

ISSN 2637-1952 (Print)
ISSN 2637-191X (Online)

16. Naučno-stručni skup
Studenti u susret nauci – StES 2023

ZBORNIK RADOVA

Medicinske i zdravstvene nauke

16th scientific conference
Students encountering science – StES 2023

PROCEEDINGS

Medical and Health Sciences

Banja Luka
2023.

Izdavači:
Univerzitet u Banjoj Luci,
Studentski parlament Univerziteta u Banjoj Luci

Za izdavača:
Prof. dr Aleksandar Ostojić
Andrej Ševa

Urednici:
Aleksandra Babić, Milan Stupar

Lektor za srpski jezik:
Aleksandra Savić

Lektor za engleski jezik:
Milica Guzijan

Štampa:
Mikro print s. p. Banja Luka

Tiraž: 25

Naučni odbor:
Prof. dr Aleksandar Ostojić, prof. dr Milica Balaban, prof. dr Đorđe Savić,
prof. dr Dragan Gligorić, prof. dr Zorana Kovačević, prof. dr Milenko Krajišnik,
prof. dr Pero Sailović, prof. dr Vlade Simović, prof. dr Nenad Ponorac,
prof. dr Aleksandra Petrašević, prof. dr Srđan Dušanić.

Recenzenti:
Prof dr. Aleksandra Marković, prof. dr Svjetlana Stoisavljević Šatara, prof. dr Milorad Vujnić,
prof.dr Igor Sladojević, doc. dr Nataša Bubić Pajić, doc.dr Biljana Gatarić,
doc. dr Nataša Pilipović Broćeta, prof. dr Tanja Šobot, prof. dr Nenad Ponorac,
prof. dr Vesna Ljubojević, prof. dr Milka Mavija, prof. dr Zlatan Stojanović,
prof. dr Mira Spremo, prof. dr Vesna Ećim Zlojutro, prof. dr Nataša Stojaković,
doc. dr Gabrijela Malešević, prof. dr Duško Vulić, prof. dr Darko Golić, prof. dr Slaviša Đuričić,
prof.dr Nela Rašeta Simović, prof. dr Mirko Stanetić, doc.dr Dragana Roganović,
prof.dr Janja Bojanić, TA Nebojša Mandić Kovačević, doc. dr Relja Suručić,
prof. dr Radoslav Gajanin, prof. dr Ana Golić Jelić, doc.dr Anđelka Račić,
doc. dr Goran Marošević, doc. dr Jelena Jovanić, prof. dr Zoran Vujković, doc. dr Saša Marin,
prof. dr Goran Spasojević, prof. dr Peđa Kovačević, prof. dr Nataša Trtić,
prof. dr Marija Obradović, doc.dr Dragana Stojisavljević, prof. dr Marija Burgić Radmanović,
prof. dr Siniša Škondrić, doc. dr Mirjana Đermanović, prof. dr Željka Kojić,
doc. dr Ognjenka Janković, prof. dr Olivera Dolić, prof. dr Vlastimir Vlatković,
prof. dr Verica Pavlić

SADRŽAJ

RADOVI:

ALEKSA GAČINOVIĆ, KAPACITET DIFUZIJE PLUĆA KAO PREDIKTOR DESATURACIJE KISEONIKOM NA TESTU OPTEREĆENJA
АНА-МАРИЈА ЈОКИЋ, Лола Милетић, УТИЦАЈ СТЕПЕНА ЕДУКАЦИЈЕ СТУДЕНАТА МЕДИЦИНЕ НА ЕФИКАСНОСТ КАРДИОПУЛМОНАЛНЕ РЕАНИМАЦИЈЕ
ANASTASIJA PALIKUĆA, MORFOMETRIJSKA ANALIZA MEĐUKAPACHNOG OTVORA ISPITANIKA MLAĐE ŽIVOTNE DOBI.....
BORIS VUKOVIĆ, FAKTORI RIZIKA POVEZANI SA POJAVOM PERITONITISA KOD PACIJENATA NA PERITONEUMSKOJ DIJALIZI
BRUNO DUMENDŽIĆ, NIVOI ADIPONEKTINA KOD PACIJENATA OBOLELIH OD TIP 2 DIJABETES MELITUSA.....
DANIELA KUĆENIĆ, Branislav Marčetić, ULOGA I ZNAČAJ FRITLI INDEKSA (INDEKSA SLABOSTI) KOD ONKOLOŠKIH HIRURŠKIH PACIJENATA STARIJE ŽIVOTNE DOBI
LUKA SUBOTIĆ, Nedeljko Petrić, POVEZANOST INDEKSA TELESNE MASE I BALANSNIH PERFORMANSI KOD ADOLESCENATA.....
LJUBIŠA VUČKOVIĆ, ISHOD TROMBOLITIČKE TERAPIJE I MEHANIČKE TROMBEKTOMIJE KOD PACIJENATA SA AKUTNIM ISHEMIJSKIM MOŽDANIM UDAROM.....
MARIJA PRODANOVIĆ, MEŠOVITI TUMORI TESTISA POREKLA GERMINATIVNIH ČELIJA.....
MARIJANA GAJIĆ, KVALITET SNA STUDENATA ZDRAVSTVENE NEGE.....
MARTINA NINIĆ, PREGLED KARAKTERISTIKA KAPSULA SA MODIFIKOVANIM OSLOBAĐANJEM REGISTROVANIH U REPUBLICI SRBIJI
MILICA STANIĆ, PROCENA FUNKCIONALNOG STATUSA PACIJENTA NAKON SUPRAKONDILARNOG PRELOMA NADLAKATNE KOSTI: PRIKAZ SLUČAJA
MILICA VIDIĆ, IN SILICO ISPITIVANJE NUDT5 INHIBITORNOG POTENCIJALA KVERCETINA I NJегоVIH ANALOGA.....
NATAŠA RUSKAJI, UČESTALOST HIPERTENZIVNOG SINDROMA U TRUDNOĆAMA ZAČETIM UZ POMOĆ VANTELESNE OPLODNJE.....
NEDELJKO PETRIĆ, Luka Subotić, POVEZANOST IZDRŽLJIVOSTI MIŠIĆA EKSTENZORA TRUPA I BALANSNIH PERFORMANSI KOD ADOLESCENATA
ПРЕДРАГ ВИШЊИЋ, Марина Садојевић, ИНТРАХОСПИТАЛНИ МОРТАЛИТЕТ И КАРАКТЕРИСТИКЕ БОЛЕСНИКА ХОСПИТАЛИЗОВАНИХ ЗБОГ АКУТНЕ СРЧАНЕ СЛАБОСТИ
SARA SAVIN, Željana Vida, POVEZANOST ZDRAVIH STILOVA ŽIVOTA I E-ZDRAVSTVENE PISMENOSTI ADOLESCENATA

СТЕФАН ДИМИЋ, ОСТЕОМЕТРИЈСКА АНАЛИЗА МЕЂУКВРЖИЧНОГ ЖЛЕБА
ХУМЕРУСА И ЊЕГОВ КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈ

STEFAN STUPAR, PRAĆENJE PROGRESIJE KORONARNE ARTERIJSKE BOLESTI
KOD PACIJENATA SA NESIGNIFIKANTNIM VREDNOSTIMA FFR-A

APSTRAKTI:

RADOVI

KAPACITET DIFUZIJE PLUĆA KAO PREDIKTOR DESATURACIJE KISEONIKOM NA TESTU OPTEREĆENJA

Autor: ALEKSA GAČINOVIĆ

e-mail: gacinovica25@gmail.com

Mentor: Doc. dr Marija Vukoja

Institut za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Kapacitet difuzije pluća za ugljen-monoksid (DLCO) i testovi opterećenja su sastavni deo funkcionalne procene respiratornog sistema i deo su algoritma preoperativne pripreme pacijenata sa karcinomom bronha.

Cilj: Cilj rada je da se ispita vrednost DLCO kao prediktora klinički značajne desaturacije ($\geq 4\%$) na testu opterećenja.

Materijal i metode: Restrospektivna kohortna studija obuhvatila je pacijente sa karcinomom bronha koji su upućeni na preoperativno testiranje plućne funkcije u Službu za patofiziologiju disanja Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici u periodu od 27. 7. 2015. do 26. 12. 2019. godine. Poređeni su pacijenti sa i bez klinički značajne desaturacije (kontrolna grupa).

Rezultati: Studija je uključila 230 ispitanika, 161 (67,93 %) muškarca i 76 (32,1%) žena, prosečne starosti $64,43 \pm 7,78$ godina. Uočena je statistički značajna razlika između ispitanika koji su imali značajnu desaturaciju u odnosu na kontrolnu grupu u vrednostima spirometrije, parametara gasne analize i DLCO. Vrednost DLCO 56,57% je pokazala najbolji odnos senzitivnosti (64%) i specifičnosti (81%), $AUC = 0,78$ u predikciji klinički značajne desaturacije.

Zaključak: Granična vrednost DLCO 56,57% je pokazala dobru prediktornu vrednost u identifikaciji klinički značajne desaturacije na testu opterećenja u populaciji pacijenata sa potencijalno operabilnim karcinomom bronha

Ključne reči: Kapacitet difuzije; testovi opterećenja; desaturacija.

UVOD

Kapacitet difuzije se definiše kao količina gasa koja će difundovati kroz membranu u jednom minutu pri razlici pritiska od 1 mmHg [1]. Danas se najviše koristi test merenja kapaciteta difuzije za ugljen-monoksid (*Diffusion capacity for carbon monoxide* – DLCO), ili transfer faktor, metodom jednog udaha. Vrednosti DLCO umanjene za više od 20% od predviđenih vrednosti smatraju se patološkim [2]. Poremećaji difuzije javljaju se u stanjima gde dolazi do zadebljanja alveolokapilarne membrane ili smanjenja difuzijske površine usled smanjenja alveolarnog prostora ili površine kapilara. Ovi poremećaji se najčešće javljaju kod pacijenata sa intersticijalnim bolestima pluća, hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP) ili plućnom hipertenzijom. Poremećaji difuzije se najpre ispoljavaju u fizičkom opterećenju [3] i manifestuju se simptomima u vidu otežanog disanja ili gušenja.

Odgovor respiratornog sistema na fizičko opterećenje se specifičnije mogu proceniti testovima opterećenja fizičkim naporom kao što su šestominutni test hoda, test opterećenja stepeništem, vožnje bicikla ili spiroergometrijski pregled. Desaturacija izazvana naporom je jedan od najznačajnijih parametara za procenu respiratorne funkcije na testu

opterećenja i obično se javlja kod pacijenata sa HOBP i intersticijalnim bolestima pluća, ali i kod pacijenata sa poremećajem minutnog volumena, smanjenje koncentracije hemoglobina i levo-desnog šanta [4, 5]. Razne definicije su korišćene za karakterizaciju značajne desaturacije prilikom testa opterećenja. Najčešća definicija je da je značajna desaturacija pad saturacije od $\geq 4\%$ za vreme testa opterećenja u odnosu na vrednost pre testa [6].

Oba testa, kapacitet difuzije i testovi opterećenja su deo algoritma preoperativne pripreme pacijenata sa karcinomom bronha kod kojih je važno proceniti kardiorespiratorni odgovor u naporu, a pred hiruršku intervenciju. Klinički značajna desaturacija $\geq 4\%$ se u nekim studijama pokazala kao značajan faktor postoperativnih komplikacija kod ovih pacijenata. Test penjanja stepeništem je najčešće korišćeni test u preoperativnoj proceni kod ovih pacijenata. To je stresniji oblik testa opterećenja i uključuje veću mišićnu masu od šestominutnog testa hoda i vožnje bicikla, te je dobar prediktor potrošnje kiseonika, a samim tim i postoperativnih komplikacija, a za razliku od spiroergometrije ne zahteva kompleksnu aparaturu i posebno obučeno osoblje [7]. Međutim, neki pacijenti usled pridruženih bolesti lokomotornog sistema (frakture ekstremiteta, degenerativni osteoartritis), neuroloških bolesti (parkinsonizam, polineuropatije, multipla skleroza, povrede kičmene moždine), vaskularnih bolesti (duboke venske tromboze, periferna arterijska okluzivna bolest) ili slabije motivacije nisu u stanju da adekvatno urade test opterećenja sa ciljem procene naporom uzrokovane desaturacije.

CILJ

Cilj rada je da se ispita vrednost DLCO kao prediktora klinički značajne desaturacije (pad saturacije $\geq 4\%$) na testu opterećenja stepeništem kod pacijenata koji se pripremaju za torako hiruršku intervenciju.

MATERIJAL I METODE

Studija predstavlja retrospektivnu analizu baze podataka Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici. Studijom su obuhvaćeni pacijenti koji su upućeni na preoperativnu procenu u Službu za patofiziologiju disanja kod kojih je u sklopu preoperativne procene urađen pregled kapaciteta difuzije pluća i standardizovani test opterećenja stepeništem (22 m, četiri sprata) u periodu od 27. 7. 2015. do 26. 12. 2019. godine.

Parametri koji su korišćeni za ovu studiju su gasne analize u koje spadaju: parcijalni pritisak kiseonika (PaO_2), parcijalni pritisak ugljen-dioksida (PaCO_2), Ph, laktati, anjonski zjap, bazni ekces, saturacija kiseonikom, bikarbonati, u miru i nakon testa opterećenja. Svakom ispitaniku je meren kapacitet difuzije za ugljen-monoksid metodom jednog udaha i rezultati su predstavljeni kao procenat prediktivnih vrednosti. Takođe su prikupljeni opšti demografski podaci kao što su uzrast i pol, kao i vrednosti spirometrijskih parametara: forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV1), forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) kao i njihovog odnosa (FEV1/FVC).

Kontinuirane varijable su predstavljene kao srednja vrednost i standardne devijacije, dok su kategoričke varijable predstavljene kao celi brojevi i procenti. Analiza razlike u kliničkim karakteristikama, vrednostima parametara plućne funkcije i gasnih analiza arterijske krvi između pacijenata sa i bez značajne desaturacije na testu opterećenja urađena je Student T testom za kontinuirane i χ^2 testom za kategoričke varijable. U cilju procene prediktivnih vrednosti DLCO sa najboljim odnosom senzitivnosti i specifičnosti urađena je ROC (*Receiver Operating Curve*) analiza. Vrednosti p manje od 0,05 su smatrane statistički značajnim.

REZULTATI

Studija je uključila 230 ispitanika, 161 (67,93 %) muškaraca i 76 (32,1%) žena, prosečne starosti $64,43 \pm 7,78$ godina. Osnovne karakteristike su prikazane u Tabeli 1.

Tabela 1. Opšte karakteristike ispitanika

Ispitivane varijable	Vrednosti
Pol	
muški n (%)	161 (67.93)
ženski n (%)	76 (32.10)
Godine života, $\bar{X} \pm SD$	64.43 ± 7.78
FEV 1 (%), $\bar{X} \pm SD$	82.49 ± 22.00
FVC (%), $\bar{X} \pm SD$	103.31 ± 18
FEV1/ FVC (%), $\bar{X} \pm SD$	63.45 ± 12.70
DLCO (%), $\bar{X} \pm SD$	70.36 ± 18.15
DLCO/VA (%), $\bar{X} \pm SD$	74.22 ± 18.92
PaO₂ (kPa), $\bar{X} \pm SD$	9.79 ± 1.45
PCO₂ (kPa), $\bar{X} \pm SD$	4.88 ± 0.52
pH, $\bar{X} \pm SD$	7.42 ± 0.03
SpO₂ (%), $\bar{X} \pm SD$	94.53 ± 1.87
HCO₃ (mmol/l), $\bar{X} \pm SD$	23.89 ± 1.91
BE (mmol/l), $\bar{X} \pm SD$	-0.60 ± 2.17
LAC (mmol/l), $\bar{X} \pm SD$	1.67 ± 1.02
Anion Gap (mmol/l), $\bar{X} \pm SD$	12.61 ± 3.48
Značajna desaturacija ≥ 4, % n (%)	25 (0,11)

Skraćenice: $\bar{X}$ – srednja vrednost, SD – standardna devijacija, FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen, FVC –forsirani vitalni kapacitet, FEV1/FVC – Tifno indeks, DLCO-SB – kapacitet difuzije za ugljen monoksid metodom jednog udaha, DLCO-VA – kapacitet difuzije pluća po jedinici ventilisanih alveola, PaO₂ – parcijalni pritisak kiseonika, PaCO₂ – parcijalni pritisak ugljen dioksida, SpO₂ – saturacija kiseonikom, HCO₃ –bikarbonati, BE – bazni ekces, LAC – laktati, Anion Gap – anjonski zjap

Nakon testa opterećenja u ispitivanoj populaciji došlo je do sledećih promena parametara u gasnim analizama arterijske krvi promene saturacije od $0,89 \pm 2,64\%$, PaO₂ $0,41 \pm 1,77$ kPa, PaCO₂ $0,22 \pm 0,48$ kPa, pH $-0,06 \pm 0,05$, BE – $3,16 \pm 2,50$ mmol/l, HCO₃ $2,52 \pm 2,04$ mmol/l, laktata $2,99 \pm 2,12$ mmol/l i anjonskog zjapa $3,65 \pm 3,81$ mmol/l. Klinički

značajnu desaturaciju $\geq 4\%$ imalo je 25 (11%) ispitanika.

Karakteristike ispitanika sa i bez značajne desaturacije na testu opterećenja stepeništem su prikazane u tabeli 2. Uočena je statistički značajna razlika između ispitanika koji su imali značajnu desaturaciju od kontrolne grupe u vrednostima za FEV1, FEV1/FVC, DLCO, DLCO-VA, PaO2, kao i značajan pad vrednosti PaO2 i porast PaCO2 tokom testa kod ispitanika sa značajnom desaturacijom u odnosu na kontrolnu grupu.

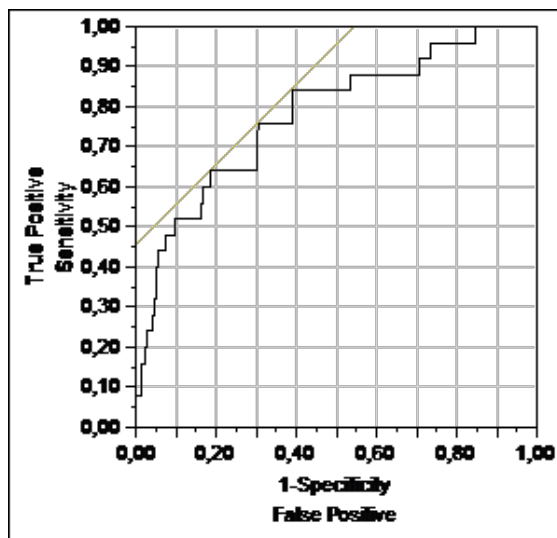
Tabela 2. Karakteristike ispitanika sa i bez značajne desaturacije na testu opterećenja stepeništem

	Pacijenti sa desaturacijom	Pacijenti bez desaturacije	P
	N= 25	N= 199	
Pol			
Muški N (%)	20 (80%)	132 (66.33%)	0,17
Ženski N (%)	5 (20%)	67 (33.67%)	
Godine, $\bar{X} \pm SD$	66.48 $\pm$ 6.04	64. 25 $\pm$ 8.03	0.18
FEV1(%), $\bar{X} \pm SD$	69.10 $\pm$ 25.7	83.62 $\pm$ 21.10	0.01
FVC(%), $\bar{X} \pm SD$	97.21 $\pm$ 22.58	103.81 $\pm$ 17,35	0,08
FEV1/FVC (%), $\bar{X} \pm SD$	56,11 $\pm$ 16,50	64,11 $\pm$ 12,01	0,01
DLCO S (%), $\bar{X} \pm SD$	53,71 $\pm$ 16,6	71,61 $\pm$ 16,44	<,01
DLCO – VA(%), $\bar{X} \pm SD$	60,48 $\pm$ 17,78	75,34 $\pm$ 18,12	0,01
PaO2 (kPa), $\bar{X} \pm SD$	9,14 $\pm$ 1,05	9,87 $\pm$ 1,47	0,01
pH, $\bar{X} \pm SD$	7,43 $\pm$ 0,02	7,42 $\pm$ 0,03	0,62
SpO2 (%), $\bar{X} \pm SD$	93,52 $\pm$ 1,84	94,66 $\pm$ 1,84	0,01
HCO3 (mmol/l), $\bar{X} \pm SD$	24,01 $\pm$ 0,38	23,87 $\pm$ 1,89	0,77
BE (mmol/l), $\bar{X} \pm SD$	-0,59 $\pm$ 2,47	-0,60 $\pm$ 2,14	0,99
LAC (mmol/l), $\bar{X} \pm SD$	1,62 $\pm$ 0,63	1,68 $\pm$ 1,07	0,82
Anion gap (mmol/l), $\bar{X} \pm SD$	13,31 $\pm$ 2,72	12,52 $\pm$ 3,57	0,32
ΔPaO2 (kPa), $\bar{X} \pm SD$	-1,63 $\pm$ 0,83	0,67 $\pm$ 1,68	< .001
Δ PaCO2 (kPa), $\bar{X} \pm SD$	0,44 $\pm$ 0,43	0,20 $\pm$ 0,48	0,02
Δ pH, $\bar{X} \pm SD$	-0,07 $\pm$ 0,04	-0,06 $\pm$ 0,05	0,60
Δ BE (mmol/l), $\bar{X} \pm SD$	-2,77 $\pm$ 2,04	-3,27 $\pm$ 2,57	0,40
Δ HCO3 (mmol/l), $\bar{X} \pm SD$	-2,42 $\pm$ 1,58	-2,53 $\pm$ 2,10	0,80
Δ LAC (mmol/l), $\bar{X} \pm SD$	2,82 $\pm$ 1,52	3,01 $\pm$ 2,20	0,71
ΔAnion gap (mmol/l), $\bar{X} \pm SD$	3,11 $\pm$ 3,61	3,72 $\pm$ 3,84	0,50

Skraćenice: $\bar{X}$ – srednja vrednost, SD – standardna devijacija, FEV1 –forsirani ekspiratorni volumen, FVC –forsirani vitalni kapacitet, FEV1/FVC – Tifno indeks, DLCO-SB – kapacitet difuzije za ugljen-monoksid metodom jednog udaha, DLCO-VA – kapacitet difuzije pluća po jedinici ventilisanih alveola, PaO2 – parcijalni pritisak kiseonika, PaCO2 – parcijalni pritisak ugljen-dioksida, SpO2 – saturacija kiseonikom, HCO3 – bikarbonati, BE – bazni ekces, LAC – laktati, Anion Gap – Anjonski zjap, Δ razlika parametara nakon i pre opterećenja

U cilju određivanja granične („cut-off”) vrednosti DLCO koja ima najveću senzitivnost i specifičnost u proceni klinički značajne desaturacije, urađena je ROC analiza (Grafikon 1).

Vrednost DLCO 56,57% je pokazala najbolji odnos senzitivnosti (64%) i specifičnosti (81%), AUC (Area Under Curve) = 0,78.



Grafikon 1. ROC krivulja (DLCO u predikciji značajne desaturacije)

AUC (Area Under Curve) = 0,78

DISKUSIJA

Rezultati ove studije ukazuju da 11% pacijenata upućenih na preoperativnu procenu zbog karcinoma bronha ima klinički značajnu desaturaciju na testu opterećenja. Pacijenti sa klinički značajnom desaturacijom su inicijalno imali niže vrednosti parametara plućne funkcije i parametara gasne analize. DLCO je pokazao dobru prediktornu vrednost u identifikaciji pacijenata sa klinički značajnom desaturacijom.

Prethodne studije pokazale su dobru prediktivnu vrednost za klinički značajnu desaturaciju kod pacijenata sa sistemskom sklerozom (AUC 0,92 za graničnu vrednost DLCO 56,3%) [8], intersticijalnim bolestima pluća (AUC 0,67 za graničnu vrednost DLCO 50%) [9], međutim ovo nije potvrđeno u svim istraživanjima [10]. Naši rezultati su komparabilni sa rezultatima dosadašnjih istraživanja i ukazuju na dobru ali ne i idealnu predikciju desaturacije na testu opterećenja korišćenjem DLCO. U našoj studiji granična vrednost DLCO 56,57% omogućila je tačnu predikciju značajne desaturacije kod 78% pacijenata. Test kapaciteta difuzije za ugljen-monoksid, iako ima ograničenu senzitivnost, ima specifičnost 81,41% što znači da u visokom procentu normalne vrednosti testa mogu da ukažu da na testu opterećenja neće doći do značajne desaturacije koja je povezana sa postoperativnim komplikacijama

Predikcija nije potpuna, što se može objasniti činjenicom da i drugi faktori difuzionih poremećaja mogu uzrokovati smanjen kapacitet difuzije kao što su resekcije plućnog parenhima, neki lekovi, arterijsko-venski šantovi i poremećaj ventilacijsko perfuzijskog odnosa (V/Q) [11].

Pored DLCO i vrednosti drugih parametara plućne funkcije, kao što je FEV1 su takođe

bile značajno niže kod pacijenata koji su imali desaturaciju u poređenju sa kontrolnom grupom. Ovo je pokazano i u prethodnim studijama, budući da mogućnost penjanja na treći sprat ukazuje na vrednosti FEV1 veće od 1,7l, dok pet spratova ukazuje na vrednosti FEV1 > 2l. [7]. Takođe, ovo može biti u vezi sa značajnom učestalošću k HOBP kod pacijenata sa karcinom bronha koja u nekim studijama iznosi i do 70% [12].

Jedinstvenost naše studije ogleda se u činjenici da su dosadašnje studije se uglavnom bavile korelacijom DLCO i klinički značajne desaturacije na testu opterećenja kod pacijenata sa intersticijalnim i vaskularnim bolestima pluća, i ovo je prva studija koja je evaluirala prediktivnu vrednost DLCO u populaciji pacijenata sa karcinomom bronha. Takođe, najveći broj studija je korelirao DLCO sa desaturacijom na šetsominutnom testu hoda koji zahteva manji fizički rad i rezultuje manjom tkivnom potrošnjom kiseonika u odnosu na testove opterećenja stepeništem [7]. Ova studija ima kliničku primenljivost budući da određen broj pacijenata ne može uraditi test opterećenja usled bolesti neuromišićnog i lokomotornog sistema, te ovaj važan prediktivni faktor za postoperativne komplikacije nije moguće odrediti.

Naša studija ima i određene limitacije. Sistemska evaluacija pacijenata u cilju procene komorbiditeta koji bi mogli uticati na vrednosti DLCO nije bila moguća budući da se radi o retrospektivnoj studiji. Relativno mala učestalost značajne desaturacije za vreme testa opterećenja može uticati na tačnost predikcije u kliničkom kontekstu [13].

ZAKLJUČAK

Pacijenti sa klinički značajnom desaturacijom na testu opterećenja stepeništem su inicijalno imali niže vrednosti DLCO, FEV1 i parametara gasne analize. Granična vrednost DLCO 56,57% je pokazala dobru prediktornu vrednost u identifikaciji klinički značajne desaturacije u populaciji pacijenata sa potencijalno operabilnim karcinomom bronha.

LITERATURA

1. Arthur C. Guyton, John E. Hall. Medicinska fiziologija. Deseto izdanje. Beograd: Savremena administracija; 2003.
2. Čabarkapa V, Đerić M, Stošić Z, Ćurić N, Mitić G, Nikolić S, et al. Praktikum iz patološke fiziologije. Treće izdanje. Novi Sad: Futura; 2017.
3. Borota R, Ćurić N, Dujmović F, Đerić M, Mitić G, Stošić Z, et al. Osnovi kliničke patofiziologije. Četvrto izdanje. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2020.
4. Pedersen T, Nicholson A, Hovhannisyan K, Møller AM, Smith AF, Lewis SR. Pulse oximetry for perioperative monitoring. Cochrane Database Syst Rev. 2014;3:35-42.
5. Gupta SK, Sachdeva S, Juneja R. Atrial flutter: yet another cause of arterial desaturation in atrial septal defect. Cardiol Young. 2021;6:102-9.
6. Gómez Punter RM, Girón Moreno RM, Vázquez Espinosa E, Soriano JB, Pastor MT, Zamora E, Valenzuela C, Alonso T, García Castillo E, Ancochea J. Desaturations During 6-Minute Walk Test and Predicting Nocturnal Desaturations in Adult Subjects With Cystic Fibrosis. Respir Care. 2019;64(1):48-54
7. A. Brunelli, Anthony W. Kim,; Kenneth I. Berger, MD, ; and Doreen J. Addrizzo-Harris, FCCP CHEST 2013;143(5):166–90.
8. Someya F, Mugii N, Hasegawa M, Yahata T, Nakagawa T. Predictors of exercise-induced oxygen desaturation in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. Respir Care. 2014;59(1):75-80.
9. Ronak S, Zubair H, Sameer V, Abhinav V, Nina K, Arunabh T, et al. Relationship between exercise-induced oxygen desaturation and dlco in patients with advanced lung disease. Chest. 2018;154:417.
10. M Azpiazu, A Rivas, D Bravo, V Hernández, V Zorrilla, O Llaguno et al . Exercise oxygen desaturation

- and DLCO: Are they correlated?. *European Respiratory Journal*. 2013;42:25-26.
11. Nielsen HB. Arterial desaturation during exercise in man: implication for O₂ uptake and work capacity. *Scand J Med Sci Sports*. 2003;13(6):339-58.
 12. R. P. Young, R. J. Hopkins, T. Christmas, P. N. Black, P. Metcalf, G. D. Gamble. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *European Respiratory Journal*. 2009;34:380-6.
 13. Lendrem BC, Lendrem DW, Pratt AG, Naamane N, McMeekin P, Ng WF, Allen AJ, Power M, Isaacs JD. Between a ROC and a hard place: Teaching prevalence plots to understand real world biomarker performance in the clinic. *Pharm Stat*. 2019;18(6):632-5.

УТИЦАЈ СТЕПЕНА ЕДУКАЦИЈЕ СТУДЕНАТА МЕДИЦИНЕ НА ЕФИКАСНОСТ КАРДИОПУЛМОНАЛНЕ РЕАНИМАЦИЈЕ

Аутор: АНА-МАРИЈА ЈОКИЋ, Лола Милетић

Имејл: anamarijajokic198@gmail.com

Ментор: Асис. др Радојка Јокшић Мазињанин

Катедра за ургентну медицину

Завод за хитну медицинску помоћ Нови Сад

Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Увод: Екстрахоспитални изненадни срчани застој представља један од водећих узрока смрти у развијеним земљама. Као једна од најзначајнијих ставки у третману срчаног застоја наводи се рано започињање мера кардиопулмоналне реанимације (КПР) од стране непосредно присутних особа. Одмах предузете мере КПР од стране очевица повећавају шансу за преживљавање и имају значајну улогу у неуролошком исходу, као и дугорочном преживљавању пацијената након отпуста из здравствене установе

Циљ рада: Анализа значаја БЛС (Basic Life Support) едукације и утицаја необнављања стечених вештина на успешност извођења кардиопулмоналне реанимације код студената медицине.

Материјал и методе: У истраживању је учествовало 150 студената медицине, подељених у 5 група на основу године студија. Мерење је извршено помоћу лутке Little Anne Q CPR, уз коришћење софтвера који мери информације о квалитету извођења кардиопулмоналне реанимације.

Резултати: Када се разматра параметар укупне успешности извођења КПР, студенти прве године који су прошли БЛС едукацију и чланови секције Прве помоћи показали су статистички значајно веће резултате у поређењу са студентима друге и шесте године. Студенти шесте године, у поређењу са студентима друге године, имали су статистички значајно мање резултате броја компресија адекватне дубине и укупне успешности вентилације.

Закључак: Резултати нашег истраживања показали су да едукација, као и недостатак увежбавања стечених вештина, имају значајан утицај на квалитет извођења КПР.

Кључне речи: Кардиопулмонална реанимација; студенти медицине; едукација; срчани застој.

УВОД

Изненадни срчани застој (енгл. *Cardiac arrest*, CA) дефинише се као нагли и неочекивани престанак циркулације крви услед престанка контракције срчаног мишића, а који за последицу има прекид снабдевања ткива кисеоником. У зависности од места настанка, можемо га поделити на хоспитални и екстрахоспитални. Екстрахоспитални изненадни срчани застој (енгл. *Out-of-hospital cardiac arrest*, ОНСА) се дешава у кући или на јавном месту и углавном је очевидац лаик, а проценат је преживљавања веома низак и износи свега до 10% [1–4]. Узимајући у обзир да се у Европи догоди приближно 700.000 оваквих случајева на годишњем нивоу, срчани застој представља један од водећих узрока смрти у развијеним земљама. *Arrest* време

представља период од момента настанка СА до момента започињања реанимације. Након 3–5 минута од настанка срчаног застоја, настаје неповратно оштећење неуронских ћелија. Сходно томе, као један од најзначајнијих фактора у третману срчаног застоја наводи се рано започињање мера кардиопулмоналне реанимације (КПР). Одмах предузете мере КПР од стране очевица повећавају шансу за преживљавање чак два до три пута. Такође, значајна улога мера КПР огледа се у дугорочном преживљавању пацијента, а нарочито неуролошким последицама које перзистирају након завршетка болничког лечења [5–13].

КПР представља скуп мера и поступака који се предузимају како би се особи која је доживела застој рада срца и/или дисања поново успоставиле виталне функције. Основни циљ КПР је допремање довољних количина кисеоника мозгу, срцу и осталим виталним органима, све док се не успостави спонтано дисање и рад срца. Најновије препоруке, које за циљ имају што успешније и безбедније извођење реанимације, резултат су истраживања спроведеног од стране Међународног одбора за ресусцитацију (енгл. *International Liaison Committee on Resuscitation*, ILCOR), објављеног 2020. године. Америчко удружење кардиолога (АНА) и Европски савет за реанимацију (ERC) су на основу тих резултата базирали своје препоруке и алгоритме за наредних пет година.

Приликом извођења КПР спасилац клечи са стране унесрећеног и поставља корен шаке обе руке на грудну кост (*sternum*). Препоруке сугеришу извођење компресија грудног коша на средини доње половине грудне кости код одраслих пацијената. Руке морају бити испружене у лактовима како би се омогућило коришћење сопствене тежине тела, при вршењу притиска на грудну кост. Брзина компресија треба да износи од 100 до 120 у притисака минути. Такође, препоруке наводе да би дубина компресије грудног коша требало да износи најмање 5 *cm*, али не више од 6 *cm*. Овај опсег дубине компресија је довољан за постизање ефикасног исхода без развоја компликација, као што су прелом ребара, хематоторакс и пнеумоторакс, а који су повезани са дужином компресије преко 6 *cm* [14]. Битно је не ослањати се о грудни кош, како би се између компресија дозволила потпуна релаксација истог. Након сваких 30 компресија, прекида се са спољном масажом срца и испоручују се 2 спашавајућа удаха. Правилно извођење КПР захтева пролазак одговарајуће обуке.

Истраживања указују на постојање значајне повезаности између BLS едукације јавности, превасходно младих, и пораста броја покушаја реанимације од стране очевидаца [15]. Студенти медицинских наука, као будући здравствени радници, представљају једну од битних карика у јавном опхођењу приликом ОНСА. Уколико говоримо о Европи, у већини случајева су универзитети ти који су преузели одговорност организације едукације студената [16]. Међутим, како би квалитет извођења КПР остао на високом нивоу, неопходно је редовно понављање и увежбавање научених вештина [17–19]. С обзиром на то да студенти обуку из BLS-а у Србији пролазе у току прве године студија, након чега ретко поново добијају прилику да изводе кардиопулмоналну реанимацију, одлучили смо да спроведемо ово истраживање како бисмо утврдили да ли је дошло до регресије у квалитету извођења КПР код студената.

ЦИЉ РАДА

Циљ нашег рада био је анализа значаја BLS едукације и утицаја необнављања стечених вештина на успешност извођења кардиопулмоналне реанимације код студената медицине.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Након одобрења директора Завода за хитну медицинску помоћ Нови Сад (33ХМП НС), истраживање је спроведено у Едукативном центру 33ХМП НС у периоду од децембра 2022. до јануара 2023. године. У истраживање су били укључени студенти од прве до шесте године Медицинског факултета у Новом Саду. Испитивану групу је чинило 150 студената, оба пола, подељених у 5 група од по 30 студената. Сваки студент је био информисан о циљу и начину спровођења истраживања, као и о мерењима која ће бити спроведена. Прву групу су чинили студенти прве године медицине који нису прошли обуку за примену мера основне животне подршке (енгл. *Basic Life Support* – BLS). Испитаници друге групе су били студенти прве године који су прошли стандардни BLS курс, према препорукама Европског ресусцитационог савета (енгл. *European Resuscitation Council* – ERC) из 2021. године [20]. Курс је спроведен у оквиру вежби из предмета Прва помоћ које су се одржавале у просторијама Медицинског факултета. Након завршене обуке, студенти су приступили формалној процени вештина на уређају Little Anne Q CPR уз коришћење ZOLL AED PRO дефибрилатора. Време протекло од BLS обуке до истраживања износило је месец дана. Трећу и четврту групу су чинили студенти друге, односно шесте године, који су прошли идентичну BLS обуку током прве године студија. Испитаници пете групе су чланови секције Прве помоћи, који на годишњем нивоу пролазе тренинге из области КПП.

Након поделе у групе, приступљено је испитивању. Испитивање је спроведено тако што је један студент радио компресије грудног коша у трајању од 2 минута, док је други испитаник вршио вентилацију (однос компресија и вентилација је 30 : 2), након чега би уследила ротација. Приликом мерења је коришћена лутка Laerdal Resuscie Anne Q CPR, која је намењена за BLS обуку и тренинг. Лутка је повезана са софтвером (*SimPad PLUS Laerdal*) који мери и приказује информације које нам омогућавају да утврдимо квалитет КПП-а.

У нашој студији смо користили 11 различитих параметара које нам софтвер нуди:

- средња вредност брзине свих компресија у минути.
- проценат остварених компресија адекватне брзине
- просечна дубина компресија
- проценат довољно дубоких компресија
- проценат компресија са потпуном релаксацијом грудног коша
- укупан број компресија које се остваре током 2 минута
- проценат компресија са правилном позицијом руку
- проценат времена током ког су вршене компресије грудног коша (енгл. *flow fraction*)

Након истека времена, софтвер приказује укупан резултат компресија и укупан резултат вентилација који представљају сумирање свих осталих појединачних параметара, а који се крећу у распону од 0 до 100%. Софтвер, такође, израчунава укупан проценат успешности КПП који се заснива на резултатима компресија, вентилација и проценту времена током ког су вршене компресије грудног коша. Успешност КПП је дефинисана смерницама ERC из 2021. године [20]. Прикупљени подаци су обрађени помоћу статистичког пакета *IBM SPSS Statistics 20*. Подаци су представљени помоћу медијане и интеркварталног распона (**P25–P75**), након што је *Shapiro-Wilk* тестом проверена нормалност расподеле података. Постојање разлике између група је утврђено на основу *Kruskal-Wallis* теста. Групе су затим поређене у паровима (Група 1 и Група 2, Групе 2 и 3, Групе 3 и 4, Група 4 и Група 5), а разлика између две испитиване групе је одређена помоћу *Mann-Whitney U* теста. Полна разлика је одре-

ђена помоћу *Chi-squared* (χ^2) теста. Статистички значајном је сматрана вредност $p < 0,05$, док су подаци су представљени графички и табеларно.

РЕЗУЛТАТИ

У истраживању је учествовало 150 студената од чега је 88 испитаника женског (58,67%), а 62 мушког пола (41,33%). Утврђено је да постоји статистички значајна разлика ($\chi^2 = 4,507$; $df = 1$; $p = 0,034$) у броју мушких и женских испитаника.

Из Табеле 1 и Табеле 2 у којима су представљени дескриптивни подаци испитиваних параметара, уочавамо да параметри немају правилну дистрибуцију. Студенти прве године који су прошли BLS обуку (Група 2) су имали статистички значајно већи проценат укупне успешности извођења КПП ($Z = -6,433$; $p < 0,001$) у односу на студенте који нису прошли обуку (Група 1) (Графикон 1).

Табела 1. Дескриптивне вредности измерених параметара за Групу 1 и Групу 2

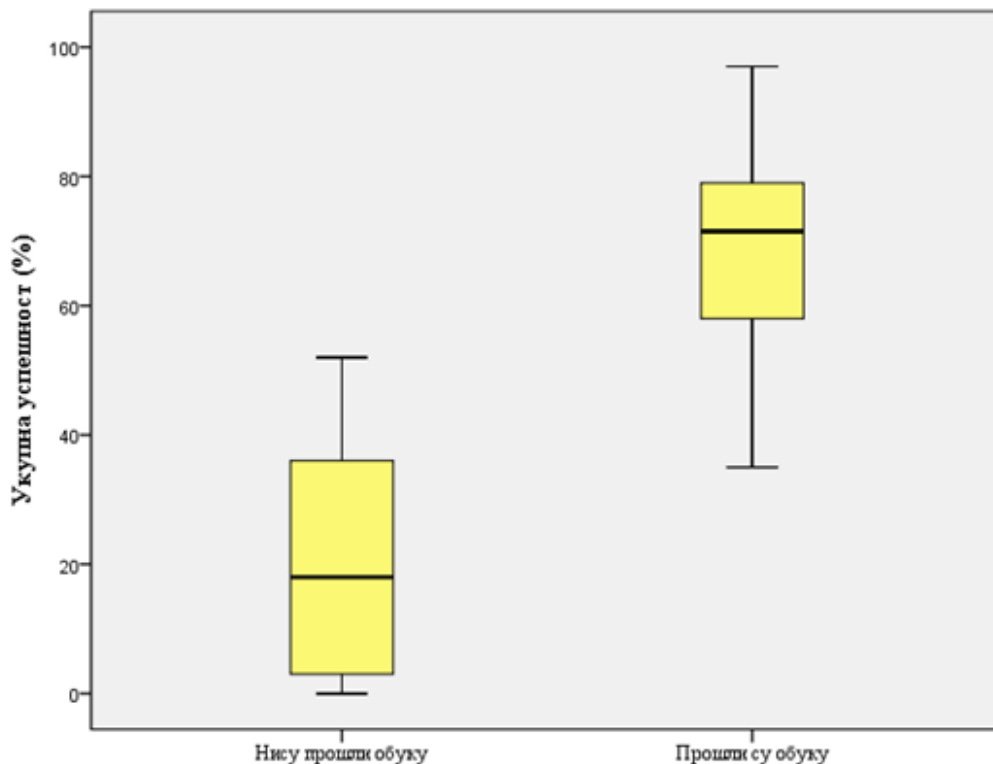
^{MW} Mann-Whitney U тест; IKR – интерквартални распон; P25-25. percentil; P75-75. percentil; p – значајност (болдоване вредности су статистички значајне)

	Варијабле	Група 1	Група 2	p
Укупна успешност (%)	Медијана ^{MW}	18,00	71,50	<0,001
	IKR (P25-P75)	33 (2,75-36,00)	22 (57,25-79,50)	
Средња вредности брзине свих компресија у минути	Медијана ^{MW}	115,50	111,00	0,131
	IKR (P25-P75)	29 (105,50-134,25)	17 (103,25-120,25)	
Број компресија адекватне брзине (%)	Медијана ^{MW}	18,50	77,50	0,026
	IKR (P25-P75)	84 (0,75-85,50)	55 (42,00-97,00)	
Просечна вредност дубине компресија (mm)	Медијана ^{MW}	40,00	50,00	<0,001
	IKR (P25-P75)	16 (30,00-46,25)	13 (43,75-56,00)	
Број компресија адекватне дубине (%)	Медијана ^{MW}	,00	76,00	<0,001
	IKR (P25-P75)	14 (0,00-14,25)	73 (25,00-98,00)	
Компресије са потпуном релаксацијом грудног коша (%)	Медијана ^{MW}	89,50	72,00	0,091
	IKR (P25-P75)	33 (66,00-99,00)	59 (36,75-96,00)	
Укупан број компресија	Медијана ^{MW}	179,00	151,50	0,257
	IKR (P25-P75)	34 (150,25-184,00)	31 (149,75-181,00)	
Компресије са правилном позицијом руке (%)	Медијана ^{MW}	100,00	100,00	0,220
	IKR (P25-P75)	0 (100,00-100,00)	0 (100,00-100,00)	
Време током кога су вршене компресије грудног коша (%)	Медијана ^{MW}	76,00	77,00	0,563
	IKR (P25-P75)	9 (71,50-80,50)	7 (72,75-80,50)	
Укупна успешност компресија (%)	Медијана ^{MW}	16,50	81,00	<0,001
	IKR (P25-P75)	40 (3,00-43,50)	24 (66,25-90,25)	
Укупна успешност вентилација (%)	Медијана ^{MW}	,00	65,00	<0,001
	IKR (P25-P75)	3 (0,00-3,50)	72 (21,00-93,50)	

Табела 2. Дескриптивне вредности измерених параметара

^{MW} Mann-Whitney U тест; IKR – интерквартални распон; P25-25. *percentil*; P75-75. *percentil*; *p* – значајност (болдоване вредности су статистички значајне); *p*¹ – поређење Група 2 и 3; *p*² – поређење Група 3 и 4; *p*³ – поређење Група 4 и 5

	Група 3	<i>P</i> ¹	Група 4	<i>P</i> ²	Група 5	<i>P</i> ³
Укупна успешност (%)						
Медијана ^{MW}	51,00	0,025	31,00	0,023	84,50	<0,001
IKR (P25-P75)	48 (31,75-79,75)		46 (12,50-58,50)		17 (75,75-93,25)	
Средња вредности брзине свих компресија у минути						
Медијана ^{MW}	121,50	0,001	108,00	<0,001	122,00	<0,001
IKR	24		22		9	
(P25-P75)	(112,75-136,75)		(92,75-115,25)		(115,50-125,25)	
Број компресија адекватне брзине (%)						
Медијана ^{MW}	25,50	0,034	48,00	0,370	75,00	0,251
IKR(P25-P75)	88 (0,00-88,00)		86 (5,00-91,00)		51 (37,50-89,25)	
Просечна вредност дубине компресија (mm)						
Медијана ^{MW}	50,00	0,784	42,00	0,006	51,50	<0,001
IKR (P25-P75)	16 (40,00-56,00)		17 (31,75-49,25)		13 (44,75-58,25)	
Број компресија адекватне дубине (%)						
Медијана ^{MW}	48,50	0,625	1,50	0,002	93,00	<0,001
IKR (P25-P75)	86 (11,75-98,00)		42 (0,00-42,25)		31 (67,50-99,00)	
Компресије са потпуном релаксацијом грудног коша (%)						
Медијана ^{MW}	81,00	0,841	94,00	0,235	59,50	0,008
IKR (P25-P75)	67 (29,50-96,75)		45 (54,00-99,00)		42 (47,50-90,00)	
Укупан број компресија						
Медијана ^{MW}	180,00	0,031	151,50	0,007	181,50	<0,001
IKR	53		34		24	
(P25-P75)	(155,25-208,25)		(145,75-180,00)		(180,00-204,25)	
Компресије са правилном позицијом руке (%)						
Медијана ^{MW}	100,00	0,016	100,00	0,436	100,00	0,072
IKR	3		1		0	
(P25-P75)	(96,75-100,00)		(99,00-100,00)		(100,00-100,00)	
Време током кога су вршене компресије грудног коша (%)						
Медијана ^{MW}	76,00	0,965	77,00	0,894	79,00	0,292
IKR (P25-P75)	6 (74,00-80,25)		5 (73,75-79,00)		6 (73,75-80,00)	
Укупна успешност компресија (%)						
Медијана ^{MW}	56,00	0,024	34,50	0,071	89,50	<0,001
IKR (P25-P75)	47 (39,00-86,75)		58 (10,75-69,50)		20 (73,50-94,25)	
Укупна успешност вентилација (%)						
Медијана ^{MW}	71,00	0,842	9,00	0,007	97,00	<0,001
IKR (P25-P75)	78 (12,00-90,75)		63 (0,00-63,50)		16 (82,25-99,00)	



Графикон 1. Укупан проценат успешности извођења КПР у Групи 1 и Групи 2

Средње вредности брзине свих компресија у минути се нису значајно разликовале између две испитиване групе ($Z = -1,509$; $p = 0,131$).

Међутим, разлика међу процентима броја компресија адекватне брзине, измерених у Групи 1 и Групи 2, статистички је значајна ($Z = -2,233$; $p = 0,026$) (Графикон 2).

