General Hospital Zrenjanin

Mesec/Month	Parametri/Parameters	I	II	III	IV	V	VI	VII
Mart 2011./March 2011		88	87	1	23	19	9	7
April 2011./April 2011		62	60	2	13	10	7	6
Maj 2011./May 2011		80	79	1	4	2	2	1
Jun 2011./June 2011		56	56	0	3	3	1	1
Juli 2011./July 2011		59	59	0	5	5	2	2
Ukupno/Total		345	341	4	48	39	21	17

Legenda/Legend: I – Ukupan broj skrininga/Total number of screening; II – Skrining negativan/Screening negative; III – Skrining pozitivan/Screening positive; IV – Broj urađenih interrekcija posle skrininga/Number of interactions done after screening; V – Broj izdatih jedinica deplazmatisanih erocitosa posle skrininga/Number of deplasmatised erythrocytes issued after screening; VI – Broj pacijenata sa interrekcijom posle skrininga/Number of patients with interactions after screening; VII – Broj pacijenata sa transfuzijom posle skrininga/Number of patients with transfusion after screening

zervaciju krvi. Posle uvođenja T/S metode vrednost C/T odnosa bila je 1,81 što je pokazalo da smo postigli racionalizaciju u rezervisanju deplazmatisanih eritrocita (**Tabela 4**).

U periodu od 5 meseci nakon uvođenja T/S metode, ukupno je urađeno 345 tipizacija krvnih grupa i skrininga antitela. Od toga, 341 skrining bio je negativan, a 4 pozitivna. Za pacijente koji su imali pozitivan rezultat skrininga urađena je identifikacija antitela i interreakcija sa antigen-negativnim eritrocitima koji su ostavljeni na rezervaciji. Ukupno je urađeno 48 interreakcija i izdato je 39 jedinica deplazmatisanih eritrocita. Za 21 pacijenata koji su imali urađen skrining test bilo je neophodno uraditi i test interreakcije, a od njih je transfuziju deplazmatisanih eritrocita primilo 17 pacijenata. Procentualno gledano 4,9% pacijenata kojima je urađen skrining moralo je da primi transfuziju krvi, što nam je potvrdilo da je T/S lista koju smo napravili u našoj ustanovi dobra i da nije zahtevala dodatne korekcije (**Tabela 5**).

Diskusija

Troškovi transfuziološkog lečenja su izuzetno visoki što kliničari vrlo malo uzimaju u obzir prilikom lečenja bolesnika. Nepoštovanje nacionalnih kliničkih vodiča koji daju jasna i čvrsta uputstva kako na najbolji način primenjivati hemoterapiju ima za posledicu neopravdanu i neracionalnu primenu krvi i krvnih produkata. Jedini način da se smanji nepotrebno rezervisanje krvi jeste precizna procena stanja svakog bolesnika i procena mogućeg gubitka krvi i verovatnoće njegove potrebe za transfuzijom tokom operacije [4,5,10]. Kao potreba nameće se uvođenje i primena MSBOS za svaku granu hirurgije. Na osnovu zahteva za krvlju za najčešće operativne zahvate, uz dogovor sa kliničarima-hirurzima i anesteziolozima u Opštoj bolnici „Đorđe Joanović” u Zrenjaninu, formirana je lista elektivnih hirurških procedura koja predviđa odgovarajući broj jedinica krvi koje se rutinski rezervišu za operaciju.

Pre uvođenja T/S liste na Odeljenju opšte hirurgije za sledeće dijagnoze: *Cholelithiasis*, *Cholecystitis*, *Amputatio*, *Colica abdominalis*, *Herniae*, *Tu. mammae* rezervisano je po dve jedinice deplazmatisanih eritrocita. Po uvođenju T/S liste kod ovih dijagnoza preporučeno je da se radi samo tipizacija i skrining. Izuzetak su operacije ileusa i *abdominalnih* tumora kada se rezervišu dve jedinice, pre uvođenja T/S lista rezervisano je od dve do četiri jedinice deplazmatisanih eritrocita. Naša preporuka za trebovanje krvi data u T/S listi za navedene dijagnoze u Opštoj hirurgiji podudara se sa preporukama datim u listama koje se koriste u svetu [10–17].

Na Odeljenju urologije za dijagnoze: *Nephrolithiasis*, *Stenosis uretrae* i *Tu. testis*, umesto rezervisanih dve jedinice, sada se radi samo tipizacija i skrining. Kod radikalne nefrektomije i prostatektomije, transvezikalne, rezervisano je i dalje se rezervišu po dve jedinice deplazmatisanih eritrocita. Za operaciju

Tu. vesicae urinariae, po uvođenju liste, rezervišu se jedna jedinica umesto dve, dok se po svetskim preporukama radi samo tipizacija i skrining. Za transuretralnu prostatektomiju (*Prostatectomia transuretralis*) kod nas se i dalje ostavljaju na rezervaciji dve jedinice deplazmatisanih eritrocita dok se u svetu radi tipizacija i skrining [10–17].

Na Odeljenju ortopedije za dijagnoze: *Fractura cruris*, *cubiti*, *antebrachii*, *humeri* i *patellae* rezervisane su po dve jedinice deplazmatisanih eritrocita, a sada se radi samo tipizacija i skrining. Kod dijagnoza *Implantatio endoprothesis totalis coxae* i *Fractura femoris* i dalje se rezervišu po četiri jedinice deplazmatisanih eritrocita. U svetskim listama za sve frakture radi se samo tipizacija i skrining, a za ugradnju totalne proteze kuka rezervišu se dve jedinice deplazmatisanih eritrocita [10–17].

Najveća racionalizacija postignuta je na Odeljenju ginekologije i akušerstva. Za dijagnoze: *Cystis ovarii*, *Cystocaela*, *Conisatio*, *Hysterectomy totalis*, *Tu. ovarii*, *Tu. uteri*, *Sectio Cesarea*, *Prolapsus uteri*, *Myomectomy* i *Laparoscopy* za rezervaciju je traženo dve do tri jedinice deplazmatisanih eritrocita, a po uvođenju T/S lista radi se samo tipizacija i skrining. Jedino se za *Graviditas extrauterina* rezervišu dve jedinice. Naše preporuke se slažu sa preporukama datim u svetskim listama [10–17].

Uzimajući u obzir podatak da su za 345 pacijenata urađeni tipizacija i skrining, a od toga za 17 pacijenata bila je potrebna transfuzija nakon operacije (4,9%) i da su njihove dijagnoze *Cholelithiasis*, *Sectio Cesarea* i *Hysterectomy totalis*, smatrali smo da ne treba korigovati našu T/S listu po pitanju navedenih dijagnoza [10–17].

Zaključak

Poređenjem *crossmatch/transfusion* odnosa, verovatnoće transfuzije i transfuzionog indeksa pre i posle uvođenja metode *Type and Screen* došli smo do podataka koji pokazuju da je došlo do racionalizacije u rezervisanju jedinica krvi i samim tim do povećanja broja jedinica krvi koje su bile na raspolaganju za upotrebu (nerезervisane jedinice krvi). Na osnovu smanjenja vrednosti *crossmatch/transfusion* odnosa zaključili smo da je lista dobro formirana, na šta je ukazivao i nizak procenat bolesnika koji su primili transfuziju čiji su uzorci krvi prethodno obrađeni po metodi *Type and Screen*. U svetu se revizija *Type and Screen* lista radi svake druge godine što je predloženo da se radi i u Opštoj bolnici u Zrenjaninu u okviru Transfuziološke komisije. Poređenjem naše liste sa listama koje se koriste u svetu predložićemo da se smanji broj rezervisanih jedinica kod pacijenata sa dijagnozom *Fractura femoris* i *Prostatectomia transuretralis*, jer su to jedine dijagnoze koje se ne podudaraju sa preporukama datim u svetskim listama. *Type and Screen* lista postala je standard trebovanja krvnih produkata u Opštoj bolnici Zrenjanin.

Literatura

1. Balint B. Transfuziologija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2004.
2. Grgičević D. Transfuzijska medicina u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
3. Mollison PL, Engelfereit CP, Contreras M, editors. Blood transfusion in clinical medicine. 10th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1997.
4. Petz LD, Swisher SN, Kleinman S, Spence RK, Strauss RG, editors. Clinical practice of transfusion medicine. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone Inc; 1996.
5. Gligorović V, Balint B, Čalija B. Osnovi kliničke transfuziologije: urgentna i elektivna hemoterapija hemobioloških poremećaja. 1. izd. Beograd: Zavod za transfuziju krvi Srbije; 1996.
6. Subramanian A, Rangarajan K, Kumar S, Farooque K, Sharma V, Misra MC. Reviewing the blood ordering schedule for elective orthopedic surgeries at a level one trauma care center. *J Emerg Trauma Shock* [serial online] 2010;3:225-30. [cited 2012 May 22]. Available from: <http://www.onlinejets.org/text.asp?2010/3/3/225/66521>
7. Cann R, Chapman J, Dodsworth H. Guidelines for implementation of a maximum surgical blood order schedule. *Clin Lab Haemat.*[PDF/Adobe Acrobat]1990;12:321-7. [cited 2012 May 22]. Available from: [http://www.bcshguidelines.com/documents/maximum surgical blood order schedule 1990.pdf/](http://www.bcshguidelines.com/documents/maximum_surgical_blood_order_schedule_1990.pdf/)
8. Walterova L, Kretschmer V, Bogdanović G, Rossi U. The contribution of clinical medicine to blood safety. Beograd: European School of Transfusion Medicine (ESTM); 2003.
9. Aleksić S, Drača P, Đorđević M, Pavlović N, Pjević M, Komlenski Delić V, et al. Uticaj metilfluorprednisolon-a na reakciju posle transfuzije krvi i na metabolizam eritrocita. *Med Pregl* 1983;36(3-4):177-21.
10. World Health Organization. The clinical use of blood. Geneva: WHO; 2002.
11. Great Ormond Street Hospital for Children [serial online]. London: Hospital Transfusion Committee. Maximum surgical blood ordering schedule (MSBOS). [updated 2011 July 26; cited 2012 May 22]. Available from: <http://www.gosh.nhs.uk/heal->
Rad je primljen 18. VI 2012.
Recenziran 17. IX 2012.
Prihvaćen za štampu 18. X 2012.
BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:1-2:58-63.
- th-professionals/clinical-guidelines/maximum-surgical-blood-ordering-schedule-msbos/
12. Health Service Executive [serial online]. Ireland: Waterford Regional Hospital, Maximum surgical blood ordering schedule (MSBOS). [updated 2011 March 23; cited 2012 May 22]. Available from: [http://www.hse.ie/eng/services/Find a Service/hospitals/waterford/Maximum surgical blood ordering schedule MSBOS.html/](http://www.hse.ie/eng/services/Find_a_Service/hospitals/waterford/Maximum_surgical_blood_ordering_schedule_MSBOS.html/)
13. Perth Haematology [homepage on the Internet]. Sydney: Australian & New Zealand Society for Blood Transfusion MSBOS. Guideline 2002, 18.0 appendix: maximum surgical blood ordering schedule (MSBOS). [updated 2002; cited 2012 May 22]. Available from: <http://www.perthhaematology.com.au/msbos.htm/>
14. eBooks Center-Best eBooks Database of UK. Advancing transfusion and cellular therapies worldwide [homepage on the Internet]. Example of a maximum surgical blood order schedule appendix 10. [updated 2011; cited 2012 May 22]. Available from: <http://www.aabb.org/resources/bct/pbm/Documents/msbos.pdf/>
15. Salisbury NHS Foundation Trust, ICID [homepage on the Internet]. Clinical Management. JuniorDoctorsHandbook, Maximum surgical blood ordering schedule. [review date 2014 February 1; cited 2012 May 22]. Available from: <http://www.icid.salisbury.nhs.uk/ClinicalManagement/JuniorDoctorsHandbook/Pages/MaximumBloodOrderingSchedule.aspx>
16. The University of Michigan [homepage on the Internet]. Blood bank, appendix: a maximum blood orders provided for surgical procedures. [updated 2006 September 25; cited 2012 May 22]. Available from: [http://www.pathology.med.umich.edu/bloodbank/manual/bbap a/index.html/](http://www.pathology.med.umich.edu/bloodbank/manual/bbap_a/index.html/)
17. ULCA Medical Center [homepage on the Internet]. Los Angeles: division of transfusion medicine. Blood order guidelines for surgery (BOGS). [updated 2005 January 12; cited 2012 May 22]. Available from: <http://www.surgery.ucla.edu/resident/Documents/BOGS.doc/>

Cardiovascular Institute "Dedinje" Belgrade, Serbia
 Clinic for Anesthesiology and Intensive Care¹
 Clinic for Cardiac Surgery²
 Clinic for Vascular Surgery³
 Belgrade University School of Medicine, Belgrade, Serbia⁴

Stručni članak
 Professional article
 UDK 616.61-008.6-78:616.12-089
 DOI: 10.2298/MPNS1302064U

HEART SURGERY IN PATIENTS ON CHRONIC DIALYSIS

KARDIOHIRURŠKE INTERVENCIJE KOD BOLESNIKA NA HRONIČNOM PROGRAMU HEMODIJALIZE

Dragana UNIĆ STOJANOVIĆ¹, Miroslav MILIČIĆ², Petar VUKOVIĆ²,
 Srđan BABIĆ³ and Miomir JOVIĆ^{1,4}

Summary

Introduction. Patients on dialysis for end-stage renal failure are subjected to cardiac surgery with increasing frequency. End-stage renal failure is known to be an important risk factor for complications of cardiac operations performed with cardiopulmonary bypass. The aim of this study was to determine the impact of preoperative clinical status and operative variables on perioperative morbidity and mortality in hemodialysis-dependent patients subjected to a cardiac surgery. **Material and Methods.** The following operative variables were examined: urgency, type and duration of surgery and duration of extracorporeal circulation. The study is a retrospective analysis of consecutive patients with end-stage renal failure dependent on maintenance hemodialysis who underwent cardiac surgery during four years. **Results.** The study included 46 patients. Operations performed included isolated coronary artery bypass grafting (CABG, $n = 24$), valve surgery alone ($n = 6$), and combined valve surgery or coronary artery bypass grafting and valve surgery ($n = 16$). The perioperative mortality rate was 13% with four fatal outcomes in patients who had undergone combined cardiac surgery. We found age > 70 years, preoperative New York Heart Association class IV, preoperative anemia, combined surgery and emergent surgery to be associated with a higher relative risk for perioperative death. **Conclusion.** Patients on dialysis have an increased morbidity and mortality following cardiac surgery; however, we believe that end-stage renal failure should not be regarded as a contraindication to cardiac surgery or cardiopulmonary bypass.

Keywords: Thoracic Surgery; Renal Dialysis; Renal Insufficiency, Chronic; Perioperative Period; Extracorporeal Circulation; Morbidity; Mortality

Introduction

The incidence of peripheral arterial vascular disease and coronary artery disease requiring revascularization by percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) or coronary artery bypass grafting surgery (CABG) was significantly higher in the patients with end-stage renal failure (ESRF) [1-3]. Although PTCA and CABG are both techni-

Sažetak

Uvod. Bolesnici sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom na hroničnom programu hemodijalize sve češće se podvrgavaju kardiohirurškim procedurama. Terminalna bubrežna insuficijencija je dobro poznati faktor rizika za nastanak komplikacija u kardijalnoj hirurgiji sa primenom ekstrakorporalne cirkulacije. Cilj ovog rada bio je da se utvrdi uticaj preoperativnog kliničkog statusa i operativnih varijabli na perioperativni morbiditet i mortalitet bolesnika na hemodijalizi koji su podvrgnuti kardiohirurškim intervencijama. **Materijal i metode.** Ispitivane su sledeće operative varijable: hitnost, tip i trajanje operacije i trajanje ekstrakorporalne cirkulacije. Ispitivanje predstavlja retrospektivnu analizu "uzastopnih" bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom na programu dijalize, podvrgnutih kardijalnoj hirurgiji tokom četvorogodišnjeg perioda. **Rezultati.** Ispitivanjem je obuhvaćeno 46 bolesnika. Urađene su sledeće operacije: aortokoronarni bajpas ($n = 24$; 52,2%), hirurgija jedne valvule ($n = 6$; 13%), i kombinovana valvularna hirurgija ili hirurgija valvule i aortokoronarni bajpas ($n = 16$; 34,8%). Perioperativni mortalitet bio je 13%. Analiza je pokazala da su starost preko 70 godina, preoperativna pripadnost IV klasi po klasifikaciji *New York Heart Association*, preoperativna anemija, kombinovana hirurgija i hitna hirurška procedura povezane sa visokim relativnim rizikom za perioperativni smrtni ishod. **Zaključak.** Iako su morbiditet i mortalitet posle kardiohirurških procedura viši kod bolesnika na dijalizi, smatramo da terminalna bubrežna insuficijencija nije kontraindikacija za kardiohirurške procedure.

Ključne reči: Grudna hirurgija; Dijaliza; Terminalna bubrežna insuficijencija; Perioperativni period; Ekstrakorporalna cirkulacija; Morbiditet; Mortalitet

cally feasible procedures in patients with ESRF, the incidence of recurrent angina, myocardial infarction, and restenosis was significantly higher in the patients who had undergone PTCA than CABG [4].

ESRF is characterized by a range of effects influencing homeostasis and function of almost all organs and systems of organs. Fluid balance, electrolytes, metabolic and nutritive disorders are of the particular importance, as well as functional disorders of the or-

Abbreviations

CABG	– coronary artery bypass grafting
CPB	– cardiopulmonary bypass
ESRF	– end-stage renal failure
EuroSCORE	– <i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
IABP	– intra-aortic balloon pump
ICU	– intensive care unit
NYHA	– <i>New York Heart Association</i>
PTCA	– percutaneous transluminal coronary angioplasty
HD	– hemodialysis

gans and systems of organs (cardiovascular diseases, disorders of the pulmonary function, nervous and other systems, hemolytic changes). The published studies have reported that 18 to 24 months from the start of dialysis, the myocardial infarction occurs in 12% of patients, and congestive heart failure in about 60% of patients, while sudden death from cardiovascular causes occurs in 38% of patients three years since dialysis was introduced [4].

Patients with ESRF on maintenance dialysis represent a non-homogeneous population in terms of etiology of ESRF, underlying cardiac disease (i.e. coronary artery disease, cardiac valve disease, or both), duration of dialysis at the time of operation and comorbidity. ESRD is known to be an important risk factor for cardiac operations performed with cardiopulmonary bypass (CPB) [1–3,5–7].

CPB-associated problems, such as fluid and electrolyte balance, hemoglobin concentration and hemostasis, necessitate optimal perioperative management of patients on hemodialysis (HD).

In recent years, the number of dialysis-dependent patients having undergone cardiac surgery has increased, as well the number of comorbidities, while the mortality and length of postoperative hospitalization have been reduced [8]. However, compared with cardiac surgery patients without ESRF, the mortality in this group of patients is significantly higher, indicating a need for continuous improvement in outcome measures and improvement of treatment [8].

The aim of this study was to determine the impact of preoperative clinical status and operative variables (urgency, type and duration of surgery and duration of extracorporeal circulation) on perioperative morbidity and mortality in patients on maintenance HD, subjected to a cardiac surgery.

Material and Methods

This is a retrospective analysis of consecutive hemodialysis-dependent patients who underwent a cardiac surgery during 4-years period at the Institute for Cardiovascular Diseases Dedinje.

All patients underwent dialysis on the day prior to operation. Regular dialysis program continued one day after surgery, or after hemodynamic sta-

Table 1. Demographic and preoperative clinical characteristics
Tabela 1. Demografske i preoperativne kliničke karakteristike

Variable <i>Varijabla</i>	Number of patients/Mean (SD) <i>Broj bolesnika/Prosek (SD)</i>	Percent/Range <i>Procenat/Opseg</i>
Gender: Male/Female/Pol: muški/ženski	32/14	69.6/30.4
Age/Starost (years/godine)	61.7±11.7	33-77
Hypertension /Hipertenzija	38	82.6
Diabetes/Dijabetes	14	30.4
Hypercholesterolemia/Hiperholesterolemija	22	47.8
COPD/HOBP	4	8.5
Peripheral arterial vascular disease <i>Periferna arterijska vaskularna bolest</i>	14	30.4
CVA/CVI	12	26.1
Previous MI/Prethodni IM	14	30.4
HF history/Istorija SI	4	8.7
NYHA class/NYHA klasa III/IV	20	43.5
LVEF(%) /LKEF (%)	38.3±14.4	15-65
LVEF≤35% /LKEF≤35%	22	47.8
Mean EuroSCORE (range)/Prosečni EuroSCORE (opseg)	8.1±2.1	2-13
EuroSCORE>9/ EuroSCORE>9	16	34.8
Logistic EuroSCORE (range) Izračunati EuroSCORE (opseg)	12.2±7.7	1.8-37.8

COPD=chronic obstructive pulmonary disease; CVA=cerebrovascular accident; MI=myocardial infarction; HF=heart failure; CABG=coronary artery bypass grafting; NYHA=New York Health Association; LVEF=left ventricular ejection fraction
HOBP = hronična opstruktivna bolest pluća; CVI = cerebrovaskularni insult; IM = infarkt miokarda; SI = srčana insuficijencija; ACB = aortokoronarni bajpas; LKEF = e젝ciona frakcija leve komore

Table 2. Operative procedures and perioperative mortality
Tabela 2. Hirurške procedure i perioperativni mortalitet

Procedure/Procedura	No. of patients/Broj bolesnika (%)	No. of deaths/Broj smrtnih ishoda
Isolated CABG/Izolovani ACB	24 (52.2%)	2
Valve replacement/Zamena valvule	6 (13%)	0
Combined CABG/Valve replacement Kombinovani ACB/Zamena valvule	16 (34.8%)	4

CABG = coronary artery bypass grafting; ACB = aortokoronarni bajpas

bilization in all patients. All patients were treated in the perioperative period with i.v. vancomycin 1 h before the induction of anesthesia or surgical maneuvers and 12 hours after the initial dose. The further application was based on the daily vancomycin serum levels.

All patients received i.m. premedication with atropine 0.5 mg, midazolam 5 mg and morphine sulfate 4 mg. Anesthesia was induced with midazolam or diazepam and fentanyl and it was maintained with fentanyl, sevoflurane and intermittent midazolam (or diazepam). Neuromuscular block was obtained by pancuronium bromide or rocuronium bromide. A full intravenous heparin dose (400ij/kg) was administered before CPB in order to achieve activated clotting time (ACT) > 480 sec.

Heart surgery was performed using CPB in all patients. All patients underwent hemofiltration during CPB. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia or cold crystalloid cardioplegia was used.

We observed the following preoperative variables: age, atherosclerosis risk factors and preoperative comorbidities, duration of dialysis, ejection fraction (EF) of the left ventricle, belonging to New York Heart Association (NYHA) class III and/or IV, EuroSCORE and logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE). The operative variables included urgency, type and duration of surgery and duration of extracorporeal circulation.

Postoperative complications were studied during hospitalization: cardiovascular, respiratory, neurological, surgical ones as well as the incidence of infection in the postoperative period. The following cardiovascular complications were observed: arrhythmias (supraventricular and ventricular), myocardial infarction (defined as the appearance of new pathological Q-waves or new left-bundle branch block, the evidence of cardiac biomarker values more than five times of the normal reference range during the first 72 h following CABG, or echocardiography evidence of new loss of viable myocardium) and the presence of low cardiac output syndrome (defined as hemodynamic instability and/or the need for the application of intra-aortic balloon pump (IABP) or inotropic drugs for more than 24h). Respiratory failure was determined as a requirement for reintubation and mechanical ventilatory support. Prolonged mechanical ventilation was defined as mechanical ventilation lasting for more than 24

hours. Surgical complications included surgical reoperation due to bleeding, or peripheral or intestinal ischemia or complications of medial incision. Readmission to the intensive care unit (ICU) was defined as returning to the ICU from the department of the Intermediate Care. EuroSCORE was calculated for every patient and used as a predictor of perioperative mortality.

The continuous data were expressed as mean value \pm standard deviation. The category variables were expressed as percentage and frequency. To estimate the importance of an individual variable with respect to in-hospital mortality, we derived the relative risk for every variable considered. The relative risk was determined according to the equation: relative risk = presence of the individual variable (%) / absence of the individual variable (%). A relative risk of 1.0 represents no additional risk for perioperative death in these patients. Pearson χ^2 and t-test for independent samples were used for comparison of data between groups (Group 1 = survivors, Group 2 = non-survivors). The difference was considered statistically significant when the *P* value was <0.05.

Results

The preoperative patient data are summarized in **Table 1**. We reviewed the data of 46 patients. The mean age of patients at time of surgery was 61.7 years (+/-11.7, range 33-77). The mean EuroSCORE was 8.1 (+/-2.1, range 2-13), and the mean logistic EuroSCORE was 12.2 (+/-7.7, range 1.7-37.8).

CABG surgery was performed in 52.2% patients included in our study, with an average of 2.6 (+/-0.9, range 1-4) distal anastomoses, 6 patients (13%) underwent isolated valve surgery, and 16 patients (34.8%) underwent combined CABG plus valve surgery. The left internal mammary artery was used as graft in 36 out of 40 patients that underwent CABG surgery (90%) (**Table 2**).

There was no requirement for blood transfusion during the perioperative treatment in 4 patients (8.7%), and the average number of erythrocyte transfusions was 4.8 (+/-3.7) per patient. There were no statistically significant differences in the number of transfusions between the two groups (survivors and non-survivors) of patients (*p*=0.122).

The mean extracorporeal circulation time was 105.5 (+/-59.5) min, the mean aortic cross clamp-

Table 3 Relative risk for perioperative death**Tabela 3.** Relativni rizik za perioperativni smrtni ishod

Variable <i>Varijabla</i>	Variable present/ <i>Varijabla prisutna</i>			Variable absent/ <i>Varijabla odsutna</i>			Relative risk <i>Relativni rizik</i>
	No. of patients <i>Br bolesnika</i>	No. of deaths <i>Br smrti</i>	Mortality % <i>Mortalitet %</i>	No. of patients <i>Br bolesnika</i>	No. of deaths <i>Br smrti</i>	Mortality % <i>Mortalitet %</i>	
Age > 70 year/ <i>Starost >70 god</i>	17	5	29.4	29	1	3.5	8.4
Hgb ≤ 10 g/dl/ <i>Hgb ≤ 10 g/dl</i>	14	4	28.6	30	2	6.7	4.3
Combined CABG+valve surgery <i>ACB+hirurgija valvule</i>	16	4	25	30	2	6.71	3.73
NYHA class IV/ <i>NYHA klasa IV</i>	20	4	20	26	2	7.7	2.6
Emergent surgery/ <i>Hitna operacija</i>	23	4	17.4	23	2	8.7	2
Female/ <i>Ženski pol</i>	14	2	14.3	32	4	12.5	1.2
Myocardial infarction/ <i>Prethodni IM</i>	14	2	14.3	32	4	12.5	1.2
Peripheral vascular disease <i>Periferno vaskularno oboljenje</i>	14	2	14.3	32	4	12.5	1.2
Diabetes mellitus/ <i>Dijabetes melitus</i>	14	2	14.3	32	4	12.5	1.2
LKEF ≤ 35%/LVEF ≤ 35%	22	2	9.1	24	4	16.7	0.55
Hypercholesterolemia/ <i>Dislipidemija</i>	22	2	9.1	24	4	16.7	0.55
Isolated CABG/ <i>Izolovani ACB</i>	24	2	8.3	22	4	18.2	0.47
Dialysis duration > 2 y <i>Trajanje dijaliza > 2 g</i>	26	2	7.7	20	4	20	0.385

Hgb=hemoglobin/*Hgb=hemoglobin*; LVEF=left ventricular ejection fraction/*LKEF=ejekciona frakcija leve komore*;
CABG=coronary artery bypass grafting/*ACB=aortokoronarni bapas*

ing time was 70.1 (+/-26.4) min, and duration of surgery was 245.2 (+/-86.8) min.

Out of 46 patients, 24 (52.2%) received prolonged mechanical ventilation. The average duration of mechanical ventilation was 38.7 h (+/-54.9, range 13-288). The average duration of mechanical ventilation was 19.9 h (+/-3.5, range 13-23) in the group of patients who were extubated within 24h after surgery, and 55.8 h (+/-72.5, range 25-288) in the group of patients ventilated for more than 24 h. The mean hospital time was 16.6 (+/-12.1, range 5-66) days, and the mean ICU stay was 7.9 (+/-7.6, range 2-29) days. Post-operative mortality was 13% (6/46).

Perioperative characteristics in survivors and non-survivors are shown in **Table 3**. Statistical analysis confirms that age > 70 years, preoperative NYHA class IV, preoperative anemia, combined surgical procedures and emergent surgery were associated with a high relative risk for perioperative death.

Perioperative complications are shown in **Table 4**. Some of arrhythmias were reported in 23/46 patients (50%). Low-output syndrome occurred in 6/46 patients (13%). Sepsis affected 11/46 patients (23.9%). Two patients (4.3%) had sternal wound infection. Stroke occurred in 9/46 patients (19.6%). Re-intubation and mechanical ventilation were required in 9/46 patients (19.6%), unfortunately, four of them (44%) died. Re-exploration for bleeding was necessary in six patients (13%). Six patients (13%) returned to the ICU from the Department of Intermediate Care due to symptoms and signs of respiratory failure.

Discussion

ESRD is known to be an important risk factor for patients undergoing a cardiac surgery [1-3,6]. Majority of patients affected by ESRD on maintenance dialysis have an accelerated atherosclerotic disease and calcifications of coronary arteries and heart valves [9,10]. Hyperlipidaemia, hypertension, anemia, platelet dysfunction, abnormalities in the metabolism of calcium and triglycerides are the principle factors that increase the incidence of cardiac diseases in these patients [11]. Eighty-seven percent of our study population underwent coronary revascularisation, either with or without a valvular surgery, and we believe this to be a direct consequence of the above factors in these patients.