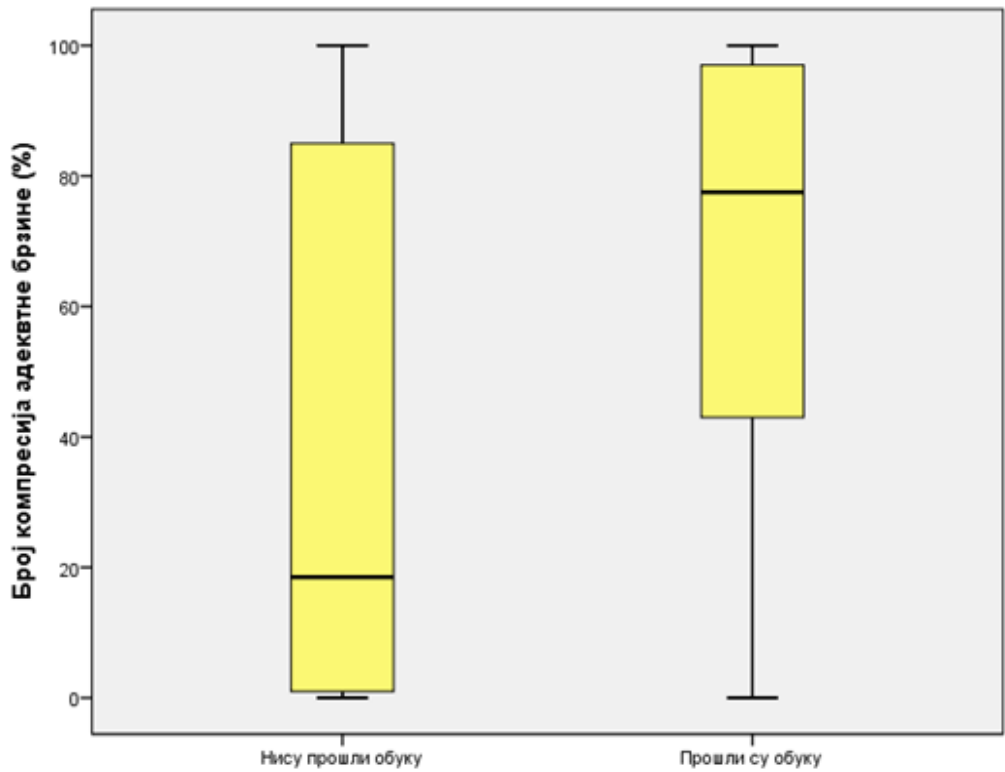
Медијана за параметар просечне дубине компресија је износила 40 mm код студената Групе 1, док је у Групи 2 била статистички значајно већа ($Z = -3,677$; $p < 0,001$), износивши 50 mm (Графикон 3).

На основу Графикона 4 видимо да су студенти друге године (Група 3) имали статистички значајно мањи проценат укупне успешности извођења КПР ($Z = -2,240$; $p = 0,025$) у поређењу са Групом 2. Поређењем Групе 3 са студентима шесте године (Група 4) пронађен је статистички значајно већи проценат укупне успешности извођења КПР ($Z = -2,278$; $p = 0,023$). Студенти чланови секције Прве помоћи (Група 5) су имали статистички значајно већи резултат ($Z = -6,071$; $p < 0,001$) у односу на Групу 4.

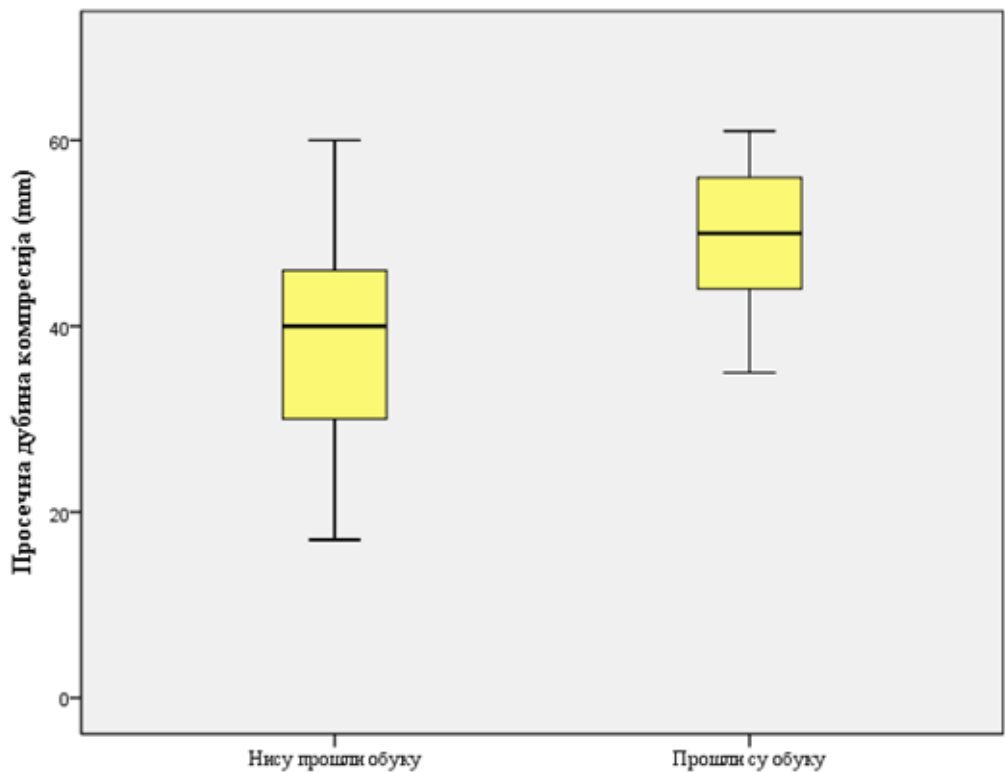
Вредност медијане за испитивани параметар процентуалног броја компресија са правилном позицијом руку једнака у свим испитиваним групама (100%). Група 4 је имала статистички значајно ниже проценте броја компресија адекватне дубине у односу на Групу 5 ($Z = -4,994$; $p < 0,001$), Групу 3 ($Z = -3,054$; $p = 0,002$) и Групу 2 ($Z = -3,558$; $p < 0,001$) (Графикон 5).

Група 4 је имала статистички значајно ниже вредности укупне успешности вентилација у односу на Групу 3 ($Z = -2,676$; $p = 0,007$) и Групу 5 ($Z = -5,536$; $p < 0,001$).

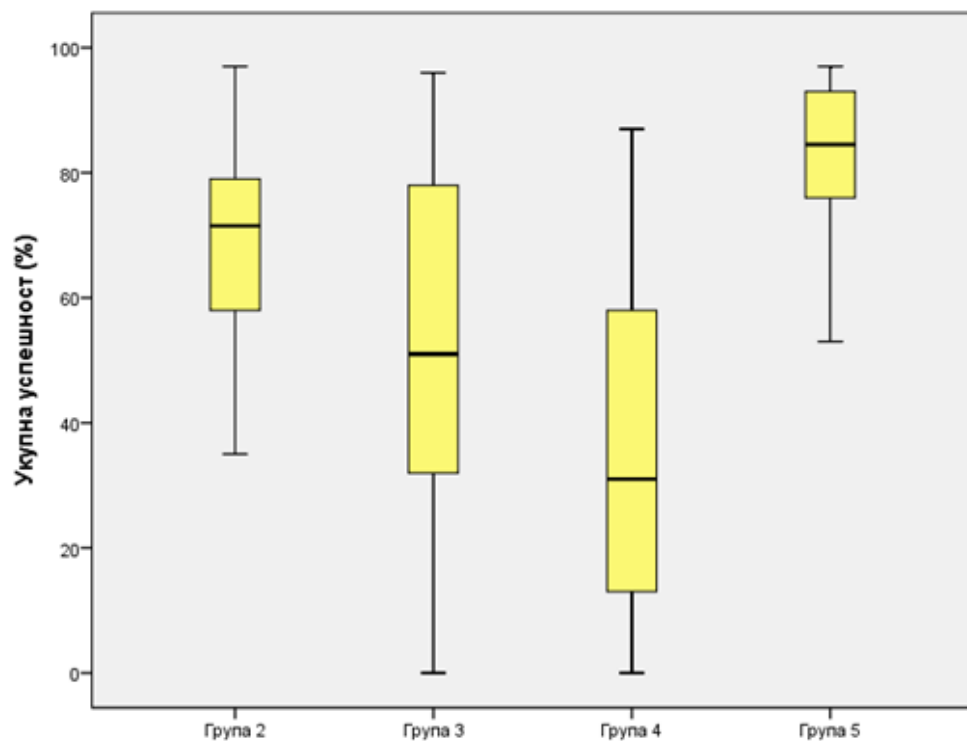
На основу тренда приказаног на Графикону 6, можемо приметити да постоји драстичан пад укупне успешности КПР гледано од прве ка завршној години студија.



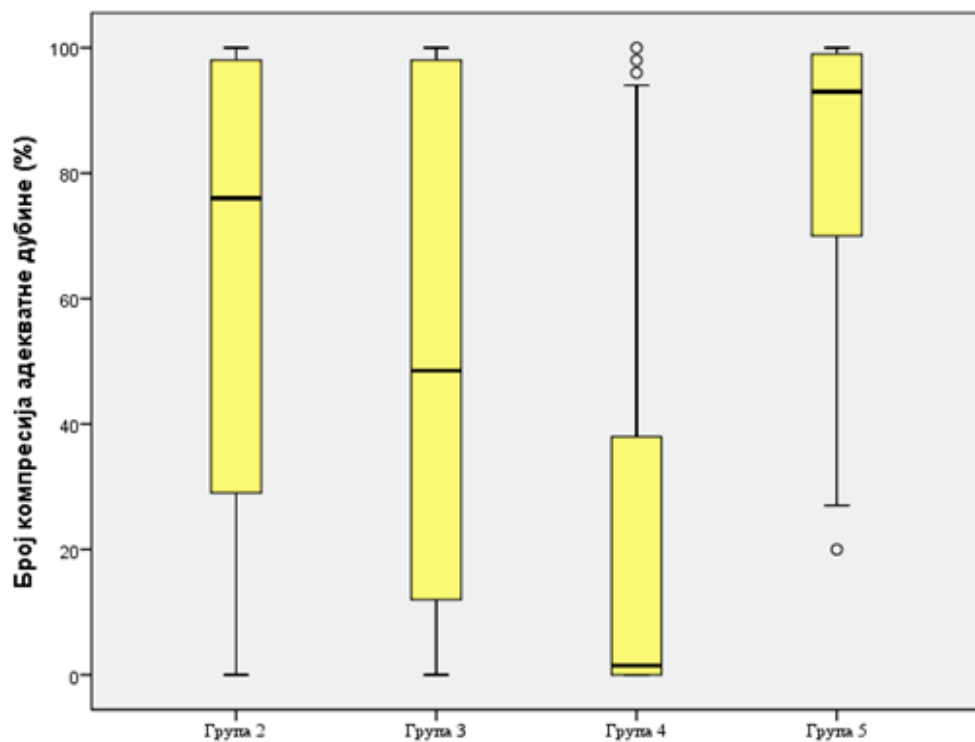
Графикон 2. Проценат броја компресија адекватне брзине у Групи 1 и Групи 2



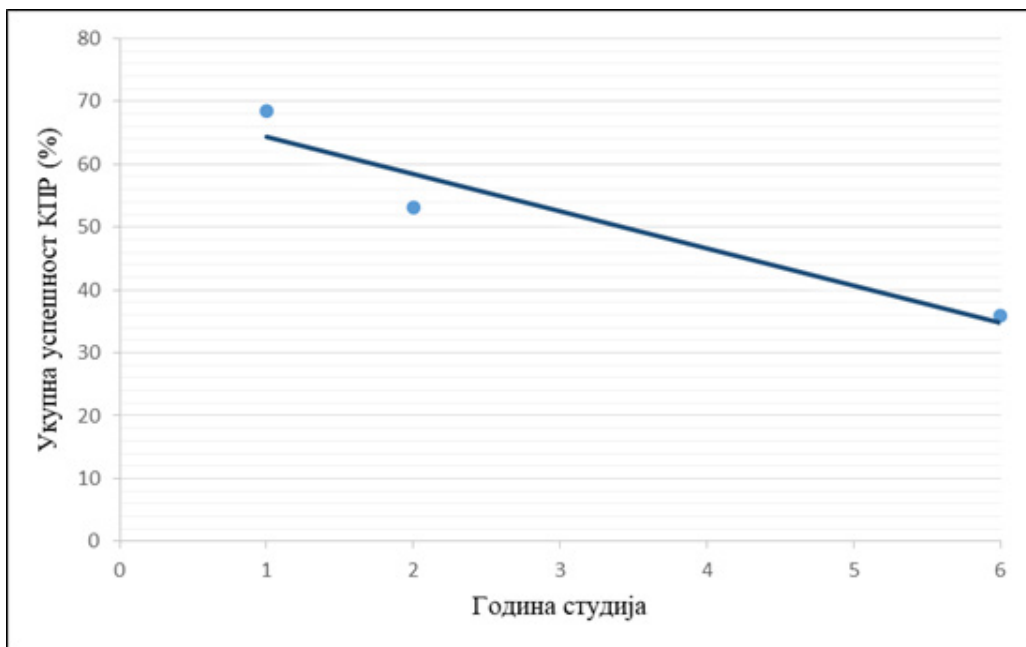
Графикон 3. Просечна дубина компресија грудног коша у Групи 1 и Групи 2



Графикон 4. Укупан скор успешности извођења КПР у Групама 1–5



Графикон 5. Проценат броја компресија адекватне дубине у Групама 1–5



Графикон 6. Тренд укупне успешности КПП у односу на годину студија студената медицине

ДИСКУСИЈА

Под претпоставком да срчани застој није настао као последица хипоксије, услед гушења, сматра се да је у првих неколико минута крв још увек довољно оксигенисана, али је због престанка циркулације дистрибуција у виталне органе онемогућена. У таквим ситуацијама је иницијална вентилација мањег приоритета у односу на компресије грудног коша, осим у случајевима срчаног застоја код деце. Аналогно томе, главни предуслов за повећање стопе преживљавања пацијената у срчаном застоју су висококвалитетне компресије грудног коша [21–23]. Параметри који дефинишу висококвалитетне компресије су: одговарајућа брзина и одговарајућа дубина компресија, адекватан положај руку спасиоца, као и потпуно отпуштање грудног коша [24]. Постизање адекватне дубине и брзине компресија доводи до побољшања протока крви и ефикасније испоруке кисеоника у срце и мозак, што је повезано са повећаном стопом повратка спонтане циркулације (ROSC) [25]. Непотпуно отпуштање грудног коша доводи до смањеног повратка венске крви у срце, што последично смањује средњи артеријски притисак, као и перфузиони притисак у можданој и коронарној циркулацији [23, 26].

Упркос све већем броју едукација јавности о начину препознавања знакова СА и извођења КПП, успешност реанимације у случајевима екстрахоспиталног срчаног застоја износи мање од 10% [24]. Требало би узети у обзир раније поменути чињеницу да вештине КПП захтевају непрекидну едукацију, као и то да је неопходно редовно обнављање и увежбавање научених вештина [17–19]. Олакшавајућа околност јесте приметан утицај технологије у медицинском образовању. Сходно томе последњих година је омогућена употреба различитих уређаја доступних лаицима, почевши од апликација доступних за мобилне телефоне, паметних сатова и разних софтвера осмишљених у циљу едукације и побољшања квалитета КПП. Разне студије о овим уређајима показале су да повратне информације које особа добија током извођења

КПР доприносе побољшању брзине и дубине компресија грудног коша, не само код почетника, већ и код обучених спасиоца [27–30].

Уколико говоримо о студентима медицине, истраживања су показала да постоји значајан недостатак превасходно практичног, а затим и теоријског знања из области BLS-а. Неке од студија су се бавиле и испитивањем знања младих лекара који су тек завршили студије, приликом чега су донесени слични закључци [16, 18, 19, 31–34].

Baldi и др. [16] су у свом истраживању обухватили 1012 студената, завршне године студија медицине, са 99 Универзитета у 14 Европских држава. Учесници истраживања су попунили анкету која је за циљ имала проверу основног теоријског знања везаног за изненадни срчани застој, КПР и примену AED уређаја. Највећи проценат тачних одговора је забележен у вези питања за однос компресија и вентилације приликом реанимације. Проценат тачних одговора на питања о препорученој дубини и ритму је значајно мањи. Добијени резултати се нису разликовали ни од азијских истраживања базираних на теоријском знању студената [18, 34]. Као закључак истраживања се наводи да је знање студената о изненадном срчаном застоју и КПР оскудно.

Наше истраживање се базирало на провери степена ретенције усвојених вештина код студената медицине. Како бисмо адекватно проценили практично знање студената, прво смо анализирали значај саме едукације. Добијени подаци се нису разликовали од раније спроведене студије, у којој је закључено да BLS едукација има значајан утицај на унапређење вештина студената [35]. Један од значајних показатеља јесте чињеница да је вредност медијане за укупну успешност КПР била знатно нижа пре (18%), у односу на ону после (71,5%) едукације. Анализом добијених података утврдили смо да су се поред повећања процента укупне успешности КПР, квалитет компресија и квалитет вентилације, такође, значајно побољшали.

У наредном делу истраживања упоређиване су вредности измерене код студената прве и друге године, након чега су, такође, добијени резултати налик раније спроведеној студији [35]. Као што је претпостављено, студенти друге године су показали лошије резултате (медијана за укупну успешност КПР, 51%) у односу на студенте прве године који су прошли едукацију (медијана, 71,5%). Вредности за половину измерених параметара су статистички значајно ниже, међутим, уколико их упоредимо са студентима који нису прошли едукацију видимо да је проценат укупне успешности КПР и даље значајно већи. Можемо закључити да су раније усвојене вештине остале очуване у границама које и даље омогућавају извођење ефикасне КПР.

Добијени резултати за студенте шесте године су значајно нижи у поређењу са резултатима студената прве и друге године. Највећи пад се примећује за параметар процента укупне успешности вентилације, чија медијана износи свега 9%, док је проценат укупне успешности компресија нешто бољи (34,5%). Уколико упоредимо вредности медијане за укупну успешност КПР између студената прве године, који нису прошли BLS едукацију (18%) и студената шесте године (31%) можемо уочити пад квалитета. У нама доступној литератури, нисмо пронашли податке који приказују тренд успешности извођења КПР.

Сматрамо да главни фактор који утиче на пад квалитета успешности КПР јесте чињеница да студенти, након што прођу едукацију у првој години студија, ретко поново добијају прилику да провере и унапреде своје вештине. Како бисмо проверили ову претпоставку, упоредили смо измерене резултате студената шесте године са резултатима студената чланова секције Прве помоћи. Чланови секције су изабрани као представници групе студената који на годишњем нивоу пролазе најмање два тренинга за извођење КПР. Након анализе података примећено је да су резултати чланова секције били значајно бољи, не само у односу на резултате студената шесте године, већ и на резултате осталих испитиваних група.

ЗАКЉУЧАК

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da edukacija u velikoј mери utiče na квалитет укупне успешности КПР. Најзначајнија промена уочена је код параметра укупне успешности вентилације, где је вредност медијане након едукације (65%) знатно већа од вредности коју је имала пре едукације (0%). Међутим, услед изостанка додатних тренинга, уочен је драстичан пад укупне успешности КПР у току година. Највећа промена огледа се управо у паду укупне успешности извођења КПР и вентилација, док је промена у успешности компресија нешто мања. Студенти су показали идентичне резултате по питању броја компресија са исправном позицијом руку, медијана је износила 100%. Поред значаја едукације, резултатима чланова секције Прве помоћи, приказан је подједнако велик значај додатних вежби које омогућавају проверу и унапређивање стечених вештина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Myerberg RJ, Castellanos A. Cardiovascular Collapse, Cardiac Arrest and Sudden Cardiac Death. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1707-13.
2. Kiguchi T, Okubo M, Nishiyama C, Maconochie I, Eng Hock Ong M, Bern KB, et al. Out-of-hospital cardiac arrest across the World: First report from the International Liaison Committee On Resuscitation (ILCOR). *Resuscitation*. 2020;152:39-49.
3. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596.
4. Grasner JT, Wnent J, Herlitz J, Perkins GD, Lefering R, Tjelmeland I, et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe – Results of the EuReCa TWO study. *Resuscitation*. 2020;148:218-26
5. Bossaert L, Van Hoeyweghen R. Bystander cardiopulmonary resuscitation (CPR) in out-of-hospital cardiac arrest. The Cerebral Resuscitation Study Group. *Resuscitation*. 1989;17 Suppl:S55-69; discussion S199-206.
6. Committee on the Treatment of Cardiac Arrest: Current Status and Future Directions; Board on Health Sciences Policy; Institute of Medicine; Graham R, McCoy MA, Schultz AM, editors. *Strategies to Improve Cardiac Arrest Survival: A Time to Act*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2015.3. The Public Experience with Cardiac Arrest. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321502/>
7. Jakšić-Horvat K, Budimski M, Momirović-Stojković M, Gavrilović N, Fišer Z. EURECA Srbija One 2014. - kardiopulmonalna resuscitacija od strane svedoka. *Journal Resuscitatio Balcanica*. 2015;1(2):5-8.
8. Jokšić-Mazinjanin R, Jokšić-Zelić M, Saravolac S, Dragišić-Dokmanović B, Vasović V, Mikov M, et al. Neophodnost uvođenja jedinstvenog protokola za telefonskim putem asistiranu kardiopulmonalnu reanimaciju iz dispečerskog centra. *ABC - časopis urgentne medicine*. 2014;14(1):15-20.
9. Tijanić J, Raffay V. Srčani застој на јавном mestу - EuReCa_Srbija. *Journal Resuscitatio Balcanica*. 2017;3(8):58-62.
10. Greif R, Lockey A, Breckwoldt J, Carmona F, Conaghan P, Kuzovlev A, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Education for resuscitation. *Resuscitation*. 2021;161:388-407.
11. Valenzuela TD, Roe DJ, Cretin S, Spaite DW, Larsen MP. Estimating effectiveness of cardiac arrest interventions: a logistic regression survival model. *Circulation*. 1997; 96(10):3308-13.
12. Kragholm K, Wissenberg M, Mortensen RN, Nansen SM, Hansen KM, Thorsteinsson K, et al. Bystander efforts and 1-year outcomes in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1737-174
13. Nikolovski S, Lazić A, Fiser Z, Obradović I, Tijanic J, Raffay V. Survival of Patients after Out-of-Hospital Cardiac Arrest - EuReCa Serbia Registry Report. 12th BHAAAS 1st Symposium of Emergency Medicine & Critical Care Nursing; 2021 Jun; Mostar; Bosnia and Herzegovina.
14. Hellevuo H, Sainio M, Nevalainen R, Huhtala H, Olkkola KT, Tenhunen J, et al. Deeper chest compres-

sion—More complications for cardiac arrest patients? *Resuscitation*. 2013;84(6):760–5.

15. Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, Weeke P, Hansen CM, Christensen EF, et al. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2013;310(13):1377–84
16. Baldi E, Contri E, Bailoni A, Rendic K, Turcan V, Donchev N, et al. Final-year medical students' knowledge of cardiac arrest and CPR: We must do more! *Int J Cardiol*. 2019;296:76–80.
17. Wilson E, Brooks B, Tweed WA. CPR skills retention of lay basic rescuers. *Ann Emerg Med* 1983; 12: 482–4.
18. Zamir Q, Nadeem A, Rizvi AH. Awareness of cardiopulmonary resuscitation in medical-students and doctors in Rawalpindi-Islamabad, Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2012;62:1361–4.
19. Med Educ Online [homepage on the Internet]. 2014. de Ruijter PA, Biersteker HA, Biert J, van Goor H, Tan EC. Retention of first aid and basic life support skills in undergraduate medical students. Available from: <https://www.mendeley.com/catalogue/81ea11e6-e77c-3576-9295-eecaf43fc002/>
20. Olasveengen T, Semeraro F, Ristagno G, Castren M, Handley A, Kuzovlev A, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Basic Life Support. *Resuscitation*. 2021;161:98–114
21. Meaney PA, Bobrow BJ, Mancini ME, Christenson J, DeCaen AR, Bhanji F, et al. Cardiopulmonary resuscitation quality: improving cardiac resuscitation outcomes both inside and outside the hospital a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(4):417–35.
22. Kleinman ME, Brennan EE, Goldberger ZD, Swor RA, Terry M, Bobrow BJ, et al. Part 5: Adult Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2015;132 (18 Suppl 2):S414–35.
23. Nolan JP. High-quality cardiopulmonary resuscitation. *Curr Opin Crit Care* 2014;20(3):227–33.
24. Perkins GD, Handley AJ, Koster RW, Castren M, Smyth MA, Olasveengen T, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation. *Resuscitation*. 2015;95:81–99.
25. Stiell IG, Brown SP, Christenson J, Cheskes S, Nichol G, Powell J, et al. What is the role of chest compression depth during out-of-hospital cardiac arrest resuscitation? *Crit Care Med*. 2012;40(4):1192.
26. Wallace SK, Abella BS, Becker LB. Quantifying the effect of cardiopulmonary resuscitation quality on cardiac arrest outcome: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(2):148–56.
27. Bule'on C, Parienti J-J, Halbout L, Arrot X, Re'gent HDE, Chelarescur D, et al. Improvement in chest compression quality using a feedback device (CPRmeter): a simulation randomized crossover study. *Am J Emerg Med*. 2013;31(10):1457–61.
28. Semeraro F, Taggi F, Tammaro G, Imbriaco G, Marchetti L, Cerchiari E. i-CPR: a new application of high-quality cardiopulmonary resuscitation training. *Resuscitation*. 2011;82(4):436–41.
29. Krasteva V, Jekova I, Didon J-P. An audiovisual feedback device for compression depth, rate and complete chest recoil can improve the CPR performance of lay persons during self-training on a manikin. *Physiol Meas*. 2011; 32(6):687.
30. Truszcwski Z, Szarpak L, Kurowski A, Evrin T, Zasko P, Bogdanski L, et al. Randomized trial of the chest compressions effectiveness comparing 3 feedback CPR devices and standard basic life support by nurses. *Am J Emerg Med*. 2016; 34(3): 381–5.
31. Baldi E, Contri E, Bailoni A, Rendic K, Turcan V, Donchev N, et al. Final-year medical students' knowledge of cardiac arrest and CPR: We must do more! *Int J Cardiol*. 2019;296:76–80.
32. Fatima S., Idrees T. Knowledge, Attitude, and Practice among medical students regarding Basic Life Support. *Rawal Medical Journal*. 2022 (47). 719–22.
33. Lami M, Nair P, Gadhi K. Improving basic life support training for medical students. *Adv Med Educ Pract*. 2016;7:241–2.
34. Chandrasekaran S, Kumar S, Bhat SA, Saravanakumar, Shabbir PM, Chandrasekaran VP. Awareness of basic life support among medical, dental, nursing students and doctors. *Indian J Anaesth*. 2010;54:121–6
35. Pande S, Pande S, Parate V, Pande S, Sukhsahale N. Evaluation of retention of knowledge and skills imparted to first-year medical students through basic life support training. *Adv Physiol Educ*. 2014;38(1):42–5.

MORFOMETRIJSKA ANALIZA MEĐUKAPAČNOG OTVORA ISPITANIKA MLAĐE ŽIVOTNE DOBI

Autor: ANASTASIJA PALIKUĆA

e-mail: palikuca.anastasija00@gmail.com

Mentor: Asis. dr Stefan Brunet, asis. dr Nikola Knezi

Katedra za anatomiju

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Međukapačni otvor ograničavaju kapci, kožni nabori koji podležu polnim, starosnim i rasnim varijacijama. Morfometrijske karakteristike ovih struktura značajne su u domenu oftalmologije, estetske, plastične i rekonstruktivne hirurgije.

Cilj: Izvršiti morfometrijsku analizu međukapačnog otvora i utvrditi da li postoje statistički značajne razlike unutar polnih grupa ispitanika i strane lica ispitanika.

Materijal i metode: Studija je izvršena na 30 ispitanika oba pola (15 osoba muškog pola i 15 osoba ženskog pola), a sa odsustvom oftalmoloških i sistemskih bolesti. Lice ispitanika je fotografirano fotoaparatom *Nikon 3400D*, a merenje parametara vršeno u programu *ImageJ 1.48v*. Statistička obrada podataka je vršena u *Windows SPSS* programu. Poređenje prosečnih vrednosti podataka vršilo se *Student*-ovim t-testom, a statistička značajnost određivana na nivou $p < 0,05$.

Rezultati: Statističkom analizom pokazano je da postoji značajna razlika u visini međukapačnog otvora na sva tri topografska mesta ($p = 0,001$), dužini međukapačnog otvora ($p = 0,001$), udaljenosti uglova međukapačnog otvora od suzne bradavice ($p = 0,001$ za ispitanike oba pola, a za levo oko i $p = 0,01$ za ispitanike oba pola, a za desno oko). Analiza nije pokazala statistički značajnu razliku u odnosu na stranu lica ispitanika.

Zaključak: U odnosu na pol ispitanika, morfometrijska analiza pokazala je statistički značajne razlike morfometrijskih parametara.

Ključne reči: Morfometrija; međukapačni otvor; *ImageJ*

UVOD

Organ vida (*oculus s. organum visus*) je specijalizovano čulo za prijem svetlosne energije preko kojeg mozak dobija najveći broj informacija iz spoljašnje sredine [1, 2]. Ovaj paran organ je smešten u očnoj duplji (*orbita*) i u anatomskom smislu se sastoji iz očne jabučice (*bulbus oculi*) i pomoćnih organa oka (*structurae accessoriae oculi*). Očna jabučica ima izuzetno složeno embrionalno poreklo, histološku i anatomsku građu [3]. Ona se sastoji iz troslojnog omotača i sadržaja očne jabučice. Pomoćni organi oka pomažu očnoj jabučici u obavljanju njene funkcije. U pomoćne organe oka ubrajamo: spoljašnje mišiće očne jabučice (*mm. externi bulbi oculi*), fascije očne jabučice (*vagina s. fascia bulbi – Tenoni*), periorbitu (*periorbita*), masno jastuče orbite (*corpus adiposum orbitae*), obrve (*pili supercili*), vežnjaču (*tunica conjunctivae*), kapke (*palpebrae*) i suzni aparat (*appartatus lacrimalis*) [1, 2, 4, 5].

Očni kapci su kožni nabori koji sa prednje strane zatvaraju očnu duplju. Njihova uloga se zasniva na očuvanju integriteta struktura unutar očne duplje, a svojim čestim pokretima raspoređuju suze po spoljašnjim strukturama prednjeg pola očne jabučice, čime osiguravaju vlaženje i ispiranje rožnjače. Kapci se sastoje iz šest slojeva: kože, potkožnog

sloja rastresitog vezivnog tkiva, mišićnog sloja koga čine kružni mišić oka (*m. orbicularis oculi*) i mišić podizač gornjeg kapka (*m. levator palpebrae superioris*), fibroznog sloja, sloja glatkih mišića koga čine gornji tarzalni mišić (*m. tarsalis superior*) i donji tarzalni mišić (*m. tarsalis inferior*), sluzokože tj. vežnjače (*tunica conjunctiva palpebrarum*) [1, 2, 5].

Svako oko poseduje gornji širi i donji uži kapak (*palpebra superior et palpebra inferior*). Na očnim kapcima se opisuje prednja i zadnja strana (*facies anterior et posterior palpebrarum*), koje se međusobno dodiruju u predelu slobodne ivice [4, 6]. Prednja strana kapka je prekrivena tankom kožom čiji je duboki sloj, pomoću tankih vezivnih vlakana, srastao sa orbitalnom pregradom (*septum orbitale*). Potkožni sloj je izgrađen od veoma rastresitog vezivnog tkiva, što osigurava blago nabiranje kože tokom treptanja. U sloju rastresitog vezivnog tkiva se lako nakuplja tečnost tokom alergijskih, srčanih ili bubrežnih bolesti. Treći sloj kapka čine dva poprečnoprugasta mišića: kružni mišić oka i mišić podizač gornjeg očnog kapka. Kružni mišić oka ima ulogu sfinktera i pripada grupi površnih mišića lica (*mm. faciei*). Kružni mišić oka je oblika elipse i sastoji se iz tri dela: orbitalni deo (*pars orbitalis*), kapačni deo (*pars palpebralis*), suzni deo (*pars lacrimalis*). Snažnim dejstvom orbitalnog i kapačnog dela kružnog mišića sužava se međukapačni otvor. Kapačni deo mišića deluje bez uticaja volje i izaziva akt treptanja blagim spuštanjem gornjeg i podizanjem donjeg kapka. Suzni deo kružnog mišića oka vrši pritisak na suznu kesicu (*sacus lacrimalis*) i tako potiskuje suze u gornji svod vežnjače (*fornix conjunctivae superior*) odakle će suze dospeti na spoljašnju stranu prednjeg pola očne jabučice. Nakon što suze pređu preko rožnjače one se akumuliraju u suznom jezercetu (*lacus lacrimalis*) odakle preko odvodnog organa suza dospevaju u donji nosni hodnik (*meatus nasi inferior*). Kružni mišić oka je inervisan slepoočnim i jabučnim granama živca lica (*rr. temporales et rr. zygomatici n. facialis*). Mišić podizač gornjeg očnog kapka (*m. levator palpebrae superioris*) pripada gornjem očnom kapku svojom lepezastom završnom tetivom, dok mu se mišićno telo nalazi u očnoj duplji. Ovaj mišić svojim dejstvom povlači gornji kapak naviše. Inervisan je kao i većina mišića očne duplje, živcem pokretačem oka (*n. oculomotorius*). Zadnja strana kapka (*facies posterior palpebrarum*) je konkavna ka nazad i obložena je glatkom i ružičastom vežnjačom (*tunica conjunctivae palpebrarum*) [1-5].

Slobodna ivica kapaka je podeljena niskom, kupastom suznom bradavicom (*papilla lacrimalis*) na kraći unutrašnji deo i duži spoljašnji deo. Unutrašnji delovi slobodnih ivica gornjeg i donjeg kapka grade ivice suznog jezerceta. Na spoljašnjem delu slobodne ivice kapaka se uočavaju prednja i zadnja usna. Prednja usna spoljašnjeg dela slobodne ivice kapaka nosi trepavice (*cilia*) koje su zasađene u dva ili tri kosa reda. Zadnja usna spoljašnjeg dela slobodne ivice kapaka je oštra i označava prelazak kože u vežnjaču [5].

Slobodne ivice gornjeg i donjeg kapka ograničavaju međukapačni otvor ili pukotinu (*rima s. fissura palpebrarum*). U bočnim delovima međukapačnog otvora se obrazuju zaobljen unutrašnji i oštar spoljašnji ugao međukapačnog otvora (*angulus oculi medialis et lateralis*) [1, 2]. Uloga kapaka je da štite delove čula vida koji su smešteni u unutrašnjosti očne šupljine. Tokom kontrakcije kružni mišić oka se smanjuje i zatvara međukapačni otvor, čime su očna jabučica i adneksi zaštićeni od intenzivnog fizičkog, hemijskog ili biološkog agensa. Tarzalne žlezde proizvode sekret koji učestvuje u stvaranju suznog filma koji zaštitno deluje na rožnjaču [3].

Kod dece možemo zapaziti uspravno postavljen kožni nabor koji se naziva kapačnonosni nabor (*plica palpebronasalis seu epicanthus*). Ovaj kapačnonosni nabor često može da bude razlog pseudoezotropije, lažnog utiska skretanja oka ka nosu [6, 7].

Morfološke i morfometrijske karakteristike kapaka i međukapačnog otvora podležu značajnim polnim, starosnim i rasnim varijacijama. Određena lokalna i sistemska patološka stanja mogu dovesti do promene fiziološkog izgleda kapaka i međukapačnog otvora, čime se narušava estetika periorbitalnog dela lica kao i lica u celini. Poznavanje ovih razlika je od izuzetnog značaja za planiranje, sprovođenje i procenu uspešnosti prime-

njene terapije i hirurških procedura ove regije u domenu oftalmologije, estetske, plastične i rekonstruktivne hirurgije [8-11].

Cilj rada je bio da se izvrši morfometrijska analiza međukapačnog otvora i da se utvrdi da li postoje statistički značajne razlike unutar polnih grupa ispitanika i strane lica ispitanika.

MATERIJAL I METODE

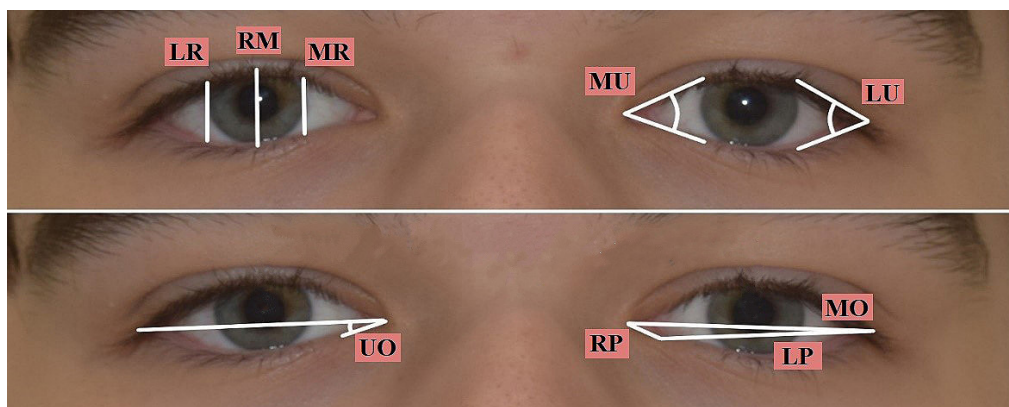
Studija je obuhvatila 30 ispitanika oba pola (15 osoba muškog pola i 15 osoba ženskog pola). Ispitanike su činili studenti Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu starosti $19,28 \pm 0,69$ godina (starosna dob osoba muškog pola $19,16 \pm 0,63$ godina, starosna dob osoba ženskog pola $19,40 \pm 0,71$ godina). Istraživanje je sprovedeno na Zavodu za anatomiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, nakon odobrenja Etičke komisije navedene institucije.

Ispitanici su pre početka istraživanja usmenim i pismenim putem obavešteni o planu i toku istraživanja, nakon čega je svaki ispitanik dao svoj pristanak u vidu potpisa na za to predviđenom formularu.

Iz studije su isključeni ispitanici koji su imali urođeni poremećaj oblika i položaja kapaka (epikantus, telekantus, epiblefaron, kolobom kapaka, blefarofimoza, ankiloblefaron, sinblefaron), poremećaj trepavica (trihijaza, distihijaza), poremećaj pokretljivosti kapaka (fibrilacija, niktikacija, blefarospazam, lagofthalmus, Markus Ganov sindrom), sistemske bolesti, akutno ili hronično zapaljenje orbitalnog predela, kapaka ili vežnjače.

Ispitanici su fotografisani fotografskim aparatom *Nikon® 3400D*. Glava ispitanika je bila postavljena u Frankfurtskoj ravni, dok je blenda fotoaparata postavljena u visini korena nosa na udaljenosti od 50 cm. Fotografisanje je vršeno u prostoriji sa veštačkim izvorom svetlosti konstantnog intenziteta. Pored desnog oka ispitanika je bio postavljen milimetarski papir koji se kasnije koristio za kalibraciju u softverskom programu.

Nakon fotografisanja digitalni snimci su u JPG formatu veličine 1500 piksela uneti u softverski program *ImageJ® 1.48v* gde je vršeno merenje definisanih morfometrijskih parametara (Slika 1).



Slika 1. Morfometrijski parametri međukapačnog otvora

Morfometrijska analiza podrazumevala je sledeće parametre:

- **RM** – rastojanje između slobodne ivice gornjeg kapka i slobodne ivice donjeg kapka u mediopupilarnoj ravni (*mm*)
- **LR** – rastojanje između slobodne ivice gornjeg kapka i slobodne ivice donjeg kapka tangentno sa spoljašnjom ivicom dužice (*mm*)
- **MR** – Rastojanje između slobodne ivice gornjeg kapka i slobodne ivice donjeg kapka tangentno sa unutrašnjom ivicom dužice (*mm*)
- **MO** – Dužine međukapačnog otvora (*mm*)
- **RP** – Udaljenosti unutrašnjeg ugla međukapačnog otvora od suzne bradavice (*mm*)
- **LP** – Udaljenosti spoljašnjeg ugla međukapačnog otvora od suzne bradavice (*mm*)
- **MU** – Veličinu unutrašnjeg ugla međukapačnog otvora (°)
- **LU** – Veličinu spoljašnjeg ugla međukapačnog otvora (°)
- **UO** – Ukošenost očiju (°)

Statistička obrada podataka vršena je u softverskom programu *Windows SPSS®*. Poređenje prosečnih vrednosti vršilo se *Student*-ovim t-testom, a statistička značajnost određivana na nivou $p < 0,05$.

REZULTATI

Rezultati istraživanja 30 ispitanika oba pola raspoređeni su u četiri grupe podataka i prikazani u tabelama.

U tabeli br. 1, koja se odnosi na ispitanike oba pola, a za levo oko, uočene su statističke značajnosti izmerenih parametara RM ($p = 0,001$), LR ($p = 0,001$), MR ($p = 0,001$), MO ($p = 0,001$), RP ($p = 0,001$). Ostali parametri pokazuju razlike među polovima, a za levo oko, međutim, te razlike nisu statistički značajne.

	AVE±SD		MIN		MAX		p
	Ž	M	Ž	M	Ž	M	
RM	10,41±1,77	8,20±1,54	6,13	5,12	13,61	10,00	0,001
LR	9,65±1,49	7,62±1,51	5,87	4,67	12,01	9,34	0,001
MR	8,36±1,06	7,08±1,39	6,13	4,44	10,00	8,67	0,001
MO	27,17±3,73	21,97±5,05	16,79	12,00	32,81	27,67	0,001
RP	4,78±0,64	4,07±0,74	3,81	2,81	6,21	5,55	0,001
LP	23,78±8,61	22,04±9,72	14,14	11,72	27,09	28,99	0,14
MU	47,58±4,38	49,88±4,58	40,73	40,87	57,81	58,80	0,09
LU	57,18±6,74	60,85±7,21	48,07	51,29	71,12	80,28	0,08
UO	22,61±7,58	20,81±9,25	33,87	25,34	66,80	57,67	0,21

Ž – ženski pol; M – muški pol

Tabela 1. Rezultati parametara ispitanika oba pola za levo oko

U tabeli br. 2, koja se odnosi na ispitanike oba pola, a za desno oko, uočene su statističke značajnosti izmerenih parametara RM ($p=0,001$), LR ($p = 0,001$), MR ($p = 0,01$), MO ($p = 0,001$), RP ($p = 0,01$), LU ($p = 0,03$) i UO ($p = 0,001$). Ostali parametri pokazuju razlike među polovima, a za levo oko, međutim, te razlike nisu statistički značajne.

	AVE±SD		MIN		MAX		p
	Ž	M	Ž	M	Ž	M	
RM	10,71±1,65	8,33±1,71	6,93	5,11	13,61	11,00	0,001
LR	9,58±1,54	7,26±1,28	5,33	4,89	12,00	9,01	0,001
MR	8,63±1,49	7,24±1,46	5,07	4,00	11,21	8,67	0,01
MO	27,83±4,01	21,67±4,87	16,67	12,00	33,20	27,41	0,001
RP	4,65±0,90	3,86±0,86	3,24	2,28	6,05	5,38	0,01
LP	24,80±10,21	23,10±10,26	14,89	11,89	30,57	30,64	0,17
MU	47,67±5,49	51,48±6,67	37,23	41,97	55,49	65,22	0,05
LU	53,90±6,12	58,67±6,67	43,64	47,38	64,55	71,05	0,03
UO	23,71±5,97	23,94±4,82	12,53	15,07	33,11	31,84	0,45

Ž – ženski pol; M – muški pol;
Tabela 2. Rezultati parametara ispitanika oba pola za desno oko

U tabeli br. 3, koja prikazuje izmerene parametre ispitanika muškog pola, nije uočena statistički značajna razlika između izmerenih parametara.

	DESNO OKO			LEVO OKO			P
	AVE±SD	MIN	MAX	AVE±SD	MIN	MAX	
RM	8,33±2,67	5,11	11,00	8,2±3,07	5,12	10,00	0,41
LR	7,26±2,43	4,89	9,01	7,62±2,36	4,67	9,34	0,24
MR	7,24±2,83	4,00	8,67	7,08±2,98	4,44	8,67	0,38
MO	21,67±9,47	12,00	27,41	21,97±9,48	12,00	27,67	0,44
RP	3,86±1,15	2,28	5,38	4,07±0,50	2,81	5,55	0,24
LP	23,10±10,26	11,89	30,64	22,04±9,72	11,72	28,99	0,30
MU	51,48±10,24	41,97	65,22	49,88±3,75	40,87	58,80	0,22
LU	58,67±10,39	47,38	71,05	60,85±4,45	51,29	80,28	0,20
UO	23,94±3,71	15,07	31,84	20,81±4,21	7,90	32,88	0,05

Tabela 3. Rezultati parametara ispitanika muškog pola

U tabeli br. 4, koja prikazuje izmerene parametre ispitanika ženskog pola, nije uočena statistički značajna razlika između izmerenih parametara.

	DESNO OKO			LEVO OKO			P
	AVE±SD	MIN	MAX	AVE±SD	MIN	MAX	
RM	10,71±1,65	6,93	13,61	10,41±1,77	6,13	13,61	0,32
LR	9,58±1,54	5,33	12,00	9,65±1,49	5,87	12,01	0,45
MR	8,63 ±1,49	5,07	11,21	8,36±1,06	6,13	10,00	0,28
MO	27,83±4,01	16,67	33,20	27,17±3,73	16,79	32,81	0,32
RP	4,65±0,90	3,24	6,05	4,78±0,64	3,81	6,21	0,33
LP	24,80±10,21	14,89	30,57	23,78±8,61	14,14	27,09	0,22
MU	47,67±5,49	37,23	55,49	47,58±4,38	40,73	57,81	0,48
LU	53,90±6,12	43,64	64,55	57,18±6,74	48,07	71,12	0,09
UO	23,71±5,97	12,53	33,11	22,61±6,70	12,82	34,47	0,32

Tabela 4. Rezultati parametara ispitanika ženskog pola

DISKUSIJA

Izučavanje korelacije morfometrijskih karakteristika međukapačnog otvora i rasne pripadnosti je intenzivna već decenijama u antropologiji, oftalmologiji, hirurgiji i forenzičkoj medicini. Jednu od prvih objavljenih studija je sproveo *Gifford* 1928. godine analizirajući međukapačni otvor na fotografijama populacije koja vodi poreklo iz Azije [12]. *Gifford* je opisao takozvani „Azijski kapak“ kao iluziju koju stvara epikantalni nabor i asimetričnost spoljašnjeg i unutrašnjeg ugla međukapačnog otvora. Međutim, u svojoj studiji je izvršio samo morfološku, ali ne i morfometrijsku analizu. Uzrok drugačije anatomije kapaka azijske populacije verovatno leži u klimatskim, geografskim i genetskim faktorima.

Postoji značajan broj istraživanja u kojima se vrši analiza periorbitalne regije i međukapačnog otvora u različitim životnim dobima ispitanika i patološkim stanjima. Cilj tih istraživanja je bio da se bolje upozna uticaj starenja i patoloških stanja na periorbitalnu regiju i poboljša praćenje rezultata primenjene terapije ili estetskog operativnog zahvata [13–15].

Očna duplja i periorbitalna regija su bogate masnim tkivom. Klinička stanja kao što je hipertireoza mogu doprineti bujanju masnog tkiva unutar očne duplje, što za posledicu ima istiskivanje očne jabučice ka napred sa posledičnim povećanjem visine međukapačnog otvora. *Allam* i saradnici su sprovedi istraživanje gde je jedan od ispitivanih parametara bila visina međukapačnog otvora kod osoba sa aktivnom i neaktivnom tiroidnom bolesti oka (engl. *Thyroid Eye Disease – TED*) [16]. Grupu pacijenata sa aktivnom tiroidnom bolešću oka su činili pacijenti oba pola starosti $40,75 \pm 10,30$ godina, dok su drugu grupu činili pacijenti oba pola starosti $28,50 \pm 9,01$ godina. Visina međukapačnog otvora kod pacijenata sa aktivnom tiroidnom bolešću oka je iznosila 13,17 mm, dok je isti parametar kod pacijenata sa neaktivnom tiroidnom bolešću oka iznosio 11,75 mm. Kada se dobijeni rezultati uporede sa rezultatima ove studije, gde su uvršteni ispitanici bez oftalmoloških i sistemskih bolesti, može se zaključiti da zdravi ispitanici imaju najmanju vrednost visine međukapačnog otvora, pacijenti sa neaktivnom tiroidnom bolešću oka imaju nešto veće vrednosti, dok pacijenti sa aktivnim oblikom tiroidne bolesti oka imaju najveće vrednosti visine međukapačnog otvora.

Sforza i saradnici su utvrdili da periorbitalno masno tkivo podleže polnom dimorfizmu [17]. Taj dimorfizam ima različite oscilacije i odnose tokom rasta i razvoja deteta, kao i tokom starenja. Studija je obuhvatila ispitanike grupisane u osam različitih decenija života. Uočeno je da tokom starenja dolazi do pomeranja svih antropometrijskih parametara ka dole. Autori su trodimenzionalnom i dvodimenzionalnom morfometrijskom analizom utvrdili da širina međukapačnog otvora raste tokom rasta i starenja. Osobe muškog pola imaju manje vrednosti širine međukapačnog otvora u odnosu na osobe ženskog pola u uzrastu od četiri do pet godina. Međutim, tokom rasta i starenja širina međukapačnog otvora doseže veće vrednosti kod osoba muškog u odnosu na osobe ženskog pola. Analizom rezultata istraživanja koje je sproveo *Sforza* sa saradnicima i ovog istraživanja može se uočiti da ispitanici muškog pola imaju širi međukapačni otvor, dok je taj parametar manji kod osoba ženskog pola.

Polne razlike nastaju tokom puberteta zbog povećane koncentracije testosterona kod muškaraca [18]. Tokom tog perioda rasta testosteron je odgovoran za razvoj sekundarnih polnih karakteristika uključujući rast mišićne mase, kostiju i mekih tkiva [19]. *Weston* i saradnici navode da tokom puberteta dolazi do seksualnog dimorfizma obima glave [20]. Poređenjem vrednosti morfometrijskih parametara ispitivanih grupa uočilo se da postoji statistički značajna polna razlika.

Direk i saradnici su sprovedi istraživanje u Turskoj u kojem je učestvovalo 311 osoba ženskog pola starosti od 20 do 87 godina [10]. Ispitanice su bile podeljene u tri grupe u zavisnosti od starosne dobi. Visina međukapačnog otvora u grupi ispitanica mlađe životne

dobi (od 20 do 44 godine) iznosila je $9,27 \pm 1,21$ mm, u grupi ispitanica srednje životne dobi (od 45 do 59 godina) isti parametar je imao manju vrednost i iznosio je $8,57 \pm 1,25$ mm, dok je najmanja vrednost dobijena u grupi ispitanica starije životne dobi (od 60 do 87 godina), gde je vrednost iznosila $7,98 \pm 1,18$ mm. Iako je u prvoj grupi starosni interval mnogo veći u odnosu na starosni interval u ovom istraživanju, uočava se da ispitanice u Turskoj imaju veće vrednosti visine međukapačnog otvora u odnosu na ispitanice ove studije. Ova razlika se može objasniti upotrebom različite metodologije rada, kao i različitim rasnom pripadnošću ispitanica.

Vasanthakumar i saradnici su ispitivali visinu međukapačnog otvora u populaciji Južne Indije [9]. U navedenom istraživanju visina međukapačnog otvora kod osoba muškog pola je iznosila $11,30 \pm 1,66$ mm, dok je kod osoba ženskog pola iznosila $11,58 \pm 1,65$ mm. Vrednosti dobijene iz literature su nešto veće od vrednosti istog morfometrijskog parametra ove studije. Izvesna razlika istog morfometrijskog parametra u dve studije se može objasniti rasnim razlikama ali i primenom različite metodologije rada.

Direk i saradnici su 2016. godine izvršili istraživanje tokom kojeg su izmereni unutrašnji i spoljašnji uglovi međukapačnih otvora [10]. Morfometrijska analiza je rađena na digitalnim snimcima ispitanika koje su unete u softverskom programu *Image Tool 3.00*. Unutrašnji ugao na desnom oku u datom istraživanju je iznosio $37,57^\circ \pm 6,30^\circ$, dok je unutrašnji ugao na levom oku iznosio $37,17^\circ \pm 6,25^\circ$. Spoljašnji uglovi međukapačnog otvora su iznosili $51,77^\circ \pm 9,30^\circ$ na desnom oku i $51,70^\circ \pm 8,90^\circ$ na levom oku. Rezultati istraživanja koje je sproveo *Direk* sa saradnicima odstupaju od istog parametra ovog istraživanja kada je reč o unutrašnjem uglu, dok vrednosti spoljašnjeg ugla odgovaraju vrednostima pronađenim u literaturi.

Hirurg preoperativno pravi plan operativnog zahvata. Međutim, budući da ne postoji standardizovani morfometrijski protokol periorbitalne regije, hirurrg mora doneti odluku na osnovu vlastitog iskustva i nahodjenja, što se može odnositi i na nezadovoljavajući postoperativni rezultat [21].

Nedostatak ove studije jeste mali uzorak ispitanika i homogenost godina života ispitivanih osoba. Ispitivanje osoba različite starosne dobi omogućilo bi praćenje starosnih morfometrijskih promena međukapačnog otvora, stoga se nameće potreba za daljim istraživanjima.

ZAKLJUČCI

Iz dobijenih rezultata mogu se izvesti sledeći zaključci:

- Uočena je statistički značajna polna razlika za sledeće ispitane parametre: visina međukapačnog otvora, širina međukapačnog otvora, udaljenost suzne bradavice od uglova međukapačnog otvora.
- Uočena je izvesna razlika između desne i leve strane lica ispitanika, međutim, ta razlika nije statistički značajna.
- Poznavanje morfometrijskih karakteristika međukapačnog otvora od esencijalne su važnosti za prepoznavanje oftalmoloških i sistemskih bolesti, planiranje operativnih zahvata date regije, procenu konzervativne i hirurške terapije.

LITERATURA

1. Scholz M. Eye. In: Waschke J, Bockers TM, Paulsen F. Sobotta, anatomy textbook, English edition with Latin nomenclature. 1st ed. München: Elsevier; 2018.

2. Drake R, Vogl AW, Mitchell AWM. Gray's Anatomy for Students. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
3. Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F, Pearlman E. The Eye: Basic Sciences in Practice. 5th ed. London: Elsevier; 2020.
4. Jovanović SV, Jeličić NA. Anatomija čoveka – glava i vrat. Beograd: Data Status; 2010.
5. Jovanović S, Keros P, Cvetković D, Jeličić N, Vinter I. Očna šupljina i organ vida. Beograd: Naučna knjiga; 1986.
6. Miljković A. Kapci. U: Babić N, Čanadanović V, urednici. Oftalmologija. Prvo izdanje. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2018.
7. Salamon JF. Kanski's Clinical Ophthalmology. A systematic Approach. 9th ed. Edinburgh: Elsevier; 2019.
8. Vasanthakumar P, Pramod K, Muhandas R. Photogrammetric Analysis of Palpebral Fissure Dimension and its Position in Malaysian South Indian Ethnic Adults by Gender. N Am J Med Sci. 2018;4(10):458–62.
9. Vasanthakumar P, Pramod K, Muhandas R. Anthropometric analysis of Palpebral Fissure Dimension and its Position in South Indian Ethnic Adults. Oman Med J. 2013;28(1):26–32.
10. Direk FK, Deniz M, Uslu AI, Dogru S. Anthropometric Analysis of Orbital Region and Age-Related Changes in Adult Women. J Craniofac Surg. 2016;27(6):1579–82.
11. Kunjur J, Sabesan T, Ilankovan V. Antropometric analysis of eyebrows and eyelids: an inter-racial study. Br J Oral Maxillofac Surg. 2006;44(2):89–93.
12. Gifford H. The "Mongolian eye". Am J Ophthalmol. 1928;11(11):887–93.
13. Asaad M, Kelarji AB, Jawhar CS, Banuelos J, Taslakian E, Wahood W et al. Eyebrow height changes with aging: a systematic review and meta-analysis. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2019;7:e2433.
14. Bruneau S, Foletti JM, Muller S, Vercasson C, Lauwers F, Guyot L. Does the eyebrow sag with aging? An anthropometric study of 95 Caucasians from 20 to 79 years of age. Plast Reconstr Surg. 2016;137:e305–12.
15. Kraus D, Formoly E, Iblher N, Stark GB, Penna V. A morphometric study of age- and sex-dependent changes in eyebrow height and shape. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2019;72:e1012–9.
16. Allam IY, Lazreg S, Shafik Shaheen M, Doheim MF, Mohammed MA. Ocular Surface Changes in Patients with Thyroid Eye Disease: An Observational Clinical Study. Clin Ophthalmol. 2021;15:2481–8.
17. Sforza C, Grandi G, Catti F, Tommasi DG, Ugolini A, Ferrario VF. Age- and sex-related changes in the soft tissues of the orbital region. Forensic Sci Int. 2009;185(1–3):115.e1–115.e1158.
18. Verdonck A, Gaethofs M, Carels C, de Zegher F. Effect of lowdose testosterone treatment on craniofacial growth in boys with delayed puberty. Eur J Orthod. 1999;21(2):137–43.
19. Folstad I, Karter AJ. Parasites, bright males, and immunocompetence handicap. Am Nat. 1992;139(3):603–22.
20. Weston EM, Friday AE, Liò P. Biometric evidence that sexual selection has shaped the hominin face. PloS One. 2007;8(2):e710.
21. Liu J, Rokohl AC, Liu H, Fan W, Li S, Hou X et al. Age-related changes of the periocular morphology: a two- and three-dimensional anthropometry study in Caucasians. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2023;261:213–22.

FAKTORI RIZIKA POVEZANI SA POJAVOM PERITONITISA KOD PACIJENATA NA PERITONEUMSKOJ DIJALIZI

Autor: BORIS VUKOVIĆ

e-mail: vukovic.b777@gmail.com

Mentor: Prof. dr Violeta Knežević

Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju

Uvod: Peritonitis je teška i učestala komplikacija pacijenata na peritoneumskoj dijalizi (PD). Vodeći je razlog prelaska pacijenata na hemodijalizu i uzrok je 15% smrtnih ishoda povezanih za PD.

Cilj rada: Utvrditi učestalost peritonitisa i uporediti demografske, kliničke i laboratorijske parametre pacijenata na PD sa i bez peritonitisa, i analizirati povezanost navedenih parametara sa pojavom ove komplikacije.

Materijal i metode: Istraživanje retrospektivnog karaktera obuhvatilo je 30 pacijenata, koji su najmanje 3 meseca lečeni CAPD ili APD režimom PD. Svi podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije pacijenata. Analizirani su demografski parametri i dužina trajanja PD, komorbiditeti, zastupljenost peritonitisa, pušenje, nivo albumina, hemoglobina i vitamina D, kao i kognitivni deficit. Navedeni parametri su analizirani kako kod ispitanika sa peritonitisom, tako i kod onih bez istog, potom su rezultati međusobno poređeni.

Rezultati: Prosečna starost analiziranih 30 ispitanika, podjednake polne distribucije, iznosila je $57,40 \pm 13,79$ godina. Pacijenti sa peritonitisom su se značajno duže dijalizirali ($28,17 \pm 18,95$ vs $26,13 \pm 3,32$ meseci). Najzastupljeniji komorbiditeti u ispitivanom uzorku su bili hipertenzija i anemija. Ustanovljena je značajna povezanost nivoa hemoglobina ispod 90g/l i pojave peritonitisa ($p = 0,03$). Vrednosti albumina kod ispitanika sa peritonitisom su bile značajno niže u poređenju sa pacijentima bez peritonitisa ($33,9 \pm 5,22$ vs $37,66 \pm 4,45$).

Zaključak: Utvrdili smo da su duže trajanje dijalize, hipoalbuminemija, nizak nivo hemoglobina i vitamina D povezani sa pojavom peritonitisa kod pacijenata na PD. Identifikovani faktori rizika za nastanak peritonitisa nisu se značajnije razlikovali u dosadašnjim studijama.

Ključne reči: Dijaliza; peritonitis; nefrologija.

UVOD

Terminalna bubrežna insuficijencija (*end-stage renal disease – ESRD*) postaje sve veći globalni problem, naročito u slabije razvijenim zemljama. Naponi za rešenje problema vezanih za metode zamene bubrežne funkcije (*renal replacement therapy – RRT*) prevazilaze rad u zdravstvenim ustanovama, neophodan je veliki socioekonomski angažman u prevenciji i lečenju, kako obolelih tako i komplikacija koje proizilaze iz ovih tretmana. Po proceni iz 2010. godine, 2,6 miliona ljudi je bilo na nekom obliku RRT, dok je broj osoba kojima je bila potrebna RRT iznosio preko 4,7 miliona. Iz ovih podataka proizilazi da je preko 2 miliona ljudi potencijalno životno ugroženo zbog nedostatka ove životno održavajuće terapije. ESRD nastavlja da pokazuje rastući trend, veliki doprinos tome daje porast zastupljenosti masovnih nezaraznih bolesti, koje mogu činiti etiologiju bubrežnih bolesti [1]. Stvarnu prevalenciju hronične bubrežne bolesti (*chronic kidney disease – CKD*)

je teško odrediti. Diabetes melitus (*diabetes mellitus* – DM), kao vodeći uzrok, odgovoran je za polovinu CKD, zatim sledi arterijska hipertenzija (*hypertensio arterialis* – HTA) kao uzročnik kod više od četvrtine obolelih, dok primarni glomerulonefritisi (GN – *glomerulonephritis*) učestvuju u etiologiji ove bolesti sa skoro 10% [2]. Policistična bubrežna bolest (*polycystic kidney disease* – PKD), nefrokalcinoza, sarkoidoza i druga oboljenja takođe mogu biti etiologija CKD [3].

Nazavisno od etiologije ESRD je često udružena sa anemijom, poremećajem mineralizacije kostiju, kardiovaskularnim komorbiditetima, malnutricijom kao i drugim pridruženim bolestima, što doprinosi nižem zdravljem uslovljenom kvalitetu života (*HRQoL* – *health related quality of life*). Sve ovo je značajno za predikciju kliničkog ishoda i izbor metode lečenja [4]. Mnogo se razmatra povezanost HRQoL i modaliteta RRT, kao pokazatelja uspešnosti istog. Poređenja peritoneumske dijalize (*Peritoneal dialysis* – PD) i hemodijalize (*hemodialysis* – HD) su tema brojnih istraživanja, ali su rezultati kontroverzni i neuverljivi. Problematika poređenja proizilazi iz različitosti uređenja zdravstvenih sistema, veličine studija, kliničkoj težini slučajeva, tehničkih, obrazovnih i ekonomskih razlika. Tako da uspešnost modaliteta često zavisi od specifičnosti pacijenta [5]. Transplantacija bubrega (*kidney transplantation* – KT) je sledeći validan modalitet RRT. Uprkos medicinskom i tehničkom napretku značajnom za transplantaciju, ostaju razni problemi koji ograničavaju broj i uspešnost ovih zahvata. KT je veoma zahtevan i posebno stresan događaj koji iziskuje velike biološke, psihološke i socijalne promene pacijenta [6].

PD je manje zastupljena u odnosu na HD, svega 5–20% od ukupnog broja osoba na dijalizi. Uprkos tome, PD pokazuje slično, u prvim godinama čak i veće preživljavanje u poređenju sa HD. Očuvanje rezidualne renalne funkcije (*residual renal function* – RRF), veća samostalnost pacijenta i manji troškovi samo su neke od prednosti PD koje sve više promovišu ovaj modalitet RRT [7, 8]. Ova situacija je široko prepoznata kao prostor za poboljšanje i veću upotrebu PD, jer prepreku često predstavljaju nemedicinski razlozi. Ova tema ostavlja prostor za diskusiju jer ne postoje jasne preporuke za donošenje odluke o RRT. Odluka se donosi uzimajući u obzir sve medicinske i socioekonomske razloge. Pomoć pri tome čini interprofesionalna saradnja i dobra informisanost kako pacijenata tako i svih osoba koje su uključene u brigu o zdravlju obolelog [9–11].

PD, metoda RRT, koristi peritoneum kao polupropustljivu membranu. Rastvori za izmenu tečnosti se plasiraju pomoću peritoneumskog katetera čiji se vrh nalazi u peritoneumskoj šupljini. Sastav elektrolita u tim rastvorima je sličan kao u plazmi. Razlike su adaptirane tako da se omogućući uklanjanje viška elektrolita, blago su hiponatremični i hipohloremični, kalijum uopšte ne sadrže, dok je koncentracija magnezijuma u referentnim vrednostima za plazmu. Blaga hiperkalcemičnost ovih rastvora doprinosi prevenciji sekundarnog hiperparatireoidizma kod ovih pacijenata. Na osnovu toga kako se vrši plasiranje tečnosti razlikuju se dva tipa PD. Kontinuirana ambulatorna peritoneumska (*continuous ambulatory peritoneal dialysis* – CAPD) dijaliza, tip kod kojeg se tečnost plasira i ispušta pasivno, odnosno pod dejstvom zemljine težine i zahteva više izmena tokom dana. Automatska PD (*automated peritoneal dialysis* – APD) kod koje uređaj vrši izmenu rastvora dok pacijent spava. RRT je indikovana u petom stadijumu bubrežne insuficijencije, odnosno pri padu jačine glomerularne filtracije ispod 15ml/min/1,73m² [12].

Peritonitis čini tešku i čestu komplikaciju PD. Učestalost varira, ali bi trebalo da ukupna učestalost bude ispod 0,4 epizoda po pacijentu/godišnje. Peritonitis je odgovoran za 15% smrtnih ishoda PD pacijenata. Najčešći je razlog prevođenja pacijenata sa PD na HD, zatim slede tunnel infekcije i infekcije izlaznog mesta, odnosno infekcije povezane sa kateterom [13].

Identifikacija i praćenje faktora rizika za nastanak peritonitisa, kao i mogućnost njihove korekcije, veoma je značajna za pacijente na PD. Upravo ovi demografski, biohemijski i klinički faktori, njihova zastupljenost i doprinos, jesu tema ovoga i mnogih drugih sličnih

istraživanja. Neki faktori kao što su dob, pol, osnovno oboljenje bubrega su nepromenjivi, što ne znači da interesovanje za iste ne donosi korist samom pacijentu i uspešnosti PD [14]. Pored faktora rizika za nastanak peritonitisa, svakako treba obratiti pažnju na edukaciju i reedukaciju pacijenata na PD. Potrebno je usavršavati rad PD centara, uz konstantnu edukaciju zdravstvenog osoblja, kako bi njihova edukacija pacijenata bila što uspešnija, naročito kod starijih i osoba sa kognitivnim deficitom. Značaj edukacije i reedukacije pacijenata se sve više ističe, te bi takvo istraživanje bilo koristan sledeći korak analize rada centra za PD [15].

CILJ

Ciljevi rada su:

- Utvrditi učestalost epizoda peritonitisa po pacijentu/godišnje.
- Uporediti demografske, kliničke i laboratorijske parametre pacijenata sa i bez peritonitisa kod pacijenata na peritoneumskoj dijalizi.
- Analizirati povezanost demografskih, kliničkih i laboratorijskih parametara sa pojavom peritonitisa kod pacijenata na peritoneumskoj dijalizi.

Osnovne hipoteze rada su:

- Pojava peritonitisa kod pacijenata na PD nije povezana sa polom.
- Učestalost peritonitisa je ispod 0,45 epizoda po pacijentu/godišnje.
- Niske vrednosti albumina, hemoglobina i vitamina D, kao i kognitivni deficit su povezani sa češćom pojavom peritonitisa.

MATERIJAL I METODE

Retrospektivno istraživanje sprovedeno je u Univerzitetskom kliničkom centru Vojvodine, na Klinici za nefrologiju i kliničku imunologiju. Obuhvatilo je 30 pacijenata koji se najmanje 3 meseca leče CAPD ili APD režimom peritoneumske dijalize. Ispitanicima je APD ili CAPD započeta najranije 28. 3. 2017. a najkasnije do 25. 8. 2022. godine.

Svim pacijentima je laparoskopski plasiran Tenckhoff peritoneumski kateter i započeta CAPD. Pacijenti koji su na APD režimu su najmanje CAPD režimom lečeni mesec dana po plasiranju katetera. Svi pacijenti praćeni su do kraja ispitivanja ili obustave PD zbog prelaska na HD, smrti ili bubrežne transplantacije.

Svi podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije pacijenata, odnosno iz medicinskih kartona i kliničkog informacionog sistema. Analizirani su demografski parametri kao što su pol i starost pacijenta, dužina trajanja PD, komorbiditeti, zastupljenost peritonitisa, pušenje, nivo albumina, hemoglobina i vitamina D, kao i kognitivni deficit. Navedeni parametri su analizirani kako kod ispitanika sa peritonitisom, tako i kod onih bez peritonitisa, potom su rezultati međusobno poređeni.

Peritonitis je definisan kao prisustvo više od 100 leukocita/ml dijalizata od čega je više od 50% neutrofila. Kognitivni deficit je određen izračunavanjem MMSE (*Mini Mental State Examination* – kratko ispitivanje mentalnog statusa).

Za statističku obradu podataka korišćen je softverski paket SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) for IOS. Za opis numeričkih obeležja (kontinuirane varijable) korišćene su aritmetička sredina, standardna devijacija i opseg vrednosti, dok su atributivna obeležja (kategorične varijable) opisane kroz procentualne vrednosti i distribuciju frekvencija. Hi kvadrat test, odnosno Fisher's Exact Test je upotrebljen u analizi kategorijalnih varijabli,

dok je za ispitivanje raspodele (distribucije) varijabli kategorijskog tipa korišćen neparametrijski Hi kvadrat test.

Istraživanje je odobreno od strane Etičke komisije Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine.

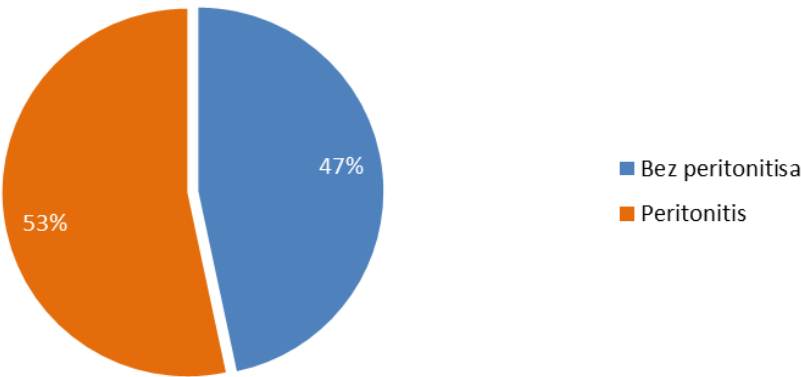
REZULTATI

Istraživanje je obuhvatilo ukupno 30 ispitanika oba pola. Distribucija ispitanika po polu je bila podjednaka, Najmlađi ispitanik je imao 27, a najstariji 79 godina. Prosečna starost pacijenata je iznosila $57,4 \pm 13,79$. Pacijenata starijih od 60 godina je bilo 14 (46.67%), dok je mlađih od 60 bilo 16 (53,33%) (Tabela 1).

Tabela 1. Prikaz polne i starosne strukture ispitivanih pacijenata

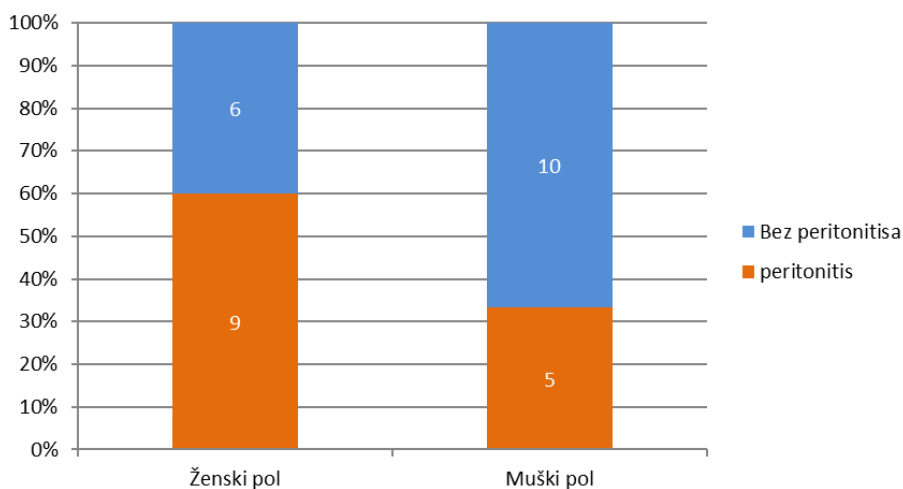
		N	%
POL	Muškarci	15	50,00%
	Žene	15	50,00%
STAROST	< 60 godina	16	53,33%
	> 60 godina	14	46,67%
Σ		30	100,00%

Peritonitis kao komplikaciju je imalo 14 (46,67%) pacijenata, sa ukupno 19 epizoda, preostalih 16 (53,33) pacijenata nije imalo nijednu epizodu peritonitisa (Grafikon 1). Prosečno vreme provedeno na PD ovih pacijenata je $17,79 \pm 18,39$ meseci, dok je raspon bio od 3 do 64 meseca. Pokazatelj učestalosti komplikacije je dobijena vrednost epizoda peritonitisa po pacijentu/godišnje koja je iznosila 0,44.



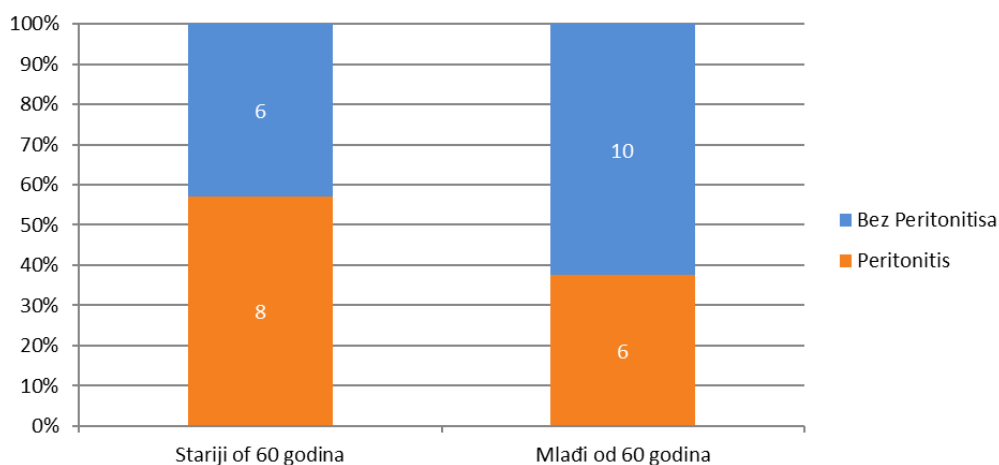
Grafikon 1. Zastupljenost peritonitisa kao komplikacije među ispitanicima

Peritonitis je bio zastupljeniji kod ispitanika ženskog pola, 9 (30%) od ukupno 30 (100%) ispitanika, 6 (20%) ispitanica i 10 (33,33%) ispitanika nije imalo peritonitis. Svega 5 (16,67%) ispitanika muškog pola je imalo peritonitis (Grafikon 2). Statistički značajna razlika između zastupljenosti peritonitisa u odnosu na polnu strukturu nije pronađena ($p = 0.14$).



Grafikon 2. Zastupljenost peritonitisa kod ispitanika oba pola

U grupi ispitanika starijih od 60 godina 8 (26,67%) je imalo peritonitis, dok njih 6 (20%) nije imalo ovu komplikaciju. Među mlađim od 60 godina 10 (33,33%) ispitanika nije, a 6 (20%) jeste imalo peritonitis (Grafikon 3). Statistički značajna razlika između zastupljenosti peritonitisa u odnosu na starosne kategorije nije pronađena ($p = 0,28$).



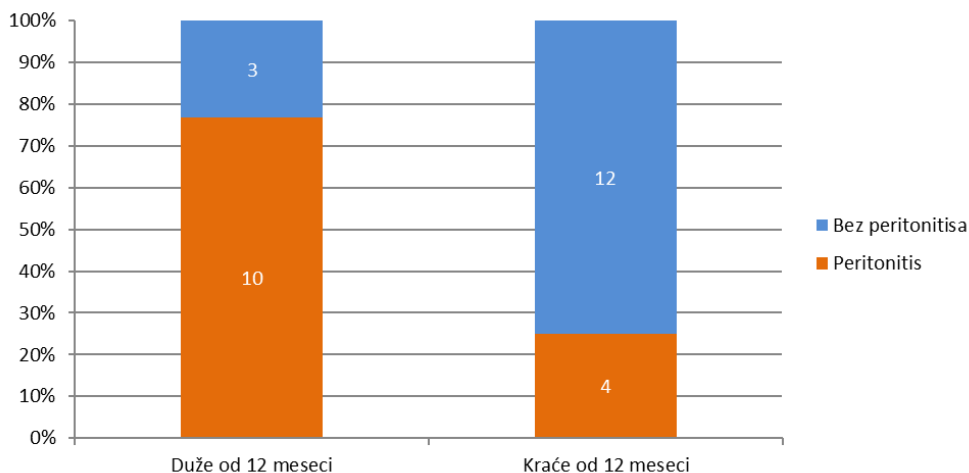
Grafikon 3. Zastupljenost peritonitisa u starosnim grupama

Takođe, statistički značajna povezanost nije pronađena poredeći starost u grupi ispitanika sa i bez peritonitisa ($p = 0,11$). Dok duži vremenski period proveden na PD pokazuje statistički značajnu ($p = 0,006$) povezanost sa većom učestalosti peritonitisa (Tabela 2).

Tabela 2. Prevalencija peritonitisa u odnosu na starost ispitanika i broj meseci provedenih na PD

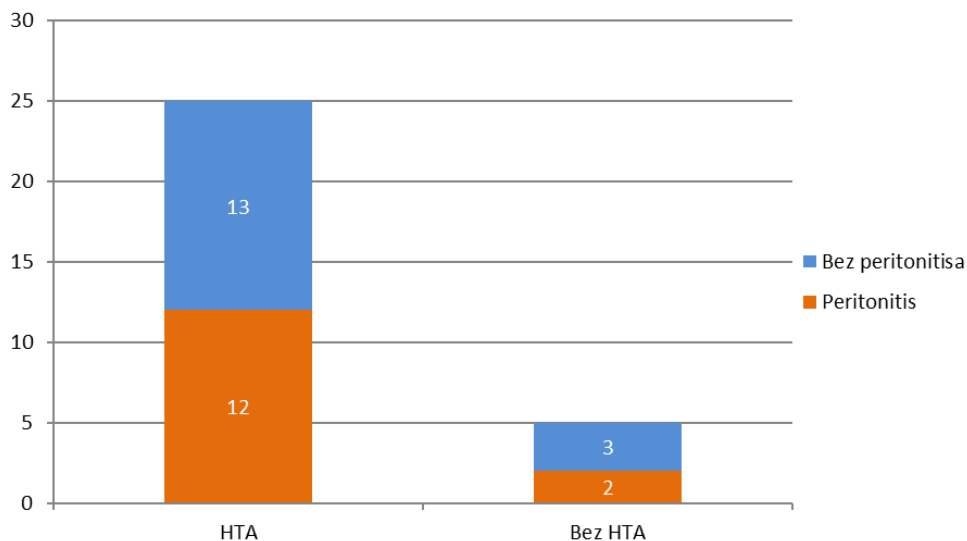
	Peritonitis	N(%)	Min	Average	SD	Median	Max	P value
starost ispitanika (godine)	Da	14 (46,67%)	36	60,29	12,75	62	79	0,11
	Ne	16 (53,33%)	27	54,88	10,47	59	72	
Broj meseci na PD	Da	14 (46,67%)	3	28,17	18,95	34	64	0,007
	Ne	16 (53,33%)	3	11,56	13,01	5	44	

Učestalost peritonitisa je bila veća među pacijentima kod kojih je PD sprovedena duže od 12 meseci, njih 10 (33%) je imalo peritonitis, a svega 3 (10%) ispitanika u toj kategoriji je bilo bez peritonitisa. Broj ispitanika koji su na PD kraće od 12 meseci a nisu imali epizode peritonitisa je 12 (40%), a 4 (13,33%) ispitanika je razvilo ovu komplikaciju (Grafikon 4). Utvrđena je značajna razlika u zastupljenosti peritonitisa u odnosu na trajanje PD ($p = 0,002$).



Grafikon 4. Učestalost peritonitisa u odnosu na trajanje PD (meseci)

Najzastupljeniji komorbiditet u ispitivanoj populaciji je arterijska hipertenzija. Nije bilo statistički značajne razlike između grupa pacijenata ($p = 0,74$). HTA je imalo 12 (40%) pacijenata sa peritonitisom i 13 (43,33%) pacijenata bez istog. Ni HTA, ni peritonitis nije imalo 3 (10%) pacijenata, dok su 2 (6,66%) bez HTA imali peritonitis (Grafikon 5).



Grafikon 5. Prevalencija arterijske hipertenzije kod ispitanika

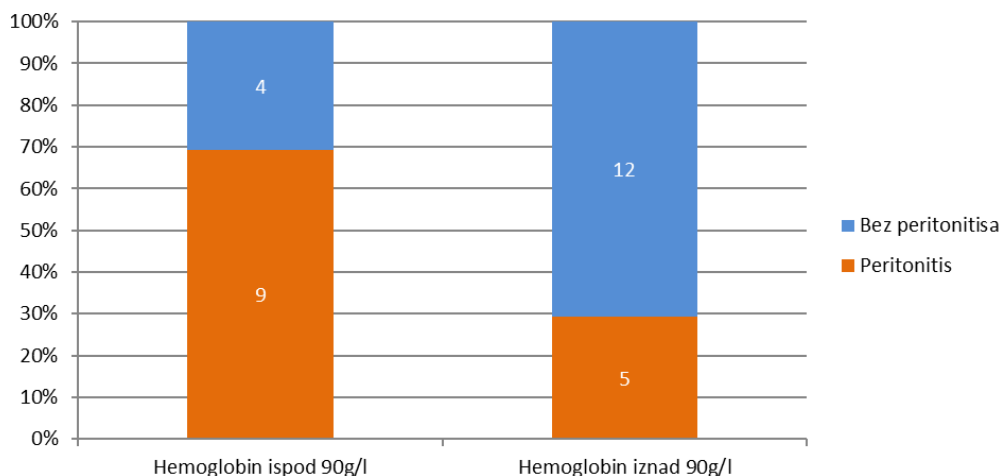
Anemiju je imalo 24 (80%) ispitanika, što je čini drugim najzastupljeniji komorbiditetom u ovoj populaciji. Poredili smo ukupne vrednosti hemoglobina kod pacijenata (Tabela 3). Nije utvrđena značajna razlika kod pacijenata sa i bez peritonitisa ($p = 0,075$).

Tabela 3. Vrednosti hemoglobina kod pacijenata sa i bez peritonitisa

	Peritonitis	N(%)	Min	Average	SD	Median	Max	p value
Hgb (g/l)	Da	14 (46,67)	78	93,57	12,13	89	119	0,075
	Ne	16 (53,33)	74	102,75	19,36	101	138	

Legenda: Hgb – hemoglobin

Ispitan je nivo Hgb u odnosu na zastupljenost peritonitisa. Pronađena je značajna povezanost vrednosti hemoglobina ispod 90 g/l i pojave peritonitisa ($p = 0,03$). Vrednost ispod 90 g/l imalo je 4 (13,33%) ispitanika bez i 9 (30%) ispitanika sa peritonitisom. Bilo je 5 (16,66%) pacijenata sa peritonitisom i hemoglobinom preko 90g/l, kao i preostalih 12 (60%) bez peritonitisa (Grafikon 6).

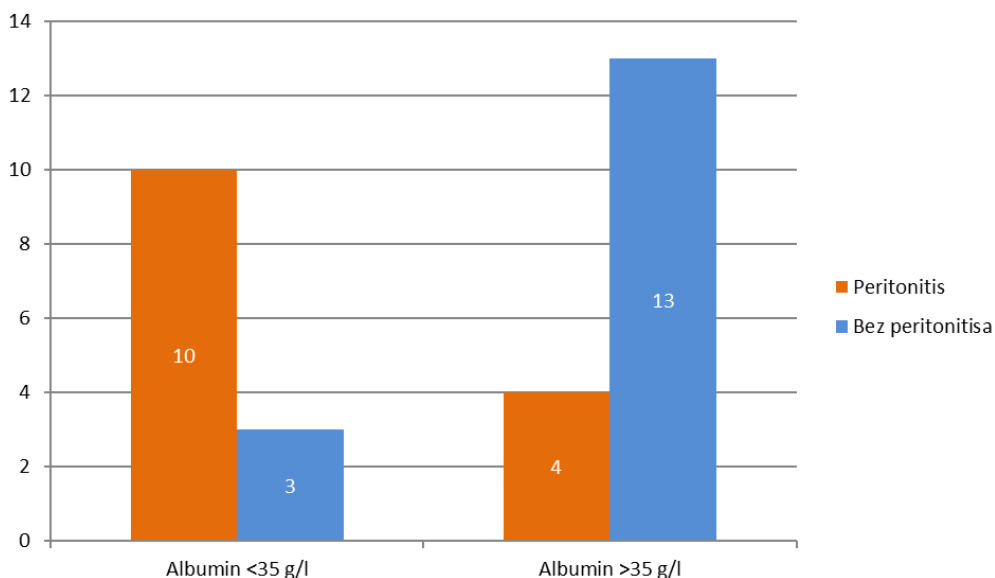


Grafikon 6. Pojava peritonitisa u odnosu na vrednosti hemoglobina ispod i iznad 90 g/l

Vrednosti albuminemije pokazuju značajnu povezanost ($p = 0,023$) sa pojavom peritonitisa kod pacijenata na PD (Tabela 4). Prisustvo hipoalbuminemije takođe pozitivno korelira sa ovom komplikacijom ($p = 0,036$). Peritonitis je zabeležen kod 10 (33,33%) ispitanika sa hipoalbuminemijom i 4 (13,33%) bez iste. Odsustvo hipoalbuminemije i peritonitisa zabeleženo je kod 13 (43,33) ispitanika, dok je svega 3 (10%) ispitanika sa sniženim vrednostima albumina bilo bez epizoda peritonitisa (Grafikon 7).

Tabela 4. Vrednosti albumina kod pacijenata sa i bez peritonitisa

Albumini (g/l)	Peritonitis	N(%)	Min	Average	SD	Median	Max	p value
	Da	14 (46,67)	22	33,9	5,22	34	42	0,023
	Ne	16 (53,33)	27,6	37,66	4,35	37	45	

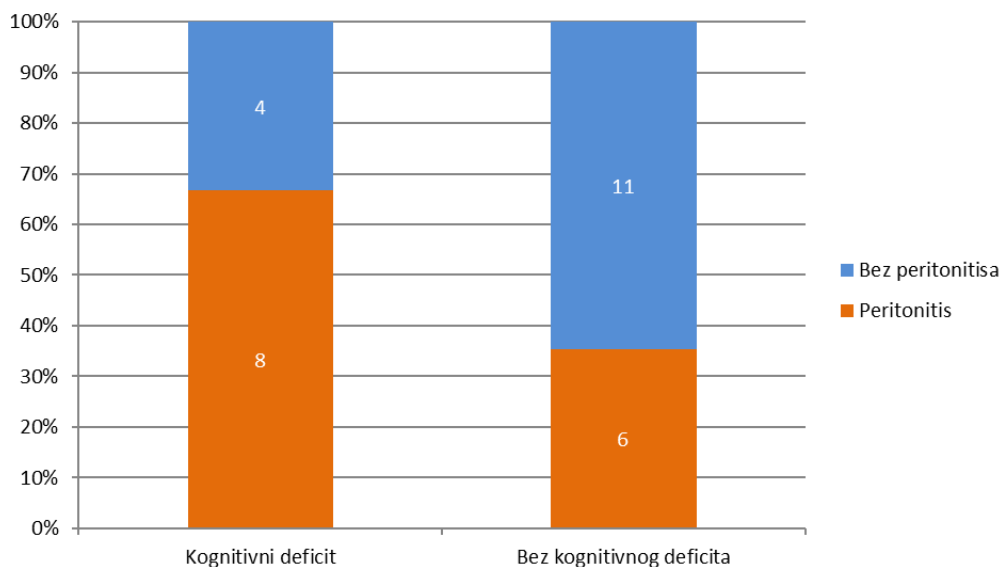


Grafikon 7. Zastupljenost peritonitisa u odnosu na nivo albumina (g/l)

Analizom kognitivnog deficita pomoću MMSE skora nismo ustanovili značajnu povezanost između dobijenih vrednosti i pojave peritonitisa u ispitivanoj populaciji ($p = 0,054$) (Tabela 5). Kategorijalnom podelom ispitanika smo ustanovili da je u grupi ispitanika sa kognitivnim deficitom peritonitis imalo 8 (27,59%), dok 4 (13,79%) ispitanika nije imalo ovu komplikaciju. Više vrednosti MMSE skora su bile prisutne kod 6 (20,69%) ispitanika sa i 11 (37,97%) bez peritonitisa (Grafikon 8). Nije ustanovljena značajna povezanost datih kategorija i učestalosti peritonitisa kao komplikacije PD ($p = 0,096$).

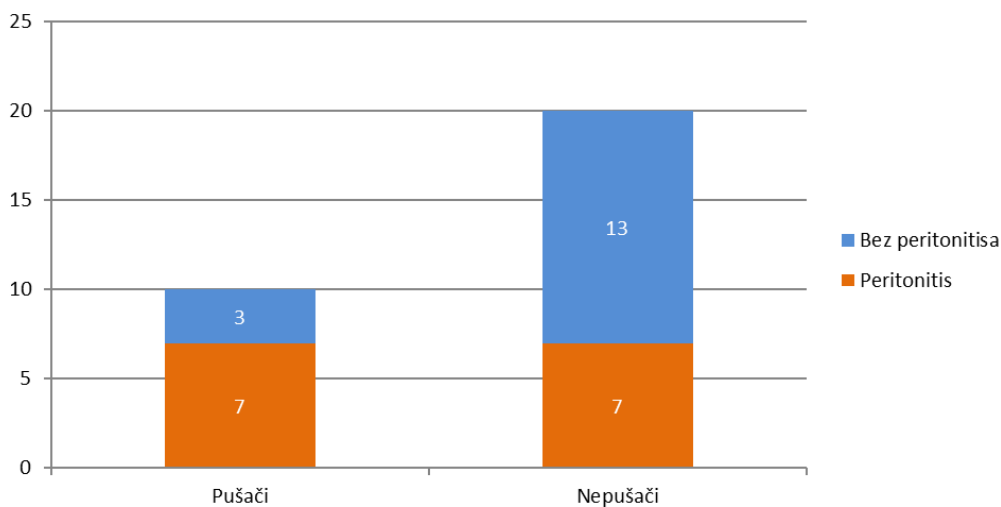
Tabela 5. Vrednosti MMSE ostvarenih bodova i prisustvo peritonitisa kod ispitanika

	Peritonitis	N(%)	Min	Average	SD	Median	Max	P value
MMSE (broj bodova)	Da	14 (46,67)	18	24,07	3,10	24	28	0,054
	Ne	15 (53,33)	18	26,13	3,32	27,5	29	



Grafikon 8. Zastupljenost peritonitisa u odnosu na kognitivni deficit

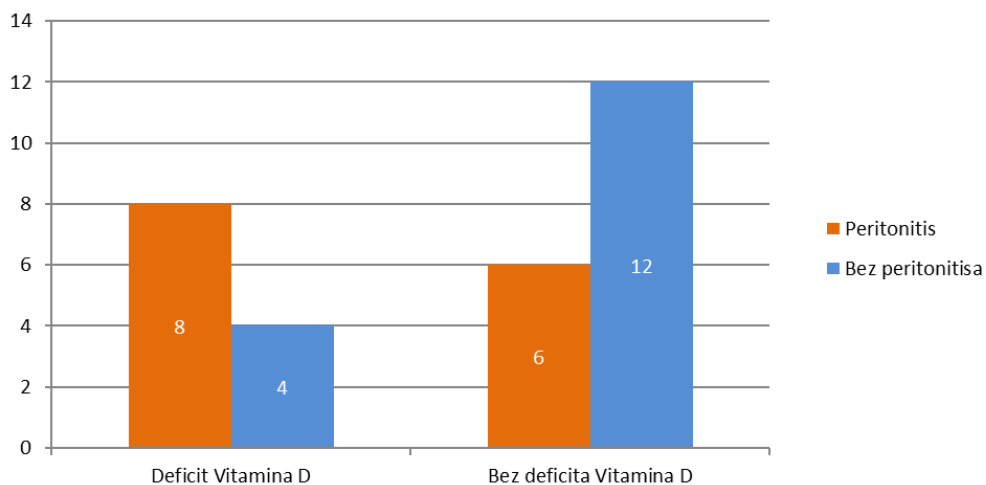
U ispitivanoj populaciji podjednaka je bila zastupljenost pušača i nepušača sa peritonitisom, po 7 ispitanika (23,33%). Nepušača bez peritonitisa je bilo 13 (43,33%), a svega 3 (10%) ispitanika koji su pušači je bilo bez ove komplikacije (Grafikon 9). Nije ustanovljena značajna povezanost između zastupljenosti peritonitisa i pušenja ($p = 0,07$).



Grafikon 9. Prevalencija peritonitisa i konzumiranja cigareta među ispitanicima

Analizirana je povezanost između deficita vitamina D i zastupljenosti peritonitisa. Smanjene vrednosti vitamina D su bile značajno povezane sa pojavom peritonitisa ($p = 0,041$). Deficit ovog vitamina je bio udružen sa peritonitisom kod 8 (26,67%) pacijenata, dok 4 (13,33%) ispitanika sa ovim deficitom nisu imali epizode peritonitisa. Odsustvo peritonitisa i deficita vitamina D je ustanovljeno kod 12 (40%) ispitanika. Broj ispitanika bez deficita vitamina D koji su imali epizodu peritonitisa je 6 (20%). Dobijene vrednosti

su prikazane grafički (Grafikon 10).



Grafikon 10. Zastupljenost peritonitisa u odnosu na deficit vitamina D

DISKUSIJA

Poznavanje učestalosti peritonitisa je veoma značajno u populaciji pacijenata na PD. Ova komplikacija nosi mnoge poteškoće za samog pacijenta ali i za izvođenje ovog RRT modaliteta. Svaki centar za PD mora da vodi računa o smanjenju komplikacija, posebno peritonitisa, čija učestalost često korelira sa kvalitetom rada ovih centara. Pojava peritonitisa u analiziranoj populaciji, sa 0,44 epizode po pacijentu/godišnje je bila ispod preporučene gornje granice po IPSD smernicama koje su važile do 2022. godine. Slične vrednosti su zabeležene retrospektivnom analizom u Severnoj Makedoniji, gde je učestalost peritonitisa bila 0,47 epizoda po pacijentu/godišnje [16]. Ove smernice se neprestano razmatraju i prošlogodišnje pomeranje granice sa 0,5 na 0,4 epizode po pacijentu/godišnje ima za cilj povećanje opreza pri izvođenju ovog RRT modaliteta. To je samo još jedan pored mnogih razloga zbog kojih fokusiranje na smanjenje učestalosti ove komplikacije predstavlja jedan od osnovnih ciljeva rada svakog centra za PD. Studija koju su sprovedi Jeffery P. i saradnici obuhvatala je 7 država i 209 dijaliznih centara, od kojih je 10% imalo više od 0,5 epizoda peritonitisa po pacijentu/godišnje. Australija, Novi Zeland, Tajland i Ujedinjeno Kraljevstvo su imali ukupne vrednosti učestalosti peritonitisa u rasponu 0,35 – 0,40 epizoda po pacijentu/godišnje. Najniža prevalencija peritonitisa je zabeležena u Kanadi, Japanu i USA, kod kojih je peritonitis bio u rasponu 0,26 – 0,30 epizoda po pacijentu/godišnje [17].

Pol kao karakteristika nije ustanovljen kao značajan faktor rizika u pojavi peritonitisa. Od ukupnog broja ispitanika sa bar jednom epizodom peritonitisa bilo je 46,67%, žene su činile 30% (9). Svega 5 (16,67%) pacijenata muškog pola imalo je bar jednu epizodu peritonitisa, ali značajna razlika nije pronađena. Studija sprovedena na 222 ispitanika u Urugvaju, od kojih je 95 imalo peritonitis, većinu su činili muškarci (56%), ali značajna razlika između zastupljenosti peritonitisa u odnosu na polnu strukturu nije pronađena, što je u saglasnosti sa našim rezultatima [18].

Istraživanje u Kini je ustanovilo povećanu stopu peritonitisa među starijima od 65 godina. Procenili su da godine ispitanika predstavljaju značajan rizik za pojavu peritonitisa,

što nije potvrđeno u našoj grupi ispitanika. Liliana G. i saradnici takođe nisu našli značajnu razliku starosti ispitanika. Prosečna starost ispitanika sa peritonitisom u toj studiji iznosila je 60 (48,5–71,5) godina, što je skoro jednako našoj populaciji sa prosečnih 60,3 (36–79) godina, dok je ta vrednost za ispitanike bez peritonitisa bila nešto niža u obe studije, 56 (45–72) i 54,9 (27–59) godina respektivno.

Pored starosti, značajnijim se pokazala dužina trajanja PD. Ustanovljena je značajna razlika među našim ispitanicima u odnosu na prosečno trajanje PD, kod pacijenata sa peritonitisom 28,17 (3–64) meseci i ostalih ispitanika bez peritonitisa 11,56 (3–44) meseci. To je potvrdila i Urugvajska studija, gde su pacijenti sa peritonitisom prosečno bili 31,3 (12,24 – 52,4) meseca na PD, dok je prosečni period primene PD kod pacijenata bez peritonitisa bio kraći 13 (3,8 – 26,8) meseci [13, 18].