Dialysis-dependent patients have high perioperative mortality (0-36.7%) [2-3,5-6,12]. Parwis et al. reported a 3.9-times higher hospital mortality rate in dialysis patients compared with other cardiac surgery patients (12.7% vs. 3.6%, $p < 0.001$) [11]. In our study, mortality rate is quite similar to some recently published studies [2-3,5-6,11-13]. In addition, dialysis-dependent patients have high perioperative morbidity (50%) [3]. The most commonly described postoperative complications are prolonged mechanical ventilation [3], respiratory failure [14], cerebrovascular complications [2], low cardiac output syndrome [14], cardiac arrest [2], septicemia [3] and tendency to bleeding [14]. The severity of heart valve disease in dialysis-dependent patients can often be under-

Table 4. Perioperative complications
Tabela 4. Perioperativne komplikacije

Complications <i>Komplikacije</i>	All/Cela gru- <i>pa</i> (n=46)	Survivors/ <i>Preži- veli</i> (n=40)	Non-survivors <i>Ne-preživeli</i> (n=6)	p
Myocardial infarction/ <i>Infarkt miokarda</i>	1 (2.2%)	1	0	0.870
Cardiac arrhythmias/ <i>Poremećaji srčanog ritma</i>	23 (50%)	17	6	0.011†
Low cardiac output syndrome <i>Mali minutni volumen srca</i>	6 (13%)	4	2	0.169
CVA/ <i>CVI</i>	9 (19.6%)	5	4	0.009†
Sepsis/ <i>Sepsa</i>	11 (23.9%)	9	2	0.445
Sternal infection/mediastinitis <i>Sternalna infekcija/medijastinitis</i>	2 (4.3%)	2	0	0.754
Return to ICU/ <i>Povrtak u JIL-a</i>	6 (13%)	2	4	0.001†
Respiratory failure/ <i>Respiratorna insuficijencija</i>	9 (19.6%)	5	4	0.009†

CVI=cerebrovascular accident/*CVI=cerebrovaskularni insult*; ICU=intensive care unit/*JIL=jedinica intenzivnog lečenja*

† p ≤ 0.5 between groups/† p ≤ 0.5 između grupa

estimated because the onset of symptoms such as congestion and effusions can be explained by hypervolemia and the need for dialysis [6].

In addition, patients with ESRD and significant stenosis in the coronary blood vessels may be without any symptoms [10] due to diabetic and/or uremic polyneuropathy. Because of that, surgical procedures are often delayed, which may contribute to higher postoperative morbidity and mortality. In our study, the calculated relative risk for perioperative death in NYHA class IV patients is 2.6, confirming that earlier detection of initial impairment of hemodynamic compensation might lead to a potentially better outcome.

Basic preoperative characteristics and comorbidities of our patients are comparable with other studies [11]. Diabetes, history of heart failure, dialysis lasting for more than five years [9], and preoperative NYHA class IV and urgent or emergent surgery [6,15] were associated with an increased risk of in-hospital mortality in cardiac surgery patients. It is shown that the combined surgical procedures (valvular and CABG surgery) [9,16], age over 70 years and peritoneal dialysis [17] are significant risk factors for postoperative death. In our series, preoperative patient factors, such as NYHA class IV, patients older than 70 years, emergent surgery, combined surgical procedures and anemia (hemoglobin concentration ≤ 10 g/dl) were associated with an increased risk of mortality.

Low-output syndrome occurred in 6 of our patients (13%). None of the patients required IABP, which can be explained by low percent of patients with a history of congestive heart failure (8.7%), or with preoperative NYHA functional class IV (13%).

The high incidence of prolonged ventilation in patients on dialysis after cardiac surgery can be attributable to reduced ability to maintain fluid and electrolytes balance, with large fluid shifts across the pulmonary vascular bed affecting oxygenation and

hence respiratory status. Patients with ESRF often have poor target vessels, often with diffuse disease, making the coronary anastomosis a technically more demanding procedure, and also contributing to increased time on cardio-pulmonary bypass and duration of surgery.

Re-operation due to excessive bleeding was necessary in six patients (13%) [5-6,9,12,15,18]. Platelet dysfunction, coagulation defect and mechanical stress of blood cells during dialysis can all be co-factors increasing postoperative bleeding in these patients. Careful hemostasis management and the use of anti-fibrinolytic agents during CPB can minimize this perioperative complication.

Significant independent risk factors for stroke in cardiac surgery patients are age, previous history of stroke and ESRF [19]. Postoperatively, stroke was diagnosed in 9/46 patients (19.6%) in our study (4/6 patients (66.7%) died). The results suggest that the mortality of patients with stroke is significantly higher than in patients without this complication [19]. These results can be explained by the development of stroke in elderly patients who already have significant comorbidities and emerging neurological deficit contributes to prolonged mechanical ventilation, respiratory failure, sepsis, and prolonged treatment in the intensive care unit [19].

Decreased cell-mediated immunity, reduction of monocyte function, lymphopenia, decreased chemotaxis and steroid therapy for autoimmune causes of ESRD are important factors for development of postoperative infective complications in these cardiac surgery patients [6]. Mediastinitis occurred in two patients, probably due to our antibiotic protocol applied in all patients.

The high incidence of postoperative arrhythmias in this group of patients, which is comparable with the results of other studies [11], can be explained by a pronounced electrolyte disturbance in

patients undergoing hemodialysis in the perioperative period.

Conclusion

Perioperative risk in hemodialysis-dependent patients is higher than in the general population. Performing isolated coronary revascularization or valvular

surgery was associated with good early results. In order to improve the outcome in dialysis-dependent patients, close collaboration of nephrologists, cardiologists, and surgeons appears mandatory because surgical results can be improved in dialysis-dependent patients affected by valve lesions associated or not with coronary artery disease only by an early referral to surgery.

References

1. Rollino C, Formica M, Minelli M, Boero R, Beltrame G, Bonello F. Outcome of dialysis patients submitted to coronary revascularization. *Renal Failure* 2000;22(5):605-11.
2. Franga DL, Kratz JM, Crumbley AJ, Zalliner JL, Stroud MR, Crawford FA. Early and long-term results of coronary artery bypass grafting in dialysis patients. *Ann Thorac Surg* 2000;70(3):813-8.
3. Khaitan L, Sutter FP, Goldman SM. Coronary artery bypass grafting in patients who require long-term dialysis. *Ann Thorac Surg* 2000;69(4):1135-9.
4. Toole JM, Stroud MR, Kratz JM, Crumbley AJ, Crawford FA Jr, Ikonomidis JS. Valve surgery in renal dialysis patients. *J Heart Valve Dis* 2006;15:453-8.
5. Nicolini F, Fragnito C, Molardi A, Agostinelli A, Campodonico R, Spaggiari I, et al. Heart surgery in patients on chronic dialysis: is there still room for improvement in early and long-term outcome? *Heart Vessels* 2011;26:46-54.
6. Nešković V, Milojević P, Dimković N. Kombinacija opšte i visoke torakalne epiduralne analgezije u revaskularizaciji miokarda na kucajućem srcu u bolesnika na hemodijalizi *ACI* 2003;50(4):139-41.
7. Horst M, Mehlhorn U, Hoerstrup SP, Suedkamp M, Vivie E. Cardiac surgery in patients with end-stage renal disease: 10 years experience. *Ann Thorac Surg* 2000;69:96-101.
8. Damjanović T, Dimković N. Dijaliza kao faktor rizika za nastanak ateroskleroze. *Med Pregl* 2003;56(1-2):17-21.
9. Zimmet AD, Almeida A, Goldstein J, Shardey GC, Pick AW, Lowe CE, et al. The outcome of cardiac surgery in dialysis-dependent patients. *Heart Lung Circulation* 2005;14:187-90.
10. Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Silvay G, Carpentier A, Adams DH. Predictors and early and late outcomes of dialysis-dependent patients in contemporary cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:522-9.
11. Parwis R, Adams D, Castillo J, Vassalotti J, Filsoufi F. Early and late outcome of cardiac surgery in dialysis-dependent patients: single-center experience with 245 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:915-22.
12. Jayasekera H, Pinto N, Mundy J, Wood A, Beller E, Griffin R, et al. Cardiac surgery in the presence of dialysis: effect on mid-term outcomes and quality of life. *Heart Lung Circulation* 2011;20:105-10.
13. Ko W, Kreiger KH, Isom W. Cardiopulmonary bypass procedures in dialysis patients. *Ann Thorac Surg* 1993;55:677-84.
14. Yamamura M, Mitsuno M, Tanaka H, Kobayashi Y, Ryomoto M, Nishi H, et al. Risk factors for open heart surgery in hemodialysis patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2009;57:235-8.
15. Zhong H, David T, Zhang A, Fang W, Ahmad M, Bargman J, et al. Coronary artery bypass grafting in patients on maintenance dialysis: is peritoneal dialysis a risk factor of operative mortality? *Internat Urol Nephrol* 2009;41(3):652-62.
16. Horai T, Fukui T, Tabata M, Takanashi S. Early and midterm results of off-pump coronary artery bypass grafting in patients with end stage renal disease: surgical outcomes after achievement of complete revascularization. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7:218-21.
17. Parikh DS, Swaminathan M, Archer LE, Inrig JK, Szczech <http://ndt.oxfordjournals.org/content/25/7/2275.full> - aff-2 LA, Shaw AD, <http://ndt.oxfordjournals.org/content/25/7/2275.full> - aff-4 et al <http://ndt.oxfordjournals.org/content/25/7/2275.full> - aff-2. Perioperative outcomes among patients with end-stage renal disease following coronary artery bypass surgery in the USA. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(7): 2275-83.
18. Ashrith G, Elayda MAA, Wilson JM. Revascularization Options in Patients with Chronic Kidney Disease. *Tex Heart Inst J* 2010;37(1):9-18.
19. Al Waqfi NR, Ibraheem KS, Bani Hani MN. Stroke after coronary artery surgery: incidence and risk factors analysis. *Internet J Cardiovasc Res* 2010;7(1):DOI: 10.5580/119c.

Rad je primljen 13. VI 2012.

Recenziran 10. IX 2012.

Prihvaćen za štampu 18. X 2012.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:1-2:64-69.

Univerzitet Privredna akademija Novi Sad
 Stomatološki fakultet Pančevo, Pančevo
 Odeljenje za dečju i preventivnu stomatologiju¹
 Odeljenje za ortodontiju²
 Odeljenje za informatiku i statistiku³

Stručni članak
 Professional article
 UDK 616.31-084-053.2
 UDK 616.31-084-055.52
 DOI: 10.2298/MPNS1302070L

ZNANJE O ORALNOM ZDRAVLJU I ZDRAVSTVENO PONAŠANJE RODITELJA I DECE ŠKOLSKOG UZRASTA

ORAL HEALTH RELATED KNOWLEDGE AND HEALTH BEHAVIOR OF PARENTS AND SCHOOL CHILDREN

Maja LALIĆ¹, Ema ALEKSIĆ², Mihajlo GAJIĆ¹ i Đoka MALEŠEVIĆ³

Sažetak

Uvod. Porodica predstavlja sredinu u kojoj se formiraju znanja, stavovi i navike dece u odnosu na oralno zdravlje. Cilj rada bio je da se uporede navike roditelja i dece u odnosu na oralno zdravlje i da se proceni u kojoj meri ponašanje roditelja utiče na oralno zdravlje njihove dece. **Materijal i metode.** U studiji preseka učestvovalo je 99 parova roditelj – dete (uzrasta od 12 do 15 godina). Znanja i ponašanje roditelja i dece u pogledu oralne higijene, fluoroprofilakse i ishrane utvrđeni su pomoću upitnika. Oralno zdravlje roditelja procenjeno je na osnovu podataka o gubitku zuba i njihovoj nadoknadi, dok je stanje oralnog zdravlja dece utvrđeno stomatološkim pregledom. **Rezultati.** Roditelji su češće u poređenju sa decom naveli da koriste zubni konac ($p < 0,001$) i rastvore za ispiranje usta ($p < 0,05$) i bili su bolje informisani o fluoridima. Približno trećina roditelja smatrala je da ne treba da kontrolišu svoje dete u pogledu konzumiranja šećera. Utvrđena je statistički značajna povezanost dobre oralne higijene roditelja i navike da kontrolišu dete u pranju zuba sa dobrim oralnim zdravljem deteta. **Zaključak.** Zdravstveno-vaspitne aktivnosti usmerene na prevenciju faktora rizika za nastanak karijesa treba da obuhvate kako roditelje tako i njihovu decu, jer su navike roditelja značajan prediktor oralnog zdravlja deteta.

Ključne reči: Oralno zdravlje; Zdravstveno znanje, stavovi, praksa; Zdravstveno ponašanje; Dete; Upitnici; Faktori rizika; Zubni karijes

Uvod

Oralno zdravlje je deo opšteg zdravlja i utiče na svakodnevne aktivnosti i kvalitet života ljudi. Ponašanje u vezi sa zdravljem često je predmet istraživanja, budući da se izbegavanjem određenih navika koje ugrožavaju oralno zdravlje i usvajanjem zdravih vidova ponašanja značajno doprinosi njegovom poboljšanju i očuvanju [1].

Navike u pogledu održavanja oralne higijene, primene fluorida, pravilne ishrane i odlaska na re-

Summary

Introduction. The family provides the background for developing behaviors, attitudes and knowledge related to oral health of children. The aim of this study was to compare oral health behavior of parents and their children and to assess the impact of parental behavior on children's oral health. **Material and Methods.** This cross-sectional study included 99 parent - child pairs (12 to 15 years old). Data on oral health behavior, knowledge and attitudes regarding oral hygiene, fluorides and nutrition of parents and their children were collected by questionnaires. The parental dental health was assessed according to self-reported data on tooth loss and prosthodontic rehabilitation, while the dental status of children was determined by clinical examination. **Results.** The parents reported the use of dental floss ($p < 0.001$) and mouth rinses ($p < 0.05$) more often than their children and they had better knowledge on fluorides. Approximately one third of parents thought they should not control sugar consumption of their child. There was a statistically significant correlation between parental oral hygiene and their habit to control the child in brushing with the child's oral health status. **Conclusion.** Oral health education activities directed towards the prevention of risk factors for developing caries should involve both parents and their children, because parental behavior is a significant predictor of children's oral health.

Key words: Oral Health; Health Knowledge, Attitudes, Practice; Health Behavior; Parents; Child; Questionnaires; Risk Factors; Dental Caries

dovne kontrolne preglede kod stomatologa, imaju uticaja na stanje zdravlja usta i zuba [2,3]. Formiranje navika u pogledu nege usta i zuba kod dece se odvija rano, u procesu primarne socijalizacije, pri čemu je uticaj porodice presudan za usvajanje određenih modela ponašanja [4,5]. Što se ranije ponašanje formira, kasnije se teže menja, što naglašava značaj zdravstveno-vaspitnog rada u porodici. Brojna istraživanja dokumentovala su povezanost zdravstvenog ponašanja roditelja i stanja oralnog zdravlja njihove dece [6,7]. Sa odrasta-

Skraćenice

KEP index – karijes, ekstrahirani i plombirani zubi
K – karijes

njem dece, osim porodice, na modifikaciji ponašanja prema oralnom zdravlju utiče proces sekundarne socijalizacije u kome vodeću ulogu imaju školska sredina i grupe vršnjaka [1].

Ponašanje u odnosu na zdravlje zavisi od znanja, veština i stavova koje osoba poseduje, ali i od socijalne i ekonomske sredine koje predstavljaju pozadinu za ostvarivanje individualnih zdravstvenih potencijala [8]. Ekonomska kriza, restrukturiranje sistema stomatološke zdravstvene zaštite kao i odsustvo kontinuirane primene mera programske zdravstvene zaštite vulnerabilnih kategorija stanovništva, ugrožavaju oralno zdravlje ljudi u Srbiji, što implicira potrebu za promocijom oralnog zdravlja u široj zajednici, ali i za sprovođenjem zdravstveno-vaspitnog rada unutar porodice [9].

Cilj istraživanja je da se utvrdi da li postoji povezanost između znanja i ponašanja roditelja i njihove dece u odnosu na oralno zdravlje, kao i da li zdravstveno ponašanje roditelja utiče na oralno zdravlje njihove dece.

Materijal i metode

Istraživanje je obavljeno na Odeljenju za dečju i preventivnu stomatologiju Stomatološkog fakulteta u Pančevu, uz saglasnost Etičkog odbora Fakulteta. U istraživanju je učestvovalo 99 parova roditelja i dece koja su zatražila stomatološki tretman u periodu januar – april 2011. godine. Obuhvaćena su deca uzrasta od 12 do 15 godina (VII i VIII razred). Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja bili su: prisustvo sistemskih oboljenja/hendikepa, akutni simptomi stomatoloških oboljenja i povreda, prisustvo ortodontskih aparata. Roditelj svakog deteta bio je prisutan prilikom stomatološkog pregleda i dao je pisanu saglasnost za učešće u istraživanju.

Istraživanje je dizajnirano kao studija preseka. Osnovni instrument istraživanja bili su upitnici za roditelje i decu (**prilozi 1 i 2**). Upitnik za roditelje sadržao je pitanja zatvorenog tipa koja se odnose na: demografske karakteristike i socioekonomski status porodice; znanje, stavove i praksu roditelja u vezi sa oralnom higijenom, profilaksom fluorom i ishranom; samoprocenu stanja oralnog zdravlja roditelja. Upitnik za decu sadržao je pitanja zatvorenog tipa, na osnovu kojih su analizirane: demografske karakteristike dece; znanje, stavovi i navike deteta povezane sa oralnom higijenom, fluor profilaksom i ishranom. Upitnici za roditelje i decu sastojali su se iz određenog broja istih pitanja na osnovu čega je bilo moguće porediti znanje, stavove i ponašanje prema oralnom zdravlju između roditelja i njihove dece.

Stanje oralnog zdravlja dece utvrđeno je na osnovu rezultata stomatološkog pregleda koji je obavljen u ambulantnim uslovima, uz korišćenje

stomatološkog ogledalca i sonde. Registrovan je broj zdravih, karijesnih, ekstrahiranih i plombiranih zuba (KEP indeks), kao i prisustvo gingivitisa (vizuelna detekcija crvenila i edema marginalne gingive sa krvarenjem ili bez njega).

Ishodna zavisna varijabla posmatranja bilo je stanje oralnog zdravlja dece izraženo kroz distribuciju dece u odnosu na prisustvo, odnosno odsustvo karijesa (grupa dece sa karijesom, $KEP > 0$ i grupa dece sa svim zdravim zubima, $KEP = 0$). Nezavisne varijable posmatranja bile su: znanje roditelja u vezi sa oralnim zdravljem; ponašanje roditelja prema oralnom zdravlju – redovnost oralne higijene, upotreba paste i rastvora sa fluoridima, učestalost konzumiranja šećera u ishrani; stav roditelja o lokusu kontrole oralnog zdravlja.

U istraživanju se ispitalo postoji li i u kom smislu povezanost između navedenih nezavisnih varijabli, u celini i pojedinačno, i ishodne zavisne varijable – zabeleženog stanja oralnog zdravlja deteta.

Ispitana je i povezanost navedenih nezavisnih varijabli koje opisuju roditelje sa varijablama koje opisuju znanje, stavove i ponašanje dece prema oralnom zdravlju.

Podaci su analizirani primenom SPSS softverskog paketa (SPSS za Windows, verzija 17.0, Čikago, Illinois). Za poređenje znanja, stavova i ponašanja u vezi sa oralnim zdravljem između roditelja i dece korišćen je χ^2 test i bivarijatna analiza, a za procenu uticaja ponašanja roditelja na stanje oralnog zdravlja dece primenjena je višestruka regresiona analiza.

Rezultati*Stanje oralnog zdravlja roditelja i dece*

Roditelji su sopstveno oralno zdravlje ocenili kao dobro u 37,4% slučajeva, 42,4% ispitanih roditelja smatra da ima loše oralno zdravlje dok 20,2% nije sigurno kakvo je stanje zdravlja njihovih usta i zuba. Godine starosti i obrazovanje roditelja nisu imali statistički značajan uticaj na njihovu samoprocenu oralnog zdravlja. Većina roditelja (79,6%) navela je da su pre 30. godine života zbog karijesa, povrede ili parodontopatije izgubili najmanje jedan zub, a 62,6% roditelja ima više od 4 izvađena zuba koja nisu nadoknadili stomatološkom nadoknadom.

Samo 10% pregledane dece ima sve zdrave zube. Prosečan broj obolelih zuba po ispitaniku (KIP) iznosi 4,25. Prosečan broj karijesno obolelih zuba iznosi 1,44, broj plombiranih zuba 2,31 a broj ekstrahiranih zuba 0,50. Stopa zahvaćenosti zuba karijesom u ispitanom uzorku školske dece iznosila je 15%. Klinički znaci inflamacije gingive registrovani su kod 77,8% ispitanice dece.

Međuzavisnost znanja i navika u odnosu na oralno zdravlje između roditelja i dece

Bivarijatnom statističkom analizom ispitanice su sličnosti u znanju i ponašanju roditelja u odnosu na znanje i navike dece povezane sa oralnim zdravljem. Većina roditelja (95,9%) i njihove dece (91,9%)

Prilog 1. Upitnik za roditelje**Attachment 1.** Parental questionnaire**OPŠTI PODACI****1) Godina rođenja** _____**2) Vi ste:**

1 – majka deteta 2 – otac deteta 3 – staratelj

3) Osim ovog deteta, Vi:1 – nemate druge dece
2 – imam još mlađe dece (navedite koliko) _____
3 – imam još starije dece (navedite koliko) _____**4) Bračno stanje:**1 – u braku 3 – živite rastavljeno
2 – razveden/-a 4 – udovac/ udovica**5) Vaša školska sprema:**1 – osnovna škola 4 – viša škola
2 – škola za KV radnike 5 – visoka školska sprema (fakultet)
3 – srednja škola**6) Radni status:**1 – zaposlen/-a 3 – penzioner
2 – nezaposlen/-a 4 – radim privatno**7) Kako bi ste ocenili ekonomski status svoje porodice?**

1 – ispod proseka 2 – prosečan 3 – iznad proseka

ZNANJE O ORALNOM ZDRAVLJU**8) Koliko često je, prema Vašem mišljenju, potrebno prati zube?**1 – najmanje jednom dnevno 3 – nije neophodno prati zube svakog dana
2 – najmanje dva puta dnevno 4 – ne znam**9) Kada je, prema Vašem mišljenju, važnije oprati zube u toku dana?**

1 – ujutru 2 – uveče 3 – ne znam

10) Koliko dugo treba prati zube?1 – najduže 1 minut 3 – duže od 3 minuta
2 – od 1 do 3 minuta 4 – ne znam**11) Da li su za temeljno čišćenje zuba dovoljni četkica i pasta?**1 – dovoljni su 3 – nisam siguran / sigurna
2 – potrebno je koristiti i zubni konac**12) Da li pasta kojom perete zube treba da sadrži fluoride?**1 – da 3 – ne znam
2 – ne**13) Da li svakodnevna upotreba paste za zube sa fluorom štiti zube od karijesa?**1 – da 3 – ne znam
2 – ne**14) Za koje od navedenih namirnica mislite da su zdrave, odnosno štetne za zube? Upišite „X” u odgovarajuće polje.**

Vrsta namirnice	Zdrave	Nisu zdrave	Nisam siguran/sigurna
sir, mleko			
povrće i sveže voće			
med, džem, krem			
voćni sokovi			
gazirani sokovi			
čips, smoki, grisini			
čokolada, keks, kolači			
bombone, lizalice			

PONAŠANJE U VEZI SA ORALNIM ZDRAVLJEM**15) Oliko često perete zube?**

- 1 – posle svakog jela
 2 – samo ujutru
 3 – samo uveče
 4 – ujutru i uveče
 5 – ne perem zube svakog dana

16) Koliko dugo perete zube?

- 1 – najduže 1 minut
 2 – od 1 do 3 minuta
 3 – duže od 3 minuta

17) Osim četkice za zube, koja dodatna sredstva za higijenu zuba koristite?

- 1 – čačkalice
 2 – konac za zube/interdentalne četkice
 3 – neko drugo sredstvo
 4 – ne koristim druga sredstva

18) Da li koristite rastvore za ispiranje usta sa fluoridima?

- 1 – da
 2 – ne
 3 – koristim rastvor za ispiranje, ali ne znam da li sadrži fluoride.

19) Kontrolišete li svoje dete u održavanju oralne higijene?

- 1 – da, svakodnevno
 2 – ne
 3 – povremeno

20) Da li koristite žvakaće gume?

- 1 – da
 2 – ne

21) Ukoliko koristite žvakaću gumu, koji odgovor se odnosi na Vas?

- 1 – uzimate žvakaću gumu sa šećerom
 2 – uzimate žvakaću gumu bez šećera
 3 – uzimate žvakaću gumu sa ksilitolom
 4 – sve jedno mi je koje je vrste

22) Koliko obroka u toku dana ima Vaša porodica?

- 1 – od 1 do 2
 2 – od 3 do 5
 3 – 6 i više

23) Koliko često upotrebljavate sledeće namirnice?

Vrsta namirnice	Nikada ili retko	Jednom nedeljno	Više puta nedeljno	Jednom dnevno	Više od jednom dnevno
sir, mleko					
povrće i voće					
med, džem, krem					
voćni sokovi					
gazirani sokovi					
čips, smoki, grisini					
čokolada, keks, kolači					
bombone, lizalice					

24) Dajete li svom detetu džeparac za kupovinu grickalica?

- 1 – da
 2 – ne

25) Da li ste u toku prošle godine posetili stomatologa?

- 1 – da
 2 – ne
 3 – ne sećam se

26) Zbog čega ste poslednji put bili kod stomatologa?

- 1 – zbog bola
 2 – zbog vađenja zuba
 3 – zbog plombiranja
 4 – zbog uklanjanja kamenca
 5 – zbog kontrole
 6 – iz nekog drugog razloga

27) Najviše informacija o nezi usta i zuba saznajete:

- 1 – iz štampe
 2 – putem radija i televizije
 3 – od nastavnika svog deteta
 4 – od svog stomatologa

STAVOVI U VEZI SA ORALNIM ZDRAVLJEM

Stav	Slazem se	Ne slazem se	Nisam sigurna/ siguran
28. Oboleli zubi mogu imati negativan uticaj na opšte dravlje.			
29. Karijes i parodontopatija se mogu sprečiti.			
30. Redovna kontrola zuba je važna mera u sprečavanju karijesa.			
31. Redovno perem zube da bi bili zdravi.			
32. Ne mogu da nateram svoje dete da pere zube dva puta dnevno.			
33. Slatkiši su omiljena poslastica mog deteta i ne želim da mu ih uskraćujem.			
34. Zdravlje zuba mog deteta je moja odgovornost.			
35. Izgled zuba utiče na utisak koji ostavljamo na druge ljude.			

SAMOPROCENA ORALNOG ZDRAVLJA

	da	ne	ne znam
36. Smatrate li da je zdravlje Vaših usta i zuba dobro?			
37. Da li ste pre svoje 30. godine izgubili više od jednog zuba?			
38. Da li ste do sada izgubili više od 8 zuba?			
39. Da li ste izgubljene zube nadoknadili odgovarajućom stomatološkom nadoknadom?			

Prilog 2. Uпитnik za decu

Attachment 2 Children's questionnaire

OPŠTI PODACI

1) Ti si: 1 – devojčica 2 – dečak

2) Napiši svoj datum rođenja: _____

3) Prethodni razred završio /-la si sa:

- | | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1 – nedovoljnim uspehom | 4 – dobrim |
| 2 – bio/la si na popravnom ispitu | 5 – vrlo dobrim |
| 3 – dovoljnim uspehom | 6 – odličnim uspehom |

ZNANJE O ORALNOM ZDRAVLJU

4) Koliko često, po tvom mišljenju, treba prati zube?

- | | |
|------------------------------|---|
| 1 – najmanje jednom dnevno | 3 – nije neophodno prati zube svakog dana |
| 2 – najmanje dva puta dnevno | 4 – ne znam |

5) Kada je, po tvom mišljenju, važnije oprati zube u toku dana?

- | | | |
|------------|-----------|-------------|
| 1 – ujutru | 2 – uveče | 3 – ne znam |
|------------|-----------|-------------|

6) Koliko dugo treba prati zube?

- | | |
|----------------------|----------------------|
| 1 – najduže 1 minut | 3 – duže od 3 minuta |
| 2 – od 1 do 3 minuta | 4 – ne znam |

7) Da li su za temeljno čišćenje zuba dovoljni četkica i pasta?

- | | |
|---|-----------------------------|
| 1 – dovoljni su | 3 – nisam siguran / sigurna |
| 2 – potrebno je koristiti i zubni konac | |

8) Da li pasta kojom pereš zube treba da sadrži fluoride?

- | | |
|--------|-------------|
| 1 – da | 3 – ne znam |
| 2 – ne | |

9) Da li svakodnevna upotreba paste za zube sa fluorom štiti zube od karijesa?

- | | |
|--------|-------------|
| 1 – da | 3 – ne znam |
| 2 – ne | |

10) Za koje od navedenih namirnica misliš da su zdrave, odnosno štetne za zube?

Vrsta namirnice	Zdrave	Nisu zdrave	Nisam siguran/ sigurna
sir, mleko			
povrće i sveže voće			
med, džem, krem			
voćni sokovi			
gazirani sokovi			
čips, smoki, grisini			
čokolada, keks, kolači			
bombone, lizalice			

PONAŠANJE U VEZI SA ORALNIM ZDRAVLJEM**11) Koliko često pereš zube?**

- 1 – posle svakog jela
 2 – samo ujutru
 3 – samo uveče
 4 – ujutru i uveče
 5 – ne perem zube svakog dana

12) Koliko dugo pereš zube?

- 1 – najduže 1 minut
 2 – od 1 do 3 minuta
 3 – duže od 3 minuta

13) Da li osim četkice i paste koristiš i neka druga sredstva za negu svojih zuba?

- 1 – čačkalice
 2 – konac za zube
 3 – neko drugo sredstvo
 4 – ne koristim druga sredstva

14) Da li koristiš rastvore za ispiranje usta sa fluoridima

- 1 – da
 2 – ne

15) Da li koristiš žvakaće gume?

- 1 – da
 2 – ne

16) Ukoliko koristiš žvakaću gumu, zaokruži broj ispred odgovora koji se odnosi na tebe:

- 1 – uzimaš žvakaću gumu sa šećerom
 2 – uzimaš žvakaću gumu bez šećera
 3 – uzimaš žvakaću gumu sa ksilitolom
 4 – nije mi važno koje je vrste

17) Koliko obroka dnevno imaš?