HTA nije imala veću prevalenciju među ispitanicima sa peritonitisom. Mnoge studije ističu HTA kao najzastupljeniji komorbiditet svih pacijenata na PD. Portugalska studija je saglasna sa našim rezultatima, oni su kao značajan faktor rizika za nastanak peritonitisa prepoznali prekomernu hidraciju pacijenta, ali to nisu ustanovili za HTA [19]. Anemija je opšti faktor rizika za razvoj infekcija. Iako nismo uspeli potvrditi značajnu razliku u apsolutnim vrednostima hemoglobina kod pacijenata sa i bez peritonitisa, taj značaj je ustanovljen za ispitanike sa vrednostima hemoglobina ispod 90 g/l. U prilog ovome su studije koje identifikuju izraženost anemije kao faktora rizika za razvoj peritonitisa kod pacijenata na PD. Studije sprovedene u Kini i Indiji potvrđuju značajnu povezanost niskih vrednosti hemoglobina i pojave peritonitisa kod ove populacije pacijenata [20, 21].

Poredeći prosečne vrednosti albumina kod ispitanika sa peritonitisom $33,8 \pm 5,22$ g/l i ispitanika bez ove komplikacije $37,66 \pm 4,35$ g/l, ustanovljena je značajna razlika. U sličnoj studiji sprovedenoj na 248 ispitanika, Supei Y. i saradnici su takođe ustanovili značajnu povezanost niskih vrednosti albumina i pojave peritonitisa. U pomenutoj studiji, ispitanici sa peritonitisom su prosečno imali vrednosti albumina $33,81 \pm 4,19$ g/l, preostali ispitanici su imali prosečnu vrednost $37,89 \pm 5,02$ g/l [22].

Vrednosti MMSE i kognitivni deficit među ispitanicima nisu pokazale značajnu povezanost sa peritonitisom. Naime, studija u Hong Kongu koja je obuhvatala 204 ispitanika od kojih je 46 imalo kognitivni deficit. U prvoj godini 45,7% njih je imalo epizodu peritonitisa, naspram 30% kod ispitanika bez kognitivnog deficita, bez utvrđene značajne razlike. Analizirajući pojavu peritonitisa kod ove dve grupe pacijenata u toku druge godine sprovođenja PD, ustanovljena je značajna razlika između 19,3% ispitanika bez i 47,8% ispitanika sa kognitivnim deficitom [23].

Nismo uspeli da potvrdimo pušenje cigareta kao faktor rizika za razvoj PD. Najzastupljeniju grupu su činili nepušači bez peritonitisa (43,33%), ali značajne razlike nije bilo ($p = 0,07$). Shigeki K. i saradnici u svom istraživanju su dobili slične rezultate. U njihovoj populaciji ispitanika bez peritonitisa, čak 49,3% su bili pušači, dok je taj procenat iznosio svega 24,8% kod ispitanika sa peritonitisom [24]. Emily JS i saradnici su na uzorku od 9845 pacijenata na PD ustanovili pušenje kao značajan faktor rizika za rani razvoj peritonitisa. Saglasno sa ovim je ispitivanje sprovedeno u jednom PD centru u Tokiju, koje je obuhvatilo 22 ispitanika [25, 26].

Vitamin D pored svojih mnogobrojnih uloga u organizmu, ima i imunomodulatorno dejstvo, zbog čega je našao široku primenu kod pacijenata na PD. Potvrdili smo značajno veću učestalost deficita vitamina D među ispitanicima sa peritonitisom u odnosu na one bez istog. Studija u Japanu, fokusirana na promenjive faktore rizika u nastanku peritonitisa kod pacijenata na PD, ističe značaj suplementacije vitaminom D. Ustanovili su značajnu razliku u odnosu na suplementaciju vitaminom D kod 35% ispitanika sa peritonitisom i 65,7% pacijenata bez peritonitisa. Deficit vitamina D je prepoznat faktor rizika za peritonitis kod pacijenata na PD, ali ostaje da randomizirane eksperimentalne studije daju preciznije smernice za suplementaciju ovim vitaminom [26, 27, 28].

ZAKLJUČAK

- Učestalost epizoda peritonitisa po pacijentu/godišnje iznosila je 0,44.
- Potvrđena je hipoteza o nesignifikantnoj ulozi pola kao faktora rizika u nastanku peritonitisa.
- Ustanovljena je značajna povezanost niskih vrednosti albumina, hemoglobin i vitamina D sa pojavom peritonitisa. Kognitivni deficit nije identifikovan kao faktor rizika u nastanku peritonitisa kod ispitivane populacije.

U narednom periodu, neophodno je poboljšati multidisciplinarni pristup u korekciji faktora rizika povezanih sa peritonitisom, kako bi postigli ciljnu vrednost ispod 0,4 epizode po pacijentu/godišnje. Mere, specifične za PD čine programi edukacije i reedukacije pacijenata kod kojih se izvodi ovaj modalitet ZFB. Sprovođenje ovakvog programa i istraživanja bi bilo od koristi u radu PD i smanjenju učestalosti peritonitisa.

LITERATURA

1. Robert N, John ST, Megha J, Christina MY and all. Global epidemiology of end stage Kidney disease and disparities in kidney replacement therapy. *Am J Nephrol*. 2021;52:98–107.
2. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Renal Failure. [Updated 2022 Oct 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/>
3. Aeddula NR, Baradhi KM. Reflux Nephropathy. [Updated 2022 Aug 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526055/>
4. Surendra NK, Abdul Manaf MR, Hooi LS, et al. Health related quality of life of dialysis patients in Malaysia: Haemodialysis versus continuous ambulatory peritoneal dialysis. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):151.
5. Chuasuwan A, Pooripussarakul S, Thakkinstian A, Ingsathit A, Pattanaprateep O. Comparisons of quality of life between patients underwent peritoneal dialysis and hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):191.
6. De Pasquale C, Pistorio ML, Veroux M, et al. Psychological and Psychopathological Aspects of Kidney Transplantation: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2020;11:106.
7. Briggs V, Davies S, Wilkie M. International variations in peritoneal dialysis utilization and implications for practice. *Am J Kidney Dis* (2019) 74(1):101-110.
8. Eray E, Olof H, Bengt L. Peritoneal dialysis patient selection from a comorbidity perspective. *Semin Dial*. 2022;35:25-39.
9. de Jong RW, Stel VS, Heaf JG, Murphy M, Massy ZA, Jager KJ. Non-medical barriers reported by nephrologists when providing renal replacement therapy or comprehensive conservative management to end-stage kidney disease patients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(5):848-862.
10. Abra G, Schiller B. Public policy and programs - missing links in growing home dialysis in the United States. *Semin Dial*. 2020;33(1):75-82.
11. Blake PG, Brown EA. Person-centered peritoneal dialysis prescription and the role of shared decision-making. *Perit Dial Int*. 2020;40(3):302-309.
12. Maria CC, Claudia T. Peritoneal Dialysis. *Revista de assoc med brasil*. 2020;(66):37-44.
13. Szeto CC, Li PK. Peritoneal Dialysis-Associated Peritonitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(7):1100-1105.
14. Haishan W, Hongjian Y, Rong H, Chunyan Y, Juan W, Xueqing Y, Xiao yang. Incidence and risk factors of peritoneal dialysis-related peritonitis in elderly patients: A retrospective clinical study. *Peri dial int*. 2020;40(1):26-33.
15. Teo S, Yuen T.W, Cheong CS. Et al. Structured re-training to reduce peritonitis in a pediatric peritoneal dialysis program: a quality improvement intervention. *Pediatr Nephrol*. 2021;36:2191-3200.
16. Pavlina DV, Igor GN, Nikola G, Gjulsen S, Lada T, Ana S et al. Peritoneal dialysis-related peritonitis:

rate, clinical outcomes and patient survival. *Sec Of Med Sci.* 2021;8:64-78.

17. Jeffery P, Douglas SF, Brian AB, Neil B, Talerngsak K, Yasuhiko I et al. Peritoneal dialysis-related infection rates and outcomes: results from the peritoneal dialysis outcomes and practice patterns study. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(1):42-53.
18. Liliana G, Carla P, Patricia D, Maria V, Eliana L and Claudia C. Risk factors and prevention of peritoneal dialysis-relates peritonitis. *Peritoneal Dialysis International.* 2018;18:287.
19. Valerio AR, Martins HR, Escoli RS, Monteiro FA, Vila AM. Overhydration, A New Risk Factor for Peritonitis in Peritoneal Dialysis. *Iran J Kidney Dis.* 2021;15(4):314-318.
20. Xiangwen D, Zhiwei Z, Chunyan Y, Peiyi C, Hongjian Ye, Ruihua L et al. Asociacion of abnormal iron status with the occurrence and prognosis of peritoneal dialysis-related peritonitis: A longitudinal data-based 10-year retrospective study. *Nutrients.* 2012;14:1613.
21. Atul KS, Indranil G, Shrikant S. Clinical profile and microbiological spectrum of patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis-associated peritonitis at a tertiary care center. *Med J Arm For Ind.* 2022;05:001.
22. Supei Y, Ming T, Zhengsheng R, Ximing C, Mengjuan Z, Ling L et al. Risk factors and pathogen spectrum in continuous ambulatory peritoneal dialysis-associated peritonitis: A single center retrospective study. *Med Sci Monit.* 2022;28:7112.
23. Yat-fung S, Mi-suen CL, Ming-ye MM, Man-fai L, Leung-wing C, Felix HC et al. Self-care peritoneal dialysis patients with cognitive impairment have a higher risk of peritonitis in second year. *Peri Dial Int.* 2019;39:51-58.
24. Shigeki K, Shohei Y, Rie F, Kenichiro K, Yugo S, Tsutomu S. Evaluation of modifiable risk factors for peritoneal dialysis-related peritonitis: a single-center retrospective cohort study. *Ren Replace Ther.* 2021;7:25.
25. Emily JS, David WJ, Carmel MH, Elaine MP, Darsy D, Philip AC et al. Early peritonitis and its outcome in incident peritoneal dialysis patients. *Peri Dial Int.* 2017;10:29.
26. Kohsuke T, Yuichiro S, Sae A, Akio H, Tetsuya K, Yukinao S. Smoking is a risk factor for endogenous peritonitis in patients undergoing peritoneal dialysis. *J Nippon Med Sch.* 2021;5:88.
27. Chia-Te L, Cai-Mei Z, Yen-Chung L, Mei-Yi W, Yuh-Feng L, Yung-Ho H et al. Aberrant serum parathyroid hormone, calcium and phosphorus as risk factor for peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Sci rep.* 2021;11:1171.
28. Yu-hui Z, Xiao X, Hai-chen P, Zhi-kai Y, David WJ, Jie D. The effects of oral vitamin D supplementation on the prevention of peritoneal dialysis-related peritonitis: study protocol for a randomized controlled clinical trial. *Trials.* 2019;20:1-7.

NIVOI ADIPONEKTINA KOD PACIJENATA OBOLELIH OD TIPA 2 DIJABETES MELITUSA

Autor: BRUNO DUMENDŽIĆ

e-mail: brunodumendzic40@gmail.com

Mentor: Doc. dr Stanislava Nikolić

Klinički centar Vojvodine

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Tip 2 dijabetes melitus (T2DM) predstavlja hronično stanje hiperglikemije kao posledicu apsolutnog ili relativnog nedostatka insulina. Adiponektin je proteinski hormon belog masnog tkiva i ima važnu ulogu u pojedinim metaboličkim i ćelijskim funkcijama. Najvažnije uloge su vezane za regulaciju metabolizma glukoze i lipida, a ostvaruje i antiinflamatorni efekat. Gojaznost indukuje nastanak T2DM, a ova stanja dovode do smanjenja adiponektina.

Cilj: Odrediti vrednosti adiponektina kod pacijenata sa T2DM i utvrditi povezanost sa antropometrijskim parametrima. Materijal i metode: Retrospektivna studija obuhvatila je 60 pacijenata obolelih od T2DM i 30 zdravih ispitanika, koji su odgovarali ispitivanoj grupi, prema starosti i polu. Iz baze podataka Kliničkog centra Vojvodine preuzete su izmerene vrednosti adiponektina i izračunate antropometrijske mere: obim struka (OS) i indeks telesne mase (ITM).

Rezultati: Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima ITM-a ($29,94 \pm 3,31$ vs. $28,38 \pm 6,09$ kg/m²; $p = 0,238$) kao i nivoa adiponektina ($5,37 \pm 3,42$ vs. $6,76 \pm 3,55$ µg/ml; $p = 0,128$) u odnosu na polnu pripadnost svih ispitanika. Ispitanici muškog pola su imali statistički značajno više vrednosti OS ($104,11 \pm 13,99$ vs. $92,68 \pm 17,41$ cm; $p = 0,007$). Primenom t-testa utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između ispitivane grupe obolelih od T2DM i kontrolne grupe zdravih i to u vrednostima izmerenog OS ($103,05 \pm 13,7$ vs. $87,86 \pm 17,32$ cm; $p = 0,000$), izračunatog ITM ($30,07 \pm 5,38$ vs. $27,24 \pm 3,78$ kg/m²; $p = 0,035$) kao i vrednostima adiponektina ($5,45 \pm 3,44$ vs. $7,44 \pm 3,26$ µg/ml; $p = 0,032$). Korelacionom analizom utvrđeno je da postoji statistički značajna inverzna povezanost između adiponektina i OS ($r = -0,457$; $p = 0,000$) kao i adiponektina i ITM-a ($r = -0,412$; $p = 0,000$).

Zaključak: Grupa obolelih od T2DM imala je značajno niže vrednosti adiponektina u krvi u odnosu na kontrolnu grupu.

Ključne reči: T2DM; adiponektin; ITM; OS.

UVOD

Tip 2 dijabetes melitus (T2DM) predstavlja stanje hronične hiperglikemije kao posledica apsolutnog ili relativnog nedostatka insulina. Veoma je rasprostranjen oblik šećerne bolesti koja se javlja kod osoba, koje pored genetske predispozicije, karakteriše neadekvatan način života poput fizičke neaktivnosti, nepravilne ishrane, upotrebe alkohola i/ili izloženosti stresu [1].

Nesposobnost odgovora perifernih tkiva na insulin odnosno insulinska rezistencija (IR) je glavni faktor u nastanku T2DM i nalazi se kod gotovo svih gojaznih dijabetičara [2, 3]. Sistemska insulinska rezistencija se definiše kao povećana potreba za insulinom kako bi se održala homeostaza glukoze, a koja se manifestuje kompenzatornom hiperinsulinemijom [4].

Adiponektin je 244-aminokiselinski proteinski hormon iz grupe adipokina koji se

sintetiše i sekretuje iz belog masnog tkiva, odnosno zrelih adipocita, kodiran je ADIPOQ genom koji se nalazi na 3q27-om hromozomu [3, 5]. Nivoi adiponektina su pod uticajem cirkadijalnog ritma odnosno podležu promenama u toku dana, pri čemu je koncentracija adiponektina niža tokom noći u odnosu na druge periode dana. Koncentracija ovog proteina je veća kod žena nego kod muškaraca, a takođe njegove vrednosti opadaju sa porastom godina života [6].

Kao hormon masnog tkiva igra važnu ulogu u pojedinim metaboličkim i ćelijskim funkcijama kao i u komunikaciji između masnog tkiva i drugih organa [7]. Dve glavne funkcije su vezane za insulinsku osetljivost perifernih tkiva i antiinflamatorni efekat [8].

Adiponektin oponaša insulin u nekim metaboličkim procesima i samim tim ima ulogu u regulaciji metabolizma glukoze i lipida. Stimuliše oksidaciju masnih kiselina, poboljšava insulinsku osetljivost i dovodi do pada koncentracije glukoze i slobodnih masnih kiselina u krvi [9]. Antiinflamatorni efekat se ostvaruje putem inhibicije stvaranja TNF- α (tumor nekroznog faktora α), a u određenoj meri ima vazoprotektivni i antiaterogeni efekat [10].

U poslednje dve decenije učestalost gojaznosti u svetu je dostigla epidemijske razmere, a poznato je i da gojaznost indukuje metaboličke poremećaje poput dijabetesa tipa 2, kardiovaskularnih bolesti, hipertenzije i drugih metaboličkih poremećaja [11]. Gojaznost i insulinska rezistencija se karakterišu sniženim vrednostima adiponektina. S obzirom na to da je adiponektin gotovo isključivo produkt adipocita, a da je u gojaznosti prisutna ekspanzija belog masnog tkiva, ovaj paradoks je objašnjen adipocitnom disfunkcijom. U osnovi adipocitne disfunkcije se nalazi hronična inflamacija masnog tkiva koja čini sponu između gojaznosti, insulinske rezistencije i metaboličkih poremećaja [12].

Efekat infiltracije masnog tkiva makrofagima i sekrecije dominantno proinflamatornih citokina dovodi do adipocitne disfunkcije, koja se ogleda izmenjenim profilom sekrecije adipokina, najznačajnije, smanjenom sekrecijom adiponektina. Hipoadiponektinemija i sledstveni gubitak protektivne funkcije adiponektina doprinosi insulinskoj rezistenciji u jetri i skeletnim mišićima i prediktor je pojave dijabetesa tipa 2 [13].

CILJ

1. Odrediti nivo adiponektina u serumu kod pacijenata obolelih od T2DM
2. Utvrditi povezanost adiponektina s antropometrijskim parametrima OS i ITM

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je obuhvatilo 90 pacijenata muškog i ženskog pola, starosti 19–78 godina. Ispitivanu grupu je činilo 60 pacijenata, oba pola obolela od tipa 2 dijabetes mellitus-a. Kontrolnu grupu je činilo 30 ispitanika, koji, na osnovu kliničkog pregleda kao i dopunskih laboratorijskih ispitivanja, nisu imali niti jedan poremećaj glikoregulacije (hiperglikemija našte, smanjena glukozna tolerancija ili dijabetes melitus). Kontrolna grupa je ispitivanoj odgovarala prema starosti i polnoj distribuciji.

S obzirom na to da je u pitanju retrospektivna studija svi podaci koji uključuju koncentraciju adiponektina kao i antropometrijske merene vrednosti preuzeti su iz Baze podataka laboratorijskog informacionog sistema Centra za laboratorijsku medicinu, Kliničkog centra Vojvodine.

Adiponektin je određivan u uzorku venske krvi na analizatoru EUROIMMUN Analyzer I- 2P firme EUROIMMUN AG Nemačka. EUROIMMUN Analyzer I-2P je automatizovani analizator namenjen za dijagnostiku infektivnih, autoimunskih i alergijskih oboljenja primenom ELISA metodologije. Referentne vrednosti za adiponektin u krvi u odnosu na

ITM su prikazane u tabeli 1.

Tabela 1. Prikaz referentnih vrednosti za adiponektin u krvi

	Referentni interval ($\mu\text{g/ml}$)
ITM < 25 kg/m^2	3,4 – 19,5
ITM 25–30 kg/m^2	2,6 – 13,7
ITM > 30 kg/m^2	1,8 – 9,4

Svi ispitanici su bili na uravnoteženoj, mešovitoj ishrani, bez primene alkohola, bez simptoma i znakova akutnog ili hroničnog inflamatornog oboljenja.

Gojaznost ispitanika je određivana na osnovu indeksa telesne mase (ITM). Za izračunavanje ovog indeksa izmerena je telesna visina (TV) i telesna masa ispitanika (TM), a zatim primenjena sledeća formula: $\text{ITM} (\text{kg/m}^2) = \text{TM} (\text{kg}) / \text{TV}^2 (\text{m}^2)$. Gojaznim su smatrani pacijenti čiji je indeks telesne mase bio iznad 30 kg/m^2 [14].

Centralna i periferna distribucija masnog tkiva je određivana na osnovu obima struka (OS). Pacijentima je u stojećem stavu postavljena centimetarska traka u nivou umbilikusa i izmeren OS. Povećani obim struka ukazuje na intraabdominalno nakupljanje masne mase i na povećan rizik za razvoj metaboličkih i kardiovaskularnih komplikacija. OS preko 94 cm kod muškaraca i 80 cm kod žena ukazuje na granično povišenje rizika, OS preko 102 cm kod muškaraca i 88 cm kod žena ukazuje na prisustvo centralnog (androidnog) tipa gojaznosti [14].

Kompletna statistička analiza je izvršena SPSS statističkim paketom. Rezultati su prikazani tabelarno.

REZULTATI

Primenom t-testa analizirana je statistička značajnost razlika i utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima ITM-a u odnosu na polnu pripadnost svih ispitanika ($p = 0,238$). Nije utvrđena statistički značajna razlika u nivou adiponektina između muškaraca i žena ($p = 0,128$) (tabela 2). Istom statističkom metodom pokazano je da su ispitanici muškog pola imali statistički značajno više vrednosti obima struka ($p = 0,007$) (tabela 2).

Tabela 2. Prikaz srednjih vrednosti obima struka, indeksa telesne mase i adiponektina u odnosu na polnu pripadnost svih ispitanika ($n=90$)

	S		t-vrednost	p-vrednost
	M (n=35)	Ž (n=55)		
OS (cm)	104,11 $\pm$ 13,99	92,68 $\pm$ 17,41	0,784	0,007*
ITM (kg/m^2)	29,94 $\pm$ 3,31	28,38 $\pm$ 6,09	0,192	0,238
Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$)	5,37 $\pm$ 3,42	6,76 $\pm$ 3,55	1,545	0,128

Legenda: SD – srednja vrednost i standardna devijacija; OS – obim struka, ITM – indeks telesne mase; *statistička značajnost na nivou od 0,05

Primenom *t*-testa utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između ispitivane grupe obolelih od tip 2 dijabetes mellitus-a i kontrolne grupe zdravih i to u vrednostima izmerenog OS ($p = 0,000$), izračunatog ITM ($p = 0,035$) kao i vrednostima adiponektina ($p = 0,032$) (tabela 3).

Tabela 3. Prikaz srednjih vrednosti obima struka, indeksa telesne mase i adiponektina između ispitivane grupe T2DM i kontrolne grupe zdravih

	S			
	T2DM (n=60)	KG (n=30)	t-vrednost	p- vrednost
OS (cm)	103,05 ± 13,71	87,86 ± 17,32	2,000	0,000
ITM (kg/m²)	30,07 ± 5,38	27,24 ± 3,78	2,000	0,035
Adiponektin (µg/ml)	5,45 ± 3,44	7,44 ± 3,26	2,000	0,032

Legenda: SD – srednja vrednost i standardna devijacija; OS – obim struka, ITM – indeks telesne mase; *statistička značajnost na nivou od 0,05

Korelacionom analizom utvrđeno je da postoji statistički značajna inverzna povezanost između adiponektina i obima struka ($p = 0,000$) kao i adiponektina i ITM-a ($p = 0,000$) (tabela 4).

Tabela 4. Povezanost adiponektina sa obimom struka i ITM-a

	Adiponektin (n=90)	
	Koeficijent korelacije	P vrednost
OS (cm)	-0,457	0,000*
ITM (kg/m²)	-0,412	0,000*

Legenda: OS – obim struka, ITM – indeks telesne mase; *statistička značajnost na nivou od 0,01

DISKUSIJA

Ova studija je obuhvatila 60 ispitanika obolelih od tipa 2 dijabetes melitusa i 30 zdravih ispitanika. Istraživanjem nismo utvrdili statistički značajne razlike u vrednostima ITM ($p=0,238$) u odnosu na polnu pripadnost svih ispitanika. Izmerene vrednosti nivoa adiponektina su bile više kod osoba ženskog pola ali bez statističke značajnosti ($p = 0,128$), što je u saglasnosti s podacima opisanim u literaturi [6]. Obim struka, kao jedan od parametara koje smo određivali, pokazao je statistički značajno više vrednosti kod ispitanika muškog pola u odnosu na populaciju žena ($p = 0,007$). Na osnovu prikazanih rezultata u tabeli 2 možemo videti da su vrednosti obima struka iznosile u proseku ≥ 102 cm kod muškaraca, odnosno ≥ 88 cm kod osoba ženskog pola. Navedene vrednosti ukazuju na

androidni tj. visceralni tip gojaznosti koji dovodi do metaboličkog sindroma sa svim svojim posledicama [14].

U odnosu na kontrolnu grupu, ispitivana T2DM grupa je očekivano pokazala statistički značajno više vrednosti OS ($p = 0,000$) i izračunatog ITM ($p = 0,035$) koji ukazuju na gojaznost. Ovo ide u prilog tome i implicira na gojaznost kao jedan od najvažnijih doprinosećih faktora za razvoj metaboličkih poremećaja u vidu insulinske rezistencije, a samim tim i do nastanka T2DM [11]. Rezultati koji su prikazani u tabeli 3 pokazuju da je ITM za grupu obolelih od T2DM iznosio preko 30, što ukazuje na gojaznost prvog stepena prema odredbama Svetske zdravstvene organizacije [14].

Analizom dobijenih podataka, utvrđeno je postojanje statistički značajno nižih vrednosti adiponektina u krvi kod ispitivane, u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ($p = 0,032$). Brojna istraživanja ukazuju da smanjeni nivoi adiponektina igraju centralnu ulogu u razvoju dijabetes melitusa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti [15]. Generalno, neaktivan način života dovodi do gojaznosti [16]. Prema podacima SZO, više od 1,4 milijarde ljudi ima prekomernu težinu, a preko 500 miliona ljudi je gojazno [17]. Gojaznost se smatra faktorom rizika za dijabetes, a njega karakteriše visok nivo glukoze u krvi i jedno je od ozbiljnih stanja koje utiče na druge organe kao što su bubrezi, oči, krvni sudovi i nervi. Pacijenti sa T2DM predstavljaju oko 90% svih dijabetičara, a očekuje se da će u 2030. godini procenat ljudi sa T2DM iznositi 7% (439 miliona) [18, 19].

Masno tkivo luči proteine, kao što je adiponektin, da kontroliše osetljivost na insulin, povećava metabolizam masti, modifikuje homeostazu te reguliše toleranciju na glukozu delujući protektivno u odnosu na nastanak i razvoj šećerne bolesti [20]. Upravo zbog toga se niski nivoi adiponektina mogu smatrati jednim od pouzdanih markera tipa 2 dijabetes melitus-a [21, 22]. Primarni izvor dokaza o sposobnosti adiponektina da poboljša toleranciju na glukozu bio je na eksperimentalnom modelu dijabetičkih pacova gde je davanje jedne doze adiponektina dovelo do značajnog smanjenja nivoa glukoze u krvi [23]. Pacijenti sa gojaznošću i T2DM pored smanjenja adiponektina u serumu imaju i prisutnu hroničnu inflamaciju niskog stepena sa povećanom proizvodnjom proinflammatoryh citokina kao što su I-6 i TNF- α [24]. Ovo je veoma značajno s obzirom da adiponektin ima antiinflatorna dejstva, a usled njegovog smanjenja taj efekat slabi pa ovi proinflatorni citokini svojim efektom prekidaju normalnu signalizaciju insulina, utičući na funkciju β -ćelija pankreasa [25].

Tokom protekle dve decenije, brojna istraživanja pokazuju da adiponektin ima uticaj na različite organe i igra ključnu ulogu u održavanju metaboličke i energetske homeostaze celog tela. Glavni ciljni organi su jetra i skeletni mišići [26]. U jetri, ovaj proteinski hormon snažno potiskuje glukoneogenezu jetre, dok u skeletnim mišićima povećava iskoristljivost hranljivih materija [27]. Adiponektin štiti podocyte bubrega od ćelijske smrti i stoga je uključen u zaštitu funkcije bubrega u uslovima dijabetesa, a takođe je pronađen u mozgu, gde reguliše unos hrane i ovaj centralni efekat potkrepljuje periferne aktivnosti za održavanje energetske homeostaze [26, 28]. Protektivno dejstvo ovog hormona se vidi i na vaskularnom sistemu gde inhibira endotelnu disfunkciju i potiskuje aterosklerozu, tako što sprečava smrt makrofaga i na taj način smanjuje formiranje lezija u krvnim sudovima [28, 29]. Istraživanja su pokazala da više od dve trećine pacijenata sa dijabetesom razvija srčane bolesti, što je na kraju i primarni uzrok njihove smrti. Stoga nije iznenađujuće što je adiponektin uključen u regulaciju srčane funkcije u uslovima dijabetesa. Ranije studije Walsh-a i njegovih kolega su otkrile da prekomerne količine adiponektina dovode do poboljšanja srčane hipertrofije i funkcije, a takođe ostvaruje značajno kardioprotektivno dejstvo od ishemijske bolesti srca [30, 31]. Značaj svega ovoga za naše istraživanje se ogleda u tome da T2DM može tokom vremena da uzrokuje potencijalno fatalna oštećenja na svim prethodno opisanim organima, a sve to je usko povezano sa vrednostima adiponektina u serumu.

Takođe, linearnom korelacionom analizom utvrđena je statistički značajna inverzna povezanost adiponektina s antropometrijskim parametrima koji uključuju OS i ITM. Pacijenti oboleli od dijabetes melitus tipa 2 sa nižim vrednostima adiponektina u serumu su imali više vrednosti OS i ITM. S obzirom da gojaznost zajedno sa T2DM dovodi do smanjenja koncentracije serumskog adiponektina, ovaj hormon bi mogao biti koristan, dodatni laboratorijski alat, kako u prvobitnoj dijagnostici (za uspostavljanje početnih vrednosti) tako i u kontinuiranom praćenju kod T2DM pacijenata.

Tokom poslednjih 20 godina, adiponektin je privukao značajnu pažnju. Pošto je proizvodnja endogenog adiponektina poremećena kao posledica gojaznosti i srodnih patologija, praktičan terapijski pristup je korišćenje farmakoloških ili dijetetskih intervencija da bi se obnovio kapacitet masnog tkiva u lučenju adiponektina. U budućnosti, ova jedinstvena strategija verovatno može poslužiti kao potencijalno novi i inovativni terapijski pristup za lečenje metaboličkih bolesti [16]. Adiponektin pokazuje značajan terapijski potencijal, ali ima i nekoliko nedostataka. Njegova prekomerna ekspresija na životinjskim modelima je ukazala da dovodi do smanjenja gustine kostiju, hipertrofije leve komore i neplodnosti, a takođe se može javiti i adiponektinska rezistencija na različitim nivoima (receptorskim i molekularnim) [32]. Dodatna istraživanja adiponektina će nas dovesti do identifikacije specifičnijih i efikasnijih sredstava za dijagnostiku i lečenje ciljanih metaboličkih bolesti.

ZAKLJUČAK

1. Ispitivana grupa T2DM je imala statistički značajno više vrednosti antropometrijskih parametara kao što su OS i ITM u odnosu na kontrolnu grupu.
2. Utvrđeno je postojanje statistički značajne inverzne povezanosti adiponektina i antropometrijskih parametara (OS i ITM).
3. Ispitivana grupa T2DM je imala statistički značajno niže vrednosti serumskog adiponektina u odnosu na kontrolnu grupu.

LITERATURA

1. Borota R, Ćurić N, Dujmović F, Đerić M, Mitić G, Stošić Z, et al. Osnovi kliničke patofiziologije. Četvrto izdanje. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2020.
2. Damjanov I, Jukić I, Nola M. Patologija. Prvo srpsko izdanje. Zagreb: Medicinska Naklada; 2009.
3. Andreis I, Kukolja Taradi S, Taradi M. Medicinska fiziologija. Trinaesto izdanje. Zagreb: Medicinska Naklada; 2017.
4. Đurić D, Kojić Z, ončar Stevanović H, Maširević Drašković G, Rašić Marković A, Stanojlović O, et al. Fiziologija za studente medicine odabrana poglavlja prvi deo. Prvo izdanje. Beograd: CIBID; 2012.
5. Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 2002;51(2):536-40.
6. Swarbrick MM, Havel PJ. Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin concentrations in humans. *Metab Syndr Relat Disord* 2008;6:87-102.
7. Ziemke F, Mantzoros CS. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr* 2010;91:258-61.
8. Robinson K, Prins J, Venkatesh B. Clinical review: Adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. *Crit Care* 2011;15:221.
9. Stefan N, Stumvoll M, Vozarova B, Weyer C, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002;51:1884-8.
10. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6:772-83.

11. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol* 2014;220:47-59.
12. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends in Immunol* 2004;25(1):4-7.
13. Chiara TD, Argano C, Corrao S, Scaglione R, Licata G. Hypoadiponectinemia: a link between visceral obesity and metabolic syndrome. *J Nutr Metabol* 2011;2012:175-245
14. Čabarkapa V, Đerić M, Stošić Z, Čurić N, Mitić G, Nikolić S, et al. *Praktikum iz patološke fiziologije*. Treće izdanje. Novi Sad: Futura; 2017.
15. Achari, AE, Jain, S.K. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(6):13-21.
16. Phillips A, Cobbold C. A Comparison of the Effects of Aerobic and Intense Exercise on the Type 2 Diabetes Mellitus Risk Marker Adipokines, Adiponectin and Retinol Binding Protein-4. *Int. J. Chronic Dis.* 2014;2014:35-58.
17. Cheng KK, Lam KS, Wang B, Xu A. Signaling mechanisms underlying the insulin- sensitizing effects of adiponectin. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;28:3– 13.
18. Elissa LA, Elsherbiny NM, Magmomah AO. Propolis restored adiponectin level in type 2 diabetes through PPAR γ activation. *Egypt. J. Basic Appl. Sci.* 2015;2:318–26.
19. Hussain MK, Deli FA, Algenabi AHA, Abdul-Rudha KH. Adiponectin gene polymorphisms as a predictor for development of type 2 diabetes mellitus in Iraqi population. *Gene* 2018;662:118–22.
20. Siitonen N, Pulkkinen L, Lindstrom J, Kolehmainen M, Eriksson JG, Venojärvi M, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Tuomilehto J, Uusitupa M. Association of ADIPOQ gene variants with body weight, type 2 diabetes and serum adiponectin concentrations: The Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC Med Genet.* 2011;12:5.
21. de Luis DA, Izaola O, Primo D, Gomez-Hoyos E, Ortola A, Lopez-Gomez JJ, Aller R. Role of rs1501299 variant in the adiponectin gene on total adiponectin levels, insulin resistance and weight loss after a Mediterranean hypocaloric diet. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019;148:262–7.
22. Gupta V, Mishra S, Mishra S, Kumar S, Gupta V. Association of Leptin: Adiponectin ratio and metabolic risk markers in postmenopausal women. *Immunol. Lett.* 2018;196:63– 7.
23. Tishinsky JM, Robinson LE, Dyck DJ. Insulin-sensitizing properties of adiponectin. *Biochimie* 2012;94:2131–6.
24. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014;105:141–50.
25. Van Greevenbroek MMJ, Schalkwijk CG, Stehouwer CDA. Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: Causes and consequences. *Neth. J. Med.* 2013;71:174–87.
26. Rutkowski JM, Wang ZV, Park AS, et al. Adiponectin promotes functional recovery after podocyte ablation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013;24:268–82.
27. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol.* 2016;8(2):93- 100.
28. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat. Med.* 2004;10:524–9.
29. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, cardiovascular function, and hypertension. *Hypertension.* 2008;51:8–14. 2004;10:1384–9.
30. Shibata R, Ouchi N, Ito M, et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat. Med.* 2004;10:1384-9
31. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia- reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat. Med.* 2005;11:1096–103.
32. Holland WL, Scherer PE. Cell biology. Ronning after the adiponectin receptors. *Science.* 2013;342:1460–1.

ULOGA I ZNAČAJ FRAITLI INDEKSA (INDEKSA SLABOSTI) KOD ONKOLOŠKIH HIRURŠKIH PACIJENATA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

Autor: DANIELA KUĆENIČ, Branislav Marčetić

e-mail: danielakucenic3@gmail.com

Mentor: Prof. dr Milanka Tatić

Katedra za anesteziologiju sa perioperativnom negom, Institut za onkologiju Vojvodine
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Starenje je proces u kome dolazi do progresivnih, metaboličkih, strukturalnih funkcionalnih promena tokom života koje su genetski uslovljene. Starenje je rezultat progresivne akumulacije promena koje vremenom čine organizam sve vulnerabilnijim i zato predstavlja jedan od najznačajnijih faktora rizika za nastanak mnogih bolesti. Slabost predstavlja kumulativni pad funkcije organizma koji je povezan sa godinama. Slabost je od posebnog značaja kod onkoloških pacijenata. Sveobuhvatna gerijatrijska procena slabosti starijih osoba ima za cilj identifikaciju vulnerabilnih hirurških pacijenata, njihovu adekvatnu optimizaciju za primenu odgovarajuće terapije, bilo hirurške ili druge.

Cilj rada: Cilj rada je bio da se izvrši sveobuhvatna gerijatrijska procena onkoloških pacijenata, kao i prospektivnom studijom da se uoči povezanost između vrednosti Fraitli indeksa i krajnjeg ishoda elektivnih onkoloških pacijenata starije životne dobi.

Materijal i metode: Studija je sprovedena u anesteziološkoj ambulanti na Institutu za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici. Sprovedena je na 31 pacijentu iznad 65 godina, koji se pripremaju za onkološku operaciju. Sveobuhvatna gerijatrijska procena onkoloških pacijenata je izvršena Fraitli indeksom.

Rezultati: Najčešće dijagnostikovane onkološke bolesti su bile kod osoba ženskog pola starosne grupe 65–75 godina, sa najvećom učestalošću javljanja tumora dojke (45,2%). Većina pacijenata je bila sa ASA 3 skorom (74,2%) iako nije bila dokazana statistički značajna razlika. 29 pacijenata (93,5%) je imalo neku pridruženu bolest. Postoji statistički značajna razlika između Fraitli indeksa i javljanja postoperativnih komplikacija.

Zaključak: Dokazana je statistički značajna razlika između vrednosti Fraitli indeksa i prisustva postoperativnih komplikacija. Adekvatna preoperativna priprema pacijenata dovodi do smanjenja verovatnoće nastanka perioperativnih komplikacija.

Ključne reči: Sveobuhvatna gerijatrijska procena; Fraitli indeks; starost; onkološka hirurgija; postoperativne komplikacije.

UVOD

Starenje je spor i nezaobilazan proces u toku kojeg dolazi do spontanih progresivnih promena u životnom ciklusu svake jedinke, koji se završava smrću. Proces starenja podrazumeva metaboličke, strukturalne i funkcionalne promene koje se dešavaju tokom života a koje su uslovljene genetski programiranim slabljenjem i otkazivanjem sistema održavanja homeostaze tj. ravnoteže u procesima organizma [1].

Starenje, kao sastavni deo življenja, povezano je sa postepenim, ali progresivnim i ireverzibilnim patofiziološkim promenama organizma, koje nepovoljno utiču na funkcionisanje ćelija, tkiva i organa kao i kompletnog organizma. Starenje je rezultat progresivne

akumulacije promena koje vremenom čine organizam sve vulnerabilnijim i zato predstavlja jedan od najznačajnijih faktora rizika za nastanak mnogih bolesti. Sve je ovo povezano i sa povećanjem prevalencije akutnih i hroničnih bolesti u ovom životnom dobu [1, 2]. Kod starijih osoba često su prisutne dve ili više hroničnih bolesti, koje udruženo ili pojedinačno mogu da utiču na zdravstveno i funkcionalno stanje.

Kancer je bolest starosti. Među ljudima starijim od 65 godina postoji 11 puta veća učestalost pojave karcinoma u poređenju sa mlađim osobama.

Ćelije zdrave osobe imaju promenljiv kapacitet proliferacije i ostvarivanja različitih ćelijskih funkcija. Transformacija zdrave ćelije u malignu ćeliju nastaje kao posledica mutacije gena koji nadziru ćelijski ciklus s posledičnim gubitkom kontrole ćelijskog umnožavanja. Ove promene u genomu mogu nastati spontanom mutacijom ili mogu biti indukovane nekim fizičkim, hemijskim ili biološkim faktorima [3]. Povezanost između kancerogeneze i starenja se objašnjava promenama koje nastaju na molekularnom i ćelijskom nivou u toku starenja. Promene koje se dešavaju u svim sistemima organizma tokom starenja dovode do prirodne iscrpljenosti organizma i smanjuju toleranciju na popravku mutacija genoma. Mutacije genoma su osnovni uzrok da ćelije postanu karcinogene. Kada se poremete geni koji kontrolišu rast i deobu ćelija normalne ćelije će početi nekontrolisano da rastu. Tokom starenja se češće javljaju dugoročni efekti hronične upale, smanjeni efekat mehanizma popravke oštećenja DNK, oslabljen imuni sistem i manja efikasnost u otkrivanju i napadanju ćelija raka. Ove promene zajedno stvaraju okruženje koje podstiče transformaciju malignih ćelija.

Stariji onkološki pacijenti imaju višu prevalenciju komorbiditeta. Onkološki pacijent stariji od 65 godina ima prosečno tri pridružene bolesti a njih preko 50% ima bar jednu pridruženu bolest koja može da utiče na izbor onkološkog tretmana. Komorbiditeti su loši prognostički faktor jer mogu sprečiti primenu optimalne onkološke terapije kod starijih. Starije osobe najčešće boluju od više hroničnih bolesti samim tim i uzimaju više lekova. Veći broj lekova povećava rizik od interakcija i neželjenih dejstava [1, 2].

Starenje je individualno, zato su i odluke o lečenju starijih pacijenata složenije zbog nekoliko faktora: smanjen preostali životni vek, konkurentski rizici od komorbiditeta, smanjena tolerancija na lečenje i potencijalne interakcije lekova u prisustvu polifarmacije. Heterogenost koja se javlja u procesu starenja doprinosi složenosti odluke o lečenju. Ovi faktori doprinose razlikama u obrascima i ishodima lečenja u vezi sa starosnim dobima [4].

Preoperativnom procenom pacijenata se procenjuje opšte stanje pacijenta i rizik od nastanka komplikacija u perioperativnom i postoperativnom periodu [5].

Slabost predstavlja kumulativni pad funkcije i blagostanja koji je povezan sa godinama. Slabost je složeno, višedimenzionalno i ciklično stanje smanjene fiziološke rezerve koje rezultira smanjenom otpornošću i kapacitetom prilagođavanja i povećanom vulnerabilnošću na stresore koje dovodi do štetnih zdravstvenih ishoda. Slabost se odnosi na fizičku, psihičku i socijalnu dimenziju [2–4].

Slabost je od posebnog značaja kod karcinoma. Sama bolest uz odgovarajuću terapiju su dodatni stresori koji dodatno troše fiziološku rezervu pacijenta [6].

Sveobuhvatna gerijatrijska procena je multidimenzionalni i multidisciplinarni dijagnostički proces procene za identifikaciju medicinskih, psihosocijalnih i funkcionalnih sposobnosti starijih pacijenata da bi se razvio koordinisani plan lečenja. Procena slabosti ima za cilj identifikaciju vulnerabilnih hirurških pacijenata za primenu odgovarajućih hirurških i anestezioloških mera. Sveobuhvatna procena kod pacijenata sa kancerom bi mogla smanjiti učestalost neželjenih reakcija na lekove i rizik od operacije. Ovi pacijenti su izloženi povećanom riziku od postoperativnih komplikacija, netolerancije na hemoterapiju, progresije bolesti i smrti [6–8].

Fraitli indeks kao metod sveobuhvatne procene starijih osoba je predložio *Rockwood* 2008. godine. Fraitli indeks je važan metod procene slabosti, jer procenjuje zdravstveno

stanje starijih pacijenata i može se proceniti dugoročna prognoza starijih osoba [8].

Cilj rada je bio da se izvrši sveobuhvatna gerijatrijska procena onkoloških pacijenata, kao i povezanost vrednosti Fraitli indeksa i ishoda elektivnih onkoloških pacijenata starije životne dobi.

Radna hipoteza: Pacijenti koji se pripremaju za elektivnu onkološku operaciju sa manjim Fraitli indeksom i dobrom preoperativnom pripremom imaju manju verovatnoću nastanka perioperativnih komplikacija. Pacijenti sa višim vrednostima ASA skora imaju veću verovatnoću razvijanja postoperativnih komplikacija.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je koncipirano kao prospektivna studija u koju je uključen 31 pacijent starije životne dobi koji se pripremao za elektivnu onkološku operaciju. Studija je sprovedena u anesteziološkoj ambulanti na Institutu za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora broj 4/22/3-5008/2-2 i Preporuke Stručnog saveta broj 4/22/3-5171/2-8 Instituta za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica. Istraživanje je sprovedeno u periodu od 9. 1. 2023. do 1. 2. 2023.godine.

Uslov za uključivanje u istraživanje bila je starost pacijenata preko 65 godina koji se spremaju za onkološku hiruršku operaciju.

Istraživanje je obuhvatalo dve faze.

U prvoj fazi je izvršena sveobuhvatna gerijatrijska procena onkoloških starijih hirurških pacijenata. Kao alat je korišćen Fraitli indeks (*Frailty index*). Za prikupljanje podataka o karakteristikama bolesnika korišćen je unapred dizajniran upitnik (Tabela 1). Analizirani su starost, pol, onkološka dijagnoza, komorbiditeti i frekvencija upotrebe lekova.

Fizička kondicija	Podiže se 5 puta sa stolice za manje od 15 s	0
	Podiže se 5 puta sa stolice za više od 15 s	1
	Nije u stanju to da uradi	2
Kognitivno stanje	Očuvano kognitivno stanje	0
	Nema očuvano kognitivno stanje	1
Hemoglobin	Muškarci > 130 g/l Žene > 120 g/l	0
	Muškarci < 130 g/l Žene < 120g/l	1
Serumski albumin	> 35 g/l	0
	< 35g/l	1

Tabela 1. Alatkje Fraitli indeksa [9]

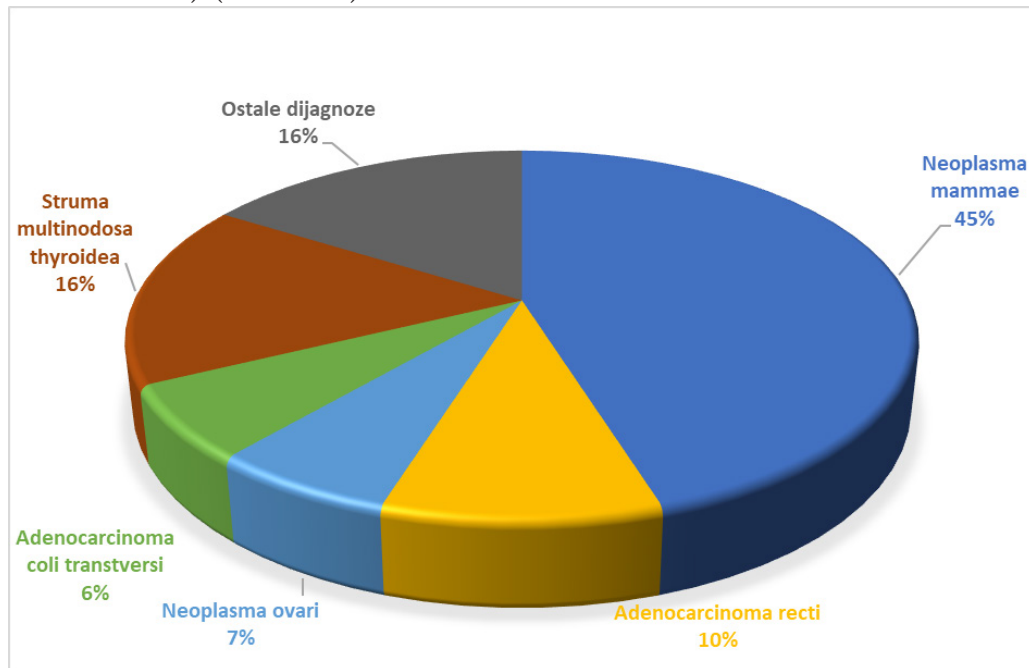
U drugoj fazi istraživanja su praćene postoperativne komplikacije na 3. postoperativni dan i prilikom otpuštanja pacijenta iz bolnice.

Prikupljeni podaci su predstavljeni kao relativni brojevi i procentualno. Statistička obrada podataka je vršena koristeći MS Office Excel i Statistički paket SPSS. U statističkoj obradi za utvrđivanje razlike učestalosti kategorijskih varijabli korišćen je χ^2 test. je. Ukoliko je $p < 0,001$, smatrano je da postoji statistički značajna razlika između analiziranih grupa ispitanika.

REZULTATI

U vremenskom periodu od 9. 1. 2023. do 1. 2. 2023. godine u anesteziološkoj ambulanti na Institutu za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici ispitan je 31 pacijent starije životne dobi. U ispitivanju je učestvovalo 27 (87,1%) osoba ženskog roda i 4 (12,9%) osobe muškog roda.

Za period ispitivanja najčešće onkološke dijagnoze su bile tumor dojke (*Neoplasma mammae*) koja je dijagnostikovana kod 14 pacijentkinja (45,2%), tumor štitaste žlezde (*Struma multinodosa atoxica*, *thyreotoxicosis nodosa*, *nodus thyreoideae autonomus atoxicus*) kod 5 pacijenata (16,1%), tumor rektuma (*Adenocarcinoma recti*) 3 pacijenta (9,7%), tumor debelog creva (*Adenocarcinoma colonis*) 2 pacijenta (6,5%), tumor jajnika (*neoplasma ovarii*) 2 pacijenta (6,5%), ostale dijagnoze su se javile samo kod jednog pacijenta, a to su tumor pankreasa (*Neoplasma malignum pancreatitis capitis*), tumor jetre (*Carcinoma hepatitis alia, specificata*), tumor tela materice (*Neoplasma corporis uteri*), tumor vulve (*Neoplasma malignum vulvae*) i tumor anusa i analnog kanala (*Neoplasma benignum ani et canalis analis*). (Grafikon 1)



Grafikon 1. Učestalost onkoloških dijagnoza za vreme ispitivanja

Pacijentkinja koja je imala tumor vulve bila je anesteziološki pregledana za primenu intersticijalne brahiterapije u opštoj anesteziji.

Iako nije bilo statistički značajne razlike, najčešće dijagnostikovane onkološke bolesti

su bile kod žena i u starosnoj grupi 65–75 godina (Tabela 2).

Faktori rizika			p-vrednost
Starost	65–75	19 (61,2%)	Ns
	75–85	11 (35,5%)	
	> 85	1 (3,3%)	
Pol	Muškarci	4 (12,9%)	Ns
	Žene	27 (81,1%)	

Tabela 2. Demografske karakteristike pacijenata

Najviše pacijenata je bilo sa ASA 3 skorom (74,2%). Poredeći Fraitli indeks i ASA skor nije uočena statistički značajna razlika $\chi^2_{(4)} = 1,193$; $p > 0,001$ (Tabela 3).

		ASA					P-vrednost
	Broj poena	1	2	3	4	5	Ns
Fraitli indeks	0 poena	0	4	10	0	0	
	1 poen	0	2	8	0	0	
	2 poena	0	1	3	0	0	
	3 poena	0	1	1	0	0	
	4 poena	0	0	1	0	0	

Tabela 3. Povezanost Fraitli indeksa i ASA

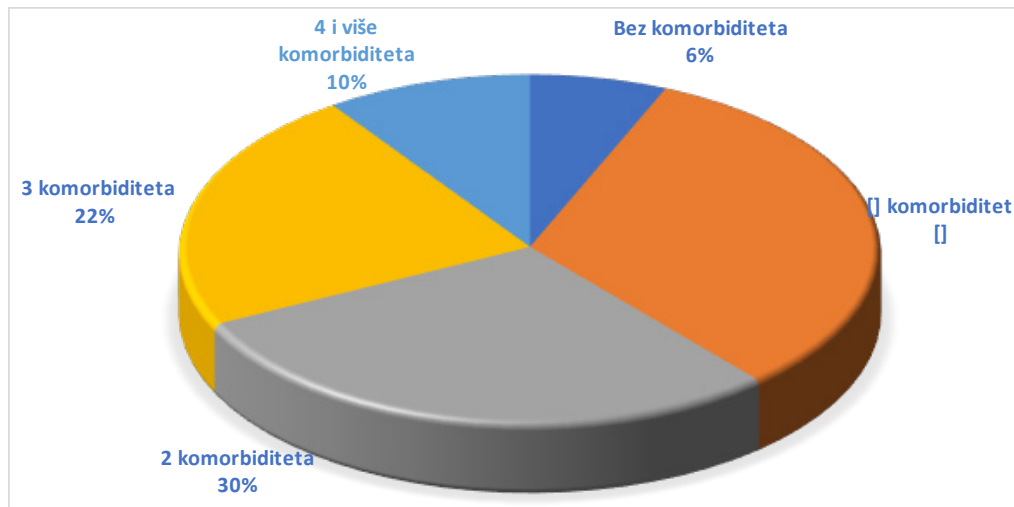
Dokazana je statistički značajna razlika poređenjem Fraitli indeksa i prisustva postoperativnih komplikacija $\chi^2_{(4)} = 31.000$, $p < 0,001$ (Tabela 4). Komplikacije su se javljale kod jednog pacijenta sa većim brojem poena Fraitli indeksa. Ne postoji statistički značajna razlika poređenjem ASA skora i postoperativnog ishoda $\chi^2_{(4)} = 0.492$, $p > 0,001$. Komplikacije koje su se javile su dehiscencija, reoperacija i letalni ishod.

			P-vrednost
Bez komplikacija	30 (96,77%)		P < 0,001
Komplikacije	1 (3,23%)	Dehiscencija	
		Reoperacija	

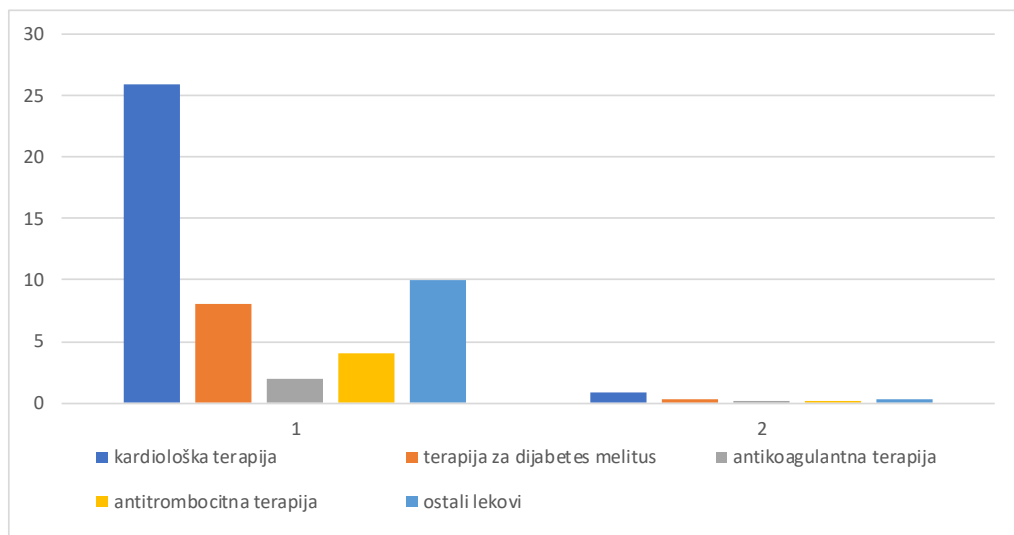
Tabela 4. Učestalost javljanja komplikacija nakon operacije

U grafikonu broj 2. vidimo da je 29 pacijenata (93,5%) imalo pored onkološke dijagnoze još neku pridruženu bolest a da je samo 2 pacijenta (6,5%) imalo samo onkološku dijagnozu.

Većina pacijenata, čak njih 29 (93,5%), uzimalo je neku dodatnu terapiju, a samo 2 pacijenta (6,45%) su bila bez dodatne terapije i komorbiditeta. Najviše pacijenata, 26 (83,9%) je uzimalo kardiološku terapiju (Grafikon 3).



Grafikon 2. Prisustvo komorbiditeta



Grafikon 3. Učestalost uzimanja lekova za pridružene bolesti

DISKUSIJA

Slabost je stanje povećane vulnerabilnosti pacijenta nakon stresnog događaja, što povećava rizik od neželjenih ishoda operacija. Procena slabosti ima za cilj da izvrši identifikaciju vulnerabilnih hirurških pacijenata.

U istraživanju smo izvršili sveobuhvatnu gerijatrijsku procenu starijih onkoloških pacijenata koristeći kao alat Fraitli indeks. Frailty indeks raste sa godinama i prediktor je ishoda lečenja pacijenata. To je jednostavan alat za primenu u praksi i za kratko vreme se izvrši procena stanja pacijenta tj. njegove fizičke kondicije, kognitivno stanje i vrednosti hemoglobina i serumskog albumina.

Gerijatrijska procena lekarima omogućava bolji uvid u veću verovatnoću razvijanja ozbiljnih komplikacija kod određenih pacijenata, uključujući smrt tokom lečenja kancera bilo hirurškom metodom ili nekim drugim vidom lečenja onkoloških pacijenata. Prime-

ćujemo da se dobrom preoperativnom pripremom na Institutu za onkologiju Vojvodine, koja uključuje i lekare drugih specijalizacija, i dobrim lečenjem komorbiditeta, pacijenti uvode u optimalno stanje za izvođenje hirurške operacije. Što je praćeno niskom stopom perioperativnih i postoperativnih komplikacija, smanjenjem dužine boravka pacijenata u jedinici intenzivne nege samim tim i skraćenje bolničkog lečenja, smanjenjem potreba pacijenta za rehabilitacionom ili nekim drugim vidom nege. Sve to dovodi do smanjenih troškova lečenja i smrtnih ishoda.

U našem istraživanju ograničavanje u primeni Fraitli indeksa kod pacijenata za elektivnu onkološku operaciju jeste to što nisu svim pacijentima određene vrednosti serumskih albumina, koje su značajne za zarastanje rana.

Istraživački članak *JAMA Surgery* beleži da skoro 1 od 7 starijih pacijenata umre u roku od godinu dana nakon velike operacije. Studija pokazuje da je smrtnost bila 3 puta češća kod neelektivnih operacija nego kod elektivnih. Veći rizik od smrti se javljao kod starijih pacijenata, pacijenti stariji od 90 godina su imali šest puta veću šansu za letalnim ishodom od pacijenata starosti između 65 i 90 godina. Smrtnost je bila znatno povećana među starijim osobama koje su bile slabe ili su imale demenciju [10].

Istraživanja u Pekingu otkrivaju pozitivnu povezanost između Fraitli indeksa i godina kod muškaraca i žena kao i kod starijih koji žive u ruralnim i urbanim područjima. Fraitli indeks se eksponencionalno povećava sa godinama. Ova studija nam pokazuje da su stope smrtnosti kod starijih pacijenata u ruralnim područjima veće nego u urbanim za starije pacijente. Što se objašnjava da ljudi u ruralnim područjima imaju manje pristupa medicinskim resursima kao što su rana dijagnoza i lečenje mnogih bolesti. I time što ljudi u ruralnim područjima nemaju istu zdravstvenu svest i da će verovatnije kasnije potražiti medicinsku pomoć. Jer ljudi u ruralnim područjima žive u lošijim ekonomskim uslovima i nemaju svi resurse za lečenje postojećih bolesti [8].

Starija populacija je u porastu i procenjuje se da će u 2050. godini starije stanovništvo iznad 65 godina biti do 2 milijarde. Slabije i starije osobe su sklonije dužem boravku u jedinici intenzivne nege, povećana je stopa komplikacija, češća upotreba krvnih derivata i veća verovatnoća da će biti potrebna rehabilitaciona ili neka druga bolnička usluga i sve to dovodi do većih troškova lečenja pacijenata [9].

ZAKLJUČAK

Slabost je stanje povezano sa problemima u više fizioloških sistema. Fraitli indeks se povećava sa godinama, predstavlja značajan alat za procenu prognoze ishoda starijih.

Razvojem medicine sve je veći broj starijih osoba koje se operišu, ali godine ne predstavljaju kontraindikaciju za opštu anesteziju.

U našem istraživanju zabeležena je veća učestalost javljanja karcinoma kod žena, najčešći tumor je tumor dojke.

Dokazana je statistički značajna razlika Fraitli indeksa i prisustva postoperativnih komplikacija. Komplikacije koje su se javile su bile dehiscencija, reoperacija i smrtni ishod.

Najviše pacijenata je sa ASA 3 skorom tj. imali su ozbiljnije sistemsko oboljenje, i ne postoji statistički značajna povezanost između vrednosti ASA skora i razvijanja postoperativnih komplikacija.

Dobra preoperativna priprema kod elektivnih onkoloških pacijenata dovodi do optimizacije njihovog stanja, smanjenja verovatnoće nastanka perioperativnih komplikacija.

LITERATURA

- [1] Nikolin L.B., Stojanov O. 2021: Gerijatrija. Medicinski fakultet. Novi Sad.
- [2] Shamlaryana T, Talley KMC, Ramakrishna R, Kane RL. Association of frailty with survival. *Ageing Research Reviews*. 2013;12(17):719-36.
- [3] Borota R, Dujmanović F. Maligna neoplazija kao etiološki faktor bolesti. p.236-46. Stojšić Z, Borota R, urednik. 2016: Osnovi kliničke patofiziologije. Medicinski fakultet. Novi Sad;.
- [4] Cesari M, Marzetti E, Thiem U, Pérez-Zepeda MU, Van Kan GA, Landi F, Petrovic M, Cherubini A, Bernabei R. The geriatric management of frailty as paradigm of “The end of the disease era”. *European Journal of Internal Med*. 2016;67(4):11–14.
- [5] Sindelić R. Anesteziologija i reanimatologija. p.117-21. U: Maksimović VŽ, urednik. 2015. Hirurgija. CIBID. Beograd.
- [6] Ethun CG, Bilen MA, Jani AB, Maithel ShK, Ogan K, Master VA. Frailty and Cancer: Implications for Oncology Surgery, Medical Oncology, and Radiation Oncology. *CA CANCER J CLIN*. 2017;67(15):362–377.
- [7] Lin HSh, Watts JN, Peel NM, Hubbard RE. Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients. Lin et al. *BMC Geriatrics*. 2016 (16-154); 1-12.
- [8] Ma L, Zhang L, Tang Z, Sun F, Diao L, Wang J, Zhao X, Ge G. Use of the frailty index in evaluating the prognosis of older people in Beijing. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2016;64(5):172–7.
- [9] Yanagawa B, Graham MM, Afilalo J, Hassan A, Rakesh CA. Frailty as a risk predictor in cardiac surgery: Beyond the eyeball test. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(4):172-6.
- [10] Gill MT, Wyk BV, Summers L-L, et al. Population-Based Estimates of 1-Year Mortality After Major Surgery Among Community-Living Older US Adults. *JAMA Surg*. 2022;157(12):e225155.

POVEZANOST INDEKSA TELESNE MASE I BALANSNIH PERFORMANSI KOD ADOLESCENATA

Autor: LUKA SUBOTIĆ, Nedeljko Petrić

e-mail: 410540@mf.uns.ac.rs

Mentor: Asis. Milena Kovačević

Osnovna škola „Duško Radović”

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Balans ili ravnoteža se definiše kao sposobnost održavanja centra mase tela iznad površine oslonca i deli se na statičku i dinamičku ravnotežu. Indeks telesne mase predstavlja odnos visine i težine i mera je stepena uhranjenosti.

Cilj: Proceniti performanse na testovima dinamičkog balansa kod adolescenata i razliku u odnosu na pol. Ispitati povezanost indeksa telesne mase i performansi na testovima dinamičkog balansa kod adolescenata.

Materijal i metode: U istraživanju je učestvovalo 45 adolescenata uzrasta 12–15 godina oba pola. Svim ispitanicima izmerene su telesna visina i telesna masa, na osnovu kojih je izračunat indeks telesne mase (engl. *Body mass index* – *BMI*). Za procenu dinamičkog balansa korišćeni su Test dosezanja unapred (engl. *Functional reach test* – *FRT*) i Test lateralnog dosezanja (engl. *Lateral reach test* – *LRT*).

Rezultati: Prosečan uzrast ispitanika u našem uzorku bio je $13,5 \pm 0,8$ godina, a većinu su činile devojčice (53,3%). Većina ispitanika se bavila sportom (75,5%) i redovno pohađala časove fizičkog vaspitanja (95,5%). Prosečna telesna visina i telesna masa ispitanika iznosile su $1,66 \pm 0,1$ m i $56,12 \pm 12,54$ kg, dok je prosečan *BMI* iznosio $20,04 \pm 3,75$ kg/m². Većina ispitanika je normalno uhranjena (82%). Utvrdili smo da ne postoji statistički značajna razlika između dečaka i devojčica na testovima balansa, osim na *LRT* sa desnom rukom, gde dečaci pokazuju nešto bolji učinak ($t = -2,202$, $p = 0,033$). Nije pronađena statistički značajna povezanost između *BMI* i testova dinamičkog balansa.

Zaključak: Naše istraživanje je pokazalo da ne postoji statistički značajna razlika između dečaka i devojčica na testovima dinamičkog balansa. Povezanost između *BMI* i balansnih performansi nije utvrđena.

Ključne riječi: Adolescenti; indeks telesne mase; dinamički balans.

UVOD

Balans ili ravnoteža se definiše kao sposobnost održavanja centra mase tela iznad površine oslonca. Centrom mase se naziva ona tačka na objektu u kojoj se može smatrati da je čitava masa skoncentrisana. Površina oslonca uključuje celu oblast oko stvarnog oslonca. Da bi neki predmet ostao uspravan, njegov centar mase mora biti iznad površine oslonca [1]. Ravnoteža je bitna i za posturu i kretanje. Ravnoteža kao psihomotorička sposobnost definisana je na sličan način kod različitih autora. Takođe, različito se definiše u pojedinim profesijama zbog drugačijeg gledanja na ovu sposobnost. Neki je definišu kao sposobnost održavanja ravnotežnog položaja uz analizu informacija o položaju tela koje dolaze putem kinestetičkih i vidnih receptora [2], održavanje željenog stava pod uticajem gravitacije [1] ili pak održavanje tela u ravnotežnom položaju i to statička u stajanju na mestu i dinamička u kretanju [3].

Održavanje ravnoteže je veoma zahtevan i komplikovan zadatak, zbog dejstva sila na telo koje ga destabilizuju. Kontrolu osciliranja projekcije centra gravitacije nad površinom oslonca u uspravnoj posturi obezbeđuju balansne reakcije kroz finu distribuciju posturalnog tonusa. Senzorni inputi iz mnogih sistema (somatosenzorni, vizuelni i vestibularni) su od presudnog značaja za posturalni tonus. Područje ravnoteže je separirano u statičku i dinamičku ravnotežu koju nazivamo „ravnotežom ekvilibrijuma“ i „ravnotežom dostignuća“ [4]. Ravnoteža se smatra jednom od osnovnih psihomotoričkih sposobnosti. Dobro integrisan nervni sistem sa određenim aferentnim inputom, pokretnim zglobovima i zdravim mišićima, čini preduslov urednog funkcionisanja ravnoteže. U slučaju poremećaja bilo kojeg od ovih faktora, narušava se i sposobnost održavanja ravnoteže. Pojačane ili usporene reakcije ravnoteže javljaju se u zavisnosti od prisutne hiper ili hipotonije mišića. Takođe, reakcija ravnoteže može biti izmenjena ako su zglobovi ukočeni ili sa ograničenom pokretljivošću [5].

Postura predstavlja način održavanja uspravnog položaja, odnos segmenata tela među sobom i u odnosu na prostor. Kontrola uspravljene posture je dinamičan proces usklađivanja reakcije tela na senzorne informacije koje pristižu iz različitih receptora sa periferije ka centralnom nervnom sistemu (CNS) [1].

Ispitivanje ravnoteže sprovodi se u različitim položajima i pokretima. S obzirom na podelu ravnoteže na dinamičku i statičku, razlikujemo testove dinamičke i testove statičke ravnoteže. Testovi dinamičke ravnoteže ispituju održavanje ravnoteže tokom menjanja položaja tela, dok testovi statičke ravnoteže ocenjuju ravnotežu ispitanika tokom statičkog položaja, primer takvog testa je stajanje na jednoj nozi, prilikom kojeg se promatraju oscilacije pojedinih segmenata tela. Neki od poznatih mernih instrumenata, sa svrhom ispitivanja dinamičke ravnoteže su: „Test dinamičke ravnoteže na Biodex-u“, „OPTO JUMO – GYKO“, „Hodanje u mestu“ „Y balance test“, „Star Excursion Balance Test (SEBT)“, dok u testove ispitivanja statičke ravnoteže spadaju: „Flamingo“, „Test statičke ravnoteže na Biodex-u“, „Body Sway test“ [6]. U rehabilitaciji se najčešće primenjuje Rombergov test, funkcionalni test „dosezanja“, procena stajanja na jednoj nozi i tandem hod po pravoj liniji [5]. Za procenu balansa koristi se i dinamička posturografija koja može da detektuje posturalno njihanje mereći pomeranja centra gravitacije tela dok se osoba pomera. Iako je metoda dimaničke posturografije objektivnija metoda, razlog njene manje zastupljene primene leži u tome što su tradicionalne metode i dalje finansijski pristupačnije [7].

Indeks telesne mase (engl. body mass index – BMI) predstavlja odnos visine i težine koji se računa kada se težina u kilogramima podeli sa kvadratom visine u metrima. U dečijem uzrastu vrednosti BMI se tumače drugačije nego kod odraslih i zavise od pola i uzrasta deteta pa se izražavaju pomoću BMI percentila. Na osnovu BMI percentila stepen uhranjenosti kod dece i adolescenata se deli na: pothranjenost (manje od 5th percentila), normalnu uhranjenost (od 5th do 85th percentila), prekomernu uhranjenost (od 85th do 95th percentila) i gojaznost (preko 95th percentila) [8].

Opšta stopa smrtnosti se povećava ako se BMI poveća iznad 30 kg/m², posebno u mlađoj ljudskoj populaciji. Osobe s visokim BMI imaju veću učestalost aterosklerotskih oboljenja srca, hipertenzije, pojedinih malignih oboljenja, dijabetesa i ciroze jetre. Kada osoba dovede težinu u okvir normalnih vrednosti odgovarajućom ishranom i fizičkom aktivnošću, takvi problemi se smanjuju ili nestaju [8]. Takođe treba shvatiti da je slaba fizička kondicija značajan faktor rizika u svim grupama prema BMI i rizik od smrti je znatno manji kod onih koji imaju veći nivo aerobne sposobnosti [9].

Gojaznost predstavlja hronično stanje, koje sa jedne strane predisponira ili ubrzava nastanak brojnih oboljenja već i u detinjstvu, a sa druge strane samo po sebi doprinosi i umanjuju kvaliteta života [10]. Studije su pokazale da su gojazni adolescenti u većem riziku od razvoja loše posturalne kontrole i ravnoteže u poređenju sa svojim vršnjacima sa normalnim BMI. Ovo može biti zbog povećane telesne težine i promena u sastavu

tela, što može da promeni distribuciju težine i utiče na težište tela. Ove promene mogu dodatno opteretiti zglobove i mišiće odgovorne za održavanje ravnoteže, što otežava održavanje stabilnog držanja. Nasuprot tome, nizak BMI takođe može biti povezan sa lošom posturalnom ravnotežom kod adolescenata, pošto osobe sa manjom težinom mogu imati nedostatak mišićne mase, što je važan faktor za održavanje stabilnosti [11].

Cilj rada je proceniti performanse na testovima dinamičkog balansa i razliku u odnosu na pol kao i ispitati povezanost indeksa telesne mase i performansi na testovima dinamičkog balansa kod adolescenata.

Hipoteze su sledeće:

1. Devojčice pokazuju bolje performanse na testovima dinamičkog balansa od dečaka.
2. Adolescenti sa većim indeksom telesne mase imaju lošije performanse na testovima dinamičkog balansa.

MATERIJAL I METODE

Studija preseka sprovedena je tokom decembra 2022. u Osnovnoj školi „Dušan Radović“ Novi Sad. U istraživanju je učestvovalo 45 adolescenata uzrasta 12–15 godina oba pola. Za sprovođenje istraživanja dobijeno je odobrenje Etičke komisije Medicinskog fakulteta u Novom Sadu (01-39/311/1).

Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su:

- Uzrast 12–15 godina (učenici šestog, sedmog i osmog razreda)
- Potpisan informisani pristanak od strane roditelja/staratelja

Kriterijumi za isključivanje:

- Neurološka i neuromuskularna oboljenja
- Strukturalni deformitet kičmenog stuba
- Razlika u dužini donjih ekstremiteta > 2 cm
- Problemi sa vidom i sluhom i infekcije srednjeg uha u poslednjih 6 meseci
- Frakture ili druge muskuloskeletne povrede donjih ekstremiteta u poslednjih 6 meseci
- Adolescenti sa mentalno nedovoljnom razvijenošću
- Glavobolja, zujanje u ušima, mučnina, osećaj slabosti u momentu ispitivanja, kao i 24 časa pre ispitivanja

Metodom slučajnog izbora selektovana su 3 odeljenja svakog razreda čiji su učenici pozvani da učestvuju u istraživanju. Njihovim roditeljima/starateljima data je informacija o istraživanju i informisani pristanak koji je trebalo da potpišu ukoliko se slažu da njihovo dete učestvuje u ovom istraživanju. Konačno, 45 adolescenata koji su ispunjavali kriterijume za uključivanje i koji su pristali da učestvuju su uključeni u sudiju.

Testiranja su vršena na časovima fizičkog vaspitanja. Od ispitanika su najpre prikupljeni sledeći podaci sociodemografskim upitnikom: uzrast, pol, mesto stanovanja, uspeh u školi, stručna sprema roditelja. Nakon toga ispitanici su popunili upitnik o fizičkoj aktivnosti kreiran za potrebe ovog istraživanja, a kojim su pitani o sledećem: da li se bave sportom, vrsti sporta, dužini bavljenja sportom, brojem časova treninga nedeljno, kao i tome da li redovno pohađaju nastavu fizičkog vaspitanja.

Zatim je svim ispitanicima izmerena telesna visina i telesna masa pomoću medicinske decimalne vage (model Beurer BF400). Na osnovu ovih podataka izračunat je indeks telesne mase (*engl. body mass index* – BMI). Kako se vrednosti BMI tumače drugačije kod dece u odnosu na odrasle osobe i zavise od uzrasta i pola deteta, izračunate se i vrednosti

BMI percentila u odnosu na uzrast uz pomoć kalkulatora Centra za kontrolu i prevenciju bolesti [12]. Step en uhranjenosti je na osnovu BMI percentila skorovan kao: pothranjen (manje od 5th percentila), normalno uhranjen (od 5th do 85th percentila), prekomerno uhranjen (od 85th do 95th percentila), gojazan (preko 95th percentila) [13].

Pomoću medicinske vage dobijeni su i sledeći podaci o sastavu tela: procenat mišićne mase, procenat masti, procenat vode, koštana masa (kg).

Za procenu dinamičkog balansa korišćena su sledeća dva testa:

1. Test dosezanja napred (*engl. Functional reach test – FRT*) – sa levom (FRT.L) i desnom rukom (FRT.R)

Ispitanik je bosonog i stoji paralelno sa zidom. Ruka je flektirana u ramenu 90°, lakat je u ekstenziji, podlaktica u pronaciji, ručni zglobovi u neutralnom položaju i prsti ekstenzirani. Druga ruka je pored tela. Metar se poravnava u nivou akromiona i beleži se vrednost do koje doseže vrh srednjeg prsta ispružene ruke. Ispitanik zatim treba da doseže ispruženom rukom napred koliko može, a da pri tom stopalima ostane na istom mestu, ne napravi iskorak, ne pridržava se za zid ili ispitivača i zadrži ovaj položaj 3 sekunde. Ispitivač beleži vrednost do koje doseže vrh srednjeg prsta u ovoj poziciji, a razlika između nje i inicijalne vrednosti predstavlja rezultat ovog testa. Ispitaniku bi bio demonstriran test od strane istraživača i bio bi mu dozvoljen jedan probni pokušaj, nakon čega bi bilo izveden test sa jednim konačnim merenjem [14].

2. Test lateranog dosezanja (*engl. Lateral reach test – LRT*) – sa levom (LRT-L) i desnom rukom (LRT-R)

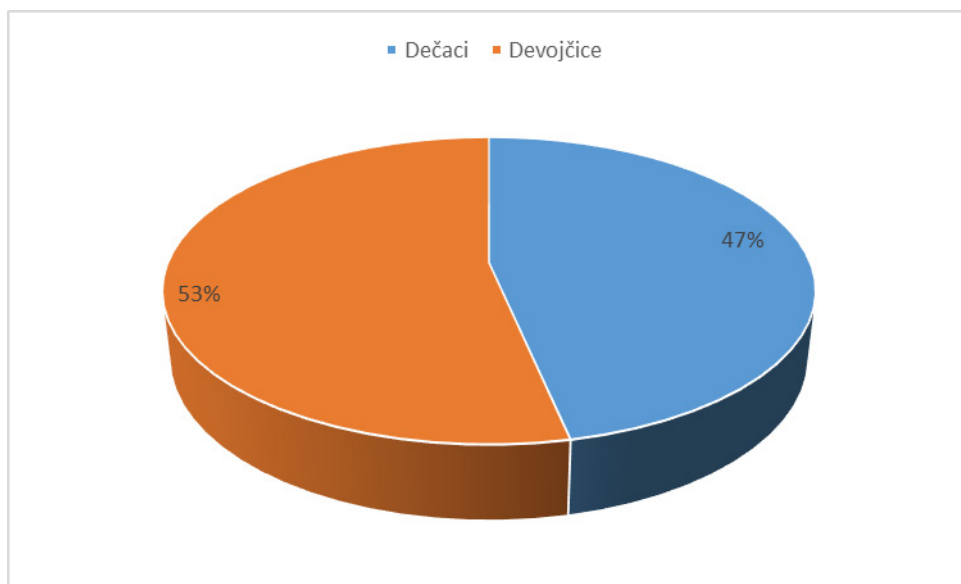
Ispitanik je bosonog i stoji paralelno sa zidom. Ruka je abdukovana u ramenu 90°, lakat je u ekstenziji, podlaktica u pronaciji, ručni zglobovi u neutralnom položaju i prsti ekstenzirani. Druga ruka je pored tela. Metar se poravnava u nivou akromiona i beleži se vrednost do koje doseže vrh srednjeg prsta ispružene ruke. Ispitanik zatim treba da doseže ispruženom rukom u stranu koliko može, a da pri tom stopalima ostane na istom mestu, ne napravi iskorak, ne pridržava se za zid ili ispitivača i zadrži ovaj položaj 3 sekunde. Ispitivač beleži vrednost do koje doseže vrh srednjeg prsta, a razlika između nje i inicijalne vrednosti predstavlja rezultat ovog testa. Ispitaniku bi bio demonstriran test od strane istraživača i bio bi mu dozvoljen jedan probni pokušaj, nakon čega bi bilo izveden test sa jednim konačnim merenjem [14].

Statistička analiza

Za analizu podataka korišćen je statistički softver JASP 0.17. Korišćene su metode deskriptivne statistike: frekvencija, aritmetička sredina, standardna devijacija, intervalne vrednosti (minimum i maksimum) i procentualni udeo (%). Za testiranje razlike u balansiranim performansama između dečaka i devojčica korišćen je t-test za nezavisne uzorke. Za ispitivanje povezanosti između indeksa telesne mase i balansiranih performansi korišćen je Pirsonov koeficijent korelacije. Povezanost smo definisali kao malu ($0,10 \leq r \leq 0,29$), srednju ($0,30 \leq r \leq 0,49$) i veliku ($0,50 \leq r \leq 1,0$) [15]. Nivo značajnosti je podešen na 0,05, odnosno ishod analiza se smatra statistički značajnim ukoliko je $p < 0,05$.

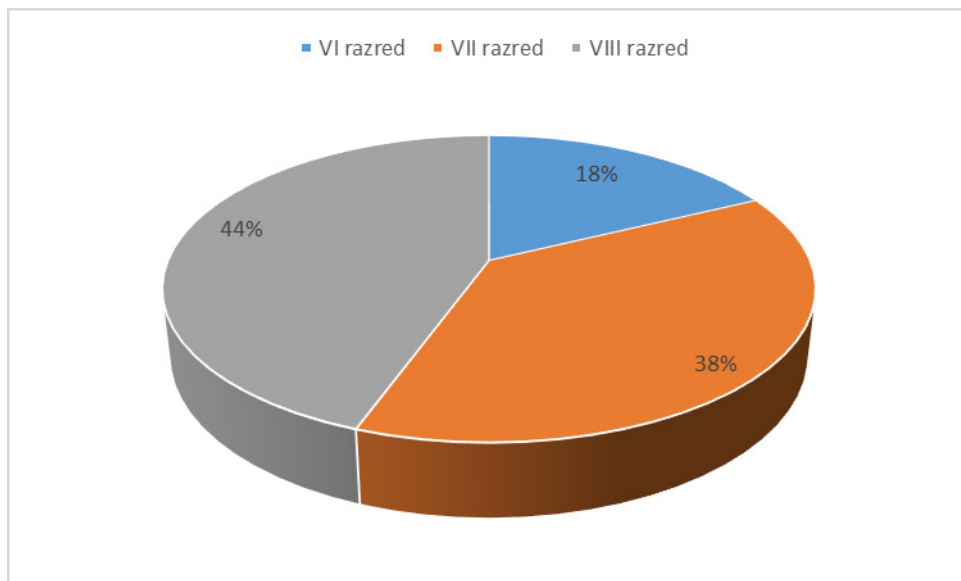
REZULTATI

Uzorak je činilo 45 adolescenata prosečnog uzrasta $13,5 \pm 0,8$ godina (minimum 11,92 godina, maksimum 14,75 godina), od čega su većinu činile devojčice (24 (53,33%)), dok su dečaci bili zastupljeni sa 47,67% (N = 21) (Grafikon 1).



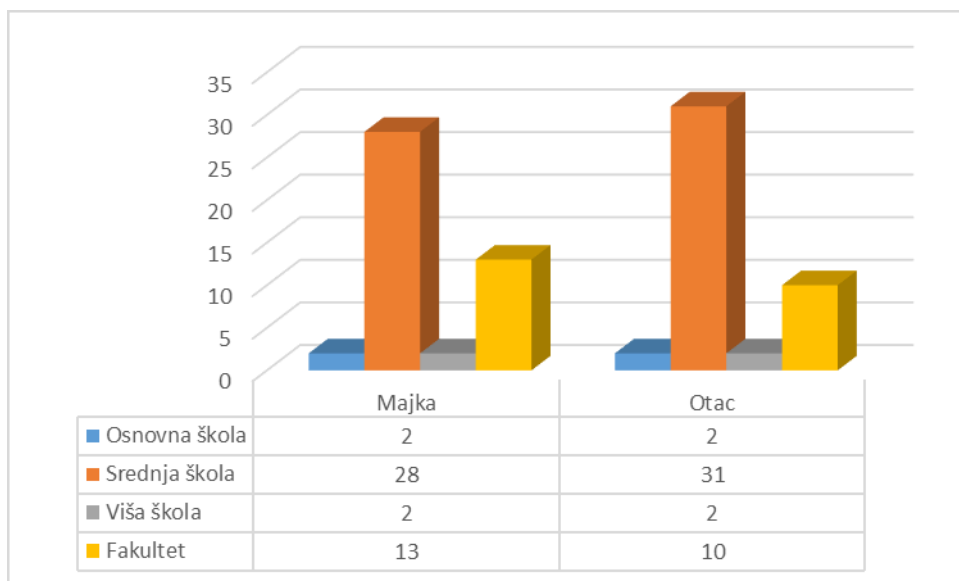
Grafikon 1. Distribucija ispitanika prema polu

Najviše ispitanika bilo je iz osmog razreda (N = 20, 44,44%), zatim sedmog (N = 17, 37,78%) i šestog razreda (N = 8, 17,78%) (Grafikon 2).



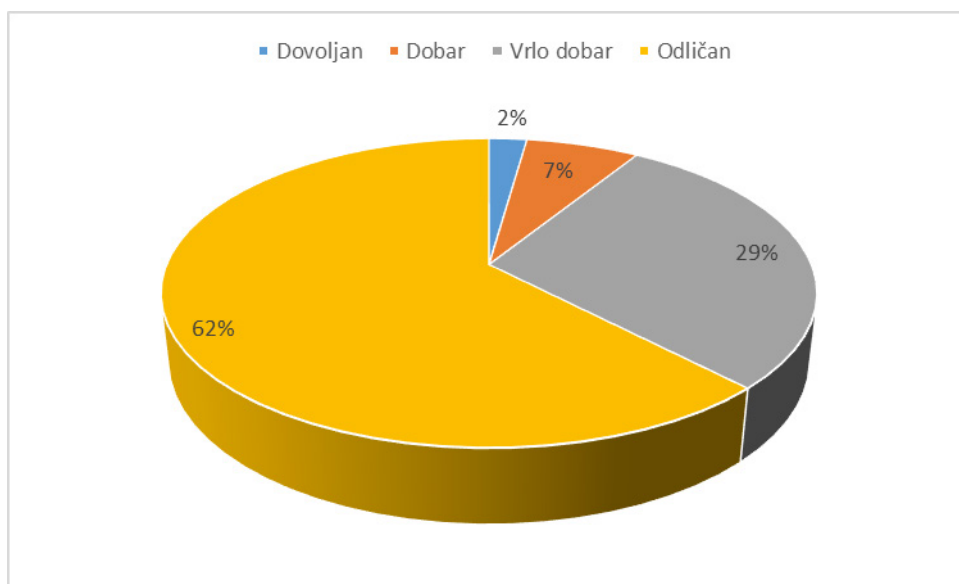
Grafikon 2. Distribucija ispitanika prema razredu

Većina roditelja dece uključene u istraživanje je imala srednjoškolsko obrazovanje – 62,2% majki i 68,9% očeva (Grafikon 3).



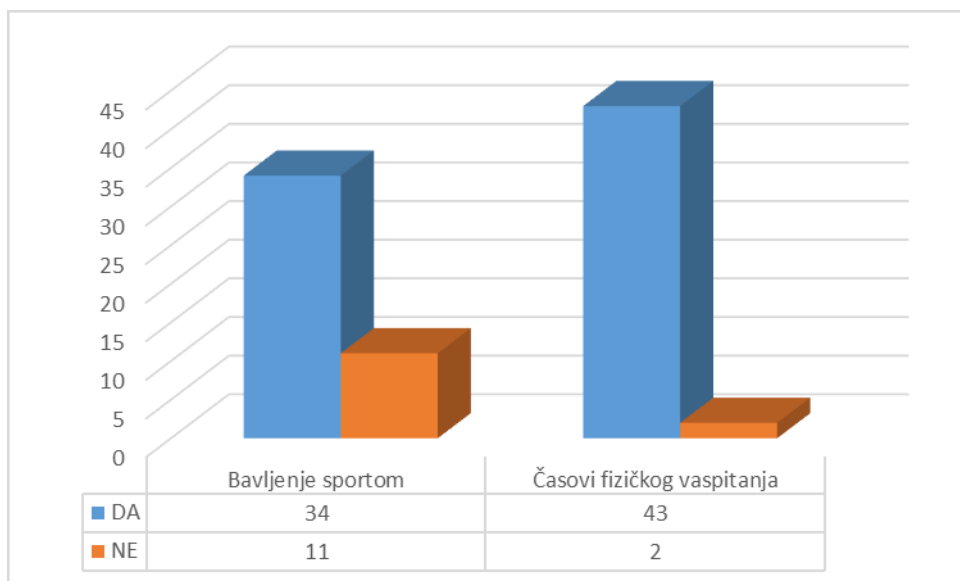
Grafikon 3. Distribucija roditelja ispitanika prema obrazovanju

Većina ispitanika imala je odličan uspeh u školi (N = 28,62%) (Grafikon 4).



Grafikon 4. Distribucija ispitanika prema uspehu u školi

Većina ispitanika se bavi sportom (N = 34, 75,5%) i redovno pohađa časove fizičkog vaspitanja (N = 43, 95,5%) (Grafikon 5).



Grafikon 5. Distribucija ispitanika prema bavljenju sportom i redovnom pohađanju časova fizičkog vaspitanja

U Tabeli 1 prikazana je deskriptivna statistika za period bavljenja sportom u mesecima i ukupno trajanje treninga na nedeljnom nivou u satima.

Prosečna telesna visina i telesna masa ispitanika iznosile su $1,66 \pm 0,1$ m i $56,12 \pm 12,54$ kg, dok je prosečan BMI iznosio $20,04 \pm 3,75$ kg/m².

	M	SD	Min	Max
Period bavljenja sportom (meseci)	47.08	33.74	2	132
Trajanje treninga (sati nedeljno)	4.69	2.14	2	10

M – prosečna vrednost, SD – standardna devijacija, Min – minimum, Max – maksimum

Tabela 1. Deskriptivna statistika za bavljenje sportom

Deskriptivna statistika za antropometrijske mere i sastav tela prikazana je u Tabeli 2.

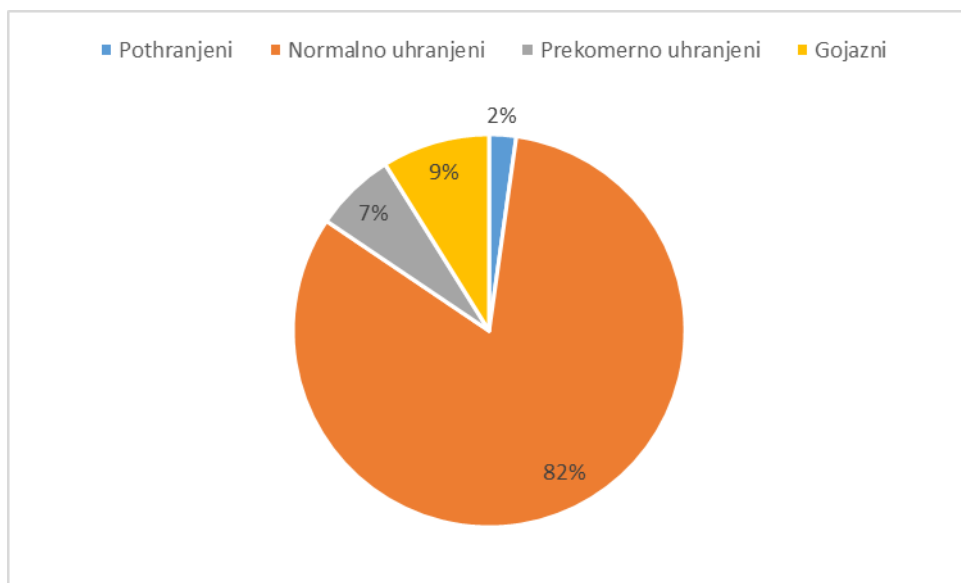
	M	SD	Min	Max
Visina (m)	1.66	0.10	1.46	1.87
Telesna masa (kg)	56.12	12.54	31.80	90.50
BMI (kg/m ²)	20.04	3.75	14.84	32.27
BMI percentile	55.21	26.86	1.50	98.40
Masti (%)	15.59	8.51	3.00	42.00
Mišići (%)	40.59	4.67	30.30	47.10

	M	SD	Min	Max
Koštana masa (kg)	2.61	0.46	1.60	3.40
Voda (%)	57.16	6.22	40.60	66.10

M – prosečna vrednost, SD – standardna devijacija, Min – minimum, Max – maksimum

Tabela 2. Deskriptivna statistika za antropometrijske mere

BMI percentili su korišćeni kako bi se dobio prikaz stepena uhranjenosti u našem uzorku. Većina ispitanika je normalno uhranjena 82% (N = 32), prekomerno uhranjenih je 7% (N = 3) i gojaznih 9% (N = 4). Samo jedan ispitanik je bio pothranjen (2%) (Grafikon 6).



Grafikon 6. Distribucija ispitanika prema uhranjenosti

Za procenu dinamičkog balansa u ovom istraživanju korišćeni su Test dosezanja napred (FRT) i Test lateralnog dosezanja (LRT). Deskriptivna statistika za performanse na ovim testovima za ceo uzorak prikazana je u Tabeli 3.

	M	SD	Min	Max
FRT.L (cm)	37.06	7.29	17.00	55.00
FRT.R (cm)	36.40	7.09	18.00	54.00
LRT.L (cm)	25.27	5.88	10.00	39.00

	M	SD	Min	Max
LRT.R (cm)	26.53	5.63	16.00	44.00

M – prosečna vrednost, SD – standardna devijacija, Min – minimum, Max – maksimum, FRT.L – Test dosezanja napred levom rukom, FRT.R – Test dosezanja napred desnom rukom, LRT.L – Test lateralnog dosezanja levom rukom, LRT.R – Test lateralnog dosezanja desnom rukom

Tabela 3. Deskriptivna statistika za performanse na Testu dosezanja napred i Testu lateralnog dosezanja za levu (L) i desnu (R) ruku

Kako bi testirali prvu hipotezu o polnim razlikama u performansama na testovima dinamičkog balansa primenjen je t-test za nezavisne uzorke. Utvrdili smo da ne postoji statistički značajna razlika između dečaka i devojčica na većini testova, osim na testu lateralnog dosezanja desnom rukom gde se pokazalo da dečaci imaju statistički značajno bolje postignuće ($t = -2.202$, $p = 0.033$) (Tabela 4).

		M	SD	Min	Max	T	P
FRT.L	G	35.95	5.85	24.00	45.00	-1.092	0.281
	B	38.33	8.62	17.00	55.00		
FRT.R	G	35.50	6.31	18.00	45.00	-0.908	0.369
	B	37.42	7.91	22.00	54.00		
LRT.L	G	23.95	5.79	10.00	31.00	-1.624	0.112
	B	26.76	5.76	16.00	39.00		
LRT.R	G	24.87	4.64	16.00	34.00	-2.202	0.033
	B	28.42	6.15	19.00	44.00		

M – prosečna vrednost, SD – standardna devijacija, Min – minimum, Max – maksimum, FRT.L – Test dosezanja napred levom rukom, FRT.R – Test dosezanja napred desnom rukom, LRT.L – Test lateralnog dosezanja levom rukom, LRT.R – Test lateralnog dosezanja desnom rukom, G – devojčice (engl. girls), B – dečaci (engl. boys), t – t-test za nezavisne uzorke, p – nivo statističke značajnosti

Tabela 4. Razlika između devojčica (G) i dečaka (B) u postignuću na testovima dinamičkog balansa

Kako bi ispitali drugu hipotezu o povezanosti indeksa telesne mase i performansi na testovima dinamičkog balansa, primenjen je Pirsonov koeficijent korelacije. Nije pronađena statistički značajna povezanost između indeksa telesne mase i testova dinamičkog balansa (Tabela 5).

	R	P
FRT.L	0.123	0.421
FRT.R	-0.075	0.624
LRT.L	-0.163	0.283
LRT.R	-0.097	0.526

M – prosečna vrednost, SD – standardna devijacija, Min – minimum, Max – maksimum, FRT.L – Test dosezanja napred levom rukom, FRT.R – Test dosezanja napred desnom rukom, LRT.L – Test lateralnog dosezanja levom rukom, LRT.R – Test lateralnog dosezanja desnom rukom, r – Pirsonov koeficijent korelacije, p – nivo statističke značajnosti

Tabela 5. Povezanost između indeksa telesne mase i performansi na testovima dinamičkog balansa

DISKUSIJA

Ravnoteža se postiže kompleksnom integracijom i koordinacijom više telesnih sistema, uključujući netaknuti senzorni, somatosenzorni i vestibularni sistem, kao i mišićno-skeletnu funkciju [14, 16, 17]. Iako se odrasli oslanjaju na vizuelne, somatosenzorne i vestibularne informacije da bi održali ravnotežu i posturalnu kontrolu, deca se najviše oslanjaju na vid [18–20], stoga svako merenje ravnoteže kod dece treba da se sprovodi sa neometanim vidom, kao što su FRT i LRT.

U našem istraživanju učestvovalo je 45 adolescenata učenika šestog, sedmog i osmog razreda, od kojih su nešto više bile zastupljene devojčice (53,33%). Najveći broj dece koja su pristupila našem testiranju bio je iz osmog i sedmog razreda, dok su učenici šestog razreda učestvovali u nešto manjem broju. Ovo bismo mogli objasniti time da su roditelji mlađe dece u nekoj meri obazriviji i predusretljiviji prema učešću svoje dece u istraživanjima.

Većina dece uključene u istraživanje se bavila sportom (75,5%) i redovno pohađala časove fizičkog vaspitanja (95,5%). U proseku, adolescenti u našem uzorku su se sportom bavili unazad 4 godine ($47,08 \pm 33,74$) i prosečno $4,69 \pm 2,14$ sati nedeljno. Možemo reći da su ovi rezultati zadovoljavajući, s obzirom na to da je poznato da redovno bavljenje fizičkom aktivnošću u mlađoj životnoj dobi utiče na kvalitetan i pravilan rast i razvoj koštanog i mišićnog tkiva i na prevenciju i sprečavanje gojaznosti [21–23]. U mlađoj životnoj dobi dolazi do antropološkog razvoja i neophodno je decu usmeriti na razne oblike kinezioloških aktivnosti koje ujedno doprinose sveukupnom rastu i razvoju deteta [24]. Kineziološke aktivnosti, sport i sportska rekreacija imaju veoma važno mesto u razvoju dece i mladih. Poznato je da je upravo u najranijem dečjem razdoblju moguće najučinkovitije uticati na njegov celokupni razvoj, pogotovo na njegov motorički razvoj [25]. S obzirom na to da se veći procenat ispitanika u našem uzorku bavio sportom, mogli bismo očekivati zadovoljavajuća postignuća i na testovima dinamičkog balansa.