- 1 – od 1 do 2
 2 – od 3 do 5
 3 – 6 i više

Vrsta namirnice	Više od jednom	Jednom dnevno	Više puta nedeljno	Jednom nedeljno	Nikada ili retko
sir, mleko					
povrće i voće					
med, džem, krem					
voćni sokovi					
gazirani sokovi					
čips, smoki, grisini					
čokolada, keks, kolači					
bombone, lizalice					

18) Koliko često jedeš sledeće namirnice?**19) Da li jedeš slatkiše ili grickalice dok si u školi?**

- 1 – stalno
 2 – ponekad
 3 – veoma retko
 4 – nikada

20) Da li si u toku prošle godine bio / bila kod stomatologa?

- 1 – da
 2 – ne
 3 – ne mogu da se setim

21) Zbog čega najčešće ideš kod stomatologa?

- 1 – zato što me zaboli neki zub
 2 – zbog redovne kontrole zdravlja zuba
 3 – zato što me roditelji teraju
 4 – zbog drugih razloga

22) Najviše informacija o nezi usta i zuba saznaješ:

- 1 – od roditelja
 2 – preko novina/radija/televizije
 3 – u školi
 4 – od svog stomatologa
 5 – od društva, vršnjaka

STAVOVI U VEZI SA ORALNIM ZDRAVLJEM

Stav	Slazem se	Ne slazem se	Nisam siguran/sigurna
23. Oboleli zubi mogu imati negativan uticaj na opšte zdravlje.			
24. Karijes i parodontopatija se mogu sprečiti.			
25. Redovna kontrola zuba je važna mera u sprečavanju karijesa.			
26. Redovno perem zube da bi bili zdravi.			
27. Zube perem da bih udovoljio/la svojim roditeljima.			
28. Volim da jedem slatkiše i nije mi važno da li to šteti mojim zubima.			
29. Lepi, zdravi zubi ostavljaju dobar utisak na druge ljude.			

Tabela 1. Poređenje ponašanja roditelja u pogledu oralnog zdravlja
Table 1. Comparison of oral health behavior between parents and children

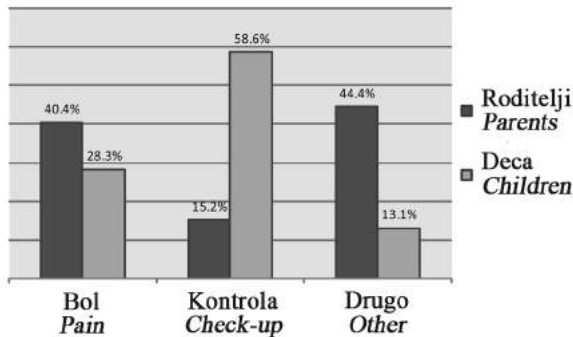
Ponašanje Behavior	Roditelji Parents (%)	Deca Children (%)	χ^2	p	OR (roditelji/deca)/OR (parents/children)		
					Vrednost Value	95% CI	
					Donja granica Lower bound	Gornja granica Upper bound	
Pranje zuba 2 puta dnevno Tooth-brushing twice a day	85,71	81,82	0,549	0,459 (n.s.)			
Primena konca za zube/Flossing	29,29	16,16	25,120	0,0001	4,865	2,566	9,226
Upotreba rastvora za ispiranje Use of mouth-rinses	21,43	9,09	5,807	0,016	2,727	1,180	6,305
Odlazak stomatologu u toku protekle godine/Dental visit in the past year	75,76	84,85	2,586	0,108 (n.s.)			

n.s. – nije statistički značajno (*not significant*); OR – odnos šansi (*odds ratio*) za $p < 0,05$. CI – interval poverenja (*confidence interval*)

znalo je da zube treba prati najmanje dva puta dnevno, pri čemu između znanja roditelja i dece nema statistički značajne razlike ($\chi^2=1,42$; $p=0,234$). Prema upitniku 85,7% roditelja i 81,8% dece pere zube dva puta dnevno (**Tabela 1**). Poredeći svakodnevnu praksu roditelja i dece u pogledu učestalosti pranja zuba, uočava se da deca čiji roditelji peru zube dva puta dnevno takođe imaju sličnu naviku. Većina roditelja (74,7%) smatra da može uticati na svoje dete u pogledu održavanja oralne higijene, 7,1% nije sigurno a 18,2% smatra da ne mogu motivisati svoje dete da pere zube dva puta dnevno.

Većina roditelja (72,7%) zna da je potrebno redovno koristiti zubni konac, a samo 29,3% to čini u praksi. Samo 16,2% dece koristi konac za čišćenje zuba. U pogledu primene konca postoji statistički visoko značajna razlika između roditelja i dece ($\chi^2=25,12$; $p<0,001$). Na osnovu odnosa šansi (OR=4,86) utvrđeno je da u analiziranom kontingentu, roditelji oko pet puta češće upotrebljavaju konac za zube u odnosu na svoju decu. Sa verovatnoćom $p=0,95$, možemo očekivati da se taj odnos kreće u osnovnom skupu iz koga je dobijen analizirani uzorak u intervalu od 2,6 do 9,2 puta (**Tabela 1**).

Poređenjem znanja roditelja i dece o fluoridima i njihovom preventivnom delovanju, uočeno je da postoji statistički značajna razlika između roditelja i dece. Analizom distribucija frekvencija tačnih odgovora na pitanje da li pasta za zube treba da sadrži fluor uočava se da roditelji (90,9%) u većem procentu u odnosu na svoju decu (32,3%) znaju da pasta za zube treba da sadrži fluoride, i ta razlika je visoko statistički značajna ($\chi^2=70,89$; $p<0,001$). Na osnovu odnosa šansi (OR=20,62), utvrđeno je da u analiziranom kontingentu, roditelji oko dvadeset puta češće imaju adekvatno znanje o fluoridima u poređenju sa svojom decom. Sa verovatnoćom $p=0,95$, možemo očekivati da se taj odnos kreće u osnovnom skupu iz koga je dobijen analizirani uzorak u intervalu od 9,2 do 46,1 puta. Iako roditelji (79,8%) u značajno većem procentu u odnosu na svoju decu (35,4%) znaju da fluor u pasti za zube pomaže u sprečavanju pojave karijesa ($\chi^2=40,03$; $p<0,001$; OR=7,22; 95%CI od 3,8 do 13,7), samo 21,4% roditelja i 9,1% dece u praksi koristi rastvore za ispiranje usta, pri čemu je razlika među roditeljima i decom statistički značajna ($\chi^2=5,81$; $p<0,05$; OR= 2,73; 95%CI od 1,2 do 6,3), što je prikazano u **Tabeli 1**.



Grafikon 1. Razlozi poseta stomatologu roditelja i njihove dece
Graph 1. Reasons for dental visits in parents and their children

Stomatologa je u proteklih godinu dana posetilo 84,8% dece i 75,8% roditelja (**Tabela 1**). Kao što je prikazano na **Grafikonu 1**, deca u većem procentu od roditelja odlaze na redovne kontrole, dok roditelji češće posećuju stomatologa iz simptomatskih razloga ($\chi^2 = 44,31$; $p < 0,0001$).

Ispitivanjem navika u vezi sa ishranom, utvrdili smo da više od jednom u toku dana deca u najvećoj meri konzumiraju voćne (30,3%) i gazirane sokove (26,3%), kao i slane „grickalice“ (20,2%). Čokoladu, keks ili kolače više od jednom dnevno konzumira 13,3% dece, bombone ili lizalice 10,1% dece, a slatke namaze 8,1% dece. Devojčice (45,5%) u većem procentu od dečaka (18,2%) piju voćne sokove više puta dnevno, pri čemu je razlika u odnosu na pol statistički značajna ($\chi^2 = 9,81$; $p < 0,05$).

Gazirane sokove više puta na dan deca piju približno tri puta češće u poređenju sa svojim roditeljima (OR=2,75), pri čemu se sa verovatnoćom $p=0,95$ može očekivati da se taj odnos kreće u intervalu od 1,3 do 6,0 puta (**Tabela 2**).

Deca češće u odnosu na svoje roditelje više od jednom u toku dana konzumiraju čips, smoki ili grisine, pri čemu je razlika statistički visoko signifikantna ($\chi^2 = 10,14$; $p = 0,001$). Na osnovu odnosa šansi (OR= 4,71), utvrđeno je da u analiziranom kontingentu, deca oko pet puta češće konzumiraju grickalice više puta dnevno u odnosu na svoje roditelje. Sa verovatnoćom $p=0,95$, možemo

očekivati da se taj odnos kreće u osnovnom skupu iz koga je dobijen analizirani uzorak u intervalu od 1,7 do 13,1 puta.

Razlika u konzumiranju čokolade, keksa ili kolača više puta dnevno među decom i roditeljima je statistički signifikantna ($\chi^2 = 4,003$; $p < 0,05$). Deca približno tri puta češće u odnosu na svoje roditelje konzumiraju slatkiše nekoliko puta u toku dana (OR= 2,88), pri čemu se sa verovatnoćom $p=0,95$ može očekivati da se taj odnos kreće u osnovnom skupu iz kog je dobijen analizirani uzorak u intervalu od 1,0 do 8,4 puta (**Tabela 2**).

Približno trećina roditelja (32,3%) smatra da ne treba da uskraćuje slatkiše svojoj deci jer je to njihova omiljena hrana, 12,1% nije sigurno treba li da ograniči slatkiše, a 55,6% roditelja ima pozitivan stav o kontroli šećera u ishrani sa aspekta prevencije karijesa. Većina roditelja (80,8%) svojoj deci daje novac za kupovinu grickalica.

Uticaj znanja i ponašanja roditelja na stanje zdravlja zuba kod dece

U regresionoj analizi ishodna zavisna varijabla posmatranja bilo je stanje oralnog zdravlja dece izraženo kao odsustvo, odnosno prisustvo karijesa. Nezavisne varijable koje su ispunjavale kriterijume za uključivanje u model su: (pranje zuba) – redovnost održavanja oralne higijene roditelja; (kontrola oralne higijene) – kontrolišu li roditelji svoje dete u održavanju oralne higijene; (džeparac) – daju li roditelji svom detetu džeparac za kupovinu grickalica; i (kontrola konzumiranja slatkiša) – stav roditelja o kontroli slatkiša u ishrani svog deteta.

Koeficijent višestruke korelacije izabranih parametara ukazuje na postojanje slabo izražene zavisnosti među njima ($R=0,298$). Međutim, analiza varijanse, analiza stepena zavisnosti i testiranje značajnosti uticaja nezavisnih varijabli (pranje zuba) – koliko često roditelji peru zube i (kontrola oralne higijene) – kontrolišu li svoje dete u održavanju oralne higijene na odsustvo, odnosno prisustvo karijesa kod dece (K), ukazuje da je za $F=4,533$ i $p=0,013$ taj uticaj statistički signifikantan.

Analiza oblika zavisnosti, iskazana kroz koeficijente multiple regresije, odnosno jednačinom: (K) =

Tabela 2. Poređenje navikaroditelja u pogledu konzumiranja određenih namirnica više puta na dan
Table 2. Comparison of specific food consumption more than once a day between parents and their children

Namirnica Food	Roditelji Parents (%)	Deca Children (%)	χ^2	p	OR (deca/roditelji)/OR (children/parents)		
					Vrednost Value	95% CI	
					Donja granica Lower bound	Gornja granica Upper bound	
Gazirani sokovi Fizzy drinks	73,74	88,54	6,948	0,008	2,752	1,273	5,951
Slane grickalice Snacks	79,80	93,94	10,135	0,001	4,709	1,690	13,122
Slatkiši/Sweets	86,73	94,95	4,003	0,045	2,875	0,984	8,402

OR – odnos šansi (odds ratio) za $p < 0,05$; CI – interval poverenja (confidence interval).

1,526 – 0,085*(pranje zuba) + 0,114*(kontrola oralne higijene) ukazuje da je pouzdanost prognoziranja parametra (kontrola oralne higijene) vrlo visoka ($t=2,218$; $p=0,029$), a pouzdanost prognoziranja parametra (pranje zuba) nešto niža ($t= - 1,898$; $p=0,061$), odnosno da su parametri u međusobnoj zavisnosti.

Diskusija

Istraživanje je potvrdilo da porodica utiče na oralno zdravlje svojih članova. Utvrđeno je da učestalosti održavanja oralne higijene roditelja i kontrolisanje deteta u pogledu održavanja oralne higijene ima statistički signifikantan uticaj na stanje zdravlja zuba deteta, što je u skladu sa rezultatima drugih autora [10–12].

Podsticanje određenih obrazaca ponašanja kod dece dovodi do formiranja navika i stavova u vezi sa opštim zdravljem, kao i zdravljem usta i zuba. Pine i saradnici pokazali su da ponašanje roditelja prema sopstvenom oralnom zdravlju, njihov sveukupan način života, navike i svakodnevna praksa u pogledu oralne higijene i ishrane, kao i stav o prevenciji, značajno utiču na to da li roditelji aktivno učestuju i na koji način pomažu svojoj deci prilikom sprovođenja režima oralne higijene zuba [12]. Da bi roditelji uspešno ostvarili vaspitnu funkciju, potrebno je da budu motivisani i adekvatno informisani o mogućnostima prevencije oralnih oboljenja i uzrocima koji utiču na pojavu bolesti usta i zuba [13,14]. Studija Gilinskog i saradnika pokazala je da efikasnost zdravstveno-vaspitnih intervencija u porodici zavisi od inicijalnih stavova i navika roditelja u vezi sa oralnom higijenom i da edukacija roditelja najčešće dovodi do povećanja znanja u vezi sa oralnim zdravljem, a malo utiče na promene stavova i prethodno uspostavljenih navika [15]. Naše istraživanje otkrilo je da približno četvrtina roditelja nije sigurna ili smatra da ne može da utiče na svoje dete da pere zube dva puta dnevno. Ovo je značajno za planiranje zdravstveno-vaspitne intervencije u porodici, jer negativan stav roditelja o svojoj ulozi u održavanju oralne higijene deteta predstavlja relativno stabilan faktor koji ograničava uspeh intervencije [16]. U školskom uzrastu roditelji ne učestvuju direktno, u smislu da pomažu detetu prilikom pranja zuba, ali je interesovanje roditelja za oralnu higijenu i nadzor nad pranjem značajan za temeljnu kontrolu dentalnog plaka u ustima deteta.

Istraživanja Igić i saradnika ukazala su da roditelji i deca, posebno u ruralnim sredinama, nisu dovoljno upoznati sa merama prevencije oralnih oboljenja, prvenstveno sa značajem fluorofilakse [17]. Naše istraživanje je ukazalo da roditelji, iako prepoznaju ulogu fluorida u prevenciji karijesa, ne prenose svoje znanje deci; takođe, u svakodnevnoj nezi zuba upotreba rastvora veoma je malo zastupljena kod roditelja, dok ih manje od 10% dece koristi redovno. Od svih mera prevencije oralnih oboljenja, roditelji najčešće daju prednost pranju zuba, dok često izražavaju sumnju u vezi sa primenom fluorida, hlorheksidina

ili ksilitola, što treba uzeti u obzir prilikom planiranja sadržaja zdravstveno-vaspitnih programa [7,18].

Ispitivanje navika u ishrani utvrdilo je da je dnevna učestalost namirnica visokog kariogenog potencijala značajno veća kod dece nego kod roditelja. Jedan od razloga mogao bi biti i u tome što samo 55,6% ispitanih roditelja ima pozitivan stav o kontroli unošenja slatkiša, dok ostali smatraju da ne treba da ograničavaju deci unos šećera. Istraživanja pokazuju da roditelji dece bez karijesa češće kontrolišu unos šećera u međuobrocima kod dece [19]. Takođe, spremnost roditelja da kontrolišu unos slatkiša i sposobnost da utiču na svoje dete u pogledu oralne higijene, mogu se smatrati glavnim prediktorima za formiranje pozitivnih ponašanja u odnosu na oralno zdravlje dece [20].

Većina roditelja je navela da nije zadovoljna sopstvenim oralnim zdravljem. Podaci o ranom gubitku zuba i protetskoj nadoknadi istih, indirektno ukazuju da roditelji nedovoljno brinu o zdravlju svojih zuba.

Iako je visok procenat dece koja su navela da peru zube dva puta na dan, visoka prevalencija gingivitisa ukazuje na mogućnost da deca u praksi oralnu higijenu ne sprovedu temeljno.

Rezultati ovog istraživanja moraju se razmatrati u kontekstu određenih metodoloških ograničenja: dizajn po tipu studije preseka i relativno mali broj ispitanika koji potiču iz iste lokalne sredine ne omogućava da se podaci dobijeni u istraživanju generalizuju na čitavu populaciju roditelja i dece školskog uzrasta u Srbiji. Prospektivna studija na stratifikovanom reprezentativnom uzorku mogla bi da pruži pouzdanije informacije o uticaju i povezanosti navika u pogledu oralnog zdravlja između roditelja i dece.

Zaključak

Poređenjem znanja i ponašanja roditelja i dece u pogledu održavanja oralne higijene, upotrebe fluorida i ishrane, uočeno je sledeće:

- Deca čiji roditelji redovno održavaju oralnu higijenu imaju bolje oralno-higijenske navike u odnosu na decu čiji roditelji ne peru zube redovno;
- Roditelji i deca u malom procentu koriste zubni konac, s tim što signifikantno veći broj roditelja čisti zube koncem nego što to čine deca;
- Roditelji češće od svog deteta koriste rastvore za ispiranje usta;
- Znanje roditelja o fluoridima je značajno bolje u poređenju sa znanjem njihove dece;
- Deca značajno češće u odnosu na svoje roditelje konzumiraju gazirane sokove i slatkiše više puta u toku dana i
- Dobra oralna higijena roditelja i navika da kontrolišu dete pri pranju zuba su značajni prediktori dobrog oralnog zdravlja deteta.

Da bi se unapredilo oralno zdravlje dece, neophodno je zdravstveno-vaspitnim intervencijama uticati na usvajanje zdravih oblika ponašanja u pogledu oralne higijene, fluorofilakse, ishrane i redov-

nih odlazaka stomatologu radi kontrole oralnog zdravlja. Zdravstvenim vaspitanjem potrebno je uticati na sve članove porodice, u cilju razvijanja veština potrebnih za pravilnu negu usta i zuba i motivisanja za prevenciju oralnih oboljenja. Siste-

matična i kontinuirana promociju oralnog zdravlja i povećanje učešća šire zajednice neophodni su kako bi se povećala svest o značaju i efikasnosti metoda prevencije oralnih oboljenja.

Literatura

- Petersen PE. Global policy for improvement of oral health in the 21st century: implications to oral health research of World Health Assembly 2007, World Health Organization. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2009;37(1):1-8.
- Ramos-Gomez F, Crystal YO, Ng MW, Tinanoff N, Featherstone JD. Caries risk assessment, prevention, and management in pediatric dental care. *Gen Dent.* 2010;58(6):505-17.
- Hugoson A, Koch G, Göthberg C, Helkimo AN, Lundin SA, Norderyd O, et al. Oral health of individuals aged 3-80 years in Jönköping, Sweden during 30 years (1973-2003). I: review of findings on dental care habits and knowledge of oral health. *Swed Dent J.* 2005;29(4):125-38.
- Poutanen R, Lahti S, Tolvanen M, Hausen H. Parental influence on children's oral health-related behavior. *Acta Odontol Scand.* 2006;64(5):286-92.
- Vermaire JH, Hoogstraten J, van Loveren C, Poorterman JH, van Exel NJ. Attitudes towards oral health among parents of 6-year-old children at risk of developing caries. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2010;38(6):507-20.
- Rajab LD, Petersen PE, Bakaeen G, Hamdan MA. Oral health behaviour of school children and parents in Jordan. *Int J Paediatr Dent.* 2002;12(3):168-76.
- Gao XL, Hsu CY, Xu YC, Loh T, Koh D, Hwang HB. Promoting positive health behaviours-'tooth worm' phenomenon and its implications. *Community Dent Health.* 2012;29(1):55-61.
- Ferro R, Besostri A, Olivieri A, Stellini E, Denotti G, Campus G. Caries experience in 14-year-olds from Northeast Italy. Is socioeconomic-status (SES) still a risk factor? *Eur J Paediatr Dent.* 2012;13(1):46-52.
- Protokol promocije oralnog zdravlja u prevenciji oralnih oboljenja kod dece i omladine u Republici Srbiji. Beograd: Klinika za dečju i preventivnu stomatologiju Stomatološkog fakulteta u Beogradu; 2009.
- Okada M, Kawamura M, Kaihara Y, Matsuzaki Y, Kuwahara S, Ishidori H, et al. Influence of parents' oral health behaviour on oral health status of their school children: an exploratory study employing a causal modelling technique. *Int J Paediatr Dent.* 2002;12(2):101-8.
- Rad je primljen 26. VII 2012.
- Recenziran 15. X 2012.
- Prihvaćen za štampu 18. X 2012.
- BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:1-2:70-80.
- Okada M, Kawamura M, Hayashi Y, Takase N, Kozai K. Simultaneous interrelationship between the oral health behavior and oral health status of mothers and their children. *J Oral Sci.* 2008;50(4):447-52.
- Pine CM, McGoldrick PM, Burnside G, Curnow MM, Chesters RK, Nicholson J, et al. An intervention programme to establish regular toothbrushing: understanding parents' beliefs and motivating children. *Int Dent J.* 2000;50(Suppl):312-23.
- Gill P, Stewart K, Chetcuti D, Chestnutt IG. Children's understanding of and motivations for toothbrushing: a qualitative study. *Int J Dent Hyg.* 2011;9(1):79-86.
- Igić M, Apostolović M, Kostadinović L, Tričković-Janjić O, Šurdilović D. Značaj zdravstvenog vaspitanja u prevenciji oralnog zdravlja dece. *Med Pregl* 2008;61(1-2):65-70.
- Gilinsky A, Swanson V, Merrett M, Power K, Marley L. Development and testing of a theory-based behavioural change intervention: a pilot investigation in a nursery school in a deprived area of Scotland. *Community Dent Health.* 2012; 29(1):62-7.
- Huebner CE, Riedy CA. Behavioral determinants of brushing young children's teeth: implications for anticipatory guidance. *Pediatr Dent.* 2010;32(1):48-55.
- Igić M, Apostolović M, Kostadinović L, Tričković-Janjić O, Šurdilović D. Stepen informisanosti sedmogodišnjaka i roditelja o uticaju ishrane, oralne higijene i profilakse fluorom na zdravlje zuba. *Med Pregl* 2009;62(9-10):421-6.
- Adams SH, Rowe CR, Gansky SA, Cheng NF, Barker JC, Hyde S. Caregiver acceptability and preferences for preventive dental treatments for young African-American children. *J Public Health Dent.* 2012;72(3):252-60.
- Aström AN, Kiwanuka SN. Examining intention to control preschool children's sugar snacking: a study of carers in Uganda. *Int J Paediatr Dent.* 2006;16(1):10-8.
- Adair PM, Pine CM, Burnside G, Nicoll AD, Gillett A, Anwar S, et al. Familial and cultural perceptions and beliefs of oral hygiene and dietary practices among ethnically and socio-economically diverse groups. *Community Dent Health.* 2004; 21(1 Suppl):102-11.

PRIKAZI SLUČAJEVA CASE REPORTS

Zavod za transfuziju krvi Vojvodine, Novi Sad

Prikaz slučaja

Case report

UDK 615.37:618.2-082

UDK 615.38:618.2-097

DOI: 10.2298/MPNS1302081B

IMUNIZOVANA TRUDNICA RETKOG RH FENOTIPA – PRIKAZ SLUČAJA

IMMUNIZED PREGNANT WOMAN WITH RARE RH FENOTYPE - CASE REPORT

Zorana BUDAKOV, Nataša MILOSAVLJEVIĆ KNEŽEVIĆ,
Jasmina GRUJIĆ i Mirjana KRGA MILANOVIĆ

Sažetak

Uvod. Najkompleksniji od svih do sada proučenih sistema krvi je Rh krvnogrupni sistem koji se sastoji od pedeset antigena. Antigen D je najvažniji u sistemu Rh i najimunogeniji posle antigena ABO. Cilj rada bio je prikaz retkog Rh fenotipa ccDEE kod imunizovane trudnice, čija se četvrta trudnoća završava rođenjem ženskog novorođenčeta sa hemolitičkom bolešću novorođenčeta lakšeg stepena. **Prikaz slučaja.** U anamnezi trudnice stare 42 godine navodi se da je imala ukupno četiri trudnoće i u transfuzio-loškom dosijeu da je primila 1 500 ml cele krvi, tri jedinice deplazmatičkih eritrocita i dve jedinice zamrznute sveže plazme. Zbog visokorizične trudnoće, trudnica je upućena na Kliniku za ginekologiju i akušerstvo, Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu. U Odseku za prenatalnu zaštitu Zavoda za transfuziju krvi Vojvodine testiran je uzorak krvi trudnice. Ispitivani su krvno-grupni sistemi ABO i RhD, skrining antitela metodom indirektnog antiglobulinskog testa i identifikacija otkrivenog antitela gel tehnikom firme *DiaMed*. Dobijeni su sledeći rezultati testiranja: O RhD pozitivan, Rh fenotip ccDEE, pozitivan skrining anti-eritrocitnih antitela, aloanti-e antitelo. Prema podacima iz literature, radi se o veoma retkom Rh fenotipu čija se zastupljenost u populaciji kreće od 0,34% do 1,99%. Na osnovu dobijenih imunoseroloških analiza, pristupilo se nalaženju kompatibilnih produkata krvi za pacijentkinju i eksangvinotransfuziju novorođenčeta. **Zaključak.** U opisanom prikazu slučaja izdvajaju se dva velika problema u transfuziologiji: problem imunizacije kod trudnice sa retkom krvnom grupom i problem nalaženja kompatibilne krvi za zbrinjavanje krvarenja tokom porođaja kao i pripremi krvi za eksangvinotransfuziju. Praćenje trudnoće prema utvrđenom algoritmu antenatalnog testiranja kao i timski rad transfuziologa i ginekologa vodi ka unapređenju zdravstvene zaštite trudnica.

Ključne reči: Rh Izoimunizacija; Trudnoća; Rh-Hr sistem krvnih grupa; Novorođenče; Fetalna eritroblastoza; Rho(D) Imunoglobulin; Visokorizična trudnoća

Summary

Introduction. Rh blood group system is one of the most polymorphic systems of human blood and consists of 50 antigens. Antigen D is the most important antigen in the Rh system and next to ABO, is the most clinically significant in transfusion medicine. The aim of this paper was to present a case of a rare Rh phenotype ccDEE in an immunized pregnant woman, whose fourth pregnancy ended with birth of a female newborn infant with hemolytic disease of the lower level. **Case report.** The history of a 42-year-old pregnant woman stated that she had had four pregnancies. She was transfused with 1500 ml of whole blood, three units of packed red cells and two units of fresh frozen plasma. Due to her high-risk pregnancy she was referred to the Clinic of Gynecology and Obstetrics in Novi Sad. Blood sample was tested in the Department of Prenatal Care of the Institute for Blood Transfusion Vojvodina. ABO and Rh were tested, antibody screening was done by indirect antiglobulin test and the detected antibodies were identified by gel technology. The results of testing were: O RhD positive, Rh phenotype ccDEE, positive screening for red blood cells antibodies by indirect antiglobulin test, alo anti-e antibody. According to the literature data, it is a very rare Rh phenotype whose incidence in the population ranges from 0.34% to 1.99%. The compatible blood products for the patient and her newborn were searched for on the basis of the immunoserology tests. **Conclusion.** Two major problems within transfusion medicine have emerged in our case: the problem of immunization of pregnant woman with a rare blood type and the problem of finding compatible blood. Health care of pregnant women can be improved by following pregnancies according to the national antenatal testing algorithm and better teamwork of gynecologists and transfusions.

Key words: Rh Isoimmunization; Pregnancy; Rh-Hr Blood-Group System; Infant, Newborn; Erythroblastosis, Fetal; Rho (D) Immune Globulin; Pregnancy, High-Risk

Skraćenice

HBN	– hemolizna bolest novorođenčeta
DAT	– direktni antiglobulinski test
IAT	– indirektni antiglobulinski test
ISBT	– <i>International Society of Blood Transfusion</i>
ZSP	– zamrznuta sveža plazma

Uvod

Rh sistem krvnih grupa je najpolimorfiji sistem humane krvi, kompleksan i najznačajniji za kliničku praksu pored sistema ABO. Sastoji se od 50 antigena obeleženih oznakama od Rh 1 do Rh 57 [1]. Antigen D najvažniji i najimunogeniji u Rh sistemu. Sastoji se od mozaika epitopa, čije se ispitivanje vrši monoklonskim serumima koji imaju različit afinitet prema epitopima antigena D. Određuje se svim davaocima krvi i bolesnicima. Termini RhD pozitivan i RhD negativan odnose se na prisustvo ili odsustvo antigena D na membrani eritrocita. Sredinom četrdesetih godina prošlog veka ustanovljeno je postojanje još četiri antigena u Rh krvnogrupnom sistemu: C, c, E, e [2]. Rh krvnogrupni sistem prvi put je opisan 1939. godine kod žene sa teškom posttransfuzionom reakcijom pošto je primila krv od muža nakon rođenja deteta sa fetalnom eritroblastozom [3]. Levine i Stetson su pokazali da ovo antitelo aglutiniše 80% kompatibilnih eritrocita u ABO krvnogrupnom sistemu drugih osoba bele rase [1,4]. Ispitivanja su nastavili Landstainer i Wiener i ustanovili da serumi zečeva imunizovani eritrocitima *Macacus rhesusa* aglutinišu eritrocite 85% uzoraka osoba bele rase. Time je dokazano da su ta antitela identična antitelima koja su otkrili Levine i Stetson – nazvana anti-RhD antitela [1,5]. Terminologija Rh sistema razvijala se u skladu sa razvojem molekularne genetike i u tom smislu su prvo definisana dva sistema bazirana na serološkim istraživanjima [1]. To su CDE terminologija *Fisher Race* i Wienerova terminologija [2]. Terminologija koju je uveo Rosenfild podrazumeva numerički sistem u kome svaki antigen ima odgovarajući broj određen njegovim redosledom u okviru Rh sistema [6]. Radi standardizacije terminologije, Međunarodno udruženje za transfuziologiju (ISBT) predložilo je terminologiju koja je u upotrebi za sve krvnogrupne sisteme [7,8]. Ovom terminologijom određeno je šest brojeva za svaku antigenu specifičnost, gde prva tri broja označavaju krvnogrupni sistem, a poslednja tri broja antigensku specifičnost. Antigeni Rh sistema u Si sistemu označeni su sledećim brojevima: 001 za antigen D, 002 antigen C, 003 antigen E, 004 antigen c, 005 antigen e. Najčešće korišćena nomenkalatura je ISBT – standardizovana numerička terminologija prema kojoj se antigeni Rh sistema obeležavaju slovnim oznakama D, C, E, c, e. U nasleđivanju Rh sistema glavnu ulogu imaju dva strukturalna gena: RHD i RHCE o kojima govori teorija P. Trippeta [9]. Prema ovoj teoriji, gen RHD kodira nastanak antigena D a gen RHCE je odgovoran za nastanak antigena CE u ra-

zličitim kombinacijama: ce, cE, ili CE. Nedavno je otkriven i treći gen, SMP1 koji je smešten između RHD i RHCE gena a kodira stvaranje malog membranskog proteina (*Small Membrane Protein*) čija uloga nije poznata. Geni koji kontrolišu antigene Rh sistema smešteni su na hromozomu 1 [10,11].