Kada je u pitanju indeks telesne mase ispitivanih adolescenata, iako je većina bila normalno uhranjena (82%) nekolicina je bila u odstupanjima normalnih vrednosti (pothranjeni, prekomerno uhranjeni, gojazni), a taj broj ne možemo zanemariti. U radu Nikolića i saradnika (2017) nalazimo da postoji umerena korelacija

između gojaznosti i učestalosti uzimanja slatkiša, gaziranih bezalkoholnih napitaka i takozvane brze hrane, tako da se može zaključiti da konzumiranje ovih namirnica ima značajan uticaj na gojaznost kod ispitanе grupe. U njihovim rezultatima uviđa se i da je većina dece bila fizički neaktivna i da je prilično velik procenat dece bio sa povećanom telesnom masom [26].

Za testiranje dimaničkog balansa u našem istraživanju koristili smo Test dosezanja unapred (FRT) i Test lateralnog dosezanja (LRT) bilateralno. FRT se smatra pouzdanim testom za ispitivanje kontrole ravnoteže i kod zdrave dece i kod dece sa neurološkim poremećajima [27]. Prosečan skor na FRT u našem uzorku iznosio je $36,7 \pm 7,2$ cm, a za LRT $25,9 \pm 5,7$ cm. U studiji Deshmukh i saradnika (2011) dobijeni su rezultati koji pokazuju nešto niže prosečne vrednosti od naših. Vrednosti koje su dobili za FRT su od 22,7 do 37 cm, dok su za LRT 16,3 do 22,5 cm. Oni su, ipak, uključili nešto mlađu decu u odnosu na našu studiju, a taj faktor ne možemo zanemariti [14]. U testiranjima Lima i saradnika (2017) nalazimo približne prosečne vrednosti gore navedenih testova, međutim, kod nas su devojčice pokazale nešto bolji učinak nego što je to slučaj u njihovom istraživanju [28].

Testiranjem hipoteze o polnim razlikama u dinamičkom balansu utvrdili smo da nema statistički značajne razlike u postignućima na testovima između dečaka i devojčica, osim u testu lateralnog dosezanja desnom rukom gde su dečaci pokazali statistički značajno bolje postignuće. U istraživanju Lima i saradnika (2017) pronalazimo slične rezultate, gde su dečaci imali bolji učinak na testu lateralnog dosezanja desnom rukom. Međutim, oni su primetili da su dečaci imali i nešto bolje rezultate na testu dosezanja unapred, što kod nas nije bio slučaj [28]. Yuksel i saradnici (2017) u ovom segmentu potvrđuju naše rezultate, nisu pronašli statističku značajnu razliku u izvođenju dinamičkih testova balansa između devojčica i dečaka [29]. Međutim, Dorneles i saradnici (2013) u svom istraživanju navode uticaj bržeg sazrevanja i stupanja u pubertet devojčica u odnosu na dečake na razvoj i razliku u balansnim funkcijama. Njihovi testovi pokazali su da devojčice imaju niži centar gravitacije (engl. center of gravity) i niži centar pritiska u telu (engl. center of pressure). S obzirom na to da su visina centra gravitacije i održavanje posturalnog balansa u direktnoj korelaciji, rezultati njihovog istraživanja potvrdili su da devojčice pokazuju znatno bolji učinak na testovima balansa od dečaka [30].

Nismo pronašli statistički značajnu povezanost između indeksa telesne mase i rezultata dobijenih testovima dinamičkog balansa. U testiranju Yuksel i saradnici (2017) nalazimo da uzrast, visina i težina pokazuju dobru korelaciju sa FRT i LRT [29]. U istraživanju Ivišić i saradnika (2021) zabeležena je povezanost antropometrijskih karakteristika sa testovima ravnoteže. U istom istraživanju uviđamo i da BMI nije dovoljno merodavan parametar jer ne pokazuje detaljni sastav tela, te će više, ujedno i mišićavije osobe generalno imati viši indeks telesne mase, iako će udeo masnog tkiva biti relativno nizak. Uočen je negativan uticaj pojedinih antropometrijskih karakteristika na ravnotežu. Dobijeni rezultati merenja telesne visine, telesne mase pokazuju negativan uticaj na sposobnost održavanja ravnoteže. U skladu s tim, viši položaj centra mase u odnosu na površinu oslonca će imati negativan uticaj na održavanje ravnotežnog položaja [31]. S druge strane, studija Alhusainija i saradnika (2019) prikazale je da povišen BMI redukuje balansnu sposobnost na testovima prednjeg dosezanja, dok u svim ostalim pravcima nije imao uticaja [32].

U ograničenja i nedostatke našeg istraživanja ubrajaju se mali uzorak ispitanika i sprovođenje istraživanja u različitom periodu dana. Sprovođenje istraživanja u poslepodnevnoj školskoj smeni je moglo imati uticaja na rezultate testiranja s obzirom na moguć

psihofizički zamor nekih ispitanika kod kojih kognitivne funkcije kao i koncentracija u nekoj meri mogu biti smanjeni u poslepodnevnim časovima. Takođe, testiranja dinamičkog balansa putem FRT i LRT predstavljaju samo jednu dimenziju dinamičkog balansa, te se rezultati ne mogu generalizovati. Korišćenjem i drugih kliničkih testova dinamičkog balansa koji uključuju i pokrete donjih ekstremiteta (npr. Y test) mogla bi se dobiti šira slika. Takođe, objektivnijim metodama kao što je dinamička posturografija mogao bi se još preciznije ispitati dinamički balans. Ipak, cena i kompleksnost takve metode otežavaju njenu primenu u našim uslovima.

Doprinos našeg istraživanja ogleda se u tome da će ovi normativni podaci biti korisni istraživačima i kliničarima u proceni ravnoteže pojedinačne dece i u dijagnozi potencijalnih deficita ravnoteže u ranom uzrastu.

ZAKLJUČAK

- Ne postoji statistički značajna razlika između dečaka i devojčica na većini testova dinamičkog balansa, osim na testu lateralnog dosezanja desnom rukom, gde se pokazalo da dečaci imaju statistički značajno bolje postignuće.
- Nije pronađena statistički značajna povezanost između indeksa telesne mase i testova dinamičkog balansa.

LITERATURA

- [1] Shumway-Cook A, Woollacott MH. Motor control (2001): Theory and practical applications. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.
- [2] Sekulić D, Metikoš D. (2007): Osnove transformacijskih postupaka u kineziologiji: uvod u osnovne kineziološke transformacije. Fakultet prirodoslovno-matematičkih znanosti i kineziologije. Split.
- [3] Prskalo I. (2004): Osnove kineziologije: udžbenik za studente učiteljskih škola. Visoka učiteljska škola. Petrinja.
- [4] Fleishman E.A., Hempel W.E.J., The relation between abilities and improvement with practice in a visual discrimination reaction task, *Journal of Experimental Psychology*, 1955, 49(5), 301-312.
- [5] Pavlović M. (2009): Odabrana poglavlja iz opšte/osnova kineziterapije. Europrint. Beograd.
- [6] Zekić R., Vučetić V., Dijagnostički postupci za procjenu razine ravnoteže, *Kondicijski trening*, 2016, 14(2), 14-23.
- [7] Vanicek N., King S.A., Gohil R., Chetter I.C., Coughlin P.A., Computerized dynamic posturography for postural control assessment in patients with intermittent claudication, *Journal of Visualized Experiments*, 2013, 11(82), e51077.
- [8] Calle E.E., Thun M.J., Petrelli J.M., Rodriguez C., Heath C.W., Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults, *The new England Journal of Medicine*, 1999, 341(15), 1097-1105.
- [9] Wei M., Kampert J.B., Barlow C.E., Nichaman M.Z., Gibbons L.W., Paffenbarger R.S., et al. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men, *Journal of the American Medical Association*, 1999, 282(16), 1547-1553.
- [10] Radić I. (2016): Gojaznost i fizička aktivnost kao javnozdravstveni problem odraslog stanovništva Vojvodine [doktorska disertacija]. Medicinski fakultet; Univerzitet u Novom Sadu. Novi Sad.
- [11] Who.int [homepage on the internet]. World health organization: Obesity and overweight. 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- [12] Cdc.gov [homepage on the internet]. Centers for disease control and prevention: BMI calculator child and teen. 2022 [updated 2022 September 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/healthyweight/bmi/calculator.html>
- [13] Chung S., Body mass index and body composition scaling to height in children and adolescent, *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 2015, 20(3), 125-129.
- [14] Deshmukh A.A., Ganesan S., Tedla J.S., Normal values of functional reach and lateral reach tests in

- Indian school children, *Pediatric Physical Therapy*, 2011, 23(1), 23-30.
- [15] Pallant J. (2011): SPSS priručnik za preživljavanje, prevod 4. izdanja. Mikro knjiga. Beograd.
- [16] Murphy M.A., Olson S.L., Protas E.J., Overby A.R., Screening for falls in community-dwelling elderly, *Journal of Aging and Physical Activity*, 2003, 11(1), 66-80.
- [17] Westcott S.L., Lowes L.P., Richardson P.K., Evaluation of postural stability in children: current theories and assessment tools, *Physical Therapy*, 1997, 77(6), 629-645.
- [18] Bartlett D., Birmingham T., Validity and reliability of a pediatric reach test, *Pediatric Physical Therapy*, 2003, 15(2), 84-92.
- [19] Shumway-Cook A., Woollacott M.H., The growth of stability: postural control from a development perspective, *Journal of Motor Behavior*, 1985, 17(2), 131-147.
- [20] Woollacott M., Debu B., Mowatt M., Neuromuscular control of posture in the infant and child: is vision dominant?, *Journal of Motor Behavior*, 1987, 19(2), 167-186.
- [21] Lee D.N., Aronson E., Visual proprioceptive control of standing in human infants, *Attention, Perception and Psychophysics*, 1974, 15, 529-532.
- [22] Mahan L.K., Family-focused behavioral approach to weight control in children, *Pediatric Clinics of North America*, 1987, 34(4), 983-996.
- [23] Bitar A., Vernet J., Coudert J., Vermorel M., Longitudinal changes in body composition, physical capacities and energy expenditure in boys and girls during the onset of puberty, *European Journal of Nutrition*, 2000, 39(4), 157-163.
- [24] Vuori I., Physical inactivity is a cause and physical activity is a remedy for major public health problems, *Kinesiology*, 2004, 36(2), 123-153.
- [25] Findak V. (2003): Metodika tjelesne i zdravstvene kulture. Školska knjiga. Zagreb.
- [26] Nikolić N., Pandurević M., Uticaj fizičke aktivnosti na redukciju telesne mase kod dece uzrasta od 10 godina, *Sport i zdravlje*, 2017, 12(2), 50-55.
- [27] Niznik T.M., Turner D., Worrell T.W., Functional Reach as a Measurement of Balance for Children with Lower Extremity Spasticity, *Physical & Occupational Therapy in Pediatrics*, 1996, 15(3), 1-16.
- [28] Lima A.A.R., Yoneyama S.M., Mendes T.Q., Gabilan Y.P.L., Functional reach and lateral reach tests adapted for aquatic physical therapy, *Fisioterapia ev Movimento*, 2017, 30(4), 761-768.
- [29] Yuksel E., Kahraman B.O., Nalbant A., Kocak U.Z., Unver B., Functional reach and lateral reach tests in Turkish children, *Physical Occupational Therapy in Pediatrics*, 2017, 37(4), 389-398.
- [30] Dorneles P.P., Pranke G.I., Mota C.B., Comparison of postural balance between female and male adolescents, *Fisioterapia e Pesquisa*, 2013, 20(3), 210-214.
- [31] Ivišić A.K. (2021): Povezanost nekih antropometrijskih karakteristika i mobilnosti sa izvedbom na testovima ravnoteže [završni rad]. Kineziološki fakultet:Sveučilište u Splitu. Split.
- [32] Alhusaini A.A., Melam G., Buragadda S., The role of body mass index on dynamic balance and muscle strength in Saudi schoolchildren, *Science & Sports*, 2020, 35(6), 395e1-e9.

ISHOD TROMBOLITIČKE TERAPIJE I MEHANIČKE TROMBEKTOMIJE KOD PACIJENATA SA AKUTNIM ISHEMIJSKIM MOŽDANIM UDAROM

Autor: LJUBIŠA VUČKOVIĆ

e-mail: ljubisavuckovic1999@gmail.com

Mentor: Doc. dr Željko Živanović

Klinika za neurologiju Kliničkog centra Vojvodine

Katedra za neurologiju Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Prema definiciji, predloženoj od strane *American Heart Association (AHA)* i *American Stroke Association (ASA)*, akutni ishemijski moždani udar nastaje usled nedovoljnog priliva ili potpunog prekida krvi u određenoj regiji mozga, kičmene moždine ili retine, što za posledicu ima razvoj infarktne lezije. Intravenska trombolitička terapija je zasnovana na principu mehanizma fibrinolize, koji za krajnji cilj ima rastvaranje tromba. Mehanička trombektomija se kao vid terapije koristi kod bolesnika sa akutnim ishemijskim moždanim udarom, gde postoji okluzija velikog moždanog krvnog suda.

Cilj: Uporediti ishod trombolitičke terapije i ishod mehaničke trombektomije kod pacijenata sa akutnim ishemijskim moždanim udarom.

Materijal i metode: Istraživanje predstavlja retrospektivnu analizu podataka ukupno 109 pacijenata. Svi pacijenti su razvrstani u dve grupe. Jednu je činilo 57 pacijenata lečenih intravenskom trombolitičkom terapijom, drugu su činili 52 pacijenta lečeni mehaničkom trombektomijom. Za statističku obradu podataka korišćen je program *IBM SPSS Statistics ver 23.0*.

Rezultati: Statističkom obradom podataka dobijeno je da nema statistički značajne razlike ni u jednom od analiziranih parametara, osim u zastupljenosti podtipova akutnog ishemijskog moždanog udara. Svi podaci predstavljeni su tabelarno ili grafički.

Zaključak: Ishodi lečenja intravenskom trombolitičkom terapijom i mehaničkom trombektomijom sa ili bez prethodne intravenske trombolitičke terapije, kao i komplikacije, nisu se značajno razlikovali u našem istraživanju.

Ključne reči: Moždani udar; terapija; ishod

UVOD

Moždani udar predstavlja naglo nastali fokalni poremećaj centralnog nervnog sistema, do koga dolazi usled vaskularnog oštećenja. Prema patologiji koja je u osnovi fokalnog oštećenja mozga, razlikujemo ishemijski i hemoragijski moždani udar [1]. Prema definiciji, predloženoj od strane *American Heart Association (AHA)* i *American Stroke Association (ASA)*, akutni ishemijski moždani udar nastaje usled nedovoljnog priliva ili potpunog prekida krvi u određenoj regiji mozga, kičmene moždine ili retine, što za posledicu ima razvoj infarktne lezije [2]. Infarkt centralnog nervnog sistema podrazumeva patohistološku ili imidžingom potvrđenu ishemiju u odgovarajućoj vaskularizacionoj teritoriji, praćenu postojanjem kliničke neurološke simptomatologije [2].

Faktori rizika za nastanak akutnog ishemijskog moždanog udara se dele u dve grupe:

- faktori rizika na koje se ne može uticati: starost, pol, rasa, pozitivna porodična anamneza;
- faktori rizika na koje se može uticati: hipertenzija, dijabetes melitus, atrijalna fibri-

lacija, bolesti srca, dislipidemije, pušenje, gojaznost, fizička neaktivnost, način ishrana, zloupotreba alkohol, upotreba oralnih kontraceptivnih sredstava itd. [3].

Prema kliničkim znakovima akutni ishemijski moždani udar se deli na sledeće podtipove (*Oxford Community Stroke Project (OCSF)* klasifikacija [5]):

- 1) TACI (*Total Anterior Circulation Infarct*) – totalni infarkt prednje cirkulacije:
U ovom podtipu je zahvaćena i površinska i duboka teritorija vaskularizovana srednjom moždanom arterijom. Ovde je okluzijom zahvaćen proksimalni segment srednje moždane arterije. U kliničkoj slici su prisutni znaci poremećaja viših kortikalnih funkcija, kontralateralna homonimna hemianopsija, motorni i/ili senzorni deficiti suprotne strane tela.
- 2) PACI (*Partial Anterior Circulation Infarct*) – parcijalni infarkt prednje cirkulacije:
Javlja se prilikom okluzije distalnog dela srednje moždane arterije, takođe kod okluzije prednje moždane arterije, kao i kod strijatnokapsularnih infarkta. Klinički se manifestuje sa dva od tri znaka prisutnih kod TACI.
- 3) POCI (*Posterior Circulation Infarct*) – infarkt zadnje cirkulacije:
Posledica je okluzije vertebrobazilarnog sliva. Klinički znaci mogu biti istostrani ispadi funkcija kranijalnih živaca sa deficitom motornih i/ili senzornih funkcija suprotne strane tela, moguće takođe i sa obostranim, poremećaji pokretanja očnih jabučica ili samo homonimni vizuelni deficit, kao i poremećaj funkcije malog mozga.
- 4) LACI (*Lacunar Infarct*) – lakunarni infarkt:
Nastaju kod okluzija malih perforantnih arterija koje ishranjuju dublje strukture mozga (bazalne ganglije, pons, korona radijata...). Uglavnom se dijagnostikuju kao slučajni nalaz tokom CT ili NMR imidžinga, a u slučajevima multiplih lakunarnih infarkta mogu se prezentovati veoma teškim kliničkim stanjima [5].

Akutni ishemijski moždani udar se etiološki deli prema TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) klasifikaciji na:

- A. LAA (*Large Artery Atherosclerosis*) – ateroskleroza velikih arterija:
U ovom slučaju postoji signifikantna stenoza ili potpuna okluzija velikih arterija mozga [4, 6].
- B. CE (*Cardio Embolism*) – kardioembolizacija:
Ovde spadaju pacijenti kod kojih je moždana arterija okludirana embolusom čije je poreklo iz srca [4, 6]. Iz ove grupe uzroka jedan od najčešćih jeste atrijalna fibrilacija, kada embolus (tromb) nastaje u levoj pretkomori i otkinut sa njenog zida putuje nošen arterijskom cirkulacijom sve do moždanih arterija [1].
- C. SVD (*Small Vessel Disease*) – bolest malih krvnih sudova:
Ovi infarkti su uzrokovani zbog patoloških promena na malim perforantnim arterijama mozga. Ovim etiološkim tipom akutnog ishemijskog moždanog udara zahvaćene su duboke strukture mozga (bazalne ganglije, supkortikalna bela masa, pons itd.), što u osnovi čini lakunarni podtip infarkta [1].
- D. Drugi, redi, poznati uzroci:
U koje spadaju neaterosklerotske vaskulopatije, disekcije velikih krvnih sudova, hiperkoagulabilna stanja, hematološke bolesti itd. [4, 6].
- E. Nepoznatog ili neodređenog uzroka:
Dijagnoza uzroka se ne može definitivno postaviti zbog nekompletne evaluacije,

istovremenog postojanja dva ili više uzroka, zbog čega se ne može doneti odluka o definitivnoj dijagnozi, a takođe su mogući slučajevi da i pored kompletne evaluacije nije moguće postaviti dijagnozu sa potrebnim dovoljnim stepenom verovatnoće[4].

Intravenska trombolitička terapija je zasnovana na principu mehanizma fibrinolize, složenog procesa biohemijskih reakcija koji za krajnji cilj ima rastvaranje krvnog ugruška (tromba). Najvažniji proteolitički enzim u ovom procesu je plazmin, koji nastaje iz neaktivnog prekursora plazminogena, on rastvara fibrin, fibrinogen i neke od ostalih faktora koagulacije. Plazmin se aktivira uz pomoć tkivnog aktivatora plazminogena (t-PA), koji se vezuje za plazminogen koji je vezan za fibrin, kao i za isti taj fibrin, čime dovodi do fibrinolize [7]. Tokom osamdesetih godina prošlog veka sintetisan je rekombinovani t-PA (alteplaza) [8]. Razna klinička istraživanja dovela su do toga da alteplaza danas predstavlja standardnu terapiju akutnog ishemijskog moždanog udara [9]. Najčešća komplikacija trombolitičke terapije je intrakranijalna hemoragija, koja može biti simptomatska (sICH) – neurološko pogoršanje i asimptomatska; ona nastaje iz sledećih razloga: zbog potrošne koagulopatije (alteplaza dovodi do hipofibrinogenemije), reperfuzione povrede ishemičnog tkiva prilikom rekanalizacije okludirane aretrijske, i oštećenja krvno-moždane barijere [10]. Posttrombolitička intrakranijalna hemoragija se na osnovu anatomske i radiološke karakteristike klasifikuje na hemoragijski infarkt i parenhimski hematoma [11]. Pojava sICH se u najvećem broju slučajeva registruje unutar dvadeset i četiri časa nakon primene rekombinovanog t-PA, i pored radiološkog podrazumeva i neurološko pogoršanje [12]. Ipak, rezultati svih studija govore da efikasnost i uspeh intravenske trombolitičke terapije daleko više premašuju rizik od ove njene komplikacije [9].

Mehanička trombektomija se kao vid terapije koristi kod bolesnika sa akutnim ishemijskim moždanim udarom, gde postoji intrakranijalna okluzija velikog krvnog suda. Indikacije za primenu ove vrste terapije su sumnja na ishemijski moždani udar na osnovu određenih neuroloških simptoma, mogućnost započinjanja tretmana (punkcija periferne arterije) unutar šest sati od nastanka simptoma, CT angiografski potvrđena okluzija [13, 14, 15]. Intravenska trombolitička terapija se može primeniti u kombinaciji sa ovom metodom lečenja kao „bridging“ terapija, ako nema kontraindikacija za njenu primenu [16]. Tehnike koje se koriste radi postizanja rekanalizacije su: sukcija tromba vakuum aspiracijom – Penumbra sistem, prolazak kroz tromb i povlačenje istog nakon čega se odstranjuje iz cirkulacije – MERCI retriever, i pomoću samoekspandirajućih stentova – STENT retrieveri [1].

CILJ

Međusobno uporediti ishod kod pacijenata sa akutnim ishemijskim moždanim udarom i angiografski potvrđenom okluzijom velike arterije, lečenih samo intravenskom trombolitičkom terapijom u odnosu na one koji su lečeni mehaničkom trombektomijom sa ili bez prethodne intravenske trombolitičke terapije.

MATERIJAL I METODE

Mesto istraživanja i konstrukcija uzorka

Istraživanje predstavlja retrospektivnu analizu podataka ukupno 109 pacijenata, starijih od 18 godina, sa akutnim ishemijskim moždanim udarom i CT angiografski potvrđenom okluzijom intrakranijalne arterije, lečeni na Odeljenju urgentne neurologije i na Klinici za neurologiju, Kliničkog centra Vojvodine. Svi pacijenti su razvrstani u dve grupe. Jednu su činili 57 pacijenata lečenih intravenskom trombolitičkom terapijom, u periodu od 17. 6. 2011. do 9. 11. 2015. godine, kao medikament je primenjena alteplaza (u standardnoj

dozi od 0,9 mg/kg) u okviru prva četiri i po časa od nastanka simptoma prema važećem protokolu [17]. Drugu su činili 52 pacijenta lečeni mehaničkom trombektomijom (sa ili bez prethodne trombolitičke terapije) unutar šest sati od početka tegoba, u periodu od 2. 1. 2020. do 2. 10. 2022. godine; endovaskularne tehnike koje su korišćene u angiosali od strane stručnog tima interventnih radiologa su plasiranje aspiracionog katetera, STENT retriever ili kombinacija ove dve.

Pri prijemu svim bolesnicima urađen je neurološki pregled na osnovu čega je određen NIHSS skor, koji se sastoji od 15 stavki (stanje svesti, govor, mišićna snaga...) koje se boduju i na kraju sabiraju (0–42) [22]. Zatim je urađen i nativni CT mozga (sa procenom ASPECT skora) i CT angiografija kojom je potvrđena okluzija moždane arterije. Od laboratorijskih parametara zabeleženi su vrednosti krvnog aretrijskog pritiska, glikemije, hemoglobina i broja trombocita. Iz istorija bolesti pacijenata prikupljeni su podaci o prisustvu faktora rizika:

- o prisustvu hipertenzivne bolesti
- atrijalne fibrilacije
- kardiomiopatija
- dijabetes melitusa
- poremećajima lipidnog statusa
- redovnom korišćenju statina i/ili antiagregacione terapije
- zloupotrebi alkohola i/ili pušenju.

Nakon 24 h svim pacijentima je rađena neurološka procena pomoću NIHSS skora i kontrolni CT pregled mozga. Na osnovu nalaza beleženo je prisustvo hemoragijske transformacije (HT) ili sICH (HT + pogoršanje NIHSS skora ≥ 4 poena). Svim pacijentima je prema kriterijumima OCSP i TOAST klasifikaciji određen klinički i etiološki podtip akutnog ishemijskog moždanog udara. Ishod je procenjivan na otpustu pomoću mRS. Podela pacijenata izvršena je prema vrednostima mRS (Tabela 1) na sledeće kategorije:

1. pacijenti sa mRS na otpustu 0;
2. pacijenti sa mRS na otpustu 1;
3. pacijenti sa mRS na otpustu 2;
4. pacijenti sa mRS na otpustu 3;
5. pacijenti sa mRS na otpustu 4;
6. pacijenti sa mRS na otpustu 5;
7. pacijenti sa mRS 6.

Tabela 1: *The Modified Rankin Scale (mRS)* [18]

Vrednost skora	Stanje pacijenta
0	Nema simptoma.
1	Nema značajnijeg invaliditeta. Može obavljati sve uobičajene aktivnosti uprkos simptomima.
2	Blagi invaliditet. U stanju je da se brine o sebi bez pomoći drugih, ali ne može da obavlja sve prethodne aktivnosti.
3	Umereni invaliditet. Potrebna im je pomoć, ali mogu samostalno da hodaju.

4	Umereno težak invaliditet. Nesposobni da vode brigu o osnovnim potrebama bez pomoći drugih, nesposobni za samostalan hod.
5	Težak invaliditet. Zahtevaju stalnu negu, vezani za krevet.
6	Smrt.

Kod dve grupe ispitanika su upoređene demografske i osnovne kliničke karakteristike na prijemu, zatim prisustvo faktora rizika, radiološki nalazi, podtip akutnog ishemijskog moždanog udara i ishodi na otpustu.

Statistička obrada podataka

Za statističku obradu podataka korišćen je program *IBM SPSS Statistics ver 23.0*. Vrednosti kategorijalnih varijabli prikazane su kao broj ispitanika (n), procenat (%), i prosečne vrednosti. Utvrđivanje statističke značajnosti razlika između grupa u slučaju kategorijalnih varijabli sprovedeno je χ^2 testom. Raspodele vrednosti ispitivanog parametra (mRS) za ishod terapije prikazane su grafički pomoću pravougaonih dijagrama. Kao kritične vrednosti p korišćene su sledeće:

- a) $p > 0,05$ – nema značajne razlike između ispitivanih varijabli,
- b) $p < 0,05$ – postoji statistički značajna razlika između ispitivanih varijabli.

REZULTATI

Nakon analize podataka svih 109 pacijenata, 57 sa intravenskom trombolitičkom terapijom (IVT) i 52 sa mehaničkom trombektomijom (MT), dobijeni su rezultati za sledeće parametre:

Tabela 2: Pol pacijenata, prisustvo faktora rizika i prethodna upotreba lekova

		pol		ukupno	p
		M	Ž		
IVT	n	34	23	57	0,253
	%	59,6	40,4	100	
MT	n	25	27	52	
	%	48,1	51,9	100	
		hipertenzija			
		DA	NE		
IVT	n	50	7	57	0,302
	%	87,7	12,3	100	
MT	n	41	11	52	
	%	78,8	21,2	100	
		hiperlipoproteinemija			
		DA	NE		
IVT	n	28	29	57	0,441
	%	49,1	50,9	100	
MT	n	21	31	52	
	%	40,4	59,6	100	

		dijabetes melitus			
		DA	NE		
IVT	n	7	50	57	0,429
	%	12,3	87,7	100	
MT	n	10	42	52	
	%	19,2	80,8	100	
		pušenje			
		DA	NE		
IVT	n	15	42	57	1
	%	26,3	73,7	100	
MT	n	13	39	52	
	%	25	75	100	
		alkohol			
		DA	NE		
IVT	n	1	56	57	0,190
	%	1,8	98,2	100	
MT	n	4	48	52	
	%	7,7	92,3	100	
		atrijalna fibrilacija			
		DA	NE		
IVT	n	25	32	57	0,336
	%	43,9	56,1	100	
MT	n	18	34	52	
	%	34,6	65,4	100	
		kardiomiopatija			
		DA	NE		
IVT	n	14	46	57	0,066
	%	24,6	75,4	100	
MT	n	22	30	52	
	%	42,3	57,7	100	
		prethodna upotreba antiagregacione terapije			
		DA	NE		
IVT	n	20	37	57	1
	%	35,1	64,9	100	
MT	n	19	33	52	
	%	36,5	63,5	100	
		prethodna upotreba statina			
		DA	NE		
IVT	n	9	48	57	0,224
	%	15,8	84,2	100	
MT	n	4	48	52	
	%	7,7	92,3	100	

Na osnovu priloženih podataka iz tabele uočava se da nijedna od karakteristika pacijenata (pol, prisustvo faktora rizika i prethodna upotreba lekova) nije statistički značajno različito zastupljena između ove dve grupe pacijenata, sa primenjenim različitim modalitetima lečenja.

Tabela 3: Starost i klinički parametri pacijenata

	IVT	MT	UKUPNO	p
starost(godine)	64,8±10,9	67,7±11,8	66,2±11,4	0,181
ASPECTS	9,1±1,2	8,9±1	9±1,1	0,320
NIHSS na prijemu	14±4,5	15,7±6,7	14,7±5,6	0,145
sistolni pritisak(mmHg)	149,7±15,7	145,9±32,3	147,9±24,8	0,439
Hgb(g/l)	139,3±14,7	134,2±17,6	136,8±16,3	0,102
trombociti(10 ⁹ /l)	229,8±61,7	238,8±79,1	234,1±70,4	0,509

Iz tabele se jasno vidi da ni prosečne vrednosti ovde navedenih karakteristika pacijenata (starost i klinički parametri), lečenih sa dva navedena različita modaliteta terapije, ne pokazuju statistički značajnu razliku.

Analizom podataka vezanih za uzrok akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU) razvrstanih prema TOAST klasifikaciji, lokalizaciju okluzije i ishod dva navedena načina

lečenja, dobili smo sledeće rezultate:

Tabela 4: Uzrok AIMU

		LAA	CE	Drugi	Neutvrđeno	ukupno
IVT	n	17	25	5	10	57
	%	29,8	43,9	8,8	17,5	100
MT	n	6	24	4	18	52
	%	11,5	46,2	7,7	34,6	100

*LAA – ateroskleroza velikih arterija

CE – kardioembolizacija

Takođe i u ovoj tabeli nijedna grupa podataka ne pokazuje statistički značajnu razliku između dva načina lečenja. Grupe pacijenata kod kojih je uzrok CE ili drugi pokazuju da su okvirno sličnih vrednosti, dok grupe pacijenata kod kojih su uzroci LAA ili neutvrđeni pokazuju graničnu vrednost statistički značajne razlike ($p \approx 0,05$).

Tabela 5: Hemoragijska transformacija AIMU nakon primenjene terapije

		HT		ukupno	p
		DA	NE		
IVT	n	14	43	57	0,399
	%	24,6	75,4	100	
MT	n	17	35	52	
	%	32,7	67,3	100	
		sICH		ukupno	p
		DA	NE		
IVT	n	0	57	57	0,105
	%	0	100	100	
MT	n	3	49	52	
	%	5,8	94,2	100	

*HT – hemoragijska transformacija

sICH – simptomatska hemoragijska transformacija

Hemoragijska transformacija takođe ne pokazuje statistički značajnu razliku, kao ni pojava simptomatske hemoragijske transformacije, između ova dva načina lečenja.

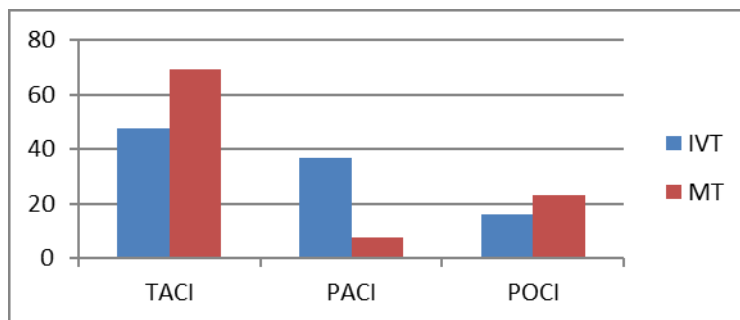
Tabela 6: Mesto okluzije

		ACI	ACM M1	ACM M2	AB	AV	ukupno
IVT	n	3	24	21	6	3	57
	%	5,3	42,1	36,8	10,5	5,3	100
MT	n	5	31	4	9	3	52
	%	9,6	59,6	7,7	17,3	5,8	100

*ACI – intrakranijalni segment unutrašnje karotidne arterije; ACM M1 – M1 segment srednje cerebralne arterije; ACM M2 – M2 segment srednje cerebralne arterije; AB – bazilarna arterija; AV – vertebralna arterija

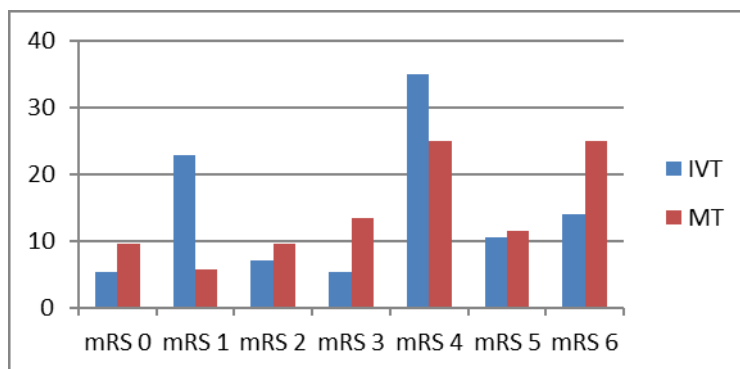
Iz tabele se može uočiti da je okluzija u zadnjoj moždanoj cirkulaciji podjednako zastupljena kod obe grupe pacijenata. Isti je slučaj i sa prednjom moždanom cirkulacijom. Međutim, značajna statistička razlika je postojala kada je okluzija bila u prednjem slivu. U grupi pacijenata lečenih IVT-om 36,8% je imalo okluziju M2 segmenta ACM, za razliku od samo 7,7% lečenih MT-om ($p = 0,035$). Ista značajnost razlike je zabeležena i kada je klinički podtip AIMU bio u pitanju. Prema OCSP klasifikaciji 21 pacijent je imao

PACI podtip u grupi lečenih IVT-om, za razliku od samo 4 pacijenta lečenih MT±IVT ($p < 0,05$), što je prikazano na Grafiku 1.



Grafik 1. Zastupljenost podtipova AIMU (%)

Rezultati vezani za ishod IVT i MT prikazani preko mRS na otpustu pacijenata su sledeći:



Grafik 2. Rangiranje pacijenata po mRS na otpustu (%)

Ni ovde nema statističke značajnosti ni za jednu od vrednosti, mRS 0-2 (funkcionalna nezavisnost) je kod IVT prisutan kod 35,1% pacijenata, a kod MT 25% ($p = 0,138$). Smrtnih ishoda (mRS 6) je kod IVT 14%, a kod MT 25% ($p = 0,224$).

DISKUSIJA

Nakon uspešne analize svih prethodnih podataka koji su prikazani u rezultatima uočavamo da se demografske karakteristike i klinički parametri između dve grupe pacijenata lečenih različitim modalitetima (IVT, MT±IVT) nisu značajno razlikovali. Isto tako, bez statistički značajne razlike između ove dve grupe su i vrsta uzroka akutnog ishemijskog moždanog udara (iako su vrednosti p veoma blizu graničnih).

U pogledu ishoda, takođe nisu zabeležene značajne razlike. Prema rezultatima mRS na otpustu između ove dve grupe se primećuje nekoliko razlika od značaja (Grafik 2). Bez invaliditeta (mRS 0 – 2) su 35,1% pacijenata u grupi sa intraven-skom trombolitičkom terapijom, dok je u grupi sa mehaničkom trombektomijom 25% pacijenata sa takvim ishodom. Ovi rezultati nisu u potpunosti u skladu sa meta-analizom gde je stepen koristi koju daje endovaskularna trombektomija veći,

tako da od sto lečenih pacijenata pedeset i osam će postići funkcionalnu nezavisnost (mRS 0 – 2) kao rezultat primenjenog tretmana [13]. U grupi sa intravenskom trombolitičkom terapijom čak 55,1% pacijenata nakon primenjene terapije na otpustu će ostati sa nekim stepenom invaliditeta (mRS 3 – 5), dok je kod grupe sa mehaničkom trombektomijom taj procenat nešto manji, 50% pacijenata. U okviru iste meta-analize dobijeni su takođe rezultati da je manje pacijenata sa invalidnim ishodom kod mehaničke trombektomije u odnosu na medikamentozni tretman, ali s tim da je razlika u broju pacijenata dosta veća nego u našem istraživanju, od sto lečenih pacijenata za trideset i osam manje će imati invalidni ishod kod mehaničke trombektomije u odnosu na medikamentozno lečenje [13]. Smrtni ishod (mRS 6) u uzorku od pedeset i sedam pacijenata sa intravenskom trombolitičkom terapijom ima osam pacijenata, što je 14% slučajeva, a u uzorku od pedeset i dva pacijenta sa mehaničkom trombektomijom trinaest pacijenata, što je 25% slučajeva. Što odudara od rezultata studija koje su pokazale superiornost MT [13]. Ovo se donekle može objasniti time da je značajno veći broj pacijenata u grupi lečenih IVT-om imao distalnu okluziju (M2 segment ACM), odnosno PACI podtip AIMU, a distalna okluzija znači i manji tromb kao i očekivani bolji ishod [20], a ovakvih pacijenata u grupi lečenih MT-om je vrlo malo (svega 4). Istovremeno je veća zastupljenost TACI podtipa (opstrukcija proksimalnog dela ACM, odnosno njenog M1 segmenta) kod pacijenata lečenih MT-om, a prisustvo totalnog infarkta prednje cirkulacije je najviše u direktnoj vezi sa lošijim ishodom AIMU [5].

Sa druge strane, komplikacije reperfuzione terapije (HT i sICH) se nisu značajno razlikovale između dva terapijska modaliteta. Ovde je važno napomenuti značaj ovih rezultata, jer njihove vrednosti idu u prilog dobroj kliničkoj praksi koja se ogleda u tome što je ova vrsta komplikacije retka kod oba primenjena metoda lečenja. Pogotovo kada se radi o simptomatskoj hemoragijskoj transformaciji, jer u tom slučaju se radi o parenhimskom hematoma koji je povezan sa neurološkim pogoršanjem i lošijim ishodom [10, 19]. Stope simptomatske hemoragije i radiološki potvrđenog intracerebralnog hematoma (parenhimski hematoma) nisu više kod endovaskularne trombektomije u odnosu na samu medikamentoznu terapiju [13]. Veoma slični rezultati primećuju se i u našem istraživanju, gde smo dobili da u grupi sa intravenskom trombolitičkom terapijom nijedan pacijent nije imao simptomatsku hemoragijsku transformaciju, dok se u grupi sa mehaničkom trombektomijom kod tri pacijenta od ukupnih pedeset i dva ispoljila simptomatska hemoragija (sICH), što je svega 5,8% slučajeva.

Naša studija je imala dosta ograničenja. Najpre, analiziran broj pacijenata je mali, a studija nije randomizovana, te se efikasnost MT ne može procenjivati na osnovu ovih rezultata. MT je kao metoda lečenja primenjena nekada samostalno, a nekada nakon IVT. U slučaju da je primenjena samostalno, lečenje je započeto nakon 4,5 sata, a ukoliko je primenjena nakon IVT, znači da kod tih pacijenata nije postignuta rekanalizacija nakon iste. Sve ovo sugerise da su pacijenti u MT±IVT grupi tretirani kasnije od pojave simptoma nego pacijenti tretirani samo IVT, ali podaci o vremenu započinjanja tretmana nam u ovom trenutku nisu bili dostupni. U svakom slučaju, za oba modaliteta, vreme započinjanja terapije ima veliki značaj [13, 21]. Pored toga, da bi bolje mogli proceniti razlike u efikasnosti ova dva tretmana trebali bi posebno analizirati uticaj mesta okluzije, ali su te podgrupe bile male da bi se mogli izvući dodatni rezultati. Takođe, ishod nakon AIMU se konačno procenjuje nakon tri meseca, a ti podaci nam takođe nisu bili dostupni.

ZAKLJUČAK

Ishodi lečenja intravenskom trombolitičkom terapijom i mehaničkom trombektomijom sa ili bez prethodne intravenske trombolitičke terapije, kao i komplikacije, nisu se značajno razlikovali u našem istraživanju. Veća zastupljenost distalnije okluzije, gde se očekuje manji infarkt (PACI tip) i bolji ishod, bila je prisutna u IVT grupi.

LITERATURA

1. Kostić S. V, Apostolski S, Bulat P, Bumbaširević Lj, Cerovac N, Dragašević N, i dr. Neurologija za studente medicine. Treće izdanje. Beograd: Medicinski fakultet u Beogradu. 2020.
2. Ralph L. Sacco, Scott E. Kasner, Joseph P. Broderick, Louis R. Caplan, J. J. Conors, Antonio Culebras, Mitchell S. V. Elkind, Mary G. George, Allen D. Hamdan, Randall T. Higashida, Brian L. Hoh, L. Scott Janis, Carlos S. Case, Dawn O. Kleindorfen, Jin-Moo Lee, Michael E. Moseley, Eric D. Peterson, Tanya N. Turan, Amy L. Valderrama, Harry V. Vinters. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart association / American Stroke Association. Stroke. 2013; 2064-89.
3. Adrià Arboix. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. World Journal of Clinical Cases. 2015; 418-29.
4. Božić K, Gvozdenović S. Podtipovi ishemijskog moždanog udara: profil faktora rizika i demografske karakteristike. Medicinski fakultet Novi Sad. 2010; 54-7.
5. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. The Lancet. 1991; 1521-6.
6. Adams HP Jr, Bendixen HB, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE III, and the TOAST Investigators. Classification of Subtypes of Acute Ischemic Stroke Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. Stroke. 1993; 35-41.
7. Weisel WJ, Litvinov IR. Mechanisms of Fibrinolysis and Basic Principles of Management. In: Hussain I. Saba, Harold R. Roberts, editors. Hemostasis and Thrombosis: Practical guidelines in clinical Management. Wiley. 2014; 169-85.
8. Van de Werf F, Bergmann RS, Fox KAA, de Geest H, Hoyng FC, Sobel EB, Collen D. Coronary thrombolysis with intravenously administered human tissue-type plasminogen activator produced by recombinant DNA technology. Circulation. 1984; 605-10.
9. Rajić S. Intravenska trombolitička terapija u lečenju akutnog ishemijskog moždanog udara: prediktori povoljnog neurološkog ishoda. Medicinski fakultet Novi Sad. 2019.
10. Yagi S, Willey ZJ, Cucchiara B, Goldstein NJ, Gonzales RN, Khatri P, Kim JL, Mayer AS, Sheth NK, Schwamm HL. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke a Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2017; 343-61.
11. Trouillas P, von Kummer R. Classification and Pathogenesis of Cerebral Hemorrhages After Thrombolysis in Ischemic Stroke. Stroke. 2006; 556-61.
12. D. Strbian, T. Sairanen, A. Meretoja, J. Pitkaniemi, J. Putaala, O. Salonen, H. Silvennoinen, M. Kaste, T. Tatlisumak. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis. Neurology. 2011; 341-8.
13. Goyal M, Menon KB, van Zwam HW, Dippel WJD, Mitchell JP, Demchuk MA, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet. 2016; 1723-31.
14. Boisseau W, Fahed R, Lapergue B, Desilles JP, Zuber K, Khoury N, et al. Predictors of Parenchymal Hematoma After Mechanical Thrombectomy: A Multicenter Study. Stroke. 2019; 2364-70.
15. Balami SJ, White MP, McMeekin JP, Ford AG, Buchan MA. Complications of endovascular treatment for acute ischemic stroke: Prevention and management. International Journal of Stroke. 2018; 348-61.
16. Katsanos HA, Malhotra K, Goyal N, Arthur A, Schellinger DP, Köhrmann M, et al. Intravenous Thrombolysis prior to Mechanical Thrombectomy in Large Vessel Occlusion. Annals of Neurology. 2019; 395-406.
17. Powers JW, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye MO, Bambakidis CN, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Profes-

- sionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 46-110.
18. Wilson JTL, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz GRU, Muir WK, Bone I. Improving the Assessment of Outcomes in Stroke: Use of a Structured Interview to Assign Grades on the Modified Rankin Scale. *Stroke*. 2002;2243-6.
 19. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schäbitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, Hacke W, von Kummer R. Hemorrhagic Transformation of Ischemic Brain Tissue: Asymptomatic or Symptomatic? *Stroke*. 2001; 1330-5.
 20. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*. 2010; 2254-8.
 21. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Grau-Sepulveda MV, Pan W, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA*. 2013; 2480-8.
 22. Lyden P, Lu M, Jackson C, Marler J, Kothari R, Brott T, et al. Underlying structure of the National Institutes of Health stroke scale: Results of a factor analysis. *Stroke*. 1999; 2347-54.

MEŠOVITI TUMORI TESTISA POREKLA GERMINATIVNIH ČELIJA

Autor: MARIJA PRODANOVIC

e-mail: marijaprodanovic1999@gmail.com

Mentor: Asis. dr Milena Šunjević

Katedra za patologiju

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Mešoviti tumori testisa porekla germinativnih ćelija (eng. Mixed germ cell tumor, MGCT) čine 35–50% svih tumora testisa i najčešće se javljaju između 15. i 30. godine života.

Cilj rada: Odrediti brojčanu i procentualnu zastupljenost MGCT među svim dijagnostikovanim tumorima testisa, pojedinačnih histoloških komponenti koje ulaze u sastav tumora, kao i procentualnu zastupljenost kliničko-patoloških parametara.

Materijal i metode: Studija retrospektivnog karaktera obuhvatila je 39 pacijenata kod kojih je u periodu od 2017. do 2022. godine postavljena dijagnoza MGCT. Svi podaci su dobijeni iz medicinskih kartona pacijenata, odnosno patohistoloških izveštaja. Analizirani su sledeći parametri: dob pacijenata, histološke komponente u sastavu MGCT, stadijum bolesti, fokalnost, lokalizacija tumora i prisustvo limfovaskularne invazije.

Rezultati: Najveći procenat MGCT dijagnostikovano je u starosnoj dobi između 21. i 30. godine života. Najzastupljenije histološke komponente u sastavu MGCT su bile embrionalni karcinom (74%) i teratom (69%). Uočena je visoka zastupljenost seminomske komponente u sastavu MGCT (56%). Najviše slučajeva MGCT je dijagnostikovano u desnom testisu (49%) i većina njih je bila unifokalna (86%).

Zaključak: Podaci o brojčanoj i procentualnoj zastupljenosti MGCT među dijagnostikovanim tumorima testisa, kao i o zastupljenosti histoloških komponenti u sastavu MGCT, nisu se značajno razlikovali od podataka koji su dobijeni u toku studija sličnog karaktera u drugim referentnim centrima u različitim zemljama širom sveta. Najveći broj slučajeva MGCT je dijagnostikovano u pT2 stadijumu (62%), a limfovaskularna invazija je bila zastupljena kod više od polovine dijagnostikovanih slučajeva (62%).

Ključne reči: Testis; mešoviti tumor; limfovaskularna invazija; stadijum.

UVOD

Tumori testisa su relativno retki tumori koji čine svega 1% maligniteta u muškoj populaciji i drugi najčešći uzročnik smrti od malignih tumora kod muškaraca mlađe životne dobi. Sa kliničke tačke gledišta su veoma važni jer se najčešće pojavljuju kod muškaraca između 15. i 35. godine života tj. u njihovom reproduktivnom periodu [1]. Tokom poslednjih decenija zabeleženo je povećanje broja slučajeva tumora testisa u mnogim zemljama širom sveta. Učestalost ovih tumora, iz nedovoljno poznatih razloga, najveća je u zemljama Severne Evrope kao što su Danska i Švedska, dok je relativno niska u zemljama Afrike i Azije. Najviše slučajeva je zabeleženo u Švajcarskoj (8,3/100000), a najmanje u Kini (0,6/100000) [2].