Rh fenotip dobija se serološkim testiranjem eritrocita reagensima: anti-D, anti-C, anti-E, anti-c, anti-e [1]. Fenotip obično predstavlja najverovatniji genotip osobe. Serološkim testiranjem ne može se utvrditi da li je ispitivana osoba homozigot ili heterozigot za antigen D. Molekularnim testiranjem utvrđuje se zigotnost gena RHD, njegova delecija ili postojanje inaktivisanog gena RHD. Podatak o RHD zigotnosti oca ima značaja u predviđanju RhD statusa fetusa i razvoja hemolizna bolest novorođenčeta (HBN) u slučaju kada majka ima anti-D antitelo [6].

Cilj određivanja Rh fenotipa je sprečavanje aloimunizacije davanjem kompatibilne krvi u svim antigenima Rh sistema, potvrđivanje rezultata identifikacije antitela, veštačenje spornog roditeljstva i HBN [1]. Antitela Rh krvnogrupnog sistema, pored antitela iz ABO krvnogrupnog sistema, spadaju u grupu najznačajnijih antitela. Najčešća su imuna antitela, nastala u odgovoru organizma nakon transfuzije krvi, ili u toku trudnoće. Opisana su i prirodna antitela iz Rh sistema, koja su ređa, čijoj pojavi ne prethodi imunizacijski događaj. Klinički najznačajnije antitelo je anti-D antitelo, zatim slede anti-c, anti-E, anti-e, anti-C antitela. Anti-C, anti-E i anti-e ne uzrokuju često HBN i klinička slika je obično blaga. Antitela Rh sistema su obično klase IgG i optimalno reaguju na 37^o C. Dominantne potklase su IgG1 i IgG3 i ne aktiviraju komplement. Aloimuna HBN nastaje dejstvom antitela klase IgG koja iz cirkulacije imunizovane majke preko placente dospevaju u cirkulaciju fetusa. Antitela majke vezuju se za fetalne eritrocite nosioce antigena D nasleđene od oca dovodeći do njihove hemolize i anemije fetusa [1].

Cilj rada je prikaz imunizovane trudnice retkog fenotipa u Rh krvnogrupnom sistemu, neophodnost poštovanja obaveznog prenatalnog algoritma testiranja trudnica na nacionalnom nivou, kao i kontinuirani monitoring imunizovanih trudnica.

Prikaz slučaja

Trudnica, životnog doba 42 godine, primljena je na Kliniku za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu radi porođaja. Trudnica je višerotka. Ovo joj je četvrta trudnoća. Prva trudnoća se završila spontanom pobačajem. Iz druge trudnoće (1988. godine) rođeno je živo žensko novorođenče. Treća trudnoća (2006. godine) u Opštoj bolnici u Vrbasu, završena je carskim rezom, a zbog ablacije premature placente u 36. nedelji trudnoće rođeno je mrtvorođenče. Zbog krvarenja i pada hematoloških vrednosti tada je primila 1 500 ml cele krvi i 500 ml zamrznuta sveža plazme (ZSP).

Nakon 10 časova od operacije premeštena je na Kliniku za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu. Tom prilikom je primila tri jedinice kompatibilnih ORhD pozitivnih deplazmatisanih eritrocita sa negativnom unakrsnom probom i dve jedinice ZSP. Četvrtu trudnoću je redovno kontrolisao ginekolog u Vrbasu, ali trudnica nije transfuziološki praćena skriningom antieritrocitnih antitela. Nakon prijema na Kliniku za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu, Odsek za prenatalnu zaštitu Zavoda za transfuziju krvi Vojvodine, testiran je uzorak krvi trudnice pri čemu je utvrđena pripadnost ABO i RhD krvnogrupnim sistemima i urađen skrining iregularnih antitela. Testiranje krvnogrupnih sistema ABO i RhD rađeno je gel metodom u kartici ID-ABO/DVI- za pacijente i komercijalnim eritrocitima A1 i B firme *DiaMed*. Rezultat testiranja bio je O RhD pozitivan (O RhD+). Skrining iregularnih antitela urađen je metodom indirektnog antiglobulinskog testa (IAT) gel tehnikom (*Liss/Coombs ID-Card*, test eritrociti ID DiaCell I,II firme *DiaMed*), kojom su otkrivena iregularna antitela u serumu trudnice. Daljim testiranjem utvrđena je specifičnost antitela u plazmi panelom komercijalnih test-eritrocita, gel metodom (*Liss/Coombs ID-Card*, *ID-Panel P-66*, *DiaMed*) i dobijen rezultat: aloanti-e antitelo. Dodatnim testiranjem pomoću *ID Dia Panel Plus 6* potvrđena je specifičnost izolovanog antitela. Sledi testiranje enzimski tretiranim eritrocitima bromelinom koje je potvrdilo specifičnost otkrivenog anti-e antitela. Sledeći korak u testiranju je ispitivanje Rh fenotipa trudnice. Vršeno je metodom u epruveti sa test serumima firme *Biotest*. Dobijen je rezultat testiranja: ccDEE. Značajno je određivanje titra antitela u serumu trudnice u prisustvu eritrocita fenotipa Ee (heterozigot), metodom IAT-a u epruveti sa polispecifičnim antihumani globulin-reagensom firme *Biotest*. Titar antitela je 16.

Radi pronalazjenja izvora imunizacije, izvršeno je testiranje supruge u ABO/RhD krvnogrupnim sistemima. Dobijeni rezultati testiranja su: A RhD negativan, (A RhD-), Rh fenotip ccddee.

Pacijentkinja je porođena vaginalnim porođajem i rođeno je živo muško novorođenče. Transfuziološkim ispitivanjem uzorka krvi novorođenčeta testirana je krvnogrupna pripadnost gel metodom (u kartici ABO/RHD VI+ za novorođenčad komercijalnim eritrocitima A1 i B firme *DiaMed*). Dobijeni rezultat testiranja je O RhD pozitivan (O RhD+), Rh fenotipa ccDEE. Skriningom iregularnih antitela u serumu novorođenčeta metodom IAT-a dobijen je pozitivan rezultat testiranja (IAT+). Detekcija antitela/komplementa vezanog za površinu eritrocita *in vivo* izvršena je na eritrocitima novorođenčeta metodom direktnog antiglobulinskog testa (DAT) gel metodom (*Liss/Coombs ID-Card*, *DiaMed*).

Rezultat DAT bio je pozitivan intenziteta aglutinacije 4+. Radi utvrđivanja specifičnosti antitela vezanih za eritrocite, urađen je monospecifični DAT gel metodom (*ID-Card DC-Screening II*) pri

čemu se radilo o IgG klasi antitela (IgG+,C3d-). Kod pozitivnog rezultata DAT-a vrši se elucija antitela, tj. skidanje antitela sa eritrocita i njihova identifikacija iz eluata. Urađena je kisela elucija reagensom *Dia Cidel* firme *DiaMed* i iz eluata identifikovano aloanti-e antitelo.

Adaptacioni tok novorođenčeta je protekao uredno, bez anemije i novorođenačke žutice. Od terapije sprovedena je fototerapija.

Diskusija

Prikazan je slučaj imunizovane trudnice retkog Rh fenotipa ccDEE uz pojavu aloantitela koja su ustanovljena u četvrtoj trudnoći. Utvrđivanje aloimunizacije u trudnoći i evidentiranja rizika nastanka hemolizne bolesti novorođenčeta vrši se redovnim antenatalnim testiranjem trudnica. U prikazanom slučaju imunohematološka testiranja vršena su u Odseku prenatalne zaštite Zavoda za transfuziju krvi Vojvodine prema utvrđenom algoritmu testiranja (opisano u Nacionalnom vodiču dobre kliničke prakse „Transfuzija eritrocita u trudnoći” izdavači Republička stručna komisija za transfuziologiju i Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2005. godine) [12]. Prema ovom Vodiču određuje se ABO krvnogrupna pripadnost, prisustvo odnosno odsustvo RhD antigena na eritrocitima i skrining antieritrocitnih antitela trudnice. Navedeno testiranje vrši se u periodu između 10. i 16. nedelje gestacijske starosti trudnoće. Sve trudnice, bez obzira da li su RhD pozitivne ili RhD negativne, potrebno je retestirati prema navedenom algoritmu u 28. nedelji trudnoće (treći trimestar trudnoće). Testiranje u ovom periodu izuzetno je važno pošto u svakoj trudnoći dolazi do fetomaternalnih krvarenja koja su zanemarljiva u prvom i drugom trimestru dok su u trećem trimestru i na porođaju opsežnija i uzrok su senzibilizacije majke na strane antigene koje je plod nasledio od oca. U prvoj trudnoći plod, odnosno novorođenče, obično nema hemoliznu bolest dok u drugoj i svakoj sledećoj zbog anamnestičkog odgovora antitela iz cirkulacije majke prodiru preko posteljice i vežu se za eritrocite ploda. Takve eritrocite fagocituju jetre i slezine ploda i nastaje anemija različitog stepena [1]. Ukoliko je skrining antieritrocitnih antitela pozitivan, utvrđuje se specifičnost antieritrocitnog antitela, klinički značaj i potencijal antitela da izazove HBN [13,14]. IAT je test izbora za detekciju klinički značajnih antieritrocitnih antitela u serumu trudnice [15].

Enzimski test za detekciju antitela u trudnoći nije obavezni test u preporukama [16]. Od značaja je jer je njegovom primenom pojačana reaktivnost otkrivenog anti-e antitela. Detektovano anti-e antitelo spada u klinički značajna antieritrocitna antitela Rh sistema. Pripada IgG klasi antitela i nije čest uzrok hemolizne bolesti novorođenčeta (u odnosu na anti-D, anti-c i *anti-cellano* antitelo) [12]. S obzirom da je trudnica RhD pozitivna, prema algoritmu testiranja ne radi se Rh fenotip. U ovom

slučaju je određen da bi se utvrdili antigeni Rh sistema na eritrocitima trudnice i radi potvrđivanja otkrivenog antitela u serumu trudnice. Dobijeni rezultat testiranja ccDEE ukazuje da se u setu antigena trudnice ne nalazi antigen e, te je trudnoćama i /ili transfuzijama došlo do senzibilizacije a zatim do stvaranja anti-e antitela [17]. S obzirom da je imunizacija otkrivena neposredno pre porođaja, otkriveni titar anti-e antitela koji je iznosio 16 nije od kliničkog značaja.

Serološkom analizom ustanovljen je Rh fenotip kod imunizovane trudnice: ccDEE, oca ccddee, novorođenčeta ccDEe. Ustanovljeni Rh fenotip je prema navodima iz literature redak i tako se u populaciji Engleske javlja kao homozigotni oblik ccDDEE u 1,99%, a kao heterozigotni oblik ccDdEE u 0,34% slučajeva [9]. U analizi učestalosti različitih Rh fenotipova i *Kell* antigena kod pacijenata sa talasemijom i donora organa u populaciji Turske konstatuje se učestalost u našem slučaju utvrđenog fenotipa u prvoj grupi od 2,8%, a drugoj grupi od 2,4% [18]. Sličan nizak procenat učestalosti pojavljivanja Rh fenotipa ccDEE od 2,4% konstatuje se i u grupi davalaca krvi u Australiji [19].

Nalaz retkog Rh fenotipa ccDEE od značaja je u svakodnevnoj transfuziološkoj praksi, s obzirom na njegovu nisku učestalost u populaciji. Na osnovu dobijenih rezultata testiranja ne može se sa sigurnošću tvrditi da li je do imunizacije trudnice došlo u prethodnim trudnoćama ili nakon transfuzije krvi neodgovarajućeg Rh fenotipa. D antigen je tipiziran u primenjenim transfuzijama dok ostali antigeni Rh sistema (C, c, E i e) ne podležu obaveznom testiranju kod RhD pozitivnih jedinica krvi.

U prikazanom slučaju bilo je potrebno pripremiti odgovarajuće jedinice krvi Rh fenotipa koji ima trudnica (ccDEE). S tim u vezi važno je napo-

menuti da kod osoba koje su stvorile neko anti-eritrocitno antitelo, uvek postoji veći rizik od stvaranja novih antitela druge specifičnosti [1]. Tipizirano je 60 jedinica ORhD+ eritrocita na antigene C, c, E, e, i pronađene su samo tri kompatibilne jedinice krvi odgovarajućeg Rh fenotipa koje zbog dobrih hematoloških vrednosti porodilje i novorođenčeta nisu primenjene.

Sprovedena imunohematološka testiranja u cilju prenatalne zaštite trudnica pored Nacionalnih vodiča dobre kliničke prakse „Transfuzija eritrocita u trudnoći“ delom su definisana i sistemom kvaliteta Internacionalne organizacije za standardizaciju 9001 koji postoji u Zavodu za transfuziju krvi Vojvodine u odseku za prenatalnu zaštitu trudnica [20–22].

Zaključak

Program RhD imunoprofilakse propisan zakonom doveo je do značajnog smanjenja senzibilizacije RhD negativnih žena, ali to ne sprečava pojavu imunizacije na ostale antigene Rh sistema za koje ne postoji imunoprofilaksa. Postoji potreba uvođenja obaveznog tipiziranja eritrocitnih antigena minimum iz Rh i *Kell* krvnogrupnih sistema kod svih davalaca krvi i kod pacijenata ženskog pola u reproduktivnom periodu, kako bi sprečili imunizaciju na ove klinički značajne antigene. Slučajevi aloimunizacije su primer mogućih problema u blagovremenoj pripremi kompatibilne krvi za zbrinjavanje krvarenja tokom porođaja kao i pripremi krvi za eksangvinotransfuziju. Praćenje trudnoće prema utvrđenom algoritmu antenatalnog testiranja kao i timski rad transfuziologa i ginekologa vodi ka unapređenju zdravstvene zaštite trudnica.

Literatura

- Jovanović Srzentić S, Veljković DK. Imunobiološki i klinički značaj krvnih grupa. Beograd: IntraNet Communication; 2009.
- Issit PD. Review: the Rh blood group system: an historical calendar. *Immunohematology* 2005;21(4):141-6.
- Levine P, Stetson RE. An unusual case of intragroup agglutination. *JAMA* 1939;113:126-7.
- Rosenfield P. Who discovered Rh? A personal glimpse of the Levine-Wiener argument. *Transfusion* 1989;29:355-7.
- Landsteiner K, Wiener AS. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1940;43:223.
- Klein HG, Anstee DJ. The Rh blood group system (and LW). In: Klein HG, Anstee DJ, editors. *Mollison's blood transfusion in clinical medicine.* 11th ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. p. 163-208.
- Daniels GL, Fletcher A, Garratty G, Henry S, Jorgensen J, Judd J, et al. Blood group terminology 2004: from the International Society of Blood Transfusion committee on terminology for red blood cell surface antigens. *Vox Sang* 2004;87:304-16.
- Daniels GL, Flegel WA, Fletcher A, Garratty G, Levene C, Lomas-Francis C, et al. International Society of blood tran-

sfusion committee on terminology for red cell surface antigens: Cape Town report. *Vox Sang* 2007;92:250-3.

9. Trippett P. A speculative model for the Rh blood groups. *Ann Hun Genet* 1986;508(Pt3):241-7.

10. Daniels G. Rh blood group system. In: Daniels G. *Human Blood Groups.* 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 2002. p. 195-274.

11. Westhoff CM. Review: The Rh blood group D antigen: dominant, diverse, and difficult. *Immunohematology* 2005;21:155-63.

12. British Committee for standards in haematology. Guideline for blood grouping and antibody testing in pregnancy, 2008. Available from: <http://www.beshguidelines.org>.

13. British Committee for standards in haematology. Guideline for blood grouping and red cell antibody testing during pregnancy. *Transfus Med* 1996;6:73-4.

14. British Committee for standards in haematology. Addendum for guidelines for blood grouping and red cell antibody testing during pregnancy. *Transfus Med* 1999;9:99.

15. British Committee for standards in haematology (BCSH-b). Guideline for blood grouping and red cell antibody testing during pregnancy. *Transfus Med* 1996;14:59-73.

16. Clark D, Greiss MA, Urbaniak SJ. A prospective study of routine antenatal enzyme antibody screening demonstrates lack of clinical value in predicting haemolytic disease of the newborn. *Br J Haematol* 1999;106:824-6.

17. British Committee for standards in haematology. Guideline for compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *Transfus Med* 2004;14:59-73.

18. Canatan D, Acar N, Kilic B. Rh subgroups and kell antigens in patients with thalassemia and in donors in Turkey. *Turk J Med Sci* 1999;29:155-7.

Rad je primljen 6. IV 2011.

Recenziran 4. IV 2012.

Prihvaćen za štampu 31. V 2012.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:11-12:81-85.

19. Australian Red Cross Blood Service. Available from: http://www.transfusion.com.au/blood_basics/blood_groups/rhesus-phenotypes

20. Grujić J, Gulan Z, Budakov Z. Značaj hemovigilansa i prijave transfuzione reakcije u komponentnoj terapiji. *Med Pregl* 2012;65:50-3.

21. Jovanović R, Bekić B. Implementacija sistema kontrole kvaliteta u transfuziološkoj preksi. *Med Pregl* 2000;53:169-73.

22. Jovanović R. Pregled sistema kvaliteta u transfuziološkoj službi. *Med Pregl* 2000;53:603-6.

Univerzitetska bolnica u Foči, Služba za patologiju i citodijagnostiku¹
 Klinički centar Banja Luka, Zavod za patologiju²
 Institut za anatomiju „Dr Subotića” 4/II, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu³
 Univerzitetska bolnica u Foči, II hirurška klinika⁴

Prikaz slučaja
Case report
 UDK 618.19-006.6-076.5
 DOI: 10.2298/MPNS1302086C

ZNAČAJ CITOLOGIJE U DIJAGNOSTICI RETKIH KARCINOMA DOJKE – PRIKAZ DVA SLUČAJA

THE IMPORTANCE OF CYTOLOGY IN DIAGNOSING RARE BREAST CARCINOMA - TWO CASE REPORTS

Mirjana ĆUK¹, Radoslav GAJANIN², Miloš MALIŠ³, Dražan ERIĆ⁴,
 Nenad LALOVIĆ⁴ i Helena MARIĆ⁴

Sažetak

Uvod. U ovom radu predstavljamo dva slučaja veoma retkih tumora dojke: sebacealni karcinom koji je veoma retko opisan u medicinskoj literaturi i karcinosarkom dojke. Sebacealni karcinom još uvek je prilično nepoznatih morfoloških karakteristika i biološkog ponašanja. Karcinosarkom dojke je retka neoplazma dojke sa različitom diferencijacijom ćelija u pravcu dukalnog karcinoma dojke sa prisutnom sarkomatoidnom komponentom. **Prikaz slučajeve.** U prvom slučaju prikazujemo pacijentkinju starosti 73 godine koja je došla u našu bolnicu u januaru 2008. godine sa tumorom u desnoj dojci u gornjem spoljašnjem kvadrantu i uvećanim limfnim čvorovima u desnoj aksili. U drugom slučaju prikazujemo pacijentkinju 51 godinu staru koja je došla u našu ustanovu u junu 2011. godine sa tumorom lociranim u spoljašnjim kvadrantima leve dojke. U oba slučaja je preoperativno urađena aspiraciona citologija, a u toku operacije brza dijagnostika na zaleđenim rezovima i citološkim *imprint* preparatima. U oba slučaja primenjene metode su pokazale ograničenja u definitivnoj klasifikaciji ovih retkih tumora. Konačna dijagnoza postavljena je nakon pažljive sinteze citološke slike, histološke slike i imunohistohemijskog fenotipa tumorskog tkiva. **Zaključak.** Precizna klasifikacija tumora dojke na citološkim preparatima nije moguća ukoliko se radi o loše diferenciranim i retkim tumorima. Neophodna je pažljiva i tačna klasifikacija ovih tumora.

Cljučne reči: Dijagnoza; Citologija; Karcinomi dojke; Klasifikacija; Oboljenja sebacealnih žlezda; Karcinosarkom; Žensko; Stari; Srednje godine

Uvod

Karcinom dojke se nalazi na drugom mestu po učestalosti u populaciji obolelih od malignih bolesti (na prvom mestu je karcinom pluća) i najčešći uzrok smrti među obolima od malignih tumora u ženskom delu populacije [1].

Citologija je dijagnostička grana medicine, čija je osnova mikroskopski pregled ćelija radi prepoznavanja fizioloških procesa, benignih, premali-

Summary

Introduction. This paper presents two cases of very rare tumors of breast: breast sebaceous carcinoma, which has rarely been described in medical literature, and breast carcinosarcoma. Morphological characteristics and biological behavior of sebaceous carcinoma are still rather vague. Carcinosarcoma of the breast is a rare malignancy with distinct cell lines described as a breast carcinoma of ductal type with a sarcoma-like component. **Case report.** The first presented case is a 73-year-old female referred to our hospital in January 2008 with tumor of the right breast in the upper outer region of the breast and enlarged lymph nodes in the right axillary region. The second presented case is a 51-year-old female with carcinosarcoma, also a very rare primary breast tumor. She was admitted to our hospital in June 2011 with history of lump in the upper and lower outer quadrant of the left breast. In both cases, biopsy of tumor tissue was carried out with a thin needle, i.e. the aspiration cytology was applied as a diagnostic method, and during the operation the fast diagnostics of frozen sections and cytologic diagnostics were done. Although this methodology is important in diagnosis, in both cases it showed certain limitations in diagnosing such rare tumors. The final diagnosis was made after carefully synthesizing the histological findings and immunohistochemical phenotype. **Conclusion.** An accurate classification of breast tumors on cytological preparations is not possible in case of poorly differentiated and rare tumors. A careful and accurate classification of these tumors is necessary.

Key words: Diagnosis; Cell Biology; Breast Neoplasms; Classification; Sebaceous Gland Diseases; Carcinosarcoma; Female; Aged; Middle Aged

gnih i malignih procesa. Citološki uzorci dobijeni aspiracijom, da bi se postavila dijagnoza, analizirani su još daleke 1933. godine kada je Stewart prijavio seriju od 2 500 uzoraka, uključujući i 500 uzoraka dobijenih iglenom aspiracionom biopsijom iz dojke [2]. Nedostaci ove metode su ograničenost u postavljanju decidne dijagnoze histološkog tipa tumora, nemogućnost razlikovanja *in situ* od invazivnog tumora, ograničenost uzorka, manjak materijala za dalja istraživanja, eksperimen-

Skraćenice

FNA	– fine-needle aspiration
MGG	– May-Grünwald-Giemsa
HPF	– high power field
HE	– hematoksilin-eozin
NOS	– Not otherwise specified
WHO	– World Health Organization
IHC	– immunohistochemistry

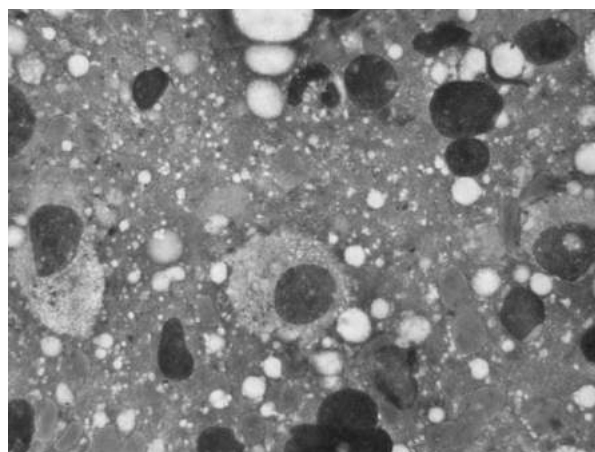
talna terapiju itd. [3]. Precizna klasifikacija neoplazme obično zahteva obilniji i bolje očuvani materijal, nego diferencijacija da li se radi o benignom ili malignom tumoru. Pored aspiracione citologije, kao metode, postoji još i eksfolijativna citologija, koja podrazumeva analizu deskvamovanih ćelija, spontano ili upotrebom abrazivnih instrumenata (kao što su četke i slično). Citološke razmaze dobijene eksfolijativno možemo formirati u toku intraoperativne ili *ex tempore* analize uzoraka, kada se ćelije dobijaju sa preseka lezije grebanjem, otiskom ili stiskanjem radi brže i preciznije dijagnoze [4]. U praksi se najčešće za kategorizaciju citoloških preparata dobijenih iz tkiva dojke primenjuju preporuke Nacionalnog zdravstvenog sistema Velike Britanije (*the United Kingdom National Health Service Breast Screening Programme*, UK NHSBSP) koji je izdao vodič na koji način treba kategorizovati promene koje se vide u aspiracionim punkcijama. U ovom vodiču predloženo je 5 kategorija: C1 – nezadovoljavajući uzorak (nereprezentativan uzorak), C2 – benigno, C3 – atipično – verovatno benigno, C4 – suspektno – verovatno maligno i C5 – maligno [5]. Kod pacijenata kod kojih su dijagnostifikovane maligne ćelije u citološkim uzorcima (C4 i C5 kategorija) najčešće se radi o dobro diferentovanom invazivnom duktalnom karcinomu, ili o nekom od specijalnih tipova invazivnog karcinoma dojke (lobularni, tubularni, papilarni, mucinozni, sekretorni tip karcinoma [6,7]).

Sebacealni karcinom je maligni epitelni tumor sa diferencijacijom u pravcu sebacealnih žlezda i najčešćom lokalizacijom u periorbitalnoj regiji. Sebacealni karcinom dojke je retko opisan u literaturi sa nejasnim prognostičkim značajem i nedovoljno razjašnjenim primarnim ishodištem [6–8].

Metaplastični karcinom je dosta redak maligni tumor dojke koji može biti sastavljen samo od epitelne komponente, ali i bifazičan sa epitelnom malignom komponentom koja je najčešće duktalni nespecifični karcinom (NOS) i sarkomskom komponentom koja može imati različite pravce diferencijacije [7,9].

Prikaz slučaja

Prvi slučaj. Pacijentkinja starosti 73 godine javila se u našu ustanovu u januaru 2008. godine sa palpabilnim tumorom u gornjem spoljašnjem kvadrantu desne dojke. U skladu sa preoperativnim dijagnostičkim algoritmom, tumor je biotiran

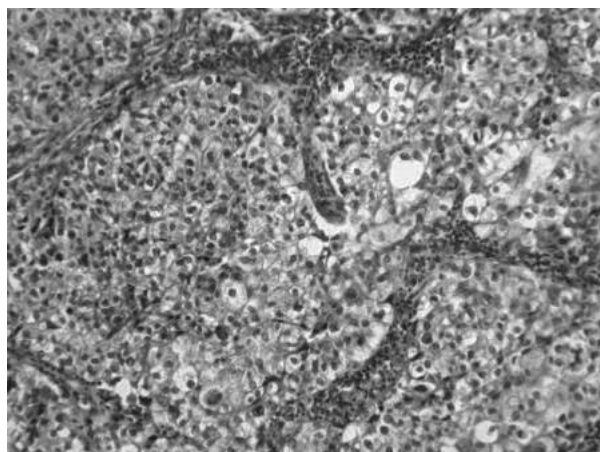


Slika 1. Sebacealni karcinom, MGG, 600 x
Fig. 1. Sebaceous carcinoma, MGG, 600x

tankom iglom (*fine-needle aspiration* – FNA). Na citološkim preparatima nađen je samo eozinofilan sitnozrnast materijal koji je svojim karakteristikama konzistentan sa nekrotičnim detritusom. Pacijentkinji je urađena tumorektomija sa intraoperativnom brzom dijagnostikom. Makroskopskim pregledom operativnog materijala evidentiran je relativno jasno ograničen tumor veličine 5 x 4,5 x 3,5 cm sa opsežnom centralnom nekrozom. Intraoperativni otisak tumora je bojen brzom *May-Grünwald-Giemsa* (MGG) metodom. Na intraoperativnom otisku tumora nalaze se pojedinačne ćelije i krupniji ćelijski klasteri atipičnih krupnih epitelnih ćelija. Jedra su krupna, pleomorfna, hiperhromatična, u pojedinim jedrima prominentno nukleolusi. Citoplazma je dominantno eozinofilna, samo u redim grupama ćelija svetla. Postavljena je dijagnoza: maligno (C5-kategorija) (**Slika 1**). Posle intraoperativne dijagnoze invazivnog karcinoma urađena je kvadrantektomija sa evakuacijom limfnih čvorova aksile.

Na hematoksilin-eozin (HE) bojenim preparatima postavljamo definitivnu dijagnozu: duktalni invazivni karcinom dojke, loše diferentovan, ER-, PR-, HER2-. Nisu nađene metastaze u 19 pregledanih limfnih čvorova iz desne aksilarne regije. Pacijentkinja odbija postoperativnu adjuvantnu terapiju.

U junu mesecu 2010. godine dolazi ista pacijentkinja sa palpabilnom tumorskom masom u gornjem unutrašnjem kvadrantu desne dojke koja nije u kontinuitetu sa ožiljnim tkivom. Urađena je kvadrantektomija sa intraoperativnom dijagnozom invazivnog karcinoma. Makroskopski lobularan, relativno jasno ograničen tumor 4 x 3,5 x 2,5 cm sa nekrozama i krvarenjem. Koža fiksirana, intaktne površine. Na definitivnim patohistološkim preparatima tumorsko tkivo oskudne strome, lobularnog aranžmana krupnih atipičnih epitelnih ćelija svetle ili eozinofilne citoplazme i hiperhromatičnih jedara sa brojnim mitozama. U diferencijalnoj dijagnozi se razmatraju loše diferentovane varijante: *Carcinoma ductale*, *Lipid-rich carcinoma* i *Sebaceous carcinoma*.