Etiologija tumora testisa nije još dovoljno poznata. Geografske i rasne razlike u učestalosti sugeriraju da se uzroci možda kriju u okolini, ali su isto tako i genetske prirode, te se u literaturi navodi da je etiologija tumora testisa multifaktorijalna. Faktori rizika za koje se sigurno zna da igraju značajnu ulogu u razvoju tumora testisa su kriptorhizam i gonadalna disgeneza. Nasledni faktori takođe imaju veliki uticaj, mnogo veći nego kod drugih maligniteta. Procenjuje se da su rizici kod braće obolelih muškaraca 7 do 10 puta veći, a sinovi čiji su očevi oboleli imaju 4 do 6 puta veći rizik u odnosu na ostale. Ove činjenice snažno ukazuju na značaj naslednih faktora u razvoju tumora testisa [3]. Mnoga epidemiološka istraživanja su pokazala povezanost između nekoliko medicinskih poremećaja i povećane učestalosti tumora testisa:

- Prethodni tumori u kontralateralnom testisu
- Hemikalije koje narušavaju hormonsku ravnotežu (nikotin, kofein, narkotici, pesticidi itd.)
- Prenatalni faktori:
 - Niska telesna težina na rođenju
 - Niska gestacijska starost
 - Prethodna ingvinalna hernija
 - Upotreba hormona u toku trudnoće [3].

Histološki posmatrano, tumori testisa se dele na dve velike grupe:

1. Tumori testisa porekla germinativnih ćelija
2. Stromalni tumori testisa (eng. *sex cord stromal tumors*) (tumori porekla Sertolijevih i Lejdigovih ćelija).

Tumori testisa porekla germinativnih ćelija (eng. Testicular Germ Cell Tumor, TGCT) čine 95% svih tumora testisa i oni nastaju iz polnih ćelija. S obzirom na to da se spermatozodi i spermatide ne dele, tumori nastaju iz ćelija koje su miotički aktivne – spermatogonija ili spermatocita, ili možda čak iz fetalnih zametnih ćelija koje su zaostale u nezrelom obliku unutar semenih kanalića odraslih muškaraca. Do sada nije utvrđeno na kom stepenu razvoja polnih ćelija dolazi do maligne transformacije.

Tumori testisa porekla germinativnih ćelija mogu se podeliti na:

1. Seminome
2. Neseminomske tumore koji se dele na:
 - a) Teratom
 - b) Horiokarcinom (lat. *choriocarcinoma*)
 - c) Tumor žumančane kese (eng. *yolk sac tumor*)
 - d) Embrionalni karcinom (lat. *carcinoma embryonalae*)
 - e) Mešoviti tumor testisa porekla germinativnih ćelija (eng. *mixed germ cell tumor*, MGCT) [4].

Mešoviti tumori testisa porekla germinativnih ćelija (MGCT) su, nakon seminoma, najčešći TGCT i čine približno 30–50% svih tumora testisa. Najčešće se javljaju u dobi između i 30. godine, dok se u prepubertetskom uzrastu veoma retko javljaju. MGCT, kako im samo ime kaže, u svom sastavu imaju najmanje dve, a često tri ili više različitih histoloških komponenti. Morfološki izgled histoloških komponenti u sastavu MGCT je identičan izgledu tih komponenti kada se javljaju samostalno [5].

Tumori testisa se najčešće manifestuju kao bezbolna tumefakcija i otok u predelu testisa zbog čega podizanje svesti i redovan samopregled testisa igra značajnu ulogu u njihovoj prevenciji. Ultrasonografski pregled testisa i određivanje tumorskih markera poput hCG, AFP i LDH su prvi koraci u postavljanju dijagnoze tumora testisa. U slučaju da se dokaže postojanje tumora, u većini slučajeva se sprovodi radikalna orhiektomija koja je često

udružena sa hemoterapijom u daljem toku lečenja. Ovi tumori imaju dobru prognozu i procenat petogodišnjeg preživljavanja poslednjih decenija je značajno porastao i kreće se između 85% i 95% [6].

U prognozi mešovityh tumora testisa značajnu ulogu igra vrsta i zastupljenost histoloških komponenti koje ulaze u njihov sastav, stadijum u kojem je tumor otkriven, prisustvo limfovaskularne invazije, veličina tumora, prisustvo nekroze, invazija *rete testis*, ovojnica i spermatične vrpce, nivo tumorskih markera (AFP, hCG, LDH), kao i starost pacijenta [7].

CILJ

Hipoteze na kojima je zasnovano istraživanje su:

- Mešoviti tumori testisa porekla germinativnih ćelija se javljaju sa niskom učestalošću.
- Mešoviti tumori testisa porekla germinativnih ćelija se javljaju u srednjoj životnoj dobi.
- Procentualno najzastupljenije histološke komponente u MGCT su embrionalni karcinom i *yolk sac* tumor, dok je procentualna zastupljenost seminomske komponente u MGCT mala.
- Najveći broj MGCT je dijagnostikovao u pT1 stadijumu.
- Limfovaskularna invazija nije zastupljena u velikom procentu.

Ciljevi rada su sledeći:

- Analiza zastupljenosti mešovityh tumora testisa porekla germinativnih ćelija među svim dijagnostikovanim tumorima testisa u Centru za patologiju i histologiji Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine u periodu od 2017. do 2022. godine.
- Određivanje zastupljenosti pojedinačnih histoloških komponenti u MGCT.
- Određivanje procentualne zastupljenosti kliničko-patoloških parametara (lokacija, fokalnost tumora, limfovaskularna invazija i stadijum bolesti po TNM klasifikaciji) kod MGCT.

MATERIJAL I METODE

U Centru za patologiju i histologiju Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine sprovedena je retrospektivna studija koja je obuhvatila 39 ispitanika u periodu od 2017. do 2022. godine. Istraživanjem su obuhvaćeni pacijenti kod kojih je izvršena patohistološka analiza operativnog materijala testisa i kod kojih je postavljena dijagnoza mešovityh tumora testisa porekla germinativnih ćelija (*Mixed Germ Cell Tumor*, MGCT).

Istraživanjem su prvobitno obuhvaćeni svi pacijenti kod kojih je postavljena dijagnoza tumora testisa porekla germinativnih ćelija (seminom, embrionalni karcinom, *yolk sac* tumor, horiokarcinom, teratom i MGCT), sa ciljem određivanja njihove brojčane i procentualne zastupljenosti u toku gore navedenog petogodišnjeg perioda. U daljem toku studije, fokus istraživanja je stavljen na 39 pacijenata kod kojih je postavljena dijagnoza MGCT. Kriterijumi za isključivanje iz studije podrazumevali su druge patološke promene testisa definisane kliničkom i patohistološkom dijagnozom: torziju, varikokelu, infekcije i gonadalne stromalne tumore (tumore porekla Lejdigovih i Sertolijevih ćelija).

Svi podaci upotrebljeni kao parametri za sprovođenje studije dobijeni su iz medicinskih kartona (odnosno patohistološkog izveštaja) i to su: starost pacijenta, lokalizacija tumora (levi ili desni testis ili bilateralno prisustvo tumora), histološke komponente koje ulaze u sastav MGCT, fokalnost tumora, prisustvo limfovaskularne invazije i stadijum bolesti prema TNM klasifikaciji.

Istraživanje je odobreno od strane Etičke komisije Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine.

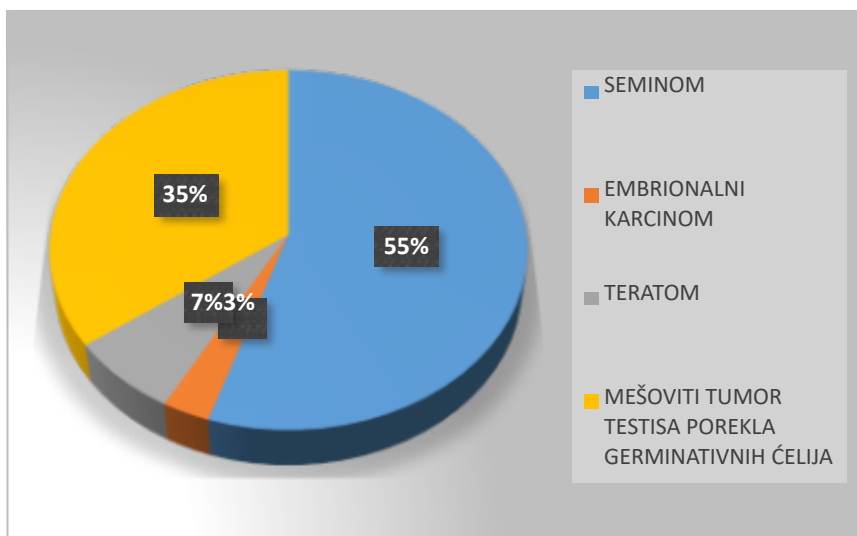
Za unos i obradu podataka upotrebljen je program *Microsoft Excell 2013*. Rezultati su prikazani grafički i tabelarno.

REZULTATI

U Centru za patologiju i histologiju Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine u petogodišnjem periodu dijagnostikovano je ukupno 114 tumora testisa porekla germinativnih ćelija (Slika 1). Najbrojniji su bili seminom (64; 55%), zatim mešoviti tumor testisa (39; 35%), teratom (6; 7%) i embrionalni karcinom (5; 3%). Nije zabeležen nijedan dijagnostikovani slučaj *yolk sac* tumora i horiokarcinoma u toku gore navedenog perioda (Grafikon 1).

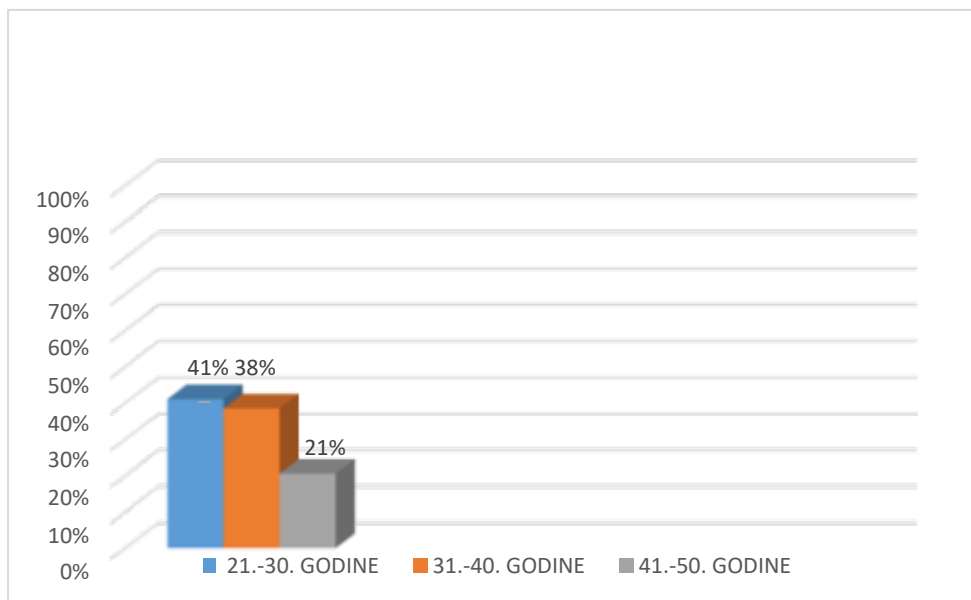


Slika 1. Makroskopski izgled tumora testisa



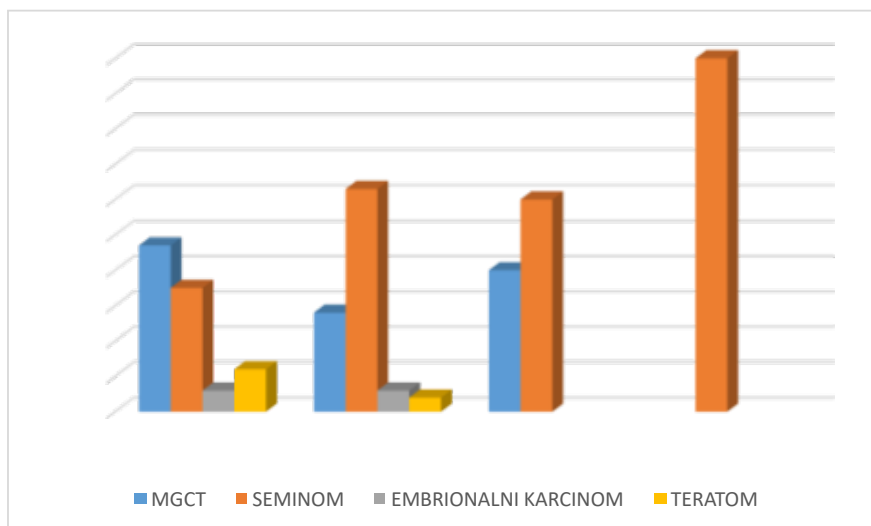
Grafikon 1. Prikaz procentualne zastupljenosti tumora testisa porekla germinativnih ćelija

Mešoviti tumori testisa porekla germinativnih ćelija (MGCT) su bili najzastupljeniji kod muškaraca uzrasne dobi između 21. i 30. godine života. Od ukupno 39 dijagnostikovanih MGCT, 16 (41%) je zabeleženo u uzrasnoj dobi između 21. i 30. godine života, 15 (38%) između 31. i 40. godine, a između 41. i 50. godine dijagnostikovano je njih 8 (21%) (Grafikon 2).



Grafikon 2. Prikaz procentualne zastupljenosti MGCT u različitim uzrasnim kategorijama

Poređenjem procentualne zastupljenosti MGCT sa zastupljenošću ostalih tumora testisa porekla germinativnih ćelija, u gore navedenim uzrasnim kategorijama, utvrđeno je da je u životnoj dobi između 21. i 30. godine bila najveća učestalost MGCT, dok je u svim ostalim uzrasnim kategorijama bila najveća zastupljenost seminoma (Grafikon 3).



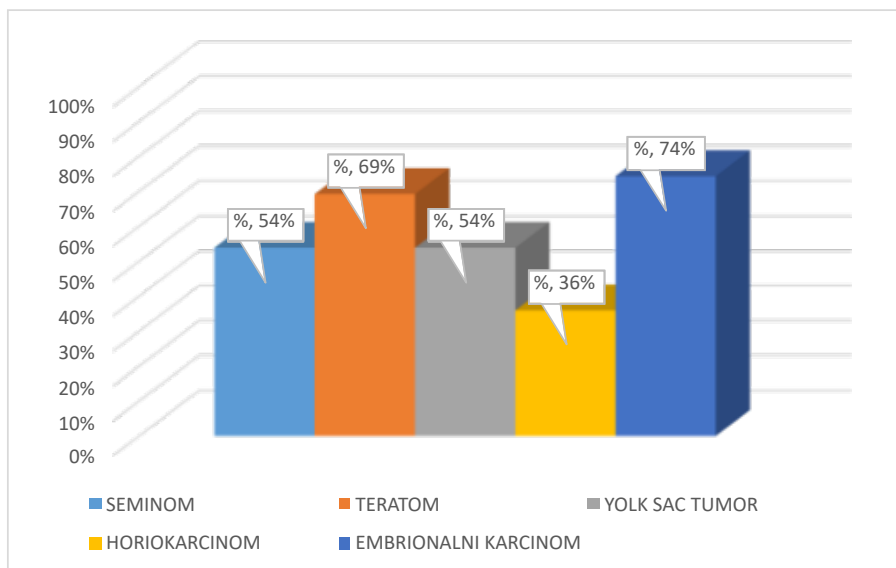
Grafikon 3. Prikaz poređenja procentualne zastupljenosti MGCT sa zastupljenošću ostalih tumora testisa porekla germinativnih ćelija u različitim uzrasnim kategorijama

Od ukupno 39 dijagnostikovanih slučajeva MGCT, njih 15 (38,15%) se sastojalo od dve histološke komponente, dok su se ostala 24 slučaja (61,5%) sastojala iz tri ili više različitih histoloških komponenti (Slika 2). S obzirom na toliki broj različitih kombinacija, za svaki od MGCT su analizirane dve najzastupljenije histološke komponente. Analizom podataka je utvrđeno da je zajedničko prisustvo teratoma i embrionalnog karcinoma bilo zastupljeno u najvećem broju MGCT (13, 33%) (Tabela 1).

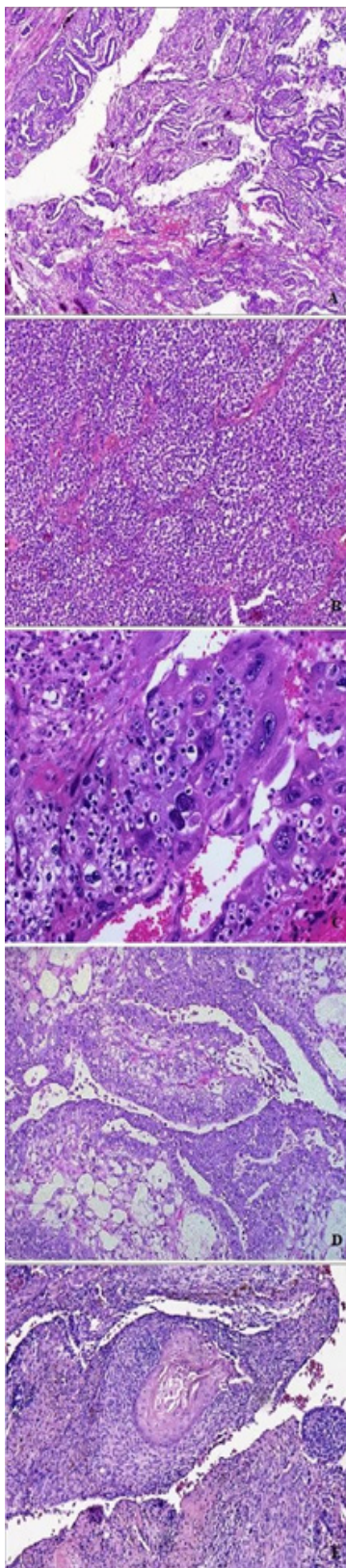
Tabela 1. Brojčana i procentualna zastupljenost histoloških komponenti u sastavu MGCT

Histološke komponente u MGCT	Brojčana zastupljenost (n)	Procentualna zastupljenost (%)
Teratom i embrionalni karcinom	13	33%
Teratom i seminom	7	18%
<i>Yolk sac</i> tumor i embrionalni karcinom	7	18%
Seminom i embrionalni karcinom	5	13%
<i>Yolk sac</i> tumor i teratom	3	8%
<i>Yolk sac</i> tumor i seminom	2	5%
Embrionalni karcinom i horiokarcinom	2	5%

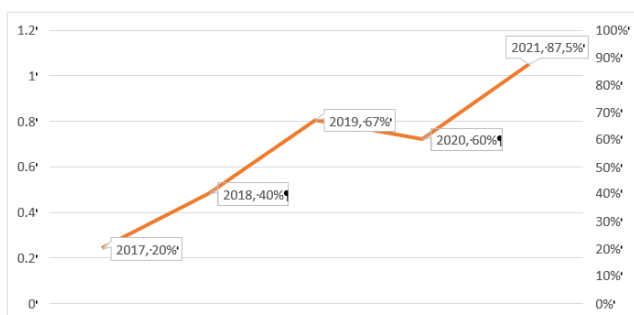
Analizom brojčane i procentualne zastupljenosti pojedinačnih histoloških komponenti u sastavu MGCT utvrđeno je da je najveća zastupljenost bila embrionalnog karcinoma koji je bio prisutan u 29 od 39 dijagnostikovanih MGCT (74%), potom teratoma (27/39; 69%), a na trećem mestu po zastupljenosti su se našli seminom i *yolk sac* tumor (21/39; 54%) (Grafikon 4).



Grafikon 4. Prikaz procentualne zastupljenosti pojedinačnih histoloških komponenti u sastavu MGCT

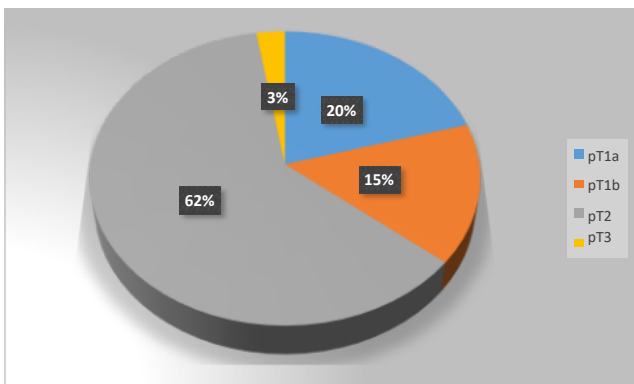


U toku studije, u periodu od 2017. do 2022. godine, uočen je porast učestalosti seminomske komponente u sastavu MGCT. U 2017. godini od 10 dijagnostikovanih MGCT, seminomska komponenta je bila prisutna samo u dva slučaja (20%). U 2019. godini dijagnostikovano je ukupno 6 slučajeva MGCT, a seminomska komponenta je bila prisutna kod 4 (67%), da bi u 2021. godini od ukupno 8 dijagnostikovanih slučajeva MGCT seminomska komponenta bila prisutna čak kod njih 7 (87,5%) (Grafikon 5).



Grafikon 5. Prikaz trenda povećanja učestalosti seminomske komponente u sastavu MGCT u periodu od 2017. do 2022. godine

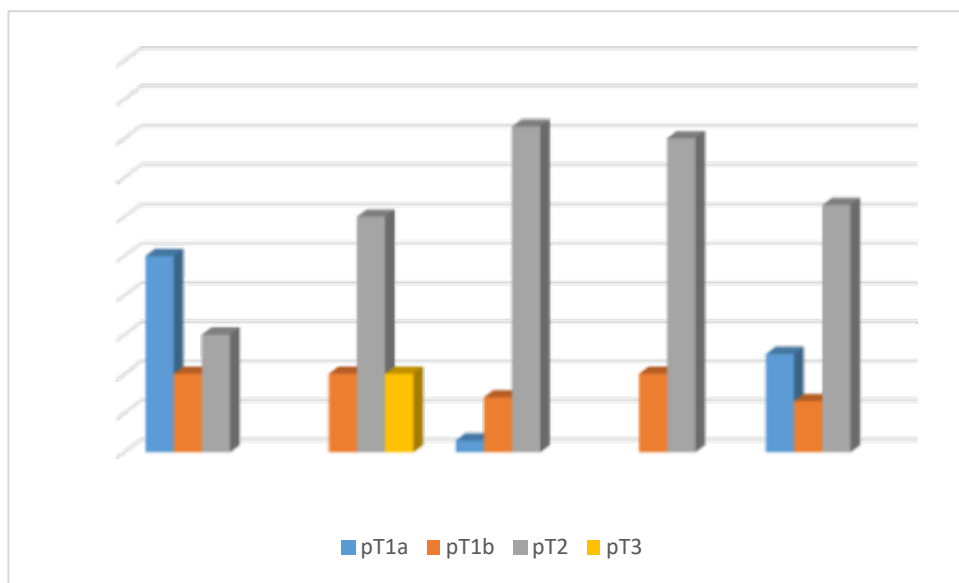
Analizom stadijuma po TNM klasifikaciji, u kojem je svaki od MGCT otkriven, utvrđeno je da najveći broj ovih tumora dijagnostikovano u pT2 stadijumu (24; 62%), zatim u pT1a (8; 20%) i pT1b (6; 15%), dok su samo dva slučaja zabeležena u pT3 stadijumu (3%) (Grafikon 6).



Grafikon 6. Prikaz procentualne zastupljenosti MGCT u stadijumima po TNM klasifikaciji

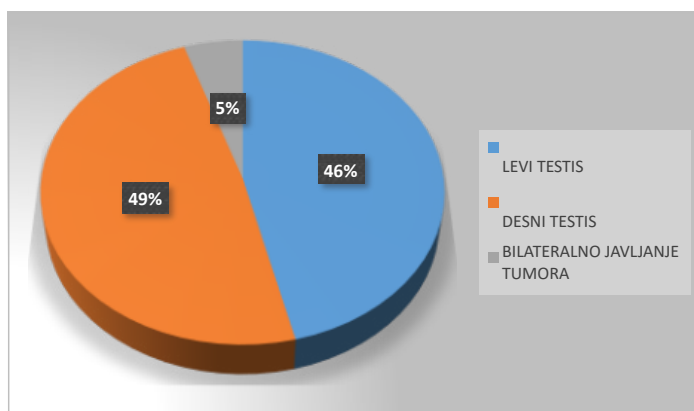
Slika 2. Histološke komponente koje ulaze u sastav MGCT: A) embrionalni karcinom, H&E, x2,5; B) seminom, H&E, x10; C) horiokarcinom, H&E, x10; D) tumor žumančane kese, H&E, x10; E) teratom, H&E, x10.

Retrospektivnom analizom brojčane i procentualne distribucije dijagnostikovanih slučajeva MGCT u različitim stadijumima po TNM klasifikaciji u periodu od 2017. do 2022. godine, za svaku godinu pojedinačno, ustanovili smo značajni porast učestalosti MGCT koji su dijagnostikovani u pT2 stadijumu. U 2017. godini, od ukupno 10 dijagnostikovanih MGCT, najveći broj slučajeva je dijagnostikovano u pT1 stadijum (7/10; 70%), da bi u 2019. godini 17% slučajeva bilo dijagnostikovano u pT1 (1/6), a 83% u pT2 stadijumu (5/6). Takođe, i u 2020. godini, najveći broj slučajeva MGCT je bio dijagnostikovano u pT2 stadijumu (8/10; 80%) (Grafikon 7).



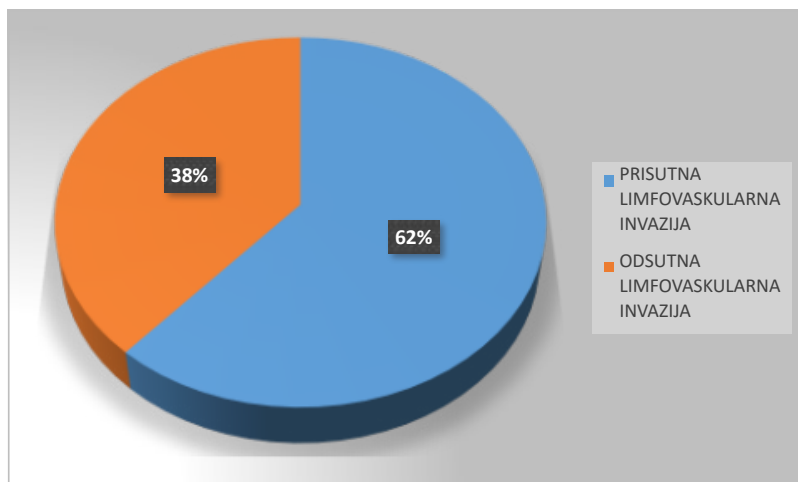
Grafikon 7. Prikaz procentualne distribucije MGCT u različitim stadijumima po TNM klasifikaciji za svaku godinu za period od 2017. do 2022. godine

Od ukupno dijagnostikovanih 39 MGCT, njih 19 (49%) je bilo lokalizovano u desnom testisu, 18 (46%) u levom i u dva su slučaja zabeležene bilateralne lokalizacije (5%) (Grafikon 8).



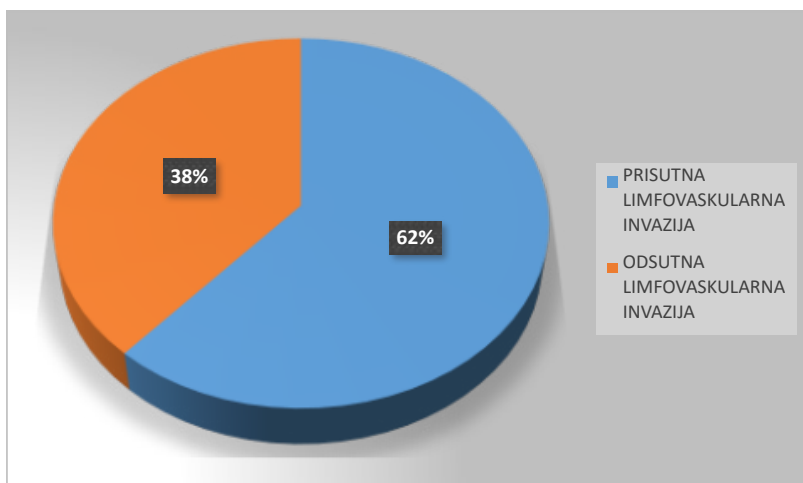
Grafikon 8. Prikaz procentualne zastupljenosti MGCT prema lokalizaciji

Unifokalnost je bila zastupljena u 86% otkrivenih MGCT, a njih 14% su bili multifokalni (Grafikon 9).



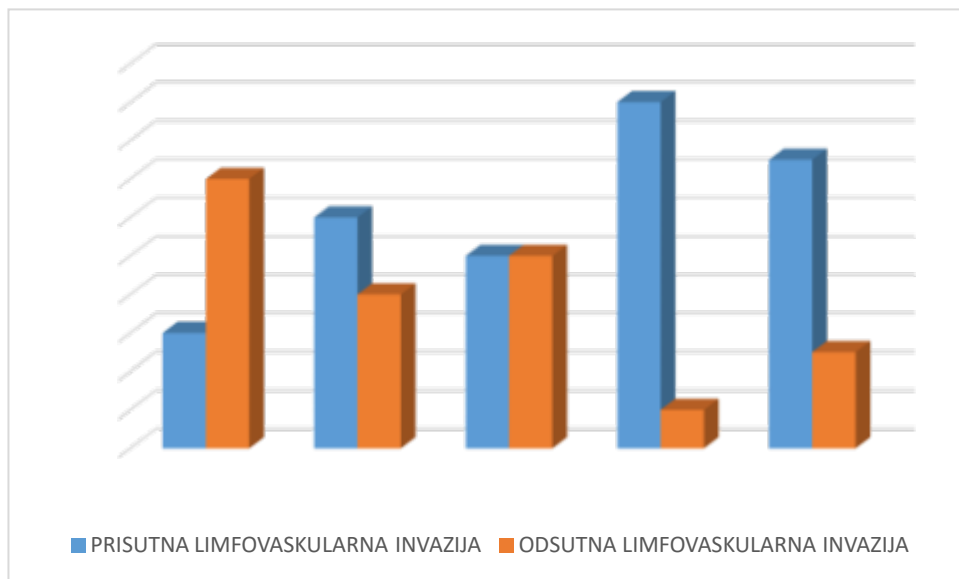
Grafikon 9. Prikaz procentualne zastupljenosti MGCT prema fokalnosti

Analizom prisutnosti limfovaskularne invazije u dijagnostikovanim MGCT ustanovljeno je da je limfovaskularna invazija bila prisutna u 62% slučajeva, što znači da je od ukupno 39 dijagnostikovanih MGCT u njih 24 limfovaskularna invazija bila prisutna, odnosno kod 15 slučajeva (38%) limfovaskularna invazija nije nađena (Grafikon 10).

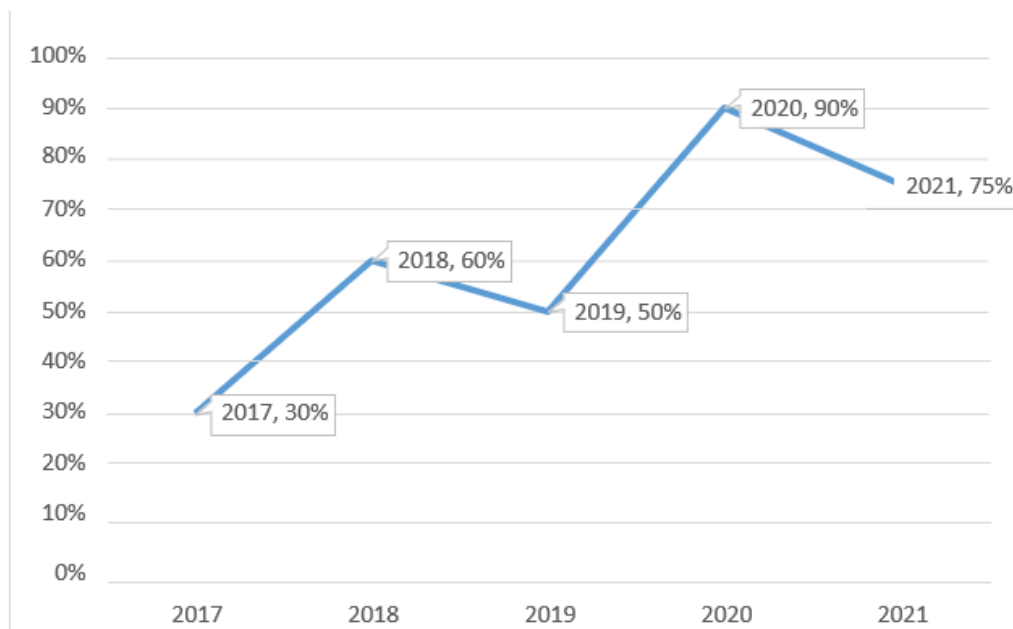


Grafikon 10. Prikaz procentualna zastupljenost limfovaskularne invazije u MGCT

Procentualnom analizom prisutnosti limfovaskularne invazije među dijagnostikovanim MGCT za svaku godinu pojedinačno utvrđeno je da je njeno prisustvo raslo: u 2017. godini u 30% (3/10) dijagnostikovanih MGCT limfovaskularna invazija bila prisutna, u 2019. godini broj dijagnostikovanih MGCT sa i bez limfovaskularne invazije je bio isti (50%; 3/6), da bi u 2020. godini limfovaskularna invazija bila prisutna u 90% dijagnostikovanih MGCT (9/10) (Grafikoni 11 i 12).



Grafikon 11. Prikaz procentualne zastupljenosti limfovaskularne invazije u MGCT za svaku godinu za period od 2017. zaključno sa 2022. godinom



Grafikon 12. Prikaz procentualnog porasta prisutnosti limfovaskularne invazije u MGCT

DISKUSIJA

Tumori testisa čine 0,5% do 1,5% svih tumora koji se javljaju u muškoj populaciji i oko 49000 novih slučajeva se dijagnostikuje u svetu svake godine [8]. Faktori rizika koji mogu da doprinesu razvoju tumora testisa još uvek nisu dovoljno izučeni, ali se smatra da je njihov nastanak multifaktorijalne prirode, te da genetski faktori zajedno sa uticajem faktora spoljašne sredine imaju krucijalnu ulogu. *EPSAM* studija sprovedena u Italiji proučavala je faktore rizika koji u postnatalnom periodu, sa posebnim osvrtom na period adolescencije, povećavaju rizik za nastanak tumora testisa porekla germinativnih ćelija. U rezultatima te studije navedeno je da je bavljenje fizičkom aktivnošću i smanjena telesna masa u periodu adolescencije povezana sa smanjenim rizikom od nastanka tumora testisa, dok je bavljenje poljoprivrednim poslovima u tom periodu povećavalo rizik za nastanak istih. Nije bilo dokaza o povezanosti konzumiranja alkohola i duvana sa povećanim rizikom za nastanak tumora testisa [9]. Postoje dokazi o povezanosti između upotrebe kanabisa i razvoja neseminomskih tumora testisa. Pacijenti koji su koristili kanabis najmanje 10 godina imali su dva i po puta veće šanse za razvoj neseminomskog tumora testisa u poređenju sa onima koji kanabis nikada nisu koristili. Međutim, nije bilo dovoljno podataka da se zaključi da je upotreba kanabisa povezana sa razvojem seminoma [10].

Tumori testisa porekla germinativnih ćelija se dele na seminomske koji čine oko 40% i neseminomske, u čiji sastav ulaze teratom, embrionalni karcinom, horiokarcinom i *yolk sac* tumor, a koji čine 60% TGCT. Za razliku od prethodno navedenih vrsta TGCT, mešoviti tumori testisa porekla germinativnih ćelija čine 32–60% svih TGCT [8].

U toku ove studije, dijagnoza TGCT je postavljena kod 113 pacijenata, od čega su 56,1% činili seminomi; 34,2% MGCT; 5,3% teratom i 4,4% embrionalni karcinom. Podaci o zastupljenosti pojedinih vrsta TGCT koji su dobijeni u toku ove studije podudarni su sa podacima studije sprovedene na Novom Zelandu u periodu od 2014. do 2019. godine gde je zastupljenost seminoma iznosila 46%, a MGCT 30% [11].

Analizom starosne distribucije MGCT utvrđeno je da je najveći broj slučajeva bio dijagnostikovao u starosnoj dobi između 21. i 30. godine života, dok je u svim ostalim starosnim grupama (31–40. god; 41–50. god; i > 51. god.) seminom bio prisutan sa najvećom učestalošću. Prosečna starost pri postavljanju dijagnoze za MGCT bila je 31,5 godina, dok je za seminome prosečna starost bila 38,53 godine. Ovi rezultati potkrepljuju tvrdnju da se seminomi većinom dijagnostikuju u nešto starijoj životnoj dobi u odnosu na MGCT, ali za razliku od ove studije, u drugim studijama slične tematike, prosečna starost pacijenata obolelih od MGCT je iznosila 24,1 godinu, dok je za seminome ona iznosila 31,3 godine [12].

Nakon određivanja procentualne i brojčane zastupljenosti svakog od TGCT, pažnja je posvećena MGCT i zastupljenosti histoloških komponenti koje ulaze u njihov sastav. Analizirano je 39 slučajeva MGCT i nađeno je da je njih 15 (38,5%) imalo dve histološke komponente u svom sastavu, a njih 24 (61,5%) tri ili više. Zbog velikog broja kombinacija histoloških komponenti, koje nije bilo moguće objediniti u toku statističke obrade podataka, uzete su dve procentualno najzastupljenije histološke komponente u svakom od MGCT i rezultati su pokazali da su teratom i embrionalni karcinom zajedno bili zastupljeni unajvećem broju slučajeva (33%). Embrionalni karcinom i *yolk sac* tumor, kao i teratom i seminom, zajedno su se javljali sa nešto manjom učestalošću (18%). Slični podaci dobijeni su u toku studije na departmanu za patologiju (*Basic medical science Institute, Karachi*), gde je nađeno da je najčešća kombinacija bila *yolk sac* tumor sa embrionalnim karcinomom koja se javila u 5 od 12 slučajeva, dok su se teratom i embrionalni karcinom zajedno javili na drugom mestu po zastupljenosti [13].

Analizom zastupljenosti svake histološke komponente pojedinačno, utvrđeno je da je embrionalni karcinom (74%) bio najzastupljenija histološka komponenta u MGCT, a

potom teratom (69%). Na trećem mestu se nalazio *yolk sac* tumor sa 54%, kao i seminom sa istim procentom zastupljenosti (54%). U rezultatima retrospektivne studije sprovedene na Univerzitetu u Pekingu, u periodu od 1994. do 2016. godine, navedeno je da je najzastupljenija komponenta u sastavu MGCT takođe bila embrionalni karcinom (77,3%), a zatim *yolk sac* tumor (72,7%), dok je zastupljenost seminomske komponente bila dosta manja (27,3%) [14]. Slične podatke navodi i studija sprovedena u Pakistanu, u kojoj se navodi da je u sastavu MGCT bila najveća zastupljenost *yolk sac* tumora (92%), embrionalnog karcinoma (77%), teratoma (66%), dok nije zabeležen nijedan slučaj prisustva seminomske komponente u sastavu MGCT [13].

Učestalost seminomske komponente u sastavu MGCT je u porastu, što se pokazalo i tokom ove studije. U 2017. godine zastupljenost seminomske komponente u sastavu MGCT je bila svega 20%, da bi 2019. godine ona iznosila 67%, a 2021. godine iznosila je čak 88%. Ovakav porast zastupljenosti seminomske komponente nije zabeležen u literaturnim podacima. Studija retrospektivnog karaktera sprovedena u jednom od referentnih centara za maligne tumore testisa u desetogodišnjem periodu, proučavala je kliničko-patološke karakteristike MGCT koji sadrže seminomsku komponentu. U toku ove studije, 111 pacijenata sa postavljenom dijagnozom MGCT je podeljeno u dve grupe. U prvoj grupi su se nalazili pacijenti kod kojih je utvrđeno prisustvo seminomske komponente, dok su u drugoj grupi bili oni kod kojih seminomska komponenta nije bila prisutna. U rezultatima ove studije navedeno je da su slučajevi MGCT kod kojih je bila prisutna seminomska komponenta većinom otkriveni u N2 stadijumu (62,8%) i da su MGCT koji sadrže seminomsku komponentu (naročito ako je ona bila zastupljena >30%) imali veću tendenciju da metastaziraju u limfne čvorove i u pluća [15]. U toku naše studije, 62% slučajeva je dijagnostikovano u pT2 stadijumu, dok je njih

20% dijagnostikovano u pT1a, odnosno 15% u pT1b stadijumu, a samo su dva slučaja bila zabeležena u pT3 stadijumu (3%). Međutim, u 2017. godini čak 70% slučajeva je dijagnostikovano u pT1a i pT1b stadijumu, dok je zastupljenost pT2 stadijuma bila svega 30%, da bi u 2019. godini procenat slučajeva dijagnostikovanih u pT2 stadijumu porastao na 83%, odnosno u 2020. godini na 80%.

Analizom distribucije MGCT u pogledu lokalizacije, u toku ove studije veći broj MGCT je bio lokalizovan u desnom (49%) u odnosu na levi testis (46%). Slični podaci se nalaze u studiji iz 2018. godine u kojoj se navodi da je 51,5% slučajeva TGCT dijagnostikovano u desnom dok je 47,9% dijagnostikovano u levom testisu. Bilateralna lokalizacija je bila zabeležena u 2 slučaja (5%), dok je kod jednog pacijenta dijagnostikovani seminom u desnom, a MGCT u levom testisu. Proučavanjem učestalost bilateralnog javljanja tumora testisa tokom dve decenije navodi se da je zastupljenost bilateralne lokalizacije bila svega 1%, ali da je incidenca bilateralnih tumora zavisila od histološkog tipa i uzrasta pacijenta, odnosno da su pacijenti sa seminomom kao početnim tumorom imali veću šansu da razviju neseminomski tumor u kontralateralnom testisu, pogotovo ako su u pitanju bili pacijenti u drugoj ili trećoj deceniji života [16].

Analizom fokalnosti MGCT utvrđeno je da je većina tumora bila unifokalna (86%), dok je multifokalnost bila zastupljena kod 14% slučajeva. U dostupnoj literaturi nisu pronađeni podaci o fokalnosti za MGCT, ali u jednoj o studija koja je sprovedena u Italiji se navodi da je zastupljenost multifokalnosti među svim TGCT bila 22,83%, kao i da nije pronađena veza između histološke građe tumora testisa i multifokalnosti. Smatra se da multifokalnost nije nezavisan prognostički faktor lošije prognoze bolesti [17].

Limfovaskularna invazija (LVI), jedan od prognostičkih faktora lošije prognoze i rizika za nastanak metastatske bolesti, bila je prisutna kod 62% uzoraka. Analizom procentualne zastupljenosti LVI kod dijagnostikovanih MGCT kroz godine, utvrđeno je da je 2017. godine zastupljenost LVI bila svega 30%, u 2019. godini broj slučajeva sa i bez LVI bio je isti (50%), da bi u 2020. godini LVI bila prisutna u 90% dijagnostikovanih slučajeva MGCT.

ZAKLJUČAK

U studiji retrospektivnog karaktera sprovedenoj u Centru za patologiju i histologiju Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine analizirani su kliničko-patološki parametri i histološka građa 39 slučajeva MGCT.

- Podaci o brojčanoj i procentualnoj zastupljenosti MGCT među dijagnostikovanim tumorima testisa, kao i zastupljenost histoloških komponenti u sastavu MGCT, nisu značajnije odstupali od rezultata sličnih studija sprovedenih u drugim zemljama širom sveta, dobijenih deskriptivnom statistikom.
- Učestalost seminomske komponente u sastavu MGCT je iznosila 54%, što nije zabeleženo u literaturnim podacima sličnog karaktera.
- Procenat slučajeva MGCT tumora otkrivenih u pT2 stadijumu je značajno porastao u proteklih pet godina.
- Procentualna zastupljenost limfovaskularne invazije u MGCT je značajno porasla u proteklih pet godina.

LITERATURA

1. Birad DC, Garrett JM, Carl R, Hood F, Hu JS, Polk F. Testicular cancer: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2018;97(4):261-8.
2. Kunac AK, Gnjidić M, Golubić ZA, Gamulin M. Treatment of germ cell testicular cancers. *Acta Clin Croat*. 2020;59:496-504.
3. Landero-Hureta DA, Viguera-Villasenor RM, Yokoyama-Rebollar E, Arechaga-Ocampo E, Rojas-Castaneda JC, Jimenez-Trejo F, et al. Epigenetic and risk factors of testicular germ cell tumors: a brief review. *Frontiers in Bioscience*. 2017;22:1073-98.
4. Alujević A, Anđelinović Š, Babić D, Belicza M, Damjanov I, Dmitrović B, et al. Bolesti muškog polnog sustava. U: Damjanov I, Jukić S, Nola M, urednici. *Patologija*. Zagreb: Impresum; 2008. p.537-55.
5. Facchin G, Rossetti S, Berretta M, Cavaliere C, Daniello C, Iovane G, et al. Prognostic and predictive factors in testicular cancer. *Eur Rev for Med and Pharmacol Sci*. 2019;23:3885-91.
6. Woldu SL, Bagrodia A. Update on epidemiologic considerations and treatment trends in testicular cancer. *Curr Opin Urol*. 2018;28(5):440-7.
7. Elzinga-Tinke JE, Dohle GR, Looijenga LHJ. Etiology and early pathogenesis of malignant testicular germ cell tumors: towards possibilities for preinvasive diagnosis. *Asian J. of Andrology*. 2015;17:381-93.
8. Ali A, Lakhnana NK, Zahid M. Testicular Germ Cell Tumor with a Rare Combination of Seminomatous and Nonseminomatous Component. *JIMDC*. 2017;6(2):116-8.
9. Moirano G, Zugna D, Grasso C, Mirabelli D, Lista P, Ciuffreda L, et al. Postnatal risk factors for testicular cancer: The EPSAM case-control study. *Int. J. Cancer*. 2017;141:1803-10.
10. Gurney J, Shaw C, Stanely J, Signal V, Sarfati D. Cannabis exposure and risk of testicular cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2015;15:1-10.
11. Necas M, Muthupalaniappaan M, Barnard C. Ultrasound morphological patterns of testicular tumors, correlation with histopathology. *J Med Radiat Sci*. 2020;1:1-7.
12. Marinakova B, Trebaticky B, Kajo K, Ondrusova M, Lehotska V, Ondrus D et al. Bilateral testicular germ cell tumors- 50 years experience. *Bratisl Med J*. 2021;122(7):449-53.
13. Iqbal J, Kehar SI, Jaffar N, Asad F. Frequency and morphological study of testicular mixed germ cell tumor and its correlate with national and international studies. *Professional Med J*. 2019;26(10):1794-8.
14. Ye JF, Wang B, Ma LL, Zhao L, Wang GL, Hong K. Long-term follow up experience of comprehensive treatment of testicular mixed germ cell tumors. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2018;49(4):648-51.
15. Akan S, Ediz C, Tavukcu HH, Ozgun A, Yilmaz O. The clinical significance of seminoma component in testicular mixed germ cell tumour. *Urol Int*. 2020;104:489-96.
16. Lobo J, Costa AL, Vilela-Salgueiro B, Rodrigues A, Guimaraes R, Cantante M, et al. Testicular germ cell tumors: revisiting a series in light of the new WHO classification and AJCC staging systems, focusing on challenges for pathologists. *Hum Pathol*. 2018;82:113-24.
17. Favilla V, Russo GI, Spitaleri F, Urzi D, Garau M, Madonia M, et al. Multifocality in testicular germ cell tumor (TGCT): what is the significance of this finding? *Int Urol Nephrol*. 2014;46(6):1131-5.

KVALITET SNA STUDENATA ZDRAVSTVENE NEGE

Autor: MARIJANA GAJIĆ

e-mail: gajic1957@gmail.com

Mentor: Doc. Bojana Perić Prkosovački

Katedra za zdravstvenu negu

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: San i spavanje, osim što predstavljaju jednu od osnovnih ljudskih fizioloških potreba, važan su faktor bioloških procesa, regeneracije organizma i emocionalnog blagostanja pojedinca. Poremećaj sna, uključujući smanjeno trajanje sna, smetnje tokom spavanja i svakodnevnog funkcionisanja, mogu, između ostalog, dovesti i do pada akademskog uspeha studenata.

Cilj: Utvrditi kvalitet sna kod studenata zdravstvene nege.

Materijal i metode: Analitička studija preseka obuhvatila je 102 studenta zdravstvene nege oba pola. Online upitnik sastojao se od sociodemografskih pitanja i Pitsburgovog indeksa spavanja (*Pittsburgh Sleep Quality Index-PSQI*). Međusobne razlike varijabli utvrđene su odgovarajućim inferencijalnim i multivarijantnim statističkim analizama. Za statističke analize upotrebljen je softverski program IBM SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*).

Rezultati: Većinu ispitanika činile su studentkinje, dok su studenti prve i završne godine bili najzastupljeniji. Većina studenata odlazila je na spavanje nakon 23 časa naveče i ustajala nakon 8 časova ujutru. Vreme usnivanja iznosilo je u proseku oko 30 minuta. Prosečan skor Pitsburgovog indeksa spavanja iznosio je 5,4 ($SD \pm 3,3$), što ukazuje na lošiji kvalitet sna kod studenata. Utvrđeno je ostojanje statistički značajne razlike u kvalitetu sna u odnosu na godine studija ($p = 0,047$, $p < 0,05$).