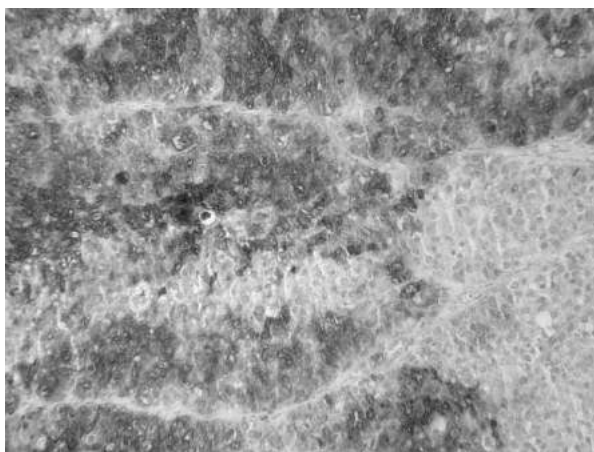


Slika 2. Sebacealni karcinom, HE, 200 x
Fig. 2. Sebaceous carcinoma, HE, 200x

ma. Na osnovu imunohistohemijskog profila tumorskog tkiva: EMA+, CD 15+, S-100+. ESA -, GCDFP-15 -, CEA -, ER -, PR -, HER2 - i patohistološke slike postavlja se dijagnoza: *Sebaceous carcinoma, grade III*. Na osnovu dodatnih imunohistohemijških bojenja na histološkim rezovima dobijenim iz parafinskih kalupa tumorskog tkiva, dobijenog prvom operacijom, utvrđen je isti imunohistohemijški profil kod oba tumora (slika 2, 3)

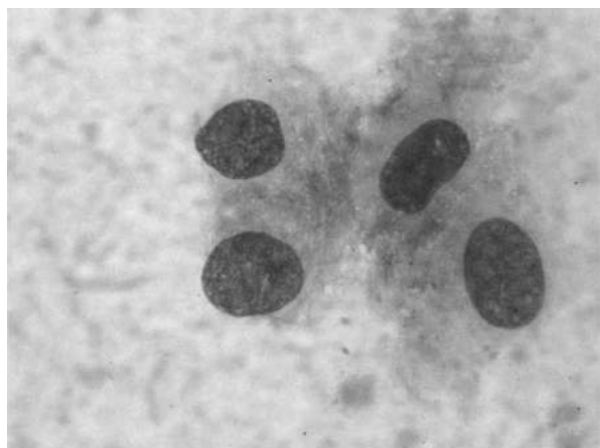
Pacijentkinja je odbila postoperativnu terapiju. Sredinom maja 2011. godine pacijentkinja dolazi na pulmološko odjeljenje u našu bolnicu zbog kašlja, gušenja i simptoma u centralnom nervnom sistemu. Posle kliničke obrade, pregledom kompjuterizovanom tomografijom grudnog koša i glave konstatuju se multiple metastaze u plućima. Pacijentkinja je otpuštena kući sa simptomatskom terapijom. U aprilu 2012. godine živa, pokretna, relativno dobrog opšteg stanja.

Drugi slučaj. Pacijentkinja starosti 51 godinu dolazi u našu bolnicu u junu 2011. godine sa egzulcerisanim tumorom u predelu spoja gornjeg i donjeg spoljašnjeg kvadranta leve dojke. Kod pa-

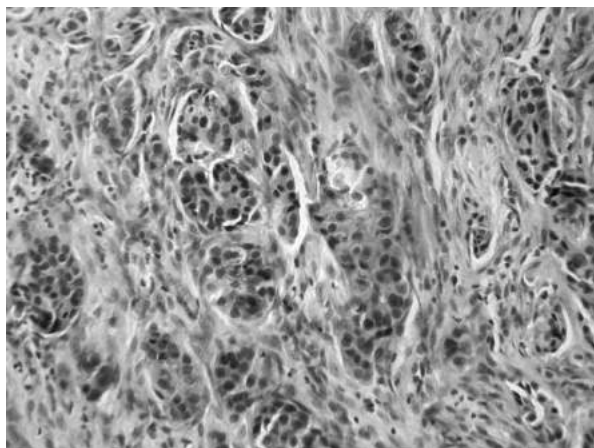


Slika 3. Sebacealni karcinom, IHC, S-100, 200 x
Fig. 3. Sebaceous carcinoma, IHC, S-100, 200x

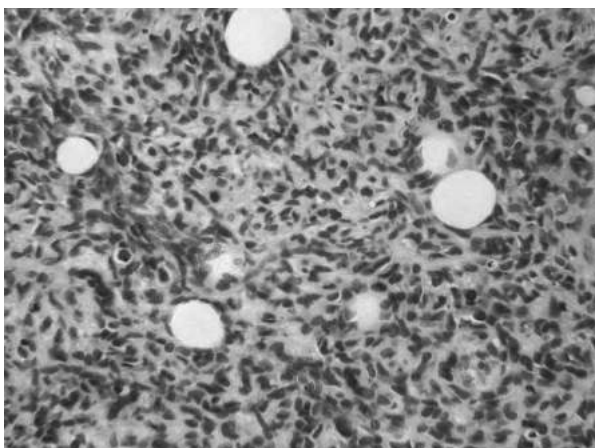
cijentkinje se heteroanamnestički evidentiraju epilepsija, dečija cerebralna paraliza i kontraktura leve ruke u ramenom zglobu. Na citološkim preparatima dobijenim aspiracionom biopsijom tankom iglom postavljena je dijagnoza: maligno, karcinom. Nakon detaljne preoperativne pripreme i isključivanja postojanja udaljenih metastaza, pacijentkinji je urađena tumorektomija. Tumor je veličine 6 x 5 x 3 cm sa zahvatanjem kože i ulceracijom u centralnom delu. Citološki preparati dobijeni intraoperativnim otiskom tumora su hipocelularni sa dosta obilnim proteinskim materijalom u pozadini (Slika 4). Nalaze se retke grupice atipičnih ćelija karakteristika, na prvom mestu, karcinoma, kao i pojedinačne krupne ćelije vretenastog oblika, krupnih hiperhromatičnih jedara. Intraoperativna dijagnoza na smrznutim histološkim rezovima je: maligno, najverovatnije loše diferentovani karcinom. U daljem operativnom toku urađena je mastektomija. Evakuacija limfnih čvorova aksilarne regije nije urađena zbog kontrakture leve ruke pacijentkinje u zglobu ramena. Na definitivnim patohistološkim preparatima nalazi se



Slika 4. Karcinosarkom, MGG, 600 x
Fig. 4. Carcinosarcoma, MGG, 600x



Slika 5. Karcinosarkom, HE, 200 x
Fig. 5. Carcinosarcoma, HE, 200x



Slika 6. Karcinosarkom, HE, 200 x
Fig. 6. Carcinosarcoma, HE, 200x

veoma šarenolika slika tumorskog tkiva. Tumorsko tkivo je delom sagrađeno od trabekularnih, a delom tubularnih formacija sa slikom klasičnog dukalnog karcinoma. U drugim isečcima tumorsko tkivo dominantno sarkomatoidnog izgleda, imitira sliku fibrohistiocitnog sarkoma, delom angiosarkoma, a delom rabdomiosarkoma sa bizarim ćelijskim oblicima. Imunohistohemijski profil tumorskog tkiva je ER-, PR- i HER2- (trostruko negativan). Postavljena je definitivna dijagnoza: *Carcinosarcoma gradus III, pT4bNx* (slike 5, 6). Nakon detaljne obrade pacijentkinje, nisu nađeni znaci metastatske raširenosti bolesti. Pacijentkinji je ordinirana hemioterapija, FAK protokol VI ciklusa. Pacijentkinja je prikazana onkološkom konzilijumu u decembru 2011. godine sa progresijom bolesti i multiplim metastazama u plućima. Pacijentkinji je predložena hemioterapija taksolom u 6 ciklusa, koja nije ordinirana zbog lošeg opšteg stanja i procene kardiologa. Pacijentkinja egzistirala početkom januara 2012. godine.

Diskusija

Aspiraciona citologija je veoma bitna komponenta trostrukog algoritma u dijagnostici tumora dojke i ima visoku senzitivnost i specifičnost kod karcinoma visokog stepena maligniteta [6]. Tot i saradnici preporučuju da procenat nezadovoljavajućih uzoraka mora biti manji od 20%, apsolutna senzitivnost preko 60% i kompletna senzitivnost preko 80%. Najznačajniji kriterijum je da lažno pozitivni rezultati moraju težiti nuli [8]. Kada je u pitanju ekfolijativna intraoperativna citologija tumora dojke postoji malo podataka u literaturi, ali su primenjivi svi kriterijumi kao i za aspiracionu preoperativnu citologiju. Ekfolijativna intraoperativna citologija ima prednost u dobijanju kvalitetnog i adekvatnog uzorka i brze korelacije sa patohistološkim nalazom. Citološka dijagnostika je bazirana na potrebi da se definiše verovatnoća da

se u dojci nalazi maligni tumor, dok suptipizacija karcinoma dojke često nije moguća [9].

U prvom slučaju mi smo opisali veoma redak sebacealni karcinom dojke, do sada prvi opisani slučaj ovog tipa karcinoma dojke u srpskoj medicinskoj literaturi. Sebacealnu sliku u karcinomu dojke inicijalno su opisali Bogaert i Maldague 1977. godine. Prvobitno je sebacealni karcinom dojke opisan kao varijanta mastima bogatog karcinoma dojke [10]. Savremenije klasifikacije Svetske zdravstvene organizacije su formulisale sebacealni karcinom dojke u poseban podtip karcinoma dojke [11]. Broj do sada dokumentovanih karcinoma dojke sa sebacealnom diferencijacijom je veoma mali, svega 6 slučajeva [6,12–14] i detaljne kliničko-patološke informacije su oskudno dostupne kao i prognostički značaj ovog tipa karcinoma dojke. Kriterijumi koji se moraju poštovati da bi se karcinom sa sebacealnom diferencijacijom proglašio za primarni sebacealni karcinom dojke su da ne postoji ulceracija kože i da ne postoji jasna povezanost karcinoma sa adneksima kože. Postojanje *in situ* komponente u tumoru sa sebacealnom diferencijacijom bio bi siguran znak primarnog ishodišta u parenhimu dojke. Sam način nastanka sebacealne diferencijacije karcinoma dojke nije dovoljno do sada objašnjen, kao ni biološko ponašanje ovog tipa karcinoma. Mikroskopski sebacealni karcinom dojke karakterišu lobularni i gnezdoliki aranžman tumorskih ćelija koje pokazuju varijabilan stepen sebacealne diferencijacije. Opisani slučaj je sličan slučajevima koji su opisali Hisaoka i saradnici [12] i Ramljak i saradnici [6], ali u našem slučaju se radilo o loše diferentovanom sebacealnom karcinomu dojke koji je na patohistološkim preparatima bojenim HE metodom u diferencijalnoj dijagnozi odgovarao na prvom mestu loše diferentovanom duktalnom karcinomu sa bazaloidnom slikom. Imunohistohemijski fenotip tumorskog tkiva i fokalna sebacealna diferencijacija u ponovljenim isečcima bili su odlučujući za postavljanje definitivne dijagnoze. Citološki preparati dobijeni aspiracionom biopsijom tankom iglom i intraoperativnim otiskom tumorskog tkiva pokazali su insuficijentnost u tipizaciji tumorskog tkiva, kao i zaleđeni rezovi bojeni brzom metodom (*ex tempore* dijagnostika). Ovo objašnjavamo činjenicom da je tumor bio loše diferentovan sa veoma oskudnim područjima sebacealne diferencijacije, kao i činjenicom da se radi o veoma retkom tumoru dojke. Tumorsko tkivo u našem slučaju pokazalo je pozitivnost na sledeća antitela: EMA+, CD 15+, S-100+. Negativna imunohistohemijska reakcija bila je prisutna na sledeća antitela GCDFP-15, ER, PR i HER2. Iste rezultate dobili su Ramljak i saradnici [6].

Karcinosarkom dojke (bifazični metaplastični karcinom) jeste agresivna i retka neoplazma koja je opisana u literaturi sa zastupljenošću 0,08–0,2% tumora dojke [15]. On je uobičajeno loše diferentovan i trostruko negativan (ER, PR i HER2 negativni tumori) [16]. Karcinosarkom je generalno

korišćen termin za bifazične lezije koje simultano sadrže maligne epitelne i maligne mezenhimalne elemente. Poreklo karcinosarkoma dojke je kontroverzno u literaturi. Prema jednim autorima bifazično poreklo se objašnjava činjenicom da mioepitelne ćelije nastaju iz pojedinačnih stem-ćelija koje imaju vretenastu morfologiju i mogućnost raznorodne diferencijacije. Najčešće zastupljena epitelna komponenta je NOS, mada mogu biti prisutni i drugi tipovi karcinoma, a ponekad i retke varijante karcinoma kao što je skvamozni karcinom. Sarkomska komponenta je uglavnom raznovrsne diferencijacije i mogu biti zastupljeni razni diferencijacioni pravci kao na primer fibrosarkomska komponenta, angiosarkomska, rabdomiosarkomska, hondrosarkomska, osteosarkomska i dr. [7,17].

Upravo raznovrsnost obrazaca diferencijacije i njihova neravnomerna zastupljenost predstavljaju dijagnostički problem kod ovih tumora kada je u pitanju citološka dijagnostika, kao i *ex tempore* dijagnostika na zaleđenim rezovima. Slučajno aspirirani uzorci iz područja sa dominantno karcinomskom ili dominantno sarkomskom komponentom mogu usloviti dijagnostičku grešku u tipizaciji tumora. Upravo ovi razlozi doveli su do poteškoća tačne tipizacije tumora u našem opisanom slučaju. Kod tumora dojke potrebno je pažljivo pregledati dovoljno veliki broj isečaka iz tumorskog tkiva sa pomoćnom imunohistohemijskom analizom tumorskog tkiva.

Prema podacima iz literature, ovaj podtip tumora dojke ima lošiju prognozu i kraći period preživljavanja u odnosu na druge konvencionalne karcinome dojke. Takođe smatra se da negativan status regionalnih limfnih čvorova nije odlučujući prognostički parametar jer tumor najčešće metastazira hematogeno u pluća [18]. Veličina tumora, stepen diferentovanosti, pleomorfizam i mitotska aktivnost sarkomske komponente imaju presudan prognostički značaj [18].

U našem slučaju pacijentkinja je imala veoma kratak period do pojave metastaza u plućima što je

u skladu sa podacima iz literature, kao i prisustvo negativnih prognostičkih parametara: visok stepen lokalne raširenosti bolesti, prisustvo loše diferentovane sarkomske komponente i veliki broj mitoz. Imunohistohemijski fenotip tumorskog tkiva bio je trostruko negativan (ER-, PR-, HER2-). HER2 je određivan imunohistohemijskom metodom i hromogenom *in situ* hibridizacijom (CISH) u skladu s preporukama o standardizaciji HER2 testiranja [19].

Nedavno su Hennessy i saradnici objavili studiju u kojoj su analizirali 100 pacijentkinja sa bifazičnim metaplastičnim sarkomatoidnim karcinomom. Ukupno petogodišnje preživljavanje kod ovih pacijentkinja bilo je u odnosu na stadijum bolesti: stadijum I – 73%, stadijum II – 59%, stadijum III – 44% i stadijum IV – 0%. Takođe ovi autori navode da je prvenstveno inicijalni stadijum tumora, ali ne i primena hemioterapije ili radioterapije, strogo povezan sa prognozom kod ovih pacijentkinja. Prosečno preživljavanje pacijentkinja od povratka bolesti bilo je 14 meseci. Prema rezultatima ove studije samo kod 10% pacijentkinja je došlo do kompletne patološke stope odgovora bolesti na primenu neoadjuvantne hemioterapije. U zaključku ove studije navodi se da je karcinosarkom agresivni, na terapiju refraktaran tumor, sa zajedničkom kliničkom slikom i istom prognozom kao i loše diferentovani trostruko negativni konvencionalni tipovi karcinoma dojke [20].

Zaključak

Precizna klasifikacija tumora dojke na citološkim preparatima nije moguća ukoliko se radi o loše diferentovanim i retkim tumorima. Za definitivnu dijagnozu retkih tumora dojke potrebna je detaljna i pažljiva sinteza citološke slike, definitivne patohistološke slike i imunohistohemijskog fenotipa tumorskog tkiva. Prognostički značaj retkih tipova karcinoma dojke još uvek je nedovoljno razjašnjen i neophodna je analiza većeg broja slučajeva.

Literatura

1. World Health Organization. Global cancer rates could increase by 50% to 15 million by 2020. [3 april, 2003]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/releases/2003/pr27/en/>.
2. Stewart FW. The diagnosis of tumors by aspiration. *Am J Pathol* 1933;9(Suppl):801-12.
3. Australasia breast fine needle aspiration cytology and core biopsy: a guide for practice. Suvry Hills, NSW: National Breast and Ovarian Cancer Center; 2005. Available from: <http://nbocc.org.au>.
4. Koss L. Koss diagnostic cytology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
5. Wells CA, Perera R, White FE, Domizio P. Fine needle aspiration cytology in the UK breast screening programme: a national audit of results. *The Breast* 1999;8:261-6.
6. Ramljak V, Šarčević B, Vrdoljak DV, Bobuš-Kelčec I, Agai M, Trutin-Ostović K. Fine needle aspiration cytology in

- diagnosing rare breast carcinoma: two case reports. *Coll Antropol* 2010;1(34):201-5.
7. Tavassoli FA, Eusebi V. Tumors of the mammary gland: AFIP atlas of tumor pathology. Fasc. 10. Washington: The American Registry of Pathology; 2009. p. 217-47.
8. Tot T, Tabar L, Dean PB. Practical breast pathology. Stuttgart: Thieme; 2002.
9. Kocjan G. Fine needle aspiration cytology: diagnostic principles and dilemmas. Berlin: Springer Verlag; 2006.
10. Van Bogaert LJ, Maldague P. Histologic variants of lipid-secreting carcinoma of the breast. *Virchows Arch A* 1977;375:345-53.
11. Tavassoli FA, Deville P. World Health Organization: Classification of tumours: tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARS; 2003.

12. Hisaoka M, Takamatsu Y, Hirano Y, Maeda H, Hama-da T. Sebaceous carcinoma of the breast: case report and review of the literature. *Virchows Arch* 2006;449(4):484-5.

13. Tavassoli FA. *Pathology of the breast*. 2nd ed. Stamford, CT: Appleton and Lange/McGraw Hill; 1999. p. 555-8.

14. Prescott RJ, Eyden BP, Reeve NL. Sebaceous differentiation in a breast carcinoma with ductal, myoepithelial and squamous elements. *Histopathology* 1992;21(2):181-4.

15. Rosai J. Special techniques in surgical pathology. In: Rosai and Ackerman's surgical pathology. St. Louis: Mosby; 2004:1810-2.

16. Tse GM, Tan PH, Putti TC, Lui PC, Chaiwun B, Law BK. Metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol* 2006;59(10):1079-83.

17. Rosen PP. Carcinoma with metaplasia. In: Rosen's breast pathology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 470-4.

18. Esses KM, Hagmaier RM, Blanchard SA, Lazarchick JJ, Riker AI. Carcinosarcoma of the breast: two case reports and review of the literature. *Cases J* 2009;2(1):15.

19. Ivković-Kapicl T, Knežević-Ušaj S. Testiranje receptora humanog epidermalnog faktora rasta 2 u karcinomu dojke. *Med Pregl* 2010;63(1-2):69-74.

20. Hennessy BT, Giordano S, Broglio K, Duan Z, Trent J, Buchholz TA, et al. Biphasic metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast. *Ann Oncol* 2006;17(4):605-13.

Rad je primljen 23. IV 2012.

Recenziran 1. X 2012.

Prihvaćen za štampu 18. X 2012.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:1-2:86-91.

ISTORIJA MEDICINE

HISTORY OF MEDICINE

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad¹
 Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica²
 International Medical Center, Banja Luka Republika Srpska³

Istorija medicine
History of medicine
 UDK 614.2:618.2(091)(497.113 Novi Sad)
 DOI: 10.2298/MPNS1302093D

SEĆANJE NA GRADSKO VANBOLNIČKO PORODILIŠTE I MATERINSKI DOM U NOVOM SADU

REMINISCENCE ON THE MUNICIPAL OUT-OF-HOSPITAL MATERNITY UNIT AND THE MOTHERHOOD HOME IN NOVI SAD

Dušanka DOBANOVAČKI¹, Milan BREBERINA², Božica VUJOŠEVIĆ³, Marija PEĆANAC¹,
 Nenad ŽAKULA¹ i Veličko TRAJKOVIĆ¹

Sažetak

Uvod. Sredinom dvadesetog veka neodgovarajuća zdravstvena zaštita žena i dece u posleratnoj Jugoslaviji, pa i u Novom Sadu, bila je posledica smanjenog broja stručnog osoblja, nedostatka opreme, kao i loše ekonomske situacije pojedinaca i društva. **Vanbolničko porodilište.** Jedan od velikih problema predstavljalo je porođanje žena u kućama, a posledice su bili visok morbiditet i mortalitet novorođenčadi i porodilja. Zato je na nivou cele države ubrzo po završetku Drugog svetskog rata pokrenuta široka akcija za poboljšanje zdravlja žena osnivanjem vanbolničkih porodilišta koja su bila pod stručnim nadzorom. U Novom Sadu, Gradsko vanbolničko porodilište u ulici Ljudevita Gaja broj 30 imalo je izuzetnu važnost u pružanju stručne pomoći prilikom, uglavnom, normalnih porođaja. S minimalnim brojem osoblja i prateće opreme, u ovoj zgradi je porođeno oko 2 000 žena, i svaka je sa svojim novorođenčatom zdrava otišla kući. **Materinski dom.** Posle pet godina funkcionisanja ovog porodilišta, ta zgrada dobija zdravstveno-socijalnu ulogu jer se osniva Materinski dom, u kojem su se narednih 12 godina zbrinjavane i trudnice i babinjare. Nastavlja se zdravstveni – kurativni i preventivni – kao i socijalni program zaštite žena i dece. Promena prostornog smeštaja, najpre u okviru Dispanzera za žene u Novom Sadu, a zatim u zgradi bivšeg porodilišta u Sremskim Karlovcima, ne smanjuje značaj i ulogu ove ustanove. Ipak, opšti društveni uslovi i prevashodno ekonomski problemi utiču na to da se 1979. godine donese odluka o prekidu rada. **Epilog.** Danas je zgrada sedište jedne opštine i mesna kancelarija. Ali ova zgrada se sopstvenom istorijom preporučuje za posebnu društvenu funkciju – da bude muzej zdravstvene istorije Novog Sada. Sa malo ulaganja ovde bi se mogli sakupiti i čuvati vredni podaci iz naše prošlosti jer ih dugujemo generacijama koje dolaze.

Ključne reči: Porodilišta; Vanbolničke klinike; Istorija medicine; Novorođenče; Morbiditet; Mortalitet; Istorija 20. veka

Summary

Introduction. In the mid-twentieth century, the health care of women and children was inadequate in the post-war Yugoslavia, including the city of Novi Sad, due to the severe post-war reality: poverty in the devastated country, shortage of all commodities and services and especially of medical supplies, equipment and educated staff. **Out-of-Hospital Maternity Unit.** One of the serious problems was parturition at home and morbidity and mortality of the newborns and women. Soon after the World War II the action programme of improving the women's health was realized on the state level by establishing out-of-hospital maternity units but under the expert supervision. The Maternity unit at 30 Ljudevita Gaja Street in Novi Sad played a great role in providing skilled birth attendance at mainly normal deliveries. With a minimal number of medical staff and modest medical equipment, about 2000 healthy babies were born in this house. **Motherhood Home.** After 5 years of functioning in that way, this unit was transformed into the Motherhood Home and became a social and medical institution for pregnant women and new mothers. Regardless of the redefined organization concept the curative and preventive health care as well as women and children social protection programmes were provided successfully for the next 12 years. Although the Motherhood Home was moved into the Women Health Centre of Novi Sad and later into the former Maternity Hospital in Sremski Karlovci, its great importance for women and children's health care remained unchanged. In 1979 the overall social situation and mostly economic issues led to its closing. **Epilogue.** The house in Gajeva Street is now used as the municipality office. However, this house with its story recommends itself to become a house for a special social function, such as a museum of medical history of Novi Sad. A small investment could make it possible to collect, preserve and display the valuable records of our past, which is something we do owe to the generations to come.

Key words: Hospitals, Maternity; Outpatient Clinics, Hospital; History of Medicine; Infant, Newborn; Morbidity; Mortality; History, 20th Century

Skraćenice

AFŽ – Antifašistički front žena
 NOO – Narodni odbor omladine

„Gradsko vanbolničko porodilište u Novom Sadu, iako je «živelo» svega pet godina, odigralo je u tom vremenu izuzetno pozitivnu ulogu u sprovođenju zdravstvene zaštite žena u Novom Sadu. Zato njegovo osnivanje, postojanje i rad, kao i rad svih koji su u njemu predano radili, treba da bude ocenjen kao koristan, te zaslužuje da ne bude zaboravljen već zapamćen i zabeležen.”

Prof. dr Berislav Berić, 1977. [1]

Uvod

Do sredine dvadesetog veka u Novom Sadu i okolini preovlađivalo je domicilno porođiljstvo, tj. žene su se po pravilu porađale kod kuće. Pomoć pri porođaju mogle su uglavnom da očekuju od iskusnih žena, a mnogo ređe od školovanih babica. Sve to imalo je za posledice nekontrolisan morbiditet i mortalitet porođilja i novorođenčadi [2]. Još 1770. godine lični lekar carice Marije Terezije, protomedik Austrije, dr Gerhard van Swieten (Leyden 1700–Schönbrunn kraj Beča 1772) izradio je centralni sanitetski zakon (*Generalsanitätsnormativ*) u kojem je dao instrukcije za babice (*Hebammeninstruction*) i po kojem je bilo izričito zabranjeno da se primaljstvom bave osobe koje za taj posao nisu bile obučene u babičkim školama ili univerzitetima [3]. Međutim, mali bolnički kapaciteti i visoke cene zdravstvenih usluga u njima, u vreme kada se veoma teško preživljavalo, bili su razlog za široko razvijeno domicilno porođiljstvo.

Teži porođaji u Novom Sadu dovršavali su se u bolničkim uslovima Velike varoške bolnice, otvorene 1873. godine, a od 1909. u novoj Gradskoj bolnici. U početku, porođilište je imalo 20 postelja, a pred početak Drugog svetskog rata, prema nekim izvorima, čak 50 [4]. Trudnice boljih finansijskih mogućnosti mogle su se porađati u sanatorijumima, koji su bili u privatnom vlasništvu, a zapošljavali su privatne i bolničke ginekologe-akušere i školovane babice [5]. Tokom Drugog svetskog rata stanje se pogoršalo jer se smanjio broj lekara ginekologa-akušera, kao i posteljni fond.

Vanbolničko porodilište

Po oslobođenju od okupacije, 1946. godine u Gradskoj bolnici u Novom Sadu obnovljeno je Ginekološko odeljenje sa 33 postelje, u kojem su radila samo četiri ginekologa. To je bilo nedovoljno za zbrinjavanje svih pacijentkinja s ginekološkim i akušerskim problemima. U skladu s vrednosnim sistemom koji je promovisala nova država, briga o



Slika 1. Snimak osoblja angažovanog oko osnivanja Gradskog vanbolničkog porodilišta u Novom Sadu napravljen u gonku zgrade. Katica Kresić, ekonomista i prvi rukovodilac sedi druga sa leve strane. Radmila Petrović, diplomirani lekarski pomoćnik sedi treća levo.

Fig. 1. The founding staff members of the Novi Sad City Out-of-Hospital Maternity Unit, photo taken in the open hallway of the house at 30 Ljudevita Gaja Street in Novi Sad. The first manager, Ms Katica Kresic, economist, sitting second from the left; Ms. Radmila Petrović, nurse consultant, sitting third from the left.

zaštiti zdravlja žena ispoljila se i kroz inicijativu Gradskog odbora Antifašističkog fronta žena (AFŽ) za otvaranje vanbolničkog porodilišta [1].

Narodni odbor opštine Novog Sada (NOO) doneo je odluku da se u napuštenoj, ali lepoj i prostranoj zgradi s baštom, u ulici Ljudevita Gaja broj 30 otvori Gradsko vanbolničko porodilište. Inicijativa je i realizovana, na svečani način, a u čast rođendana maršala Tita, otvoreno je 25. maja 1947. godine [1]. Aktivistkinja AFŽ-a Katica Kresić, po struci ekonomista, bila je ne samo predstavnik ove organizacije, već i upravnik prva tri meseca (**Slika 1**). Ustanovu je, uz velike finansijske napore, izdržavao i pomagao AFŽ [1]. U jesen 1947. godine Porođilište je prešlo na budžetsko finansiranje Povereništva za narodno zdravlje NOO Novi Sad, a za upravnika je postavljena prim. dr Stojanka Ivančević rođena Čudić (1904–1969.) koja je bila šef Odeljenja za zaštitu trudnica Centralne gradske poliklinike (**Slika 2**). Prim. dr Ivančević je došla kao iskusni lekar specijalista ginekolog-akušer, posle mnogo godina rada u privatnoj praksi [6]. S ugledom vrsnog dijagnostičara i terapeuta, stekla je veliko poverenje tadašnje ženske populacije. Ginekološki problemi i porođajna događanja bili su stručni zadaci koje je savesno i požrtvovano obavljala pomažući stotinama žena, za koje je postala sinonim pravog narodnog lekara [1]. Prim. dr Ivančević je istovremeno imala izuzetno značajnu

Manji deo informacija iz ovog rada prezentovan je na godišnjem naučnom skupu Sekcije za istoriju medicine Srpskog lekarskog društva “800 Godina srpske medicine” 7.-12.6.2012. u Soko gradu kod Ljubovije, i štampan u Sokolskom zborniku 800 godina srpske medicine u izdanju Srpsko lekarsko društvo koji je štampao Infinitas Beograd 2012:329-334 pod naslovom “Priča o kući u Gajevoj ulici broj 30 u Novom Sadu”.



Slika 2. Prim. dr Stojanka Ivančević (Đala 1904– Novi Sad 1969.) [1]

Fig 1. Prim. Stojanka Ivančević, M.D. (Đala 1904– Novi Sad 1969.) [1]

ulogu u razvoju kompletne zdravstvene zaštite žena: pored osnivanja i uređivanja vanbolničkog porodilišta, njenom zaslugom osnovani su Materinski dom i Dispanzer za žene.

U zgradi Gradskog vanbolničkog porodilišta u Gajevoj ulici broj 30 bilo je na raspolaganju šest prostora soba, od kojih je jedna nameštena da bude porođajna sala, a u ostalima su raspoređeni bolesnički kreveti za porodilje – ukupno 20. Novorođenčad su bila smeštena pored majki, u drvenim kolkama. Porodilje su ostajale s bebama u stacionaru oko sedam dana. Prateći deo prostora imao je kuhinju i ostavu, a sanitarni čvor kupatilo i perionicu.

U porodilištu je bila zaposlena prim. dr Stojanka Ivančević; dolazila je ujutro i u podne da napravi vizitu, a radila je u obližnjem Dispanzeru za žene, te je ponekad bila pozivana vanredno da dođe – već prema procenama babice, jer su one uglavnom same obavljale porođaje. U porodilištu su radile četiri babice, četiri bolničarke i po jedna kuvarica, spremačica i pralja – ukupno 12 osoba. Oprema je bila veoma oskudna – nije bilo dovoljno lekova, kao ni uslova za njihovo čuvanje, instrumenata jedva da je bilo, kao i opreme za davanje infuzije ili transfuzije [1].

U porodilištu su vođeni samo normalni, tzv. fiziološki porođaji, jer za obavljanje komplikovanih porođaja ili većih akušerskih intervencija nije

bilo osnovnih medicinsko-tehničkih uslova. I pored izuzetno teških uslova rada, za sve vreme postojanja porodilišta nije bilo smrtnih slučajeva majki ni novorođenčadi [1]. Godišnje je u ovom porodilištu obavljano oko 450 porođaja ali tačnih podataka nema, jer je kompletna arhiva izgubljena. Za vreme postojanja Porodilišta u njemu je obavljeno, najverovatnije, oko 2 000* porođaja, što je skoro polovina broja porođaja obavljenih u istom periodu u Gradskoj bolnici [1]. Porodilište je istovremeno bilo i baza za obrazovanje prvih generacija medicinskih i akušerskih sestara koje su prolazile redovno školovanje i praksu i koje su se odmah posle diplomiranja zapošljavale u gradskim zdravstvenim ustanovama [7,8] (**Slika 3 a, b**).

Poboljšanjem opšte situacije u zemlji i u celom zdravstvu Novog Sada, stekli su se bolji uslovi za rad ginekološko-akušerske službe. Broj postelja u Gradskoj bolnici povećao se na 20 ginekoloških, 33 akušerskih i 15 za novorođenčad. Poboljšanjem opšte situacije u zemlji i zdravstvu povećan je i broj ginekologa u gradu – 9 [1]. Reorganizacija i funkcionalna integracija akušerske službe u gradu, koja je nastupila u godinama razvoja, imala je za cilj usmeravanje i koncentraciju svih porođaja prema akušerskom odeljenju Gradske, a kasnije Pokrajinske bolnice – što je odgovaralo tadašnjim principima savremenog akušerstva. Težnja je bila da se porođaji obavljaju samo u bolničkim ustanovama. To je bio jedan od važnijih razloga što je NOO Novi Sad, rešenjem od 1. januara 1951. godine, ukinuo Gradsko vanbolničko porodilište. Ono u potpunosti prestaje da radi krajem 1951. godine. Otežano finansiranje Vanbolničkog porodilišta takođe je uticalo na donošenje ove odluke. Po ukidanju svih vanbolničkih porodilišta na teritoriji opštine Novi Sad, svim trudnim ženama je preporučeno da se porođaju na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu, a porođaji po kućama bili su zabranjeni.

Materinski dom

Odmah po ukidanju porodilišta u Gajevoj ulici broj 30 osniva se 1951. godine socijalno-zdravstvena ustanova Materinski dom. Njen zadatak bio je da hospitalizuje i zbrinjava nezbrinute i ugrožene trudnice s lakšim akušerskim problemima, ukoliko nisu bile potrebne niti su se očekivale veće akušerske intervencije. Tada se smatralo da su to trudnice kod kojih su registrovane rane ili kasne gestoze, hipertenzija, preteći pobačaji i dr. U Domu su smeštane i trudnice iz okoline grada koje su u prethodnoj trudnoći imale neko patološko stanje [9]. Zbog problema s finansiranjem, koji je postojao od samog početka, smanjen je broj osoblja: jedan lekar je dolazio svaki dan na dva sata, bile su zaposlene tri babice i četiri bolničarke. Materinski dom je ostao na ovoj lokaciji do kraja novembra 1962. godine, a potom je premešten u zgradu Dispanzera za žene.

Po sadržaju svoje delatnosti, Materinski dom je bio ustanova i zdravstvenog i socijalnog karakte-



Slika 3. Snimci u dvorištu zgrade u Gajevoj 30 iz 1951. godine. A) 1951. godine pored fontane je lekarski pomoćnik Radmila Petrović, iz prve generacije redovno srednjoškolski obrazovanih medicinskih radnika, koja je bila zaposlena u Dispanzeru za žene i „desna ruka” prim. dr Stojanke Ivančević u radu dispanzera i porodilišta. B) Snimak iste fontane načinjen jula 2012. godine.

Fig. 3. Photos taken in the yard of the house at 30 Ljudevita Gaja Street in Novi Sad. A) Nurse consultant Radmila Petrović, from the first generation who had finished the state 4-year vocational nursing school in Novi Sad (equivalent to SENs in the U.K.); Ms. Petrović worked at the Women Health Centre and was the right-hand assistant to Prim. Dr Ivančević at both the Women Health Centre and the Maternity Unit. B) The same fountain, photo taken in July 2012.

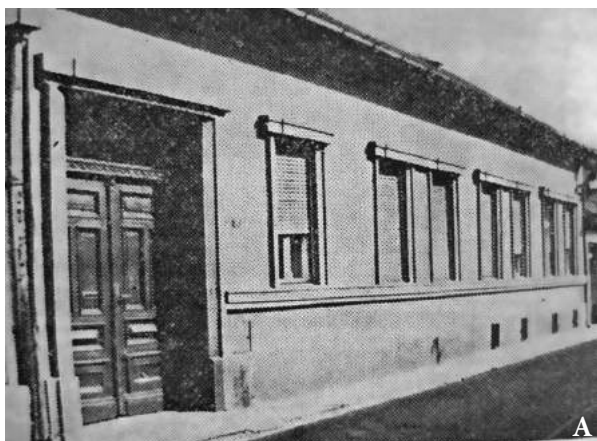
ra. Upavnik nove institucije bio je prim. dr Vlada Višković [9], specijalista ginekologije i akušerstva. Zdravstvena delatnost Doma bila je preventivna i kurativna, a istovremeno se pružala mogućnost za zdravstveno prosvetavanje trudnica. Socijalno obeležje se sastojalo u primanju i zaštiti vanbračnih trudnica u poodmakloj trudnoći, koje su u Domu ostajale do porođaja. Posle rađanja deteta, porodilje su bile otpuštene iz bolničkog porodilišta, vraćale se u Materinski dom a uprava Doma se starala o njihovom daljem smeštaju s novorođenčecom u *Kolevci* u Subotici, ili im je pomagala da nađu zaposlenje. Manjak osoblja popunjavale su, kao negovateljice, rimokatoličke sestre III reda Svetog Franje Asiškog [1].

Materinski dom ostaje u ulici Ljudevita Gaja do kraja 1962. godine (11 godina od osnivanja) kada je premešten u prostorije Dispanzera za žene u Železničkoj ulici broj 7, tj. u prostorije bivšeg privatnog sanatorijuma dr Branka Ilića. Tu ostaje do 1967. godine, kada se donosi odluka o preseljenju Materinskog doma u Sremske Karlovce, gde funkcioniše na svim planiranim zadacima brige o ženi i novorođenčetu jer je i dalje postojala velika potreba za zbrinjavanjem trudnih i porođenih žena koje su imale neki od socijalnih problema [10]. Materinski dom je bio smešten u prostorijama bivšeg porodilišta u Domu zdravlja, na prvom spratu. Tu je organizovan hospitalni deo, s 15 kreveta, i prostor za pripremu i distri-

buciju hrane. U prizemlju se nalazila ginekološka ordinacija namenjena jednako i ženama u Materinskom domu i ženama Sremskih Karlovaca. Od stručnog osoblja bio je jedan ginekolog, pet medicinskih sestara s diplomom srednje medicinske škole, koje su radile u smenama, i socijalni radnik, a pomoćno osoblje su bile kuvarice i spremačice. Trudnice kod kojih je započeo porođaj, kolima hitne pomoći, premeštane su na Kliniku za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu, a posle porođaja su s novorođenčecom vraćane u Materinski dom. Socijalni radnik je obavljao niz profesionalnih zadataka vezano za nezbrinute trudnice, porodilje i novorođenčad. Ostalo je zapamćeno nekoliko dirljivih priča o životima žena i devojaka koje su tu boravile, a kojima su socijalni radnik i osoblje olakšali teške životne okolnosti. Kompletnu administraciju vodio je socijalni radnik, ali i ta dokumentacija, nažalost, nije više dostupna.

Materinski dom je ukinut 1979. godine, posle 28 godina rada, a da nadležni u Domu zdravlja nisu zvanično ni naveli razlog. Verovatno je finansiranje, kao najveći problem još od osnivanja, bio glavni razlog za ukidanje.

Posle više od pola veka od ukidanja ovih institucija kruže različita, pa i kontroverzna mišljenja o njihovom radu. Ima i naglašavanja nedovoljne stručnosti osoblja koje je radilo na samom početku [7,10] a pri tome se zanemaruje koliko je vanredno teško bilo vreme koje je prethodilo osniva-



Slika 4. A) Snimak zgrade u ulici Ljudevita Gaja broj 30 načinjen 1977. godine [1] i B) 2012. godine

Fig 4. A) The house at 30 Ljudevita Gaja Street in Novi Sad, photo taken in 1977 [1] and B) photo taken in 2012

nju, kao i početku rada ovih ustanova. Dokazi osavremenjivanja službi vidljivi su u reorganizacijama ginekološko-akušerske službe koje su bile primenjene čim su se ukazali povoljniji uslovi u društvu uopšte i u oblasti medicine. Zato treba naglasiti da su Gradsko vanbolničko porodilište i Materinski dom, u vremenu u kojem su postojali, imali izvanredno značajnu ulogu u sprovođenju zdravstvene zaštite zbrinutih i nezbrinutih trudnica, kao višestruko korisne i napredne službe. To zaslužuje da bude zapamćeno i zabeleženo, jer se odigravalo u teškom posleratnom periodu, kada su čak posledice gladi i nehygijene bili itekako ozbiljni problemi s kojima su se borili zdravstveni radnici [10].

Epilog

Posle iseljavanja Gradskog vanbolničkog porodilišta i Materinskog doma iz kuće u Gajevoj ulici, rimokatoličke sestre se nastanjuju u njoj i dobijaju šansu za dodatno medicinsko obrazovanje vanrednim školovanjem u Srednjoj medicinskoj školi. Po dobijanju diploma medicinskih sestara, zapošljavaju se u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta u Novom Sadu i tu ostaju do kriznih devedesetih godina prošlog veka kada se, prema novom rasporedu, vraćaju svojim crkvenim odredištima. Zgrada u Gajevoj ulici postaje deo *Poslovnog prostora* i kancelarijski prostor Mesne zajednice *Žitni trgl* i Udruženja penzionera (Slike 4 a, b).

Literatura

- Berić B. Gradsko vanbolničko porodilište Narodnog odbora Opštine Novi Sad (1947-1951). Med Pregl 1977;29(7-8): 413-6.
- Mikić TP. Zapisi o rađanju i umiranju dece u Novom Sadu. Novi Sad: Matica srpska; 1989.
- Surova slika rađanja: zakonsko regulisanje porađanja. U: Popov D, ured. Enciklopedija Novog Sada 21. Novi Sad: Novosadski klub «Dnevnik – novine i časopisi»; 2003. str. 283.
- Porodilišta: Gradsko vanbolničko porodilište. U: Popov D, ured. Enciklopedija Novog Sada 2. Novi Sad: Novosadski klub «Dnevnik – novine i časopisi»; 2003. str. 279-82.
- Sanatorijumi. U: Popov D, ured. Enciklopedija Novog Sada 24. Novi Sad: Novosadski klub "Dnevnik- novine i časopisi"; 2004:205-7.
- Ivančević dr Stojanka (1904-1969). U: Popov D, ured. Enciklopedija Novog Sada 9. Novi Sad: Novosadski klub «Prometej»; 1997:23.
- Drača P, ured. Razvoj ginekologije i akušerstva u Vojvodini do 2000. godine. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu Medicinski fakultet; 2008.
- Maksimović J. Razvoj babičkih škola u Vojvodini. Med Pregl 2003;56(7-8):385-8.
- Višković V. Dvadesetogodišnjica Materinskog doma u Novom Sadu: Osnivati nove ustanove. Glas Doma zdravlja Novi Sad 1971;9:31-2.
- Višković V. Materinski dom u Novom Sadu (1951-1978), 250 godina ginekologije i akušerstva na tlu Vojvodine. Novi Sad: Matica Srpska; 1983. str. 40-50.

Rad je primljen 30. VIII 2012.

Recenziran 10. X 2012.

Prihvaćen za štampu 18. X 2012.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:1-2:93-97.

NAGRAĐENI STUDENTSKI RAD *REWARDED STUDENT PAPER*

Univerzitet u Novom Sadu
Medicinski fakultet
Katedra za pedijatriju

Nagrađeni studentski rad
Rewarded student paper
UDK 618.439
DOI: 10.2298/MPNS1302099D

STRUKTURA MORBIDITETA PREVREMENO ROĐENE NOVOROĐENČADI ISTE GESTACIJSKE STAROSTI IZ JEDNOSTRUKIH I BLIZANAČKIH TRUDNOĆA

MORBIDITY STRUCTURE AMONG PREMATURELY BORN BABIES OF THE SAME GESTATIONAL AGE FROM SINGLE AND TWIN PREGNANCIES

Autor: Marina DRAGIČEVIĆ

Mentor: Doc. dr Gordana VELISAVLJEV FILIPOVIĆ

Sažetak

Uvod. Prevremeno rođena novorođenčad, rođena pre navršene 37. gestacijske nedelje, pripadaju grupi ugrožene novorođenčadi. Imaju manju sposobnost preživljavanja usled kompleksa multifaktorskih bolesti kao što su: respiratorni distress sindrom, nozokomijalna sepsa, nekrotizirajući enterokolitis, intrakranijalna hemoragija, bronhopulmonalna displazija, koje smanjuju preživljavanje, a kasnije i mogućnost za optimalan neurološki razvoj. Prematuritet je češći u toku multiplih trudnoća. Cilj rada je ispitivanje strukture morbiditeta prematurusa iz jednostrukih i blizanačkih trudnoća iste gestacijske starosti. **Materijal i metode.** Analizirano je 60 prematurusa (30 blizanaca i 30 prematurusa iz jednostrukih trudnoća), kod kojih je dijagnostikovano jedno ili više oboljenja: respiratorni distress sindrom, intrakranijalna hemoragija, retinopatija prematurusa, ikterus, sepsa i druge infekcije osim generalizovane. **Rezultati.** Kod prematurusa, bez obzira da li su iz jednostrukih ili blizanačkih trudnoća, najčešće postavljena dijagnoza je hiperbilirubinemija (83,3%) i respiratorni distress sindrom (78,3%), zatim infekcije (25%) i intrakranijalna hemoragija (21%). **Zaključak.** Statističkom obradom nije utvrđena signifikantna razlika u incidenciji ispitivanog morbiditeta između prematurusa iz jednostrukih i blizanačkih trudnoća.

Cljučne reči: Morbiditet; Infant, prematurus; Prevremeni porođaj; Blizanačka trudnoća; Gestacijska starost; Respiratorni distress sindrom kod novorođenčeta; Intrakranijalno krvarenje; Prematurna retinopatija; Ikterus; Sepsa

Uvod

Prevremeno rođena novorođenčad, rođena pre navršene 37. gestacijske nedelje, pripadaju grupi ugrožene novorođenčadi zbog osnovnih karakteristika nezrelog organizma, adaptacijskih mehanizama, kao i specifične patologije u vezi sa ovim

Summary

Introduction. Premature infants, born before 37 completed weeks of gestation, belong to the category of at-risk children. They have a lower survival rate due to complex multifactorial diseases such as respiratory distress syndrome, nosocomial sepsis, necrotizing enterocolitis, intracranial pathologies (bleeding, ischemia, maldevelopment), retinopathy of prematurity, and bronchopulmonary dysplasia which threaten survival and optimal neurodevelopment. Multiple pregnancies are more often delivered before the due date. Our objective was to determine the morbidity structure among prematurely born twins compared to singletons of the same gestational age. **Material and Methods.** The analysis included 60 prematurely born children (30 preterm twins and 30 singletons) who had been diagnosed with one or more diseases: respiratory distress syndrome, intraventricular hemorrhage, retinopathy, icterus, septicaemia, and other, with the exception of general infections. **Results.** The most common diagnosis of preterm twins and singletons was hyperbilirubinaemia (83.3%) and respiratory distress syndrome (78.3%). Infections follow with 25% and intracranial hemorrhage with 21%. **Conclusion.** According to statistical analyses, there is no significant difference in incidence of morbidity among prematurely born singletons and preterm twins. **Key words:** Morbidity; Infant, Premature; Premature Birth; Pregnancy, Twin; Pregnancy; Gestational Age; Respiratory Distress Syndrome, Newborn; Intracranial Hemorrhages; Retinopathy of Prematurity; Jaundice; Sepsis

periodom. Zbog skraćenog intrauterinog razvoja, prevremeno rođenje ova deca doživljavaju kao prekid u normalnom rastu i razvoju, uprkos napretku medicinske nege koja im se pruža nakon toga. Nezrelost je česta osnova za multiorganska oštećenja.

Skraćenice

RDS	– respiratorni distress sindrom
HIK	– intrakranijalna hemoragija
ROP	– prematurna retinopatija
IVF	– <i>in vitro</i> fertilizacija

Stopa prevremeno rođene dece je visoka i pokazuje svakodnevnu tendenciju povećanja. U Evropi se 5–10% dece rađa pre vremena, dok se u Vojvodini prevremeno rađa 9% [1].

U poređenju sa jednostrukim trudnoćama, multiple trudnoće povezane su sa povećanim rizikom za matarnalni i perinatalni morbiditet širom sveta [2].

U okviru medicine istaknuta je činjenica da prevremeno rođena deca imaju manju sposobnost preživljavanja usled kompleksa multifaktorskih bolesti kao što su respiratorni distress sindrom (RDS), nozokomijalna sepsa, nekrotizirajući enterokolitis (NEC), intrakranijalna hemoragija (krvarenje, ishemija, loš razvoj), prematurusna retinopatija (ROP) i bronhopulmonalna displazija (BPD), koje smanjuju preživljavanje i optimalan neurološki razvoj.

Tokom ranijih istraživanja utvrđeno je da je prevremeno rađanje dece (prematurnitet) češće u toku multiplih trudnoća (blizanačka, trostruka trudnoća), čija je ekspanzija poslednjih godina širom sveta posledica primene brojnih pomažućih reproduktivnih tehnika, koje su vodeći tretman u lečenju steriliteta [3,4].

Prevremeno rođena deca i deca manje porođajne telesne mase sklonija su različitim stanjima i promenama u odnosu na „donesenu“ novorođenčad [5–9].

Kod prevremeno rođene dece češće su respiratorne (zatajenje disanja, respiratorni distress sindrom, sklonost apneama i kasnijim hroničnim plućnim bolestima), kardiovaskularne (perzistentni duktus arteriozus), neurološke (intrakranijalna hemoragija, periventrikularna leukomalacija, konvulzije), nefrološke (elektrolitski i acidobazni disbalans, zatajenje bubrega), gastrointestinalne (nekrotizirajući enterokolitis, holestatska žutica), oftalmološke (retinopatija) i imunološke (veća sklonost infekcijama) manifestacije [5].

Infekcije „nedonesene“ dece predstavljaju poseban problem zbog visoke incidencije, česte pojave rezistentnih mikroorganizama, patofizioloških osobina prematurusa, nezrelog imunostistema, smanjenog ukupnog broja T-limfocita i neutrofila i neefikasne citotoksične aktivnosti leukocita. Boravak prevremeno rođene dece na odeljenjima neonatologije i intenzivne nege i terapije povezani su sa brojnim arteficialnim postupcima koji pospešuju nastanak i održavanje infekcije. Sepsa predstavlja sistemski inflamatorni odgovor organizma. Rana dijagnoza i lečenje novorođenčadi sa neonatalnom sepsom imperativ je u sprečavanju po život opasnih komplikacija. Svaka druga infekcija u neonatalnom periodu može biti rizik za nastanak sistemske generalizovane infekcije kod neonatusa (konjuktivitis, omfalitis, pneumonija, urinarna infekcija) [3,10–12].

Respiratorni distress sindrom ili hijalinomembranska bolest, klinički je entitet koji se javlja uglavnom kod prevremeno rođene novorođenčadi kao posledica smanjene količine alveolarnog surfaktanta, usled smanjene gestacijske starosti. Surfaktant smanjuje površinski napon u alveolama, te na taj način štiti pluća od kolapsa za vreme ekspirijuma. Klinički se manifestuje cijanozom, tahipnejom, znacima otežanog disanja (torako-abdominalno balansiranje, uvlačenje interkostalnih prostora, uvlačenje sternuma, lepršanje nozdruva, ekspiratorno ječanje) i ponekad apneom. Bolest se dijagnostikuje radiološki, smanjenom prozračnošću pluća, na osnovu koje se klasifikuje u pet stadijuma [10,13].

Intrakranijalna hemoragija je značajan činilac morbiditeta i mortaliteta prevremeno rođene novorođenčadi. Vulnerabilna imaturna anatomija, hemodinamička nestabilnost, sklonost krvarenju kao suštinski faktor samog prematurusa, zbog postojanja fiziološke nestabilnosti i ograničene autoregulacije cerebralne cirkulacije, dovodi do nastanka germinativne matriks i intravenrikularne hemoragije, koja je najčešći oblik intrakranijalne hemoragije prematurusa. Dijagnostikuje se ultrazvučnim pregledom, na osnovu čega se klasifikuje u četiri stadijuma [10,11,14,15].

Retinopatija prevremeno rođene dece identifikovana je kao čest uzrok dečjeg slepila i predstavlja multifaktorsku vazoproliferativnu bolest retine. Incidencija retinopatije zavisi gestacijske starosti i telesne mase na rođenju ali i od drugih faktora okruženja. Prematurusna retinopatija je funkcionalna adaptacija nezrele retine, koja je kod novorođenčadi vulnerabilna i nije u potpunosti vaskularizovana, na prerano izlaganje ekstrauterinim uslovima. Kao faktor koji doprinosi nastanku retinopatije navodi se i relativna hiperoksija okruženja, tj. visoke doze kiseonika (niže su u materici) koje sprečavaju normalnu vaskulogenezu. U literaturi postoje radovi koji su analizirali uticaj multiple trudnoće na razvoj retinopatije ali su rezultati kontroverzni [16, 17].

Ikterus (žutica) predstavlja žutu prebojenost vidljivih sluznica i kože, koja nastaje zbog prekomernog stvaranja i/ili nemogućnosti eliminacije bilirubina. Ispoljava se u vidu fiziološke žutice (bilirubinemija), koja predstavlja bezazlenu, fiziološku pojavu u prvoj nedelji života, i patološke koja se razvija već u prvom danu a visoke vrednosti bilirubina perzistiraju duže od dve nedelje. Kod 80% prevremeno rođene dece je ikterus, koji može da se komplikuje bilirubinskom encefalopatijom [10,18].

Prevremeno rođenje je faktor rizika za nastanak pomenutih bolesti i stanja ove dece koji je ponekad veći kod prematurusa iz višestrukih trudnoća.

Postavljeni ciljevi bili su da se: 1) ispita učestalost RDS kod prematurusa iz jednostrukih i blizanačkih trudnoća; 2) utvrdi učestalost intrakranijalne hemoragije (HIK) kod prematurusa iz jednostrukih i blizanačkih trudnoća; 3) utvrdi učesta-

lost ROP kod prematurusa iz jednostrukih i blizanačkih trudnoća; 4) ispita učestalost sepse i drugih infekcija prematurusa (pneumonija, konjuktivitis i urinarne infekcije) iz jednostrukih i blizanačkih trudnoća; 5) utvrdi učestalost hiperbilirubinemije kod prematurusa iz jednostrukih i blizanačkih trudnoća i 6) utvrdi da li postoji razlika pomenutih oboljenja u okviru ispitivanih grupa i da li je ona signifikantna.

Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno u Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu. U istraživanje su uključena prevremeno rođena novorođenčad koja su hospitalizovana na Odeljenju za neonatologiju Službe za neonatologiju, intenzivnu negu i terapiju Instituta.

Sproveli smo prospektivno-retrospektivnu kontrolisanu studiju, koja je obuhvatila 60 prevremeno rođene novorođenčadi (30 prematurusa, blizanaca i 30 prematurusa iz jednostrukih trudnoća) iste gestacijske starosti, kod kojih je dijagnostikovano jedno ili više oboljenja: RDS, HIK, ROP, ikterus, sepsa i druga infekcija, osim generalizovane. Studija je sprovedena u periodu od 31.05.2011. do 31.01.2012. godine.

U studiju nisu uključena novorođenčad sa intrauterinim zastojem rasta, velikim kongenitalnim malformacijama i novorođenčad iz višestrukih trudnoća, izuzev blizanačkih.

Podaci korišćeni u istraživanju dobijeni su uvidom u medicinsku dokumentaciju pacijenata kompjuterske baze Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine. Koristili smo sledeće podatke: pol i gestacijsku starost prevremeno rođene novorođenčadi, antropometrijske mere, telesnu masu pri rođenju, telesnu dužinu pri rođenju i obim glave, zatim vrednost Apgar skora u 1. i 5. minutu i podatak o *in vitro* fertilizaciji (IVF). Dijagnoza respiratornog distres sindroma postavljena je na osnovu kliničke slike i radiološkog nalaza. Dijagnoza HIK postavljena je na osnovu ultrasonografskog nalaza, dijagnoza ROP na osnovu oftalmološkog pregleda, dijagnoza hiperbilirubinemije na osnovu kliničke slike i laboratorijskih nalaza, sepse i/ili neke druge infekcije na osnovu kliničkog, laboratorijskih i mikrobioloških nalaza.

Statistička obrada podataka izvršena je korišćenjem odgovarajućih modula u okviru programskih paketa *SPSS 12.0 for Windows*.

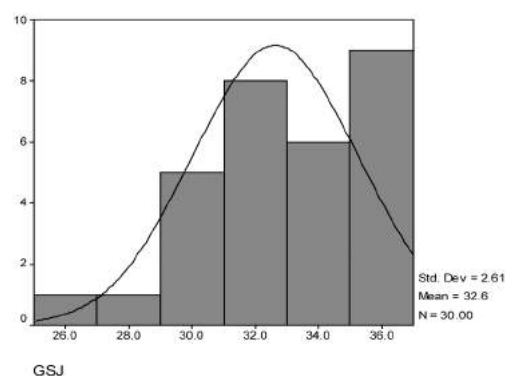
Rezultati

Kod ispitivane prevremeno rođene novorođenčadi iz jednostrukih i blizanačkih trudnoća, vršena su upoređivanja njihovih telesnih masa na rođenju. Prosečna telesna masa prematurusa iz jednostrukih trudnoća bila je 1 859,3 g, prosečna telesna masa dece iz blizanačkih trudnoća iznosila je 1 638,7 g.

Rezultati istraživanja ukazuju da razlike u telesnoj masi među grupama ispitanika nisu statistički značajne. Ispitanici našeg istraživanja bili

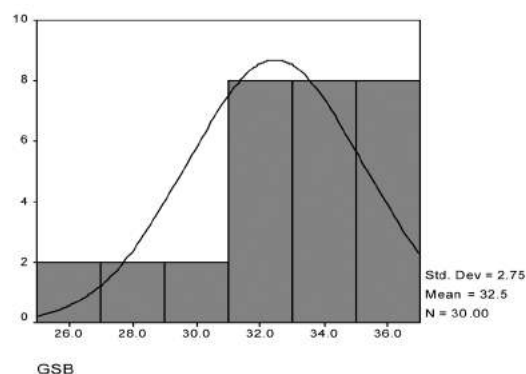
su iste gestacijske starosti u obe ispitivane grupe prematurusa. Gestacijska starost prevremeno rođene novorođenčadi na rođenju iz jednostrukih trudnoća iznosila je 32,6 GN, za decu iz blizanačkih trudnoća 32,5 GN (raspon 26–36).

Gestacijska starost prematurusa prikazana je na **grafikonima 1 i 2**.



Grafikon 1. Gestacijska starost prevremeno rođene novorođenčadi na rođenju iz jednostrukih trudnoća

Graph 1. Gestation age of prematurely born singletons



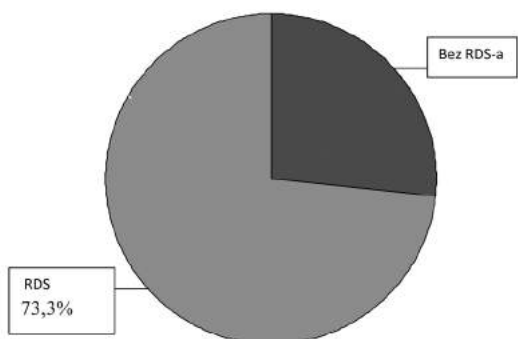
Grafikon 2. Gestacijska starost prevremeno rođene novorođenčadi na rođenju iz blizanačkih trudnoća

Graph 2. Gestation age of prematurely born twins

Rezultati istraživanja ukazuju na to da ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na pol među ispitanicima iz jednostrukih i blizanačkih trudnoća.