Zaključak: Studenti zdravstvene nege imaju lošiji kvalitet sna, sa učestalijim smetnjama tokom spavanja, kao i produženim vremenom usnivanja. Studenti prve godine pokazali su značajno lošiji kvalitet sna u odnosu na starije kolege.

Ključne reči: Studenti; kvalitet sna; zdravstvena nega; PSQI.

UVOD

Predstavljajući jednu od ključnih životnih potreba, spavanje i san su od vitalnog značaja za svakodnevno funkcionisanje organizma [1]. S obzirom na to da su fiziološke funkcije ljudi zavisne od sna, sam kvalitet života značajno je uslovljen kvalitetnim snom. Poremećaji spavanja mogu povećati rizik za nastanak endokrinih i metaboličkih bolesti, kao i ozbiljnijih zdravstvenih problema. Zanemarivanjem ovih problema dalje može doći do nastanka mentalnih poremećaja i indirektnog uticaja poremećaja sna na učenje i akademsko postignuće studenata. Kod trećine odrasle populacije prisutan je neki oblik problema sa spavanjem, dok je taj procenat povišen u populaciji studenata zbog razlike u stilu života [2, 3].

Tokom noći naš organizam prolazi kroz nekoliko ciklusa spavanja, gde se ciklus spavanja sastoji od dva osnovna stanja: spavanje sa brzim pokretima očiju (*Rapid eye movement* – REM) i spavanje bez brzih pokreta očiju (*Non-rapid eye movement* – NREM), koje se sastoji od 4 faze [4, 5]. Prva faza NREM spavanja predstavlja period usnivanja, dok druga zauzima polovinu vremena provedenog u snu. Treća i četvrta faza NREM spavanja, tzv.

sporotalasno spavanje, predstavljaju najdublje nivoe sna i zauzimaju do 20% vremena sna, produžavajući se kao odgovor na deprivaciju sna. REM stanje spavanja, poznato po prisustvu snova, zauzima trećinu ukupnog sna, produžavajući se u jutarnjim časovima. Ova dva stanja spavanja naizmenično se dešavaju tokom cele noći, čineći ciklus sna koji traje oko 90 minuta. Sve promene strukture sna mogu dovesti do narušavanja kvaliteta sna [5].

1. Kvalitet sna se definiše kao osećaj odmornosti i spremnosti za novi dan nakon spavanja. Kvalitet sna uključuje aspekte kao što su vreme spavanja, usnivanja, učestalost buđenja tokom noći, dubina sna i opuštenost tokom sna. Kada je kvalitet sna loš, mogu se javiti poremećaji pažnje, pamćenja, emocionalna nestabilnost, i sl., što može dalje uticati na svakodnevni život i zdravlje pojedinca [Sociodemografskog upitnika (pol, godine studija, mesto stanovanja i sl.),
2. Pitsburgovog indeksa spavanja (*Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI*).

Pitsburgov indeks spavanja, kreiran 1989. godine od strane istraživača univerziteta u Pitsburgu, predstavlja instrument koji procenjuje kvalitet sna u proteklih mesec dana. Sastoji se od 19 stavki samoprocene i 5 stavki koje ocenjuje partner u krevetu, ukućanin ili cimer. Poslednjih 5 stavki se koriste isključivo za kliničke potrebe, zbog čega nisu uključene u bodovanje skale. Stavke su grupisane u sedam komponenti: subjektivna procena kvaliteta sna, period usnivanja, dužina spavanja, efikasnost sna, smetnje koje utiču na spavanje, zatim smetnje u svakodnevnom aktivnostima i upotreba lekova za spavanje. Stavke se ocenjuju manuelnim upisom odgovora i četverostepenom Likertovom skalom od 0 do 3:

- 0 = Ne u proteklih mesec dana,
- 1 = Manje od jedan put nedeljno,
- 2 = Jednom ili dva puta nedeljno,
- 3 = Tri ili više puta nedeljno [8].

Skorovi komponenti se sabiraju u ukupan rezultat skale čiji je opseg od minimalnih 0 do maksimalnog 21 boda; gde skor od 0 do 5 ukazuje na dobar kvalitet sna, dok skor veći od 5 ukazuje na lošiji kvalitet sna. *Cronbach* α koeficijent originalne skale iznosi $\alpha = 0,83$, što ukazuje na dobru internu konzistenciju [8].

U istraživanju upotrebljena je skala na srpskom jeziku. Prevod, adaptacija i formalna analiza psihometrijskih osobina skale su obavljani od strane doc. dr Martina Popevića i saradnika, Interna konzistencija skale na srpskom jeziku iznosi $\alpha = 0,9$ [9]. PSQI je instrument otvorenog pristupa i slobodan je za upotrebu u akademске i nekomercijalne svrhe [10].

U studiji je rađena aritmetička sredina sa pripadajućom standardnom devijacijom, kao i minimum i maksimum. Međusobne razlike varijabli računane su *Mann Whitney U* testom, *Krushkal Wallis* analizom. Za statističku obradu i prikaz podataka korišćeni su programski paketi *Microsoft office Excel* i *Statistical Package for Social Sciences – SPSS 22*. Statistička značajnost određivana je na nivou $p < 0,05$. Istraživanje je odobreno od strane Komisije za etičnost kliničkih ispitivanja Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu.

REZULTATI

Prosečna starost ispitanika iznosila je 21 godinu. Većinu ispitanika činile su studentkinje, dok su svega 12% uzorka činili studenti muškog pola. U nešto većem broju su bili prisutni studenti prve i četvrte godine, dok od ukupnog broja studenata, učesnika studije, jedna trećina njih živi sa roditeljima, a jedna trećina živi u stanu sa cimerom/cimerima (Tabela 1).

Karakteristike		N (%)	PSQI	±	P vrednost
Pol	Ženski	90 (88,2)	5,2	3,1	p=0,349
	Muški	12 (12,8)	6,6	4,5	p>0,05
Godina studija	I	32 (31,4)	6,5	3,4	p=0,047 p<0,05
	II	19 (18,6)	4,6	4,3	
	III	23 (22,5)	5,3	3,3	
	IV	28 (27,5)	4,8	2,0	
Mesto stanovanja	Sa porodicom	32 (31,4)	6,0	3,5	p=0,620 p>0,05
	Sa cimerom	35 (34,3)	5,0	2,5	
	Sam/a	15 (14,7)	5,6	3,4	
	Studentski dom	10 (9,8)	5,5	5,3	
	Ostalo	10 (9,8)	4,4	2,7	
Upotreba interneta/dan	≤ 2h	3 (2,9)	1,7	1,2	p=0,139 p>0,05
	2-4 h	28 (27,5)	4,9	2,4	
	4-6 h	36 (35,3)	5,8	3,6	
	6-8 h	26 (25,5)	6,0	3,7	
	≥ 8 h	9 (8,8)	4,8	3,0	
Ukupno		102 (100)	5,4	3,3	

Tabela 1. Distribucija rezultata u odnosu na sociodemografske karakteristike ispitanika

Prosečan skor Pitsburgovog indeksa spavanja iznosio je 5,4 (SD ± 3,3), ukazujući na lošiji kvalitet sna kod studenata zdravstvene nege. Raspon skorova indeksa kretao se od minimalnih 0 do maksimalnih 18 bodova. Prijavili su povremeno prisustvo smetnji koje utiču na spavanje. Na lekove za spavanje su se oslanjali veoma retko (Tabela 2).

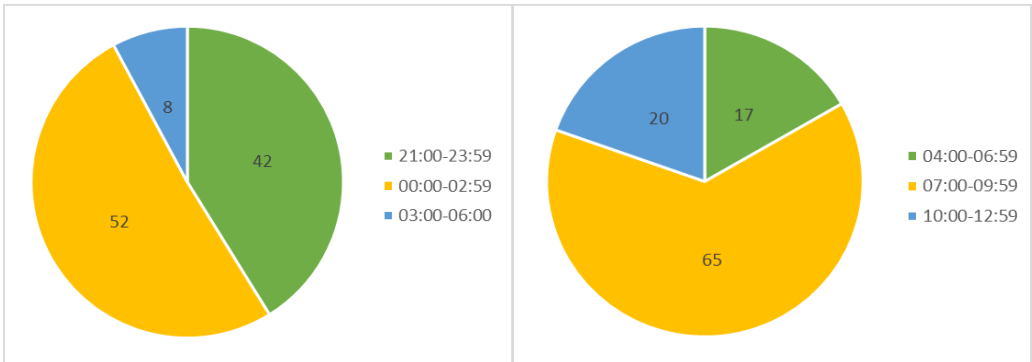
<i>Komponenta</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>M</i>	<i>±SD</i>
Subjektivna procena kvaliteta sna	0	3	1,0	0,7
Period usnivanja	0	3	1,3	1,0
Dužina spavanja	0	3	0,5	0,9
Efikasnost sna	0	3	0,5	0,7
Smetnje koje utiču na spavanje	0	3	1,3	0,7
Upotreba lekova za spavanje	0	3	0,2	0,6
Smetnje u svakodnevnim aktivnostima	0	3	0,8	0,9
Ukupno	0	18	5,4	3,3

Tabela 2. Distribucija prosečnog skora PSQI po komponentama

Studenti su svoj kvalitet sna ocenili uglavnom dobrim. Minimalno vreme usnivanja iznosilo je 3, maksimalno 120 minuta, dok je prosečan period usnivanja iznosio 27 minuta, sa prosečnom dužinom sna od oko 8 sati (Tabela 3). Većina studenata odlazila je na spavanje nakon ponoći i budila se nakon 7 časova ujutru (Grafikon 1).

	Min	Max	M	SD
Prosečno vreme usnivanja (<i>minute</i>)	3	120	27,0	±22,9
Prosečna dužina sna (<i>čas</i>)	3	11	8,0	±1,73

Tabela 3. Prosečno vreme usnivanja i dužina sna ispitanika



Grafikon 1. Distribucija ispitanika u odnosu na vreme odlaska na spavanje (levo) i vreme buđenja (desno)

U pogledu na pol ispitanika lošiji kvalitet sna imali su studenti muškog pola (PSQI = 6,6) zdravstvene nege. Studenti koji žive sa roditeljima ostvarili su PSQI skor od 6,0, veći u odnosu na kolege koje žive sa cimerima, sami ili u studentskom domu. Razlika u skorovima u odnosu na pol i mesto stanovanja statistički nije značajna. Međutim statistički značajna razlika pronađena je u kvalitetu sna u odnosu na godinu studija. Studenti prve godine pokazali su značajno veći skor indeksa spavanja (PSQI = 6,53), u odnosu na starije kolege. Dobar kvalitet sna imali su studenti druge i četvrte godine (Tabela 1).

Lošiji kvalitet sna uočen je kod studenata koji provode više vremena na internetu u toku dana. Iako razlika statistički nije značajna, studenti koji provode od šest do osam sati dnevno na internetu imali su lošiji kvalitet sna sa prosečnim skorom PSQI od 6,0, zatim sa nešto nižim skorom od 5,8 lošiji kvalitet sna imali su i studenti koji provode od četiri do šest sati dnevno na internetu (Tabela 1).

DISKUSIJA

Zbog esencijalnosti funkcija kojima san doprinosi očuvanju zdravlja, poremećaji sna mogu izazvati značajne promene fizičkog, profesionalnog, kognitivnog i socijalnog funkcionisanja pojedinca i time u velikoj meri pogoršati kvalitet života [6, 11].

Zbog prirode studijskog programa zdravstvene nege, kroz analizu dostupne literature preovladavali su ispitanici ženskog pola [6, 7, 11-18].

Prosečan skor Pitsburgovog indeksa spavanja iznosio je 5,4 (SD ± 3,3) ukazujući na lošiji kvalitet sna kod studenata zdravstvene nege, iako su svoj kvalitet sna, u velikoj većini ocenili kao uglavnom dobar. Više od polovine studenata imalo je dobar kvalitet sna. Vreme usnivanja je u proseku iznosilo 27 minuta, prosečne dužine spavanja od oko 8 sati. Lekovi

za spavanje su retko bili opcija izbora kod studenata zdravstvene nege.

Uprkos nižem prosečnom skorom indeksa spavanja koji je iznosio 5,2, u studiji Arzani-Birgani i sar., čiji su učesnici bili studenti fakulteta zdravstvenih nauka u Iranu, manje od polovine studenata imalo je dobar kvalitet sna, dok je i subjektivna ocena kvaliteta sna bila je lošija [12].

Veći prosečan skor Pitsburgovog indeksa spavanja od 6,1 u studiji Shadzi i saradnika iako ukazuje na nešto lošiji kvalitet sna, identično, kod svega 40% učesnika studije, navodi loš kvalitet sna [13]. Više od polovine učesnika studije Randelović i sar., studenata beogradskog fakulteta, imalo je lošiji kvalitet sna, sa prosečnim skorom indeksa spavanja od 5,6 [2]. Identičnu dominantnost lošijeg kvaliteta sna navode i autori studije sprovedene među studentima medicinskog fakulteta u Iranu, Kawyannejad i saradnici [14].

Studija autora Salvi i i sar., istakla je indeks kvaliteta sna od 7,8, sa vremenom usnivanja preko 30 minuta i 6 sati sna tokom noći kod studenata zdravstvene nege. Preko 80% ispitanika nije upotrebljavalo lekove za spavanje [11].

Ispitujući odnos zavisnosti od pametnih telefona i kvaliteta sna, Ghosh i saradnici navode da je više od dve trećine studenata zdravstvene nege imalo loš kvalitet sna, sa značajnim smetnjama koje utiču na san. Pitsburgov indeks spavanja dostigao je skor 10 [15].

Zatim, proučavajući kvalitet sna studenata zdravstvene nege pre i tokom pandemije COVID-19, Romero-Blanco i saradnici istakli su pogoršanje kvaliteta sna tokom pandemije. Gde se prevalenca lošeg kvaliteta sna povećala za 7%. Vreme odlaska na spavanje bilo je odloženo sa sat i po u odnosu na period pre pandemije, dok je vreme provedeno u krevetu produženo od prosečnih 7 sati pre, do 8,5 sati u krevetu tokom lokdauna. Veći indeks spavanja, tj. lošiji kvalitet sna uočen je kod studentkinja. Dok su najlošiji kvalitet sna imali studenti treće i četvrte godine studija. Značajno pogoršanje kvaliteta sna uočeno je i kod studenata koji su živeli sa porodicom [16].

U našem istraživanju, značajna razlika u kvalitetu sna uočena je kod studenata zdravstvene nege u odnosu na godinu studija, gde su studenti prve godine imali lošiji kvalitet sna u odnosu na starije kolege. Studenti muškog pola su imali nešto lošiji kvalitet sna, kao i studenti koji tokom studiranja žive sa porodicom. Međutim ove razlike se nisu pronašle statistički značajnim.

Kod studenata završne godine studijskog programa zdravstvene nege u Brazilu, učesnika studije Mendes i De Martino, indeks spavanja kretao se od 8,4 kod studenata tokom devetog semestra, do 6,1 kod studenata desetog semestra, gde iako je prisutan smanjen kvalitet sna, postoji poboljšanje u odnosu na semestar [17]. Sličan indeks od 8,5, sa oko 90% studenata lošeg kvaliteta sna prijavljuje i studija Yigitalp i saradnika, sprovedena među studentima zdravstvene nege u Turskoj. Treća godina studija i studenti koji žive u studentskom domu istakli su se najvišim indeksom spavanja. Takođe navode učestale smetnje tokom sna kao i produženo vreme usnivanja [6].

Xiong i sar. analizirajući kvalitet sna i prisustvo stresa kod medicinskih sestara pripravnika u Kini, navode prisustvo lošeg kvaliteta sna, sa Pitsburgovim indeksom spavanja od 10. Nešto niži skoro uočen je kod ispitanika muškog pola i pripravnika koji su završili osnovne studije zdravstvene nege [18].

Studija sprovedena među zaposlenima na fakultetu za zdravstvenu negu u Teksasu, autora Cox i sar., ističu loš kvalitet sna kod 70% ispitanika, gde PSQI skor iznosi 8,1. Rezultati ukazuju na određeni nivo poteškoća sa spavanjem u svim komponentama u ovoj studijskoj populaciji, sa izuzetkom komponente efikasnosti spavanja. Vreme usnivanja bilo je produženo, dok se trećina ispitanika oslanjala se na lekove za spavanje. Ozbiljnost poteškoća sa spavanjem nije se značajno razlikovala u zavisnosti od pola, rase, radnog statusa ili akademskog ranga [7].

LITERATURA

1. Potter, PA., Perry AG, Stockert PA, Hall A. Fundamentals of Nursing - E-Book: Fundamentals of Nursing. 10th ed. Elsevier;2020.
2. Randelović P, Stojiljković N, Radulović N, Ilić I, Stojanović N, Ilić S. The association of smartphone usage with subjective sleep quality and daytime sleepiness among medical students. *Biol Rhythm Res*. 2018;50(6):857-65.
3. Belingheri M, Pellegrini A, Facchetti R, De Vito G, Cesana G, Riva MA. Self-reported prevalence of sleep disorders among medical and nursing students. *Occup Med*. 2020;70:127-30.
4. Occhionero M. Mental Processes and the Brain During Dreams. *Dreaming*. 2004;14(1):54-64.
5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-4). American Psychiatric Association; 1994.
6. Yigitalp G, Aydın LZ. Determination of sleep quality, fatigue and related factors in nursing students. *J Nurs Midwifery Sci*. 2021;8:212-8.
7. Cox SD, Benoit JS, Brohard CL, McIntyre TM. Evaluation of sleep quality among nursing faculty: Application of the Pittsburgh Sleep Quality Index—A descriptive correlational study. *Nurs Open*. 2022;9:339–48.
8. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): A new instrument for psychiatric research and practice. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213.
9. Popević MB, Milovanović AP, Milovanović S, Nagorni-Obradović L, Nešić D, Velaga M. Reliability and Validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index-Serbian translation. *Eval Health Prof*. 2016;41(1):67–8.
10. Sleep measures / Instruments [Internet]. Center for Sleep and Circadian Science. University of Pittsburgh; [cited 2023 Aug 15]. Available from: <https://www.sleep.pitt.edu/instruments/>.
11. Salvi CPP, Mendes SS, De Martino MMF. Profile of nursing students: quality of life, sleep and eating habits. *Rev Bras Enferm*. 2020;73(1):e20190365.
12. Arzani-Birgani A, Zarei J, Favaregh L, Ghanaatiyan E. Internet addiction, mental health, and sleep quality in students of medical sciences, Iran: A cross-sectional study. *J Edu Health Promot*. 2021;10:409.
13. Shadzi MR, Salehi A, Vardanjani HM. Problematic internet use, mental health, and sleep quality among medical students: A path-analytic model. *Indian J Psychol Med*. 2020;42:128.
14. Kawyannejad R, Mirzaei M, Valinejadi A, Hemmatpour B, Karimpour HA, AminiSaman J, et al. General Health of Students of Medical Sciences and its relation to sleep quality, cell phone overuse, social networks and internet addiction. *BioPsychoSoc Med*. 2019;13(1).
15. Ghosh T, Sarkar D, Sarkar K, Dalai CK, Ghosal A. A study on smartphone addiction and its effects on sleep quality among nursing students in a municipality town of West Bengal. *J Family Med Prim Care* 2021;10:378-86.
16. Romero-Blanco C, Rodríguez-Almagro J, Onieva-Zafra MD, Parra-Fernández ML, Prado-Laguna MC, Hernández-Martínez A. Sleep Pattern Changes in Nursing Students during the COVID-19 Lockdown. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17:5222.
17. Mendes SS, De Martino MMF. Stress factors of nursing students in their final year. *Rev Esc Enferm USP*. 2020;54:e03593.
18. Xiong W, Huang J, Zhu A. The relationship of sleep quality among internship nurses with clinical learning environment and mental stress: A cross-sectional survey. *Sleep Med*. 2021;83:151-8.

PREGLED KARAKTERISTIKA KAPSULA SA MODIFIKOVANIM OSLOBAĐANJEM REGISTROVANIH U REPUBLICI SRBIJI

Autor: MARTINA NINIĆ

e-mail: martinaninic@yahoo.com

Mentor: Asistent mag. farm. Nemanja Todorović

Katedra za farmaciju

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Kapsule su čvrsti jednodozni preparati sa tvrdim ili mekim omotačem različitih oblika i veličina. Evropska farmakopeja klasifikuje kapsule kao: tvrde, meke, kapsule sa modifikovanim oslobađanjem, gastrozistentne kapsule i skrobne kapsule (kahete).

Cilj: Analizirati broj lekova registrovanih od strane Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) koji se nalaze u farmaceutskom obliku kapsula. Ustanoviti broj lekova koji se nalaze na listama Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO), sastav i ulogu ekscipijenasa u grupi kapsula sa modifikovanim oslobađanjem. Razmotriti potrebe i mogućnosti za magistralnu izradu kapsula sa zdravstvenog i regulatornog aspekta.

Materijal i metode: Za pretraživanje registrovanih lekova od strane ALIMS-a u obliku kapsula korišćena je aplikacija Mediaty. Detektovane kapsule pretražene su prema zaštićenom nazivu u cilju utvrđivanja da li se nalaze na listama RFZO, na njihovom zvaničnom veb-sajtu. Sastav ekscipijenasa u kapsulama sa modifikovanim oslobađanjem je pronađen i preuzet iz Sažetaka karakteristika leka (SmPC), tačka 6.1, dok su podaci o ulogama ekscipijenasa nađeni u knjizi „Handbook of pharmaceutical excipients”. U cilju opisivanja magistralnih kapsula, pregledane su Magistralne formule 2008 (MF 2008).

Rezultati: Najveći broj registrovanih kapsula se nalazi u obliku tvrde kapsule (249). Veći broj gastrozistentnih kapsula (23) je registrovan u odnosu na formulacije mekih kapsula (3). Ukupan broj kapsula sa liste RFZO je 38. Najučestaliji ekscipijensi su: mikrokristalna celuloza, talk, trietilacetat, titan-dioksid, žuti gvožđe (III)-oksid i metakrilna kiselina-etilakrilat kopolimer. Sastav kapsula koje se mogu izrađivati prema propisu MF 2008 je sledeći: kalijum-hlorid, bezvodna laktoza i magnezijum-stearat.

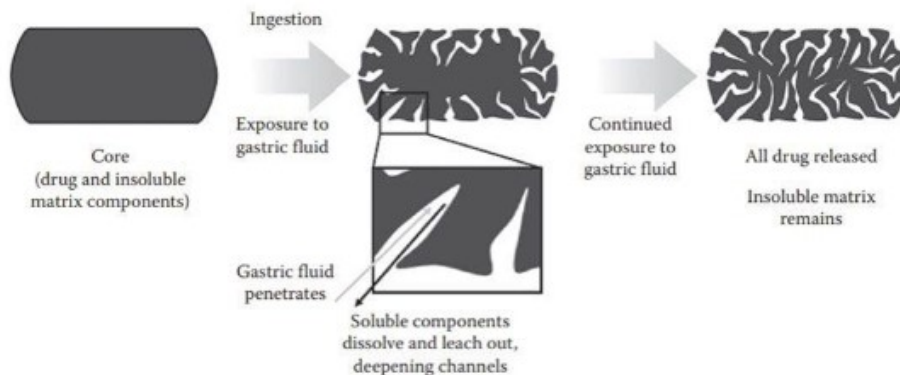
Zaključak: Formulacije kapsula odobrenih u Republici Srbiji su raznovrsne i brojne. Omogućavaju lakšu primenu i efikasniju terapiju u odnosu na konvencionalne oblike doziranja sa trenutnim oslobađanjem, pri čemu su kod kapsula sa modifikovanim oslobađanjem lokalne iritacije GIT-a minimalne usled sporijeg i kontrolisanog oslobađanja supstance. Pored jednih oficinalnih kapsula, srpsko zakonodavstvo omogućava propisivanje, izradu i izdavanje kapsula koje bi u potpunosti odgovarale zahtevima pacijenata, ali se modifikacija oslobađanja u ovim slučajevima teže postiže.

Gljučne reči: Kapsula; modifikovano oslobađanje; produženo oslobađanje; gastrozistentne kapsule.

UVOD

Kapsule su čvrsti jednodozni preparati sa tvrdim ili mekim omotačem različitih oblika i kapaciteta. Obično su namenjeni za oralnu primenu. Omotači kapsule izrađene su od želatine ili drugih supstanci, čija konzistencija se može prilagoditi dodatkom glicerola ili sorbitola. Pomoćne supstance koje su odobrene od nadležnih tela i ulaze u sastav kapsule

mogu biti: površinski aktivna sredstva, sredstva za postizanje neprozirnosti, antimikrobna sredstva, konzervansi, zaslađivači, supstance za bojenje i arome. Kapsule mogu imati površinske oznake. Sadržaj kapsula može biti čvrst, polučvrst ili tečan. Sastoje se od jedne ili više pomoćnih supstanci kao što su rastvarači, lubrikanti i sredstva za raspadanje ili mogu biti bez pomoćnih supstanci. Sadržaj ne oštećuje omotač kapsule. Omotač kapsule je izložen uticaju gastrične tečnosti i sadržaj se oslobađa, što je prikazano na slici 1 [1].



Slika 1. Uticaj gastrične tečnosti na oslobađanje sadržaja kapsule

Razlikujemo nekoliko kategorija kapsula: tvrde kapsule; meke kapsule; kapsule s modifikovanim oslobađanjem; gastrozistentne kapsule; kaheti [1].

Tvrde kapsule su čvrsti jednodozni preparati. One se sastoje od tvrdog omotača različitog kapaciteta, a može sadržati čvrste, polučvrste ili tečne preparate. Omotač je napravljen od želatina ili drugih supstanci, a sastoji se od dva neobrađena cilindrična dela koja su na jednom kraju otvorena i zaobljena, a na drugom zatvorena. Sadržaj se puni u jedan od delova i kapsula se zatvara klizanjem jednog dela preko drugog [1].

Meke kapsule su čvrsti jednodozni preparati. One se sastoje od mekog omotača čiji kapacitet i oblik mogu biti različiti, a sadržaj polučvrst ili tečan. Omotač je napravljen od želatina ili drugih supstanci i može imati jednu ili više čvrstih aktivnih supstanci. Omotač je obično deblji od onog kod tvrde kapsule i sastoji se od jednog dela, pošto se meke kapsule istovremeno formiraju, pune sadržajem i zatvaraju uz pomoć specijalnih mašina [1].

Kapsule sa modifikovanim oslobađanjem su tvrde ili meke kapsule u kojima sadržaj, omotač ili oboje sadrže posebne ekscipijente ili se pripremaju posebnim procesom dizajniranim da modifikuju brzinu, mesto ili vreme kada je aktivna supstanca oslobođena. Kapsule sa modifikovanim oslobađanjem uključuju kapsule sa produženim oslobađanjem, kapsule sa odloženim oslobađanjem i kapsule sa pulsirajućim oslobađanjem [1].

Isporuka sa modifikovanim oslobađanjem iz kapsula sa tvrdim omotačem može sadržati različite fabrikovane sisteme isporuke koje se tiču:

- 1.sadržaja kapsula – granule, praškovi, sisteme koji su enterički obloženi, produženi, kontinuirani, kontrolisani (kao što je osmotska pumpa) i/ili pulsirajuće sisteme ili sisteme ciljane isporuke i kombinacije lekova i

- 2.same kapsule – kapice od tvrde ljuske su obložene polimerima koji sprečavaju rastvaranje pri niskoj pH i mogu sprečiti razgradnju ili oslobađanje kapsule u želucu.

Metode formulacije variraju i kada je potrebno omogućavaju brzo oslobađanje praćeno kontinuiranom dozom održavanja. Sve formulacije sa modifikovanim oslobađanjem koriste hemijsko i fizičko ograničenje za isporuku produženog oslobađanja doze leka. Generalno, mogu se podeliti u dve velike grupe:

1. sistemi zasnovani na matriksu—pelete, mini-matriks ili mini tablete i
2. sistemi kontrolisani membranskom difuzijom—obložene pelete, tablete i osmotske pumpe.

Proizvodnja sistema za isporuku sa modifikovanim oslobađanjem zasniva se na brojnim pristupima formulacijama, metodologiji i inovativnim metodama, a svaka od njih ima svoje specifične mehanizme za kontrolu oslobađanja kao što je prikazano na slici 2 [3].



Slika 2. Mehanizmi oslobađanja sadržaja iz kapsula sa modifikovanim oslobađanjem

Nakon uzimanja oralnih kapsula sa produženim oslobađanjem koje sadrže obložene multipartikule, očekuje se brza destrukcija spoljnog sloja kapsule, što dovodi do oslobađanja pojedinačno obloženih čestica, kao što su pelete, mikrokapsule ili nanokapsule. S obzirom na malu veličinu ovih multipartikula, postiže se bolja ravnomerna distribucija čestica duž gastrointestinalnog trakta (GIT), omogućavajući kontrolisano oslobađanje leka na većoj površini [5].

Kapsule sa produženim oslobađanjem su proizvedene na takav način da isporuče svoj sadržaj pri oralnoj primeni, bilo u želucu ili u različite regione GI trakta za apsorpciju tokom nekoliko sati (12–24 h). U idealnom slučaju, sistem isporuke sa produženim oslobađanjem bi trebao obezbediti brzinu i trajanje oslobađanja, koji bi odgovarao potrebnoj količini leka u krvi za određeno trajanje terapije. Mnogi od ovih proizvoda se izdaju u različitoj jačini doze radi lakšeg kliničkog upravljanja bolestima. Na primer, formulacije morfin-sulfata sa produženim oslobađanjem, koje se razlikuju po jačini doze, boje i veličini kapsule, kako bi se bezbedno prilagodila potrebna doza za lečenje boli kod pacijenata koji imaju različite pragove bola i jačinu bola [3].

Gastrorezistentne kapsule su kapsule sa odloženim oslobađanjem koje su namenjene da se odupru gastričnoj tečnosti i da oslobode njihovu aktivnu supstancu ili supstance u crevnu tečnost. Obično se pripremaju punjenjem kapsula granulama ili je sadržaj obložen gastrorezistentnim premazom. U drugim slučajevima, omotač kapsule je prekriven gastrorezistentnim premazom ili sam omotač ima gastrorezistentna svojstva [1].

Kašeti su čvrsti preparati koji se sastoje od tvrde ljuske, koji sadrže jednu dozu jedne ili više aktivnih supstanci. Čaura se pravi od beskrasnog hleba obično od pirinčanog brašna i sastoji se od 2 neobrađena, ravna, cilindrična dela. Pre primene, kašeti se potapaju u vodu na nekoliko sekundi, stavljaju na jezik i progutaju sa malo vode [1].

Ciljevi rada bili su: detektovati broj lekova registrovanih od strane Agencije za lekove i medicinska sredstva (ALIMS) koji se nalaze u formi kapsula, ustanoviti broj lekova koji se nalaze na listama Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO) u grupi kapsula sa modifikovanim oslobađanjem, produženim oslobađanjem i gastorezistentnim kapsulama kao i utvrditi sastav i ulogu ekscipijenasa u grupi kapsula sa modifikovanim oslobađanjem i razmotriti potrebe i mogućnosti za magistralnu izradu kapsula sa zdravstvenog i regulatornog aspekta.

MATERIJAL I METODE

Prilikom istraživanja za pretragu registrovanih lekova od strane ALIMS-a u obliku kapsula sa modifikovanim, kapsula sa produženim oslobađanjem i gastorezistentnih kapsula korišćena je aplikacija Mediatelly.

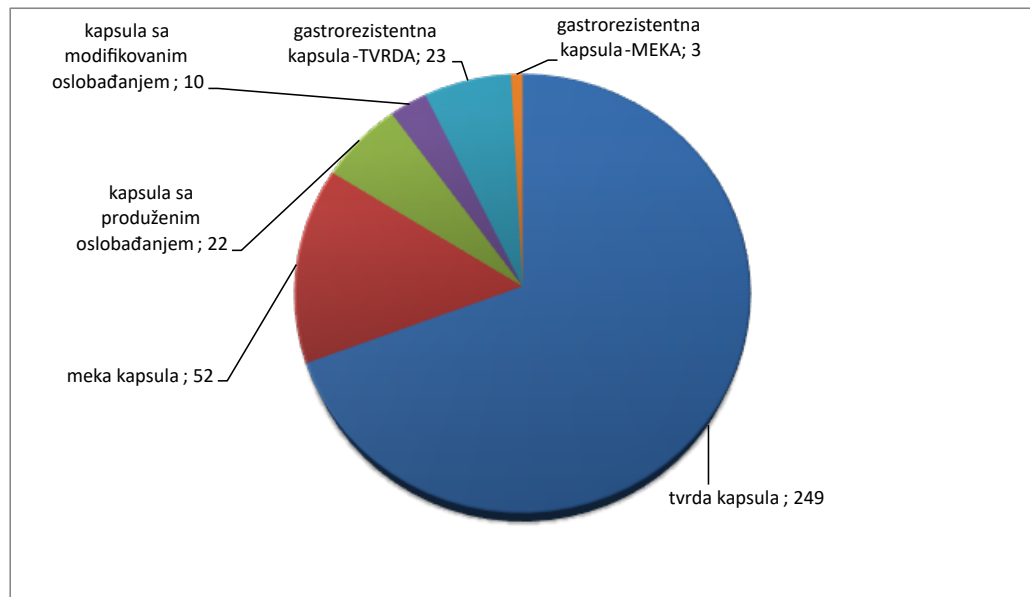
Detektovane kapsule pretražene su prema zaštićenom nazivu u cilju utvrđivanja da li se nalaze na listama RFZO, na njihovoj zvaničnoj internet stranici.

Sastav ekscipijenasa u kapsulama sa modifikovanim oslobađanjem je pronađen i preuzet iz dokumenta Sažetak karakteristike leka (SmPC), tačka 6.1., dok su podaci o ulogama nađeni u knjizi „Handbook of pharmaceutical excipients”.

U cilju opisivanja magistralnih kapsula pregledane su Magistralne formule 2008.

REZULTATI

Broj ukupno registrovanih lekova u obliku kapsula i njihovim podvrstama je prikazan na grafikonu 1.



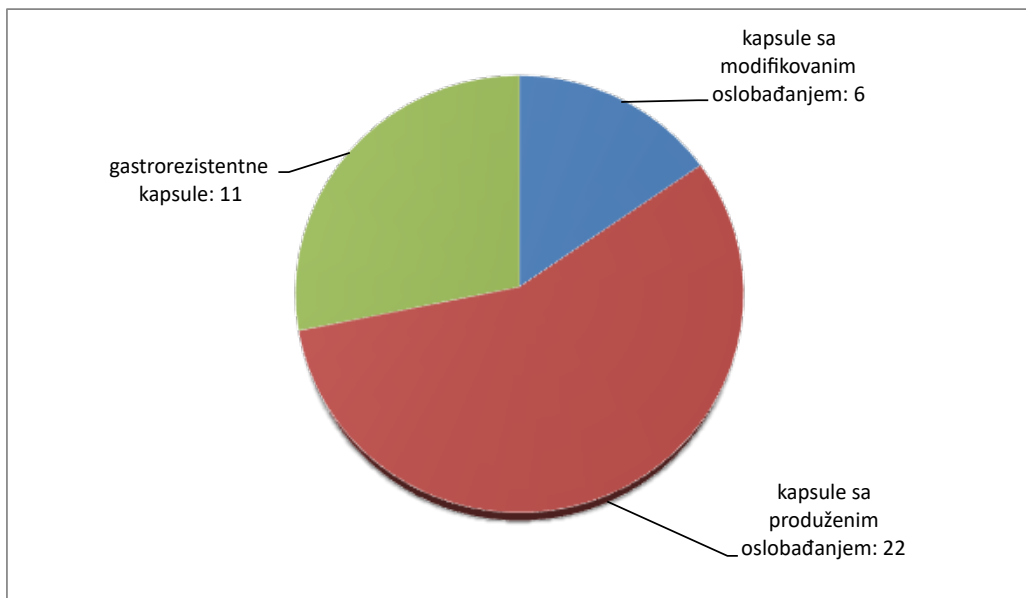
Grafikon 1. Registrovane formulacije kapsula u Republici Srbiji

Najveći broj registrovanih lekova se nalazi u obliku tvrde kapsule (249), dok je najmanji broj registrovanih oblika gastorezistentnih mekih kapsula (3). Veći broj gastorezistentnih tvrdih kapsula (23) je registrovan u odnosu na formulacije mekih kapsula (3).

Farmakoterapijske grupe lekovitih supstanci koje su registrovane u obliku kapsula sa modifikovanim oslobađanjem su: lekovi za terapiju benigne hiperplazije prostate (4) i

nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) (2). U grupi kapsula sa produženim oslobađanjem se sreću sledeći registrovani lekovi: antidepresivi (5), imunosupresivi (4), antiaritmici (3), antiparkinsonici (3), NSAIL (1) i antihipertenzivi (1). Kada su u pitanju gastrotolerantne kapsule, antidepresivi (5) su najbrojnija grupa lekova, ali su prisutni i inhibitori protonске pumpe (3) kao i lekovi u terapiji egzokrinog pankreasa (3) i lekovi u terapiji Kronove bolesti (1).

Lekovi u obliku formulacija kapsula sa modifikovanim oslobađanjem, odloženim oslobađanjem i gastrotolerantnih kapsula koji se nalaze na listi RFZO su prikazani na grafikonu 2.



Grafikon 2. Kapsule sa liste RFZO

Ukupan broj kapsula sa liste RFZO je 38. Najveći broj registrovanih lekova se nalazi u obliku kapsula sa produženim oslobađanjem (22), dok je najmanje registrovano formulacija kapsula sa modifikovanim oslobađanjem (6).

Sastav i uloga ekscipijenasa u kapsulama su prikazani u tabelama 1 i 2. Prikaz najzastupljenijih ekscipijenasa dat je na grafikonu 3. Najučestaliji ekscipijensi koji čine unutrašnji sadržaj kapsule su mikrokristalna celuloza, talk, trietilacetat, dok u omotaču kapsule pored brojnih koloranata (Fe(III)-oksid žuti, crveni, crni) su prisutni i želatin kao sredstvo za formiranje filma i titan-dioksid kao sredstvo za postizanje neprozirnosti.

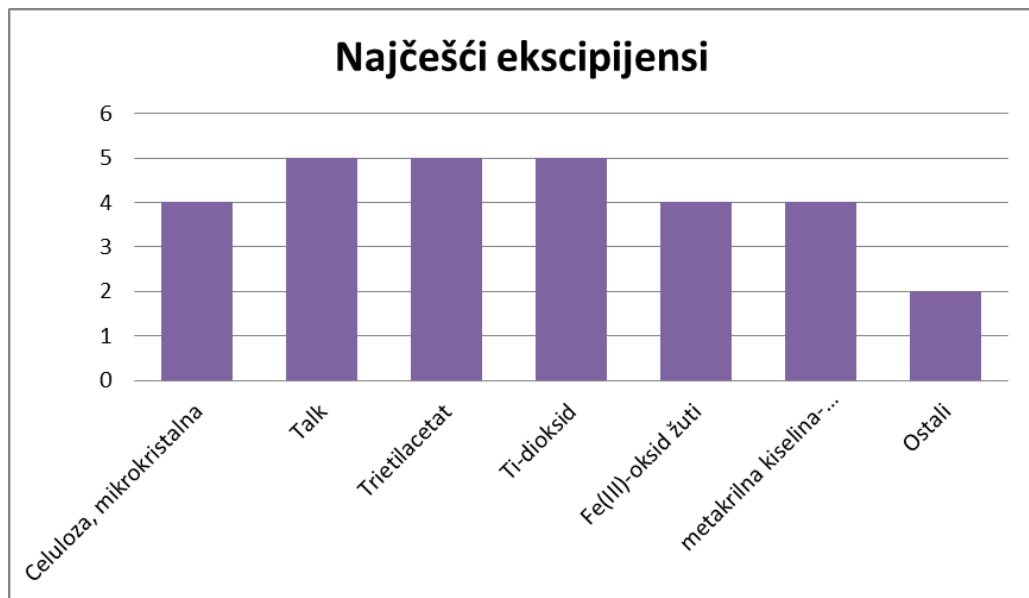
Kalijum-hlorid tvrde kapsule se izrađuju magistralno. Laktoza, bezvodna (355)* i kalijum-hlorid (355) se homogeno izmešaju, doda se magnezijum stearat i masa kratko izmeša. Homogenom smešom se pune tvrde kapsule (veličina kapsula 0), korišćenjem uređaja za ručno punjenje i zatvaranje kapsula. Kapsule se pakuju u papirne kesice [4]. Sastav je prikazan u tabeli 3.

	sadržaj kapsule	omotač
Betamsal	celuloza, mikrokristalna	želatin
	metakrilna kiselina-etilakrilat kopolimer	Fe(III)-oksid žuti
	talk	Fe(III)-oksid crveni
	trietilcitrata	Fe(III)-oksid crni
	neutralne patele (kukuruzni skrob, saharoza)	Ti-dioksid
		indigo karmin-FD&C Blue2
Diklofen duo		želatin
	povidon	eritrozina
	eudragit S (metakrilna kiselina-etilakrilat kopolimer tip B)	indigo karmin
	eudragit RS (amonijum metilakrilat kopolimer tip B)	Ti-dioksid
	trietilcitrata	Fe(III)-oksid žuti
	talk	
Rapten duo	skrob, kukuruzni	
	laktoza, monohidrat	
	Na-skrobglikolat tip A	
	hipromeloza	
	Si-dioksid koloidni bezbojni	
	Mg-stearat	
	Acryl-eze white (met kis, kopolimer, Ti-dioksid, talk, trietilc, Si-dioksid, Na-hidrogenk, Na-LS	
	simetikon emulzija	
	FDC Yellow N6	
Tamlos	celuloza, mikrokristalna	
	metakrilna kiselina-etilakrilat kopolimer	Fe(III)-oksid crveni
	trietilcitrata	Fe(III)-oksid žuti
	talk	Ti-dioksid
	prečišćena voda	indigo karmin-FD&C Blue2
	želatin	Fe(III)-oksid crni
Tamsulosin	celuloza, mikrokristalna	želatin
	metakrilna kiselina-etilakrilat kopolimer	indigo karmin-FD&C Blue2
	talk	Fe(III)-oksid crni
	trietilcitrata	žuti
		Ti-dioksid
Tanyz		
	talk	Fe(III)-oksid žuti
	metakrilna kiselina-etilakrilat kopolimer	Fe(III)-oksid crveni
	celuloza, mikrokristalna	Fe(III)-oksid crni
	trietilcitrata	Ti-dioksid
		želatin

Tabela 1. Ekscipijensi u kapsulama sa modifikovanim oslobađanjem

EKSCIPIJENSI	ULOGE
celuloza, mikrokristalna	adsorbens, sredstvo za suspendovanje, sredstvo za dopunjavanje
metakrilna kis-etakrilat kopolimer	modifikator viskoznosti
trietilcitrati	rastvarač, plastifikator
talk	sredstvo protiv zgrušavanja, lubrikans, sredstvo za klizanje
želatin	sredstvo za kompleksiranje, premazivanje, agens za formiranje filma, sredstvo za suspendovanje, sredstvo za geliranje
Fe(III)-oksid žuti	boja
Fe(III)-oksid crveni	boja
Fe(III)-oksid crni	boja
Ti-dioksid	sredstvo za premazivanje, pigment, sredstvo za postizanje neprozirnosti
indigo karmin-FD&C Blue2	kolorant
prečišćena voda	rastvarač
laktoza, monohidrat	sredstvo za liofilizaciju, sredstvo za vezivanje, sredstvo za dopunjavanje, nosač u inhalacionim preparatima
hipromeloza	dezintegrator, sredstvo za vezivanje
Si-dioksid koloidni bezbojni	adsorbens, dezintegrator, glidant
Mg-stearat	lubrikans
Acryl-eze white (met kis, kopolimer, Ti-dioksid, talk, trietilc, Si-dioksid, Na-hidrogenk, Na-LS)	sredstvo za premazivanje
simetikon emulzija	antipeneće sredstvo, sredstvo za dopunjavanje, vodootporni agens
FDC Yellow N6	boja
kukuruzni skrob	diluent, dezintegrator, sredstvo za vezivanje
saharoza	korigens ukusa
povidon	dezintegrator, sredstvo za vezivanje
eudragit S (metakrilna kiselina-etilakrilat kopolimer tip B)	gastrorezistentni polimer
eudragit RS (amonijum metilakrilat kopolimer tip B)	gasrorezistentni polimer
Na-skrobglikolat tip A	dezintegrator
eritrozin	boja

Tabela 2. Uloga ekscipijenasa u kapsulama sa modifikovanim oslobađanjem



Grafikon 3. Najčešći ekscipijensi u kapsulama sa modifikovanim oslobađanjem

	1 KAPSULA	10 KAPSULA
Kalii chloridum	0,500	5,00
Lactosum anhydricum	0,226	2,26
Magnesii stearas	0,007	0,07

Tabela 3. Magistralna izrada kalijum-hlorid tvrde kapsule

ZAKLJUČAK

Formulacije kapsula u Republici Srbiji su raznovrsne i brojne. Omogućavaju lakšu primenu i efikasniju terapiju u odnosu na konvencionalne oblike doziranja sa trenutnim oslobađanjem, pri čemu su kod kapsula sa modifikovanim oslobađanjem lokalne iritacije GIT-a minimalne usled sporijeg i kontrolisanog oslobađanja supstance. Pored jednih oficijalnih kapsula, srpsko zakonodavstvo omogućava propisivanje, izradu i izdavanje kapsula koje bi u potpunosti odgovarale zahtevima pacijenata, ali se modifikacija oslobađanja u ovim slučajevima teže postiže.

LITERATURA

1. European Pharmacopeia. Tenth edition. Vol. I. Strasbourg: Council of Europe; 2019. Capsules; p. 906-7.
2. Paul JS, Walter GC, Colin GC. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Eighth edition. 2017; Functional Category:194, 391, 468, 485, 513, 559, 781, 817, 965, 980, 996.
3. Larry LA, Stephen WH. Pharmaceutical Dosage Forms, Capsules. 2017; Modified-Release:319, 321, 324, 328, 329.
4. Nihad AH, Nazish B, Raid GA, Hany H and Amr E. Oral Modified Release Multiple-Unit Particulate Systems: Compressed Pellets, Microparticles and Nanoparticles. 2018; Introduction:2.
5. Magistralne formule, MF2008. Beograd: Farmaceutsko Društvo Srbije; 2008. Kapsule; p. 23.

PROCENA FUNKCIONALNOG STATUSA PACIJENTA NAKON SUPRAKONDILARNOG PRELOMA NADLAKATNE KOSTI: PRIKAZ SLUČAJA

Autor: MILICA STANIĆ

e-mail: milicastanic01@gmail.com

Mentor: Prof. dr Rastislava Krasnik

Klinika za dečju habilitaciju i rehabilitaciju, Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad (IZZZDIOVNS), Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Suprakondilarni prelomi nadlaktatne kosti česti su u dečjem uzrastu i u 95% slučajeva mehanizam nastanka je pad na prekomerno opruženu ruku. Jedan od glavnih zadataka nakon suprakondilarnog preloma nadlaktatne kosti kod dece je vraćanje fiziološkog obima pokreta lakta i podlakta, za šta je od vitalnog značaja primena rehabilitacionog tretmana. Ova vrsta preloma predstavlja javno zdravstveni problem.

Cilj: Prikazati rehabilitacioni proces i proceniti funkcionalni status kod pacijenata nakon suprakondilarnog preloma nadlaktatne kosti.

Materijal i metode: Retrospektivno istraživanje obuhvatilo je jednog ispitanika (prikaz slučaja), ženskog pola, starosti 7 godina, primljenog na stacionarni rehabilitacioni tretman, na Kliniku za dečju habilitaciju i rehabilitaciju IZZZDIOV Novi Sad, Srbija, četiri nedelje nakon hirurškog zbrinjavanja (re)frakture suprakondilarnog preloma desne nadlaktice, dominantne ruke. Studija je rađena od 3. 7. 2023. god. do 10. 7. 2023. god., uz prethodno obaveštenje/informisani pristanak roditelja i saglasnosti Etičke komisije IZZZDIOV Novi Sad. Korišćeni su anamnestički, dijagnostički i terapijski podaci dobijeni uvidom u medicinsku dokumentaciju, kao i podaci dobijeni popunjavanjem upitnika za procenu funkcionalnog statusa gornjih ekstremiteta (DASH – kratka verzija) i skala za procenu bola (vizuelna i numerička).

Zaključak: Primenom rehabilitacionog tretmana nakon suprakondilarnog preloma nadlaktatne kosti postiže se dobar funkcionalan ishod i vraćanje nivoima aktivnosti svakodnevnog života (ADŽ) kao pre nastanka povrede.

Ključne reči: Suprakondilarni prelom; deca; rehabilitacija.

UVOD

Suprakondilarni prelom nadlaktatne kosti