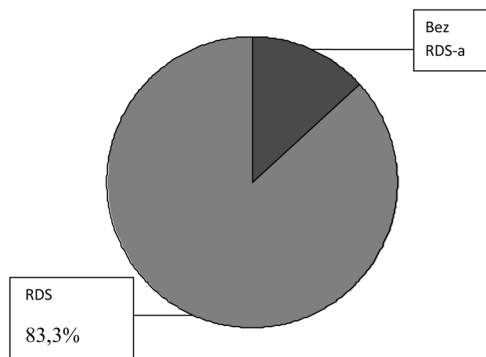
Prosečan Apgar skor na rođenju kod prematurusa iz jednostruke trudnoće iznosio je 6,6, dok je kod prematurusa iz blizanačkih trudnoća iznosio 6,7. Rezultati istraživanja ukazuju na to da su ove razlike u skorovima po Apgarovoj na rođenju među ispitanicima iz jednostrukih i blizanačkih trudnoća bez statističke značajnosti.

Jednostruke trudnoće začete su u 6,7% (2/30) *in vitro* fertilizacijom i spontano u 93,3% slučajeva (28/30). Blizanačka trudnoća začeta je u 46,7% (14/30) *in vitro* fertilizacijom. U pogledu ovog parametra postoji visoka statistička značajnost između prematurusa iz blizanačkih i jednostrukih trudnoća.



Grafikon 3. Učestalost respiratornog distres sindroma kod prematurusa iz jednoplodnih trudnoća

Graph 3. Frequency of respiratory distress syndrome in prematurely born singletons



Grafikon 4. Učestalost respiratornog distres sindroma kod prematurusa iz blizanačkih trudnoća

Graph 4. Frequency of respiratory distress syndrome in prematurely born twins

Tabela 1. Učestalost infekcija, osim generalizovane, kod prematurusa iz jednostrukih i blizanačkih trudnoća

Table 1. Frequency of infections, other than generalized ones, in prematurely born singletons and twins

	Prematurusi iz jednoplodnih trudnoća <i>Prematurely born singletons</i>	Prematurusi iz blizanačkih trudnoća <i>Prematurely born twins</i>
Sa infekcijom/ <i>With infection</i>	8 (26,7%)	7 (23,3%)
Bez infekcije/ <i>Without infection</i>	22 (73,3%)	23 (76,7%)
Ukupno/ <i>Total</i>	30	30

Respiratorni distres sindrom zastupljen je kod 22 prematurusa iz jednostrukih trudnoća (73,3%) i kod 25 (83,3%) prematurusa iz blizanačkih trudnoća (**grafikoni 3 i 4**).

Iz jednostrukih trudnoća 96% (29/30) prematurusa zahtevalo je primenu terapije kiseonikom, dok kod prematurusa iz blizanačkih trudnoća taj procenat je bio nešto manji – 80% (24/30), što je bez statistički značajne razlike. Prosečna dužina trajanja terapije kiseonikom u obe ispitivane grupe iznosila je 10 dana po svakom ispitaniku, takođe bez statistički značajne razlike. Primena surfaktanta, bila je bez statistički značajne razlike, 6/30 kod prematurusa u okviru jednostrukih trudnoća i 5/30 kod prematurusa u okviru blizanačkih trudnoća.

Intrakranijalna hemoragija javila se kod 6 (20%) prematurusa koji su rođeni iz jednostrukih trudnoća i 7 (23,3%) prematurusa koji su rođeni iz blizanačkih trudnoća. Rezultati istraživanja sugerišu da ne postoji statistička značajna razlika između učestalosti HIK kod prematurusa iz jednostrukih i blizanačkih trudnoća.

U odnosu na učestalost ROP, nema statistički značajne razlike između posmatranih grupa. ROP bila je zabeležena kod 6 (20%) prevremeno rođene novorođenčadi iz jednostrukih i 6 (20%) dece iz blizanačkih trudnoća.

Rezultati istraživanja pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na učestalost sepse i drugih infekcija (pneumonija, konjuktivitis i urinarne infekcije) kod prematurusa iz jednostrukih i blizanačkih trudnoća. Generalizovana

infekcija bila je zastupljena kod prevremeno rođene novorođenčadi u 20% slučajeva, šestoro dece, bilo da su rođeni iz jednostrukih ili blizanačkih trudnoća. Druge infekcije novorođenčadi takođe ne pokazuju statistički značajnu razliku u učestalosti između posmatranih grupa. Osmoro prevremeno rođene novorođenčadi iz jednostrukih trudnoća (26,6%) imalo je neku od infekcija tokom neonatalnog perioda i sedmoro dece iz blizanačkih trudnoća (23,3%), što je prikazano u **Tabeli 1**.

Učestalost hiperbilirubinemije kod prematurusa iz jednostrukih i blizanačkih trudnoća ne pokazuje statistički značajnu razliku. Hiperbilirubinemija je bila zastupljena u identičnom broju kod prematurusa iz jednostrukih i blizanačkih trudnoća. U obe posmatrane grupe prevremeno rođene novorođenčadi kod 25 (83,3%) zabeležena je povišena vrednost bilirubina koja je zahtevala konzervativno lečenje.

Diskusija

U okviru našeg istraživanja uporedili smo strukturu morbiditeta prematurusa iste gestacijske starosti jednostrukih i blizanačkih trudnoća.

Prosečne vrednosti antropometrijskih pokazatelja prematurusa koje smo pratili pokazale su da su vrednosti porođajne telesne mase bile više kod ispitanika jednostrukih trudnoća, što odgovara podacima iz savremene literature [19]. U našem radu, razlika u porođajnoj telesnoj masi postoji ali nije statistički značajna. Prema Petitovoj, blizanci imaju visoku predispoziciju za prematuritet i nižu porođajnu telesnu

masu, ne zbog učestale patologije intrauterinog razvoja, već zbog limitirane uterusne sredine [19].

Od ukupno 60 prematurusa, koliko je bilo obuhvaćeno našim istraživanjem, 37 (61,6%) ih je bilo ženskog pola. Prematuritet se javio u 38,3% slučajeva kod muških prematurusa. Kod ispitanika iz jednodstrukih trudnoća, prematuritet je dva puta češći bio kod devojčica (66,6%), dok kod blizanačkih trudnoća taj procenat je nešto niži (56,6%). Ovi nalazi idu u prilog teoriji da je ženski plod biološki otporniji i češće nego muški doživljava rađanje [1]. U odnosu na bliznačku trudnoću, razlika u polovima je manja, što se može objasniti visokim procentom (46,7%) blizanačkih trudnoća nastalih IVF, dok su jednostruke trudnoće začete IVF samo u 0,07%.

Srednja vrednost Apgar skora na rođenju kod prematurusa jednostrukih i kod prematurusa blizanačkih trudnoća iznosila je 6,6, odnosno 6,7. Vrednosti Apgar indeksa manjeg od 4 bile su prisutne kod 11,6% prematurusa, (6 dece), koja su imala respiratorni distres sindrom težeg stepena. Prematurusi niskih vrednosti Apgar indeksa češće zahtevaju intubaciju, mehaničku ventilaciju i umbilikalnu kateterizaciju. Kod takve dece češća je bradikardija, pneumotoraks, acidoza i terapija kiseonikom [5].

Kada se analizira struktura celokupnog morbiditeta prematurusa obuhvaćenih našim istraživanjem, vodeće mesto zauzima RDS (78,3%). Dijagnostikovano je kod četrdesetsedmo prematurusa. RDS je najčešće patološko stanje prematurusa, koje se u znatnoj meri može prevenirati ili ublažiti pravovremenom primenom surfaktanta. Rizik za nastanak RDS prvenstveno je u vezi sa prevremenim porođajem, ali i sa blizancima. Ova veza je u velikoj meri proistekla iz češćeg prevremenog porođaja kod ovakve trudnoće i time prekinute mogućnosti sinteze surfaktanta. Kod prematurusa iz blizanačkih trudnoća, RDS je bio češći (83,3%) ali bez statističke značajnosti. Naši rezultati poklapaju se sa rezultatima drugih istraživanja. Skokić i drugi autori navode da ovakvi rezultati pokazuju da prematuritet blizanaca pogoduje razvoju RDS, a samim tim i težem kliničkom statusu. Takođe, prematurusi iz blizanačkih trudnoća imaju više komplikacija i viši stepen mortaliteta nego prematurusi iz jednostrukih trudnoća [20,21].

Na drugom mestu u strukturi morbiditeta je HIK, koja je dijagnostikovana kod 13 prematurusa (21,6%). HIK je bila češća kod prematurusa iz blizanačkih trudnoća (23,3%). Razvojem neurosonografije i dostupnosti ove metode, učestalost dijagnostike se povećava. Ultrasonografija je poslednjih 20 godina postala metoda izbora za dijagnozu HIK prematurusa. Bezbedna, bez zračenja, bez pomeranja deteta iz inkubatora s mogućnošću praćenja evolucije krvarenja i praćenja komplikacija. Rezultati dve prospektivne studije na uzorku od 81 prematurusa, koju su objavili Mejački-Bošnjak i saradnici pokazala je da je izolovano, ranije nazvano periintraventrikularno krvarenje, bilo zastupljeno kod 56% prematurusa, dok je u novijoj literaturi kao i našoj ispitivanoj populaciji sa

60 ispitanika, učestalost manja za oko 35% [22]. Ovi rezultati ukazuju na potrebu sistematičnog longitudinalnog praćenja neurološkog razvoja prematurusa vodeći računa o činjenici da se radi o visokorizičnoj populaciji za razvoj neuromotornih deficita i poremećaja. Savetuje se sprovođenje ultrazvučnog pregleda mozga kod svih prematurusa, i to unutar 72 sata od rođenja [5,23,24].

Retinopatija je dijagnostikovana kod dvanaestoro prematurusa (20%). Javila se sa podjednakom učestalosti u obe ispitivane grupe. Naši podaci su u skladu sa podacima iz literature, gde se procenat ROP kreće oko 20%. Takođe, potvrđeno je da incidencija prevremenih porođaja povećava incidenciju ROP [1,16].

Prema našim rezultatima možemo videti da se infekcije kod prevremeno rođene novorođenčadi dijagnostikuju u višem procentu (20%), a njihovoj učestalosti pogoduju patofiziološke karakteristike prematurusa, kao i agresivni postupci lečenja i nege. U ranijim istraživanjima navodi se da su infekcije vodeći uzrok mortaliteta u prvom mesecu života, a njihov procenat u okviru morbiditeta prematurusa je veoma visok (58%), pogotovo rane neonatalne sepse, čija učestalost iznosi i 50%. Rana dijagnoza i lečenje prematurusnih infekcija imperativ je u sprečavanju po život opasnih komplikacija. Međutim, uprkos razvoju medicine, novih generacija antibiotika i drugih oblika lečenja zaraznih bolesti, infekcije ostaju veliki problem u perinatalnoj medicini [12].

Hiperbilirubinemija se dijagnostikovala kod najvećeg broja prematurusa (83,3%) u okviru našeg istraživanja. Naši rezultati pokazuju više vrednosti u poređenju sa podacima koji se navode u savremenoj literaturi [5], a koji govore da se hiperbilirubinemija otkriva u 65% prematurusa. Ovakvo neslaganje rezultata možemo očekivati zbog manjeg broja ispitanika koji su obuhvaćeni našim istraživanjem i činjenice da su imali i druge udružene bolesti, komorbiditetna stanja. Kod naših pacijenata hiperbilirubinemija je lečena konzervativno [5].

Prilikom analize dobijenih rezultata možemo zaključiti da ne postoji razlika u RDS, HIK, hiperbilirubinemiji i učestalosti infekcija između prematurusa iz jednostrukih i blizanačkih trudnoća što većina radova iz literature i navodi [20] mada ima i drugačijih rezultata [2,25]. Učestalost RDS, HIK i infekcije ne zavisi od broja plodova nego na to utiču drugi faktori – pre svega gestacijska starost, telesna masa i Apgar skor a u našem uzorku su deca bila bez statistički značajne razlike u odnosu na te parametre. U ranijim radovima Velisavljev-Filipović [26], na 120 prevremeno rođene novorođenčadi, nalazi se da je samo 5% blizanačkih trudnoća urednog toka u odnosu na 35% jednostrukih. Danas, ranom dijagnozom multiple trudnoće, strožom prenatalnom kontrolom i nadzorom blizanačkih trudnoća, smanjuje se prevremenost za blizanačke trudnoće a samim tim i razlika u perinatalnom i neonatalnom morbiditetu između prematurusa iz jednostrukih i blizanačkih trudnoća.

Zaključak

Podaci o perinatalnom ishodu prematurusa mogu se koristiti za procenu, evaluaciju, planiranje i unapređenje njihove perinatalne nege. Prikazanim rezultatima želeli smo ukazati na najčešće probleme u perinatalnom zbrinjavanju prematurusa, kao i na mogućnost pronalaska što boljih mera prevencije i nege prematurusa.

U morbiditetu prevremeno rođene dece i dalje najznačajnije mesto zauzimaju respiratorni distres sindrom (78,3%) i hiperbilirubinemija (83,3%). Intrakranijalna hemoragija je potvrđena kod 21,6% prematurusa. Retinopatija prematurusa i infekcije koje su imale učestalost od 20%.

Statističkom obradom nije utvrđena signifikantna razlika u incidenciji ispitivanog morbiditeta između prematurusa iz jednostrukih i prematurusa iz blizanačkih trudnoća.

Literatura

1. Velisavljev-Filipović G. Intrakranijalno krvarenje i neuropsihičke osobine prevremeno rođene dece (doktorska disertacija). Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2010.
2. Perinatal outcome of multiple births in southwest Nigeria. *J Health Popul Nutr.* 2011;29(6):639-47.
3. Shinwell ES, Blickstein I, Lusk A, Reichman B. Excess risk of mortality in very low birthweight triplets: a national, population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(1):36-40.
4. Spasojević S, Konstantinidis G, Doronjski A. Morbiditet i mortalitet prevremeno rođenih dece nakon započinjanja nacionalnog programa fertilizacije in vitro: naše iskustvo. *Srp Arh Celok Lek.* 2010;138(1-2):67-71.
5. Zakanj Y, Maronić-Fischer N, Štajcer Ž. Perinatalni ishod nedonoščadi u rodilištu Karlovac u 2005. godini. *Gynaecol Perinatol* 2006;15(2):93-8.
6. Newman DE, Paamoni-Keren O, Press F, et al. Neonatal outcome in preterm deliveries between 23 and 27 weeks' gestation with and without preterm premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(1):7-11.
7. Preterm birth. Wikipedia. Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Preterm_birth
8. Greenough A. Factors adversely affecting lung growth. *Pediatr Respir Rev* 2000;1:314-20.
9. Tommiska V, Heinonen K, Ikonen S, et al. A national short-term follow-up study of extremely low birth weight infants born in Finland in 1996-1997. *Pediatrics.* 2001;107:E2.
10. Perišić V, Janković B. *Pedijatrija*. Beograd: Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu; 2009.
11. Avery B. *Neonatology*. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1994.
12. Greenough A. Respiratory distress syndrome. In: Rennie JM, Robertson NRC, editors. *Neonatal Respiratory Disorders*. 1st ed. London: Arnold; 1996. p. 238-80.
13. Ramadani R. Respiratorni distres sindrom novorođenčeta. *Acta Med Pediatr* 1998;2:23-63.
14. Velisavljev-Filipović G. Način porođaja i neurosonografski nalazi prematurusa. *Med Pregl.* 2007;60(1-2):7-11.
15. Fanaroff AA, Martin RJ. *Neonatal-perinatal medicine*. St. Louis: Mosby Year Book; 1997.
16. Knežević S, Stojanović N, Oros A, et al. Analysis of risk factors in the development of retinopathy of prematurity. *Srp Arh Celok Lek.* 2011;139(7-8):433-8.
17. Friling R, et al. Retinopathy of prematurity in assisted versus natural conception and singleton versus multiple births. *Ophthalmology.* 2007;114(2):321-4.
18. Selimović A, Skokić F, Selimović Z. Opstetrički rizični faktori majke i rana neonatalna sepsa. *Gynaecol Perinatol* 2008;17(3):138-41.
19. Panić D. Korelacija između vrste ishrane novorođenčeta i neonatalne hiperbilirubinemije (završni rad). Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2011.
20. Petit N, Cammu H, Martens G, et al. Perinatal outcome of twins compared to singletons of the same gestational age: a case-control study. *Twin Res Hum Genet.* 2011;14(1): 88-93.
21. Skokić F, Gusić S, Mehikić G, et al. Incidence in respiratory distress syndrome in premature twins. *Med Arh* 2000;54(5-6):269-70.
22. Skokić F, Radoja G, Tulumović A, Balić D, Grgić G. Učestalost respiratornog distres sindroma u prijevremeno rođenih blizanaca. *Paediatr Croat.* 2004;48(2).
23. Mejački-Bošnjak V, Rečić B. Ultrasonografija u dijagnostici i prognozi perinatalnog oštećenja mozga. *Paediatr Croat.* 2002;48(Suppl 1):1.
24. Owens R. Intraventricular hemorrhage in the premature neonate. *Neonat Netw.* 2005;24:55-71.
25. Burguet A, Menget A, Mercier M, et al. Comparison of morbidity and therapeutic load in premature twins and single births. *Arch Fr Pediatr.* 1992;49(2):81-6.
26. Velisavljev-Filipović G. Ishod intrakranijalne hemoragije kod prevremeno rođenih blizanaca (rad iz uže specijalizacije). Beograd: Medicinski fakultet Beograd; 2004.

Rad je primljen 29. VIII 2012.

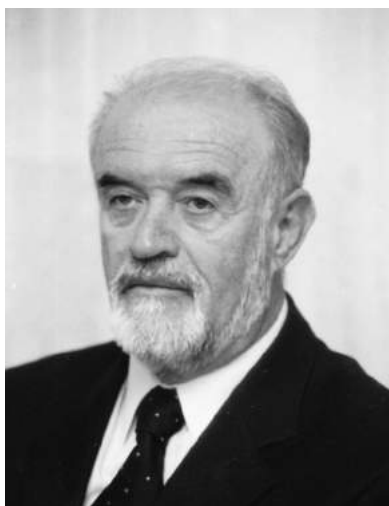
Recenziran 25. IX 2012.

Prihvaćen za štampu 20. XII 2012.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:1-2:99-104.

IN MEMORIAM

IN MEMORIAM



Prof. dr ALEKSANDAR V. KRSTIĆ (18.9.1936 – 18.2.2012.)

Prof. dr Aleksandar – Saša Krstić, redovni profesor pedijatrije i medicinske genetike na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu i redovni član Medicinske akademije nauka Srpskog lekarskog društva, preminuo je 18.2.2012. godine u Novom Sadu. Dana 21. 2. 2012. godine sa Novog groblja u Novom Sadu ispraćen je za Beograd, gde je istoga dana i sahranjen na Topčiderskom groblju.

Dr Krstić rođen je u Celju 18.9.1936. godine u oficirskoj građanskoj porodici (otac Vojislav i majka Vera). Odrastanje i školovanje dr Krstića bilo je u raznim mestima Jugoslavije, kao što su odrastala oficirska deca. Školovanje je započeo u Skoplju, a srednju školu (gimnaziju) i Medicinski fakultet završio je u Beogradu (1964. godine). Od 1966. godine živeo je u Novom Sadu i radio na Klinici za majku i dete.

Kod dr Krstića nemoguće je razdvojiti školovanje, obrazovanje i stručno usavršavanje iz medicine i prosvetno-pedagoški rad. Podjednako je bio dobar učenik i učitelj.

Odmah nakon obavljenog staža, dr Krstić je započeo i završio specijalizaciju iz pedijatrije, te kasnije specijalizaciju razvojne neurologije i biološko-medicinske genetike. Magistrirao je i doktorirao iz oblasti genetike i bio jedan od osnivača, rukovodilaca i realizatora programa genetike kao dela spoznaje i obrazovnog procesa biologa, medicinara i psihologa kod nas. Specijalizacije, magisterijum i doktorat nisu bili kraj znatiželje, učenja i usavršavanja dr Krstića. Naime, posle tih učenja, sa jednakim interesovanjem i entuzijazmom težio je da sazna više i radi bolje.

Poslediplomsko i postdoktorsko znanje dopunjavao je i proveravao u najpoznatijim medicinsko-biološkim centrima u svetu – pune tri godine. Prvo u

Engleskoj (godinu dana); zatim u Sjedinjenim Američkim Državama (takode godinu dana); Finskoj (Helsinki); te studijskim boravcima u Moskvi, Parizu, Frajburgu, Amsterdamu, Trstu, Malti, Skoplju i drugim evropskim centrima za pedijatriju i genetiku. Svi ovi vidovi obrazovanja, rada i usavršavanja za dr Krstića bili su samo inspiracija i motivacija za stalno učenje i što širu spoznaju ljudskog bića, zaštitu čovekovog zdravlja, te kvalitetnijeg življenja.

Za četrdeset pet godina stručnog rada dr Krstić je publikovao 350 radova, koje je učinio dostupnim stručnoj i naučnoj javnosti u zemlji i inostranstvu. Bio je nosilac i/ili saradnik u brojnim (preko 20) naučnim projektima interdisciplinarnog ili multidisciplinarnog karaktera, čime je i u ovoj oblasti ispoljio svoju inventivnost i kreativnost (što potvrđuje visok R-koeficijent i citiranost).

Prosvetno-obrazovna delatnost dr Krstića trajala je preko 50 godina (od demonstratora do redovnog profesora). Pored redovne nastave iz genetike na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu, on je u oblasti edukacije uveo mentorski rad, nastavu pedijatrije i celokupne medicine na engleskom jeziku na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu; uveo je izborni predmet Klinička genetika; zatim, za nastavu na Katedri za psihologiju Filozofskog fakulteta u Novom Sadu predmet – Humana genetika sa genetikom ponašanja.

U oblasti opšte (šire) edukacije dr Krstić se zalagao i ostvario – Jugoslovensku pedijatrijsku školu za medicinsko osoblje, čiji je bio i prvi direktor; kontinuiranu edukaciju iz kliničke genetike, kao i školu pronatalne populacione politike u praksi.

Ukupno gledano, prof. dr Aleksandar Krstić dao je značajan doprinos pedijatriji i genetici. U svojoj svestranosti bavio se homeopatijom i metaboličkom terapijom.

Na Institutu za majku i dete u Novom Sadu dr Krstić je bio: osnivač i načelnik Odeljenja medicinske genetike, te osnivač i šef Citogenetske laboratorije, takođe je osnivač Genetskog savetovališta na Institutu i u svim većim centrima širom Vojvodine, (12) upravnik Pedijatrijske klinike i pomoćnik direktora Instituta.

U lekarskim udruženjima bio je veoma aktivan i kao član i kao rukovodilac; bio je sekretar i predsednik Udruženja pedijatara Jugoslavije, predsednik Podružnice SLD Novog Sada i član Predsedništva Lekarskog društva Srbije.

Prof. dr Krstić je bio istinoljubiv, pravedan, disciplinovan, radan, kreativan, te izuzetno privržen pacijentima, porodici i prijateljima. Svojim radom i stvaralaštvom u punoj meri je i na pravi način dao značajan doprinos afirmaciji naše medicine u svetu. Time je postao čovek sveta i svetski čovek u medicinskoj nauci.

*Prof. dr Dragiša Popović
Prof. dr Nevenka Rončević*

U mom, sada već ne tako kratkom životu, postoji pet pedijatara koji su mi na neki način „kameni međaši“, neko ko me je na ovaj ili onaj način nešto naučio, pokazao kako treba učiti, boriti se, ne predavati se, pa i ... gubiti. Neko bez koga nisam mogao i još uvek ne mogu da zamislim Dečju bolnicu.

Bele kape i dubokog glasa, prof. Velisavljeva već duže vremena nema. Nažalost, od subote 18.2.2012. nema ni prof. A. Krstića. I nema šanse da ga ja ili, siguran sam, bilo ko od zaposlenih u Institutu pamti kao neverovatno upornog pacijenta koji se bori za sopstveni život. Ne, prof. Krstić je bio i ostaje nam svima u sećanju kao oličenje koncentrovane energije, pokreta, ideje, lucidnosti – *avangarde* rekao bih. Nečega čega je valjda najviše, kroz istoriju, na ovim prostorima nedostajalo.

Nije štedeo ni druge, ni svoje najbliže, ni sebe. Kada je imao ideju i viziju nije bilo tog čoveka ili autoriteta u bilo kom smislu, koga prof. Krstić nije pokušao da ubedi u ispravnost, korist i blagodetnje-

gove ideje – najčešće za decu, ali isto tako i za nauku na ovim prostorima.

Odeljenje, potom Centar, pa Služba za medicinsku genetiku i danas ponos Instituta, Pedijatrijska škola Srbije, časopis *Praktična pedijatrija*, ali i Odeljenje intenzivne nege i vizija savremene dečje zdravstvene zaštite, samo su delići njegove stručne karijere u kojima sam i sam učestvovao i osenio svu silinu njegove ideje i energije.

Imao sam, sticajem okolnosti i tu priliku, u nesretnim i, nadam se zauvek iza nas, ratnim vremenima, da kroz kontakt s njim i njegovim najbližima, naslutim jednog drugog profesora: brižnog, osećajnog, racionalnog, požrtvovanog oca, supruga i dedu koji je stub i oslonac porodice.

Ipak ono što od početka želim da kažem to je da sam profesora, a verujem i većina zaposlenih, kao i svi u njegovom okruženju, pre svega uvek doživljavao kao „čoveka koji stalno nešto traži i iščekuje“. I to celog života ili, bolje rečeno, dokle god je bilo iole životne snage u njemu.

U tome je znak čovekove veličine i istovremeno izvor njegovih najvećih stradanja. I što je čovek bolji i od boljeg tkiva, to je ređe i skupocenije ono što on traži. Postoje na ovoj našoj planeti, i izvan nje, hiljade i hiljade stvari koje, pored svih naših napora, neće ljudima nikad biti otkrivene. Ali *ljudsko dostojanstvo, čovek uopšte*, rekao bih, meri se po onim stvarima koje su izgledale isto tako nedostižne, pa su ih oštromni i uporni istraživači otkrili i osvojili. Ljudi koji traže i istražuju često se troše i ginu na tom putu i, naizgled, bez ploda i u tom trenutku vidnog uspeha.

Ali... ginu i oni koji vek provedu u duhovnom nemaru i neradu, preturajući nekoliko tuceta praznih reči kao dosadne i glupe brojanice. I jedino *takvi* su pravi mrtvaci, jer nisu nikad, ničim i ni u čemu ni živeli.

A ko god *traži nešto* taj se upisao u knjigu živih, i nešto od njegove slave i napora živi uvek u otkrićima onih koji su, posle njega, radili i tražili, ponekad i sa više sreće i uspeha.

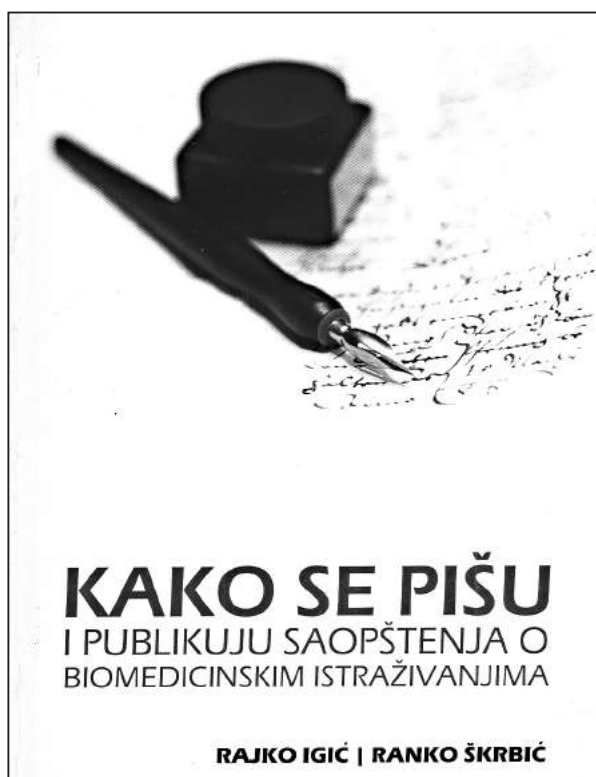
Siguran sam da će rad, istraživanje i energija profesora Aleksandra Krstića, živeti dokle god je njegovih učenika i naslednika čak i kada mnogih od nas ovde prisutnih ne bude bilo.

Neka mu je večna slava i hvala!

Prof. dr Georgios Konstantinidis

PRIKAZI KNJIGA

BOOK REVIEWS



Igić R, Škrbić R. *Kako se pišu i publikuju saopštenja o biomedicinskim istraživanjima.* Laktaši, Banja Luka: Grafomark; 2012:155.

Autori su nam podarili izvanredno aktuelno i vema značajno delo za sve medicinske krugove našeg govornog područja. Dugogodišnji pritisak na celokupnu rutinsku zdravstvenu službu u političkim i ratnim vihorima proteklih decenija uslovio je nezapamćenu prazninu u naučnom stvaralaštvu na polju biomedicinskih nauka. Rutinska medicinska praksa i briga za zdravlje stanovništva stajale su, i još uvek stoje, u žiži interesa svih lekara. Silom prilika, ovo stanje uslovljava istu orijentaciju u akademskim ustanovama, sprečavajući ih u razvijanju naučne delatnosti. U vreme finansijske oskudice, koje je usledilo neposredno nakon ratova i traje do danas, bazična istraživanja su skoro u potpunosti zamrla. Zato je čitava jedna generacija talentovanih istraživača ostavljena na cedilu. Nemogućnost putovanja u strane zemlje, smanjena mogućnost komunikacije zbog slabih elektronskih veza u prvim godinama ovog veka i pritisak rutinskog kliničkog rada onemogućile su iskusnije istraživače da preuzmu ulogu mentora u akademski primerenom obimu, a mladima je time sužen prostor istraživanja kako u suštinskom, tako i u formalnom smislu.

U svetskoj naučnoj javnosti išlo se međutim dalje velikim koracima, elektronska komunikacija je promenila sistem publikovanja, osnovane su džinovske baze podataka i komplikovali su se standardi po kojima se podaci objavljuju. Masa publikovanih podataka obrađivana je posebnim elektronskim programima, pa je poznavanje važnih internet adresa i elektronskih sistema obrade podataka bilo veoma važno. Istovremeno su na našem jezičkom području preuzeti međunarodni standardi u organizaciji akademskih tela, pa su istraživači prinuđeni da iz stanja relativne zamlrosti uskoče na visoko konkurentnu pozornicu internacionalnog naučnog sveta i da se izlože nemilosrdnoj kritici u sistemu publikovanja, čiji su razvitak i napredak silom prilika propustili.

U toj situaciji ova knjiga je pravi rudnik blaga za sve koji žižu svog interesa usmeravaju ka naučnom radu i publikovanju rezultata. Treba pomenuti, da su autori ove knjige u proteklm decenijama postali svesni bolnih nedostataka u našem naučnom svetu i već objavili neka važna pravila u pisanju savremenih naučnih radova u obliku ciljanih članaka, a držali su i kurseve o tehnici pisanja naučnih radova na više medicinskih fakulteta u regionu. Time su upotpnili predavanja na istu temu, koja fakulteti redovno organizuju za uznapredovale mlade doktorande i magistraturante.

Autori ovog dela su, kao iskusni istraživači shvatili da je knjiga, u kojoj je svaka reč odmerena i obavezujuća, mnogo značajnija od skripata i zabeleški sa predavanja, koja služe manjini. Ova je knjiga namenjena mladim i još nepotpuno oformljenim entuzijastima, a svojim oblikom je veran pratilac u svakoj situaciji. Ona ima važnu ulogu u raznim vrstama odbira, usmeravajući odlučne, zainteresovane i talentovane pojedince na sudbonosni životni put. Onima koji su zainteresovani samo za neke segmente naučnog rada, kao što su klinička istraživanja u okviru svakodnevnog lekarskog posla, ova knjiga omogućuje sistematsku organizaciju naučne zamisli od samog početka, vodi ih od ideje, preko organizacije rada do ostvarenja korektnog naučnog saopštenja vlastitih rezultata. Upravo zbog toga to je obavezno štivo za sve istraživače našeg jezičkog područja, jer pomaže da se eliminišu proizvoljnosti, nepreciznosti, neoštre formulacije, nepotrebna opšta mesta, preopširnost, neprimerena statistička obrada, nekorektnost u citatima i sastavljanju literature.

Nažalost, piscu ovih redova su poznati mnogi radovi koji su publikovani u našim časopisima sa jednom ili više navedenih grešaka. Ta i takva opterećenja uslovlila su da članci naših autora bivaju odbijeni u redakcijama internacionalnih časopisa. Time je velik trud i radni napor čitavih timova pro-

pao, a pojedincima je akademsko napredovanje usporeno ili onemogućeno, uprkos iskrenog interesa i dugotrajnog prilježnog rada. I u tom okviru je značaj ove knjige velik, jer iskreno prilazi problemu, objašnjava osnove uređivačkog procesa renomiranih biomedicinskih časopisa i dobronamerno upućuje čitaoca na zahteve koje postavlja uređivačka politika svakog pojedinog časopisa.

Sistematizacija velikog polja kojeg su se autori prihvatili primerno je izvedena i vodi od osnovnih pojmova i objašnjenja za početnike u prvoj plovini knjige, preko tehničkih pojedinosti samog pisanja do saveta u izradi koncepcije naučnog rada u drugoj polovini knjige. Osvrće se na disciplinovanost u mišljenju i koncentraciju na bitno, obrađuje organizaciju timskog rada i korektnom predstavljanju timova u publikacijama. Osvrće se na nekorektnosti i plagijate, koji su u današnjoj lavini publikacija postali češći nego ranije, a otkriva i sisteme koji te plagijate otkrivaju. Izvanredna odlika knjige je njena celovitost, jer nema poglavlja koje je zanemareno ili izostavljeno, što u neobično velikoj meri povećava njenu vrednost i izdiže je daleko iznad nivoa zbirke uputstava. Informacijama o svim aspektima pisanja i greškama koje se u toku rada mogu izbeći, davanjem danas aktuelnih najvažnijih elektronskih veza – linkova, ova knjiga ima vrhunsku aktuelnost i time izbegava klasičan nedostatak većine knjiga u odnosu na elektronske informacije – vremensko zaostajanje u aktuelnosti.

Sva su poglavlja pisana u savetodavnom tonu. Svaka apodiktička tvrdnja i precenjivanje vlastitog mišljenja izbegnuti su. Time je čitalac uveden u svet iskrene skromnosti i samokritike, koja mora da vlada u svakom naučnom radu i u publikacijama. Ovo je posebno važno za naše jezičko područje, jer je stil pisanja kod nas često tvrd i neelastičan, ne ostavljajući mesta sumnjama i bilo kakvoj kritici vlastitog stvaralaštva. Verujem da će stil kojim je pisana ova knjiga vremenom kod nas preovladati i zahvalan sam autorima, koji na više mesta pomažu čitaocu, predlažući jasne i nedvosmislene formulacije mišljenja i zaključaka, koje istovremeno iskreno stavljaju do znanja da je kritika iznesenih stavova u vlastitom radu moguća i dobrodošla. Time knjiga značajno doprinosi podizanju akademskog nivoa publikovanja i akademskom karakteru naučne komunikacije.

Pogled na sadržaj otkriva, da je sistematika knjige posvećena svim postojećim oblicima naučnog publikovanja, od pisanja čitave knjige pa do sastavljanja pisma uredništvu biomedicinskih časopisa. Čitaocu se savetuje ne samo kako da piše, već i kako da čita i tumači naučne članke drugih autora. U poglavlju o sastavljanju rukopisa članka o istraživačkom projektu, početnik se potanko upozna sa pravilima pisanja, od naslova pa sve do savremenih varijanti sastavljanja referenci. Pripremi samog rukopisa posvećuje se najduže poglavlje u kojem čitalac nalazi savete u vezi sa organizacijom rada na rukopisu, o stilskom uoblič-

nju i pravilima upotrebe glagolskih vremena, ali i o tehničkim pravilima slanja rukopisa biomedicinskim časopisima. U ovom najvažnijem poglavlju nije ispušten nijedan kamen spoticanja koji bi na bilo koji način umanjio vrednost publikacije. U sledećem poglavlju o uređivanju biomedicinskih časopisa, čitalac se uvodi u tehniku evaluacije i običaje koji vladaju u uredništvima, a koje treba poznavati kako dobar rad ne bi bio pogrešno ocenjen ili odbijen iz formalnih razloga.

Mnogi važni saveti mladim istraživačima nalaze se u poslednjim poglavljima knjige, u kojima se sistematizuju vrste kliničkih studija i statistički postupak, kao i prikazivanje statističkih rezultata, što je za svaku procenu vrednosti i istinitosti naučnog rada od prvostepene važnosti. Ova je knjiga time postala sistematski „kuvar“ za svakog ko se prihvata obrade naučne materije i štiti pregaoca od sistematskih grešaka u planiranju, koje se kasnije ni najboljom voljom ne mogu ispraviti. Posebno je vredno, što je potanko opisan i osnov prevođenja naučnih pojmova na engleski jezik (i obrnuto), pa se time pomaže autorima koji engleskim ne vladaju savršeno. Autorima je dobro poznato da su greške na ovom polju veoma česta prepreka publikovanju radova iz zemalja van engleskog govornog područja u renomiranim časopisima koji izlaze baš na tom jeziku.

Stariji autor knjige, R. Igić, iskusan farmakolog i dugogodišnji nastavnik, proveo je većinu svog radnog veka u Sjedinjenim Američkim Državama upravo kao nastavnik tehnike istraživanja i publikovanja, čime naš čitalac dobija kvalifikovanog savetnika upravo po ovoj temi. Prethodne publikacije na engleskom koautora R. Škrbića na tom području su takođe zapažene. Verovatno je ta činjenica uticala na izbor sintakse i na donekle originalne formulacije koje se sreću na više mesta u knjizi. Kad čitamo «...kolokvijalne reči i fraze...» tek na drugi pogled vidimo da se mislilo «...svakodnevni izrazi i pojmovi...», pa je čitaocu potrebna „psihološka sekunda“ i ponovljeno čitanje. Međutim, taj kozmetički nedostatak ima i prednost, da se kod čitaoca povećava pažnja, pa ponovno čitanje nekih pasusa otkriva dublji sadržaj i nameru autora. S druge strane, sasvim je sigurno da će knjiga doživeti novo izdanje pa je ovaj mali nedostatak lako otkloniti konsultacijom sa poznavaoцем inače bogatih varijanti iz fonda našeg književnog jezika, čime će knjiga još više dobiti na vrednosti. Međutim, sve te originalne jezičke varijacije ni u kom slučaju ne umanjuju značaj i važnost ove knjige, koja će izvanredno služiti sadašnjim generacijama i sasvim sigurno budućim istraživačima, pod uslovom da bude stalno dopunjavana najnovijim podacima u sledećim izdanjima.

Autorima treba od srca čestitati na istrajnosti u ostvarenju ove dobro opremljene i štampane, po ceni pristupačne knjige, kao i na punom pogotku u izvršenju veoma plemenitog i nadasve važnog zadatka.

Prof. dr Mihael Podvinec



Udovički J. *Atlas retkih bolesti u otorinolaringologiji (pojave, stanja i akcidenti)*. Novi Sad, 2011.

Nedavno je izašao iz štampe Atlas retkih bolesti u otorinolaringologiji i prvi ovakve vrste u Srbiji i šire. Po tipu je prevashodno kliničko-dijagnostičkog karaktera, veoma značajan u njihovom

prepoznavanju, te blagovremenom upućivanju bolesnika u odgovarajuću specijalističku ustanovu.

Proučavajući retke bolesti u otorinolaringologiji, autor je zaključio da im je klinička slika u najvećem broju slučajeva nekarakteristična, a početak nejasan. Etiologija bolesti je najčešće nepoznata. Do dijagnoze se veoma dugo luta, a samim tim i do početka lečenja. Stoga bolest često dobija nezaustavljiv tok i fatalan ishod, pa ova problematika zaslužuje punu našu pažnju, utoliko pre što o retkim bolestima nema baš mnogo literature.

Atlas je štampan uz pomoć Vlade Vojvodine. Građa je podeljena prema lokalizaciji procesa na šest oblasti: Nos, Paranazalne šupljine, Nos i Paranazalne šupljine, Ždrelo, Jednjak i Respiratorni trakt. Građa je izložena na 143 strane, izuzetno kvalitetnog papira, obogaćenog sa 230 fotografija, pretežno u boji i čvrstim koricama 25 x 23 cm.

Visoko procenjen od eminentnih recenzenata: "da predstavlja značajan doprinos srpskoj otorinolaringologiji" (prof. dr Topolac), a po nekima "mini-enciklopediju otorinolaringologije" (prim. dr Vasiljević), predstavlja nezaobilaznu literaturu za lekare opšte medicine, posebno za lekare na specijalizaciji i same specijaliste.

Knjiga je vanvremenska i trajne vrednosti, jer je slika nezamenljiva i rečitija od bilo kakvih reči i opisa, zbog čega je i svesrdno preporučujemo.

Prof. dr Dragan Dankuc

UPUTSTVO SARADNICIMA

Časopis „Medicinski pregled“ objavljuje radove iz različitih oblasti biomedicine, koji su namenjeni širim lekarskim krugovima. Radovi se objavljuju na srpskom jeziku sa proširenim engleskim sažetkom i prilogima na srpskom i engleskom jeziku, a odabrani radovi objavljuju se u celini na engleskom jeziku sa sažetkom na srpskom jeziku. Radovi van srpskog govornog područja objavljuju se na engleskom jeziku. Autori radova moraju da budu pretplatnici Časopisa. Časopis objavljuje sledeće kategorije radova:

1. Uvodnici (editorijali) – do 5 stranica

Sadrže mišljenje ili diskusiju o nekoj temi važnoj za Časopis. Uobičajeno ih piše jedan autor *po pozivu*.

2. Originalni naučni radovi – do 12 stranica

Sadrže rezultate sopstvenih originalnih naučnih istraživanja i njihova tumačenja. Originalni naučni radovi treba da sadrže podatke koji omogućavaju proveru dobijenih rezultata i reprodukovanje istraživačkog postupka.

3. Pregledni članci – do 10 strana

Predstavljaju sažet, celovit i kritički pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji se analizira i raspravlja, ilustrujući trenutno stanje u jednoj oblasti istraživanja. Radovi ovog tipa biće prihvaćeni samo ukoliko autori navođenjem najmanje 5 *autocitata* potvrde da su eksperti u oblasti o kojoj pišu.

4. Prethodna saopštenja – do 4 stranice

Sadrže naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogući i ponavljanje iznetih rezultata. Donosi nove naučne podatke bez detaljnijeg obrazlaganja metodologije i rezultata. Sadrži sve delove originalnog naučnog rada u skraćenom obliku.

5. Stručni članci – do 10 stranica

Odnose se na proveru ili reprodukciju poznatih istraživanja i predstavljaju koristan materijal u širenju znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse.

6. Prikazi slučajeva – do 6 stranica

Obraduju *retku* kazuistiku iz prakse, važnu lekari-ma koji vode neposrednu brigu o bolesnicima i imaju karakter stručnih radova. Prikazi slučajeva ističu neobičajene karakteristike i tok neke bolesti, neočekivane reakcije na terapiju, primenu novih dijagnostičkih postupaka ili opisuju retko ili novo oboljenje.

7. Istorija medicine – do 10 stranica

Obraduje se prošlost s ciljem stvaranja kontinuiteta medicinske i zdravstvene kulture, a imaju karakter stručnih radova.

8. Druge vrste publikacija (feljtoni, prikazi knjiga, izvodi iz strane literature, izveštaji sa kongresa i stručnih sastanaka, saopštenja o radu pojedinih zdravstvenih ustanova, podružnica i sekcija, saopštenja Uredništva, pisma Uredništvu, novine u medicini, pitanja i odgovori, stručne i staleške vesti i *In memoriam*)

Priprema rukopisa

Kompletan rukopis, koji uključuje tekst rada, sve priloge i propratno pismo, potrebno je poslati:

– u elektronskoj formi na adresu **dlv@neobee.net**, kao i

– odštampana 2 primerka rukopisa na adresu:

Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad.

Propratno pismo

– Mora da sadrži svedočanstvo autora da rad predstavlja originalno delo, kao i da nije objavljivao u drugim časopisima, niti se razmatra za objavljivanje u drugim časopisima.

– Potvrditi da svi autori ispunjavaju kriterijume za autorstvo nad radom, da su potpuno saglasni sa tekstom rada, kao i da ne postoji sukob interesa.

– Navesti u koju kategoriju spada rad koji se šalje (originalni naučni rad, pregledni članak, prethodno saopštenje, stručni članak, prikaz slučaja, istorija medicine).

Rukopis

Za pisanje teksta koristiti *Microsoft Word for Windows*. Tekst treba otkucati koristeći font *Times New Roman*, na stranici formata A4, proredom od 1,5 (i u tabelama), sa marginama od 2,5 cm i veličinom slova od 12 pt. Rukopis treba da sadrži sledeće elemente:

1. Naslovna strana. Naslovna strana treba da sadrži kratak i jasan naslov rada, bez skraćenica, zatim kratki naslov (do 40 karaktera), puna imena i prezimena autora (najviše 6 autora) indeksirana brojkama koje odgovaraju onima kojim se u zaglavlju navode uz pun naziv i mesta ustanova u kojima autori rade. Na dnu ove stranice navesti titulu, punu adresu, e-mail i broj telefona ili faksa autora zaduženog za korespondenciju.

2. Sažetak. Sažetak treba da sadrži do 250 reči, bez skraćenica, sa preciznim prikazom problematike, ciljeva, metodologije, glavnih rezultata i zaključaka. Sažetak treba da ima sledeću strukturu:

– originalni i stručni radovi: uvod (sa ciljem rada), materijal i metode, rezultati i zaključak;

– prikaz slučaja: uvod, prikaz slučaja i zaključak;

– pregledni rad: uvod, odgovarajući podnaslovi koji odgovaraju onima u tekstu rada i zaključak.

U nastavku navesti do deset ključnih reči iz spiska medicinskih predmetnih naziva (Medical Subjects Headings, MeSH) Američke nacionalne medicinske biblioteke.

3. Sažetak na engleskom jeziku. Sažetak na engleskom jeziku treba da bude prevod sažetka na srpskom jeziku, da ima istu strukturu i da sadrži do 250 reči, bez upotrebe skraćenica.

4. Tekst rada

– Tekst originalnih članaka mora da sadrži sledeće celine: Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak, spisak skraćenica (ukoliko su korišćene u tekstu) i eventualna zahvalnost autora onima koji su pomogli u istraživanju i izradi rada.

– Tekst prikaza slučaja treba da sadrži sledeće celine: Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Prikaz slučaja, Diskusija i Zaključak.

– Tekst treba da bude napisan u duhu srpskog jezika, oslobođen suvišnih skraćenica, čija prva upotreba zahteva navođenje punog naziva. Skraćenice ne upotrebljavati u naslovu, sažetku i zaključku. Koristiti samo opšte prihvaćene skraćenice (npr. DNA, MRI, NMR, HIV,...). Spisak skraćenice koje se navode u radu, zajedno sa objašnjenjem njihovog značenja, dostaviti na poslednjoj stranici rukopisa.

– Koristiti mere metričkog sistema prema Internacionalnom sistemu mera (*International System Units – SI*). Temperaturu izražavati u Celzijusovim stepenima (°C), a pritisak u milimetrima živinog stuba (mmHg).

– Ne navoditi imena bolesnika, inicijale ili brojeve istorija bolesti.

Uvod sadrži precizno definisan problem kojim se bavi studija (njegova priroda i značaj), uz navođenje relevantne literature i sa jasno definisanim ciljem istraživanja i hipotezom.

Materijal i metode treba da sadrže podatke o načinu dizajniranja studije (prospektivna/retrospektivna, kriterijumi za uključivanje i isključivanje, trajanje, demografski podaci, dužina praćenja). Statističke metode koje se koriste treba da budu jasne i detaljno opisane.

Rezultati predstavljaju detaljan prikaz podataka dobijenih tokom studije. Sve tabele, grafikoni, sheme i slike moraju da budu citirani u tekstu, a njihova numeracija treba da odgovara redosledu pominjanja u tekstu.

Diskusija treba da bude koncizna i jasna, sa interpretacijom osnovnih nalaza studije u poređenju sa rezultatima relevantnih studija publikovanim u svetskoj i domaćoj literaturi. Navesti da li je hipoteza istraživanja potvrđena ili opovrgnuta. Izneti prednosti i ograničenja studije.

Zaključak u kratkim crtama mora da odbaci ili potvrdi pogled na problem koji je naveden u Uvodu. Zaključci treba da proizilaze samo iz vlastitih rezultata i da ih čvrsto podržavaju. Uzdržati se uopštenih i nepotrebnih zaključivanja. Zaključci u tekstu moraju suštinski odgovarati onima u Sažetku.

5. Literatura. Literatura se u tekstu označava arapskim brojevima u uglastim zagradama, prema redosledu pojavljivanja. Izbegavati veliki broj citata u tekstu. Za naslove koristiti skraćenice prema *Index Medicus*-u (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). U popisu citirane literature koristiti Vankuverska pravila koja precizno određuju redosled podataka i znake interpunkcije kojima se oni odvajaju, kako je u nastavku dato pojedinim primerima. Navode se svi autori, a ukoliko ih je preko šest, navesti prvih šest i dodati et al.

Članci u časopisima:

* *Standardni članak*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

* *Organizacija kao autor*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

* *Nisu navedena imena autora*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002;325(7357):184.

* *Volumen sa suplementom*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

* *Sveska sa suplementom*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

* *Sažetak u Časopisu*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Knjige i druge monografije:

* *Jedan ili više autora*

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

* *Urednik(ci) kao autor*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

* *Poglavlje u knjizi*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

* *Rad u zborniku radova*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming*; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

* *Disertacije i teze*

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Elektronski materijal

* *Članak u Časopisu u elektronskoj formi*

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

* *Monografije u elektronskoj formi*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

* *Kompjuterski dokument (file)*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

6. Prilozi (tabele, grafikoni, sheme i fotografije).

Dozvoljeno je najviše šest priloga!

– Tabele, grafikoni, sheme i fotografije dostavljaju se kao posebni dokumenti, na posebnim stranicama.

– Tabele i grafikone pripremiti u formatu koji je kompatibilan sa programom *Microsoft Word for Windows*.

– Slike pripremiti u JPG, GIF TIFF, EPS i sl. formatu

– Svaki prilog numerisati arapskim brojevima, prema redosledu njihovog pojavljivanja u tekstu.

– Naslov, tekst u tabelama, grafikonima, shemama i legendama navesti na srpskom i na engleskom jeziku.

– Objasniti sve nestandardne skraćenice u fusnotama koristeći sledeće simbole: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§.

– U legendama mikrofotografija navesti korišćenu vrstu bojenja i uvećanje na mikroskopu. Mikrofotografije treba da sadrže merne skale.

– Ukoliko se koriste tabele, grafikoni, sheme ili fotografije koji su ranije već objavljeni, u naslovu navesti izvor i poslati potpisanu izjavu autora o saglasnosti za objavljivanje.

– Svi prilozi biće štampani u crno-belom tehnici. Ukoliko autori žele štampanje u boji potrebno je da snose troškove štampe.

7. Dodatne obaveze

Ukoliko autor i svi koautori nisu uplatili članarinu za Medicinski pregled, rad neće biti štampan. Radovi koji nisu napisani u skladu sa pravilima Medicinskog pregleda, neće biti razmatrani. Recenzija će biti obavljena najkasnije u roku od 6 nedelja od prijema rada. Uredništvo zadržava pravo da i pored pozitivne recenzije donese odluku o štampanju rada u skladu sa politikom Medicinskog pregleda. Za sva dodatna obaveštenja obratiti se tehničkom sekretaru:

Društvo lekara Vojvodine

Vase Stajića 9

21000 Novi Sad

Tel. 021/521 096; 063/81 33 875

E-mail: dlv@neobee.net

INFORMATION FOR AUTHORS

Medical review publishes papers from various fields of biomedicine intended for broad circles of doctors. The papers are published in Serbian language with an expanded summary in English language and contributions both in Serbian and English language, and selected papers are published in English language at full length with the summary in Serbian language. Papers coming from non-Serbian speaking regions are published in English language. The authors of the papers have to be Medical Review subscribers.

This journal publishes the following types of articles: editorials, original studies, preliminary reports, review articles, professional articles, case reports, articles from history of medicine and other types of publications.

1. Editorials – up to 5 pages – convey opinions or discussions on a subject relevant for the journal. Editorials are commonly written by one author by invitation.

2. Original studies – up to 12 pages – present the authors' own investigations and their interpretations. They should contain data which could be the basis to check the obtained results and reproduce the investigative procedure.

3. Review articles – up to 10 pages – provide a condensed, comprehensive and critical review of a problem on the basis of the published material being analyzed and discussed, reflecting the current situation in one area of research. Papers of this type will be accepted for publication provided that the authors confirm their expertise in the relevant area by citing at least 5 auto-citations.

4. Preliminary reports – up to 4 pages – contain scientific results of significant importance requiring urgent publishing; however, it need not provide detailed description for repeating the obtained results. It presents new scientific data without a detailed explanation of methods and results. It contains all parts of an original study in an abridged form.

5. Professional articles – up to 10 pages – examine or reproduce previous investigation and represent a valuable source of knowledge and adaption of original investigations for the needs of current science and practise.

6. Case reports – up to 6 pages – deal with rare casuistry from practise important for doctors in direct charge of patients and are similar to professional articles. They emphasize unusual characteristics and course of a disease, unexpected reactions to a therapy, application of new diagnostic procedures and describe a rare or new disease.

7. History of medicine – up to 10 pages – deals with history in the aim of providing continuity of medical and health care culture. They have the character of professional articles.

8. Other types of publications – The journal also publishes feuillets, book reviews, extracts from foreign literature, reports from congresses and professional meetings, communications on activities of certain medical institutions, branches and sections, announcements of the Editorial Board, letters to the Editorial Board, novelties in medicine, questions and answers, professional and vocational news and In memoriam.

Preparation of the manuscript

The complete manuscript, including the text, all supplementary material and covering letter, is to be sent

- in electronic format to the address dlv@neobee.net
- the 2 printed copy to the address

Drustvo lekara Vojvodine, Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad

The covering letter:

– It must contain the proof given by the author that the paper represents an original work, that it has nei-

ther been previously published in other journals nor is under consideration to be published in other journals.

– It must confirm that all the authors meet criteria set for the authorship of the paper, that they agree completely with the text and that there is no conflict of interest.

– It must state the type of the paper submitted (an original study, a review article, a preliminary report, a professional article, a case report, history of medicine)

The manuscript:

Use Microsoft Word for Windows to type the text. The text must be typed in font Times New Roman, page format A4, space 1.5 (for tables as well), borders of 2.5 cm and font size 12pt. The manuscript should contain the following elements:

1. The title page. The title page should contain a concise and clear title of the paper, without abbreviations, then a short title (up to 40 characters), full names and surnames of the authors (not more than 6) indexed by numbers corresponding to those given in the heading along with the full name and place of the institutions they work for. Contact information including the academic degree(s), full address, e-mail and number of phone or fax of the corresponding author (the author responsible for correspondence) are to be given at the bottom of this page.

2. Summary. The summary should contain up to 250 words, without abbreviations, with the precise review of problems, objectives, methods, important results and conclusions. It should be structured into the paragraphs as follows:

– original and professional papers should have the introduction (with the objective of the paper), material and methods, results and conclusion

– case reports should have the introduction, case report and conclusion

– review papers should have the introduction, subtitles corresponding to those in the paper and conclusion. It is to be followed by up to 10 Key Words from the list of Medical Subject Headings, MeSH of the American National Medical Library.

3. The expanded summary in English language. The summary in English should be the translation of the summary in Serbian, it should be structured in the same way as the Serbian summary, containing up to 250 words, without any abbreviations.

4. The text of the paper. The text of original studies must contain the following: introduction (with the clearly defined objective of the study), material and methods, results, discussion, conclusion, list of abbreviations (if used in the text) and not necessarily, the acknowledgment mentioning those who have helped in the investigation and preparation of the paper.

– The text of a case report should contain the following: introduction (with clearly defined objective of the study), case report, discussion and conclusion.

– The text should be written in the spirit of Serbian language, without unnecessary abbreviations, whose first mentioning must be explained by the full term they stand for. Abbreviations should not be used in the title, summary and conclusion. Only commonly accepted abbreviations (such as DNA, MRI, NMR, HIV...) should be used. The list of abbreviations used in the text, together with the explanation of their meaning, is to be submitted at the last page of the manuscript.

– All measurements should be reported in the metric system of the International System of Units – SI. Temperature should be expressed in Celsius degrees (°C). and pressure in mmHg.

– No names, initials or case history numbers should be given.

Introduction contains clearly defined problem dealt with in the study (its nature and importance), with the relevant references and clearly defined objective of the investigation and hypothesis.

Material and methods should contain data on design of the study (prospective/retrospective, eligibility and exclusion criteria, duration, demographic data, follow-up period). Statistical methods applied should be clear and described in details.

Results give a detailed review of data obtained during the study. All tables, graphs, schemes and figures must be cited in the text and numbered consecutively in the order of their first citation in the text.

Discussion should be concise and clear, interpreting the basic findings of the study in comparison with the results of relevant studies published in international and national literature. It should be stated whether the hypothesis has been confirmed or denied. Merits and demerits of the study should be mentioned.

Conclusion must deny or confirm the attitude towards the problem mentioned in the introduction. Conclusions must be based solely on the author's own results, corroborating them. Avoid generalised and unnecessary conclusions. Conclusions in the text must be in accordance with those given in the summary.

5. References. References are to be given in the text under Arabic numerals in parentheses consecutively in the order of their first citation. Avoid a large number of citations in the text. The title of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). Apply Vancouver Group's Criteria, which define the order of data and punctuation marks separating them. Examples of correct forms of references are given below. List all authors, but if the number exceeds six, give the names of six authors followed by 'et al'.

Articles in journals

** A standard article*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

** An organisation as the author*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

** No author given*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ*. 2002;325(7357):184.

** A volume with supplement*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

** An issue with supplement*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

** A summary in a journal*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondi* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Books and other monographs

** One or more authors*

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

** Editor(s) as author(s)*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

** A chapter in a book*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

** A conference paper*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming*; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

** A dissertation and theses*

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans* [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Electronic material

** A journal article in electronic format*

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

** Monographs in electronic format*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeve JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

** A computer file*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

6. Attachments (tables, graphs, schemes and photographs). The maximum number of attachments allowed is six!

– Tables, graphs, schemes and photographs are to be submitted as separate documents, on separate pages.

– Tables and graphs are to be prepared in the format compatible with Microsoft Word for Windows programme. Photographs are to be prepared in JPG, GIF, TIFF, EPS or similar format.

– Each attachment must be numbered by Arabic numerals consecutively in the order of their appearance in the text

– The title, text in tables, graphs, schemes and legends must be given in both Serbian and English language.

– Explain all non-standard abbreviations in footnotes using the following symbols *, †, ‡, §, ||, ¶, **, † †, ‡ ‡.

– State the type of colour used and microscope magnification in the legends of photomicrographs. Photomicrographs should have internal scale markers.

– If a table, graph, scheme or figure has been previously published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce it.

– All attachments will be printed in black and white. If the authors wish to have the attachments in colour, they will have to pay additional cost.

7. Additional requirements

If the author and all co-authors have failed to pay the subscription for Medical Review, their paper will not be published.

Papers which have not met the criteria of Medical Review will not be taken into consideration. The Editorial review of the paper will be announced not later than six weeks after the submission of the paper. The Editorial Board reserves the right to make a decision regarding the publication of the paper according to the policy of Medical Review even if the review is positive. Contact the technical secretary for all additional information:

Društvo lekara Vojvodine

Vase Stajića 9

21000 Novi Sad

Tel. 021/521 096; 063/81 33 875

E-mail: dlv@neobee.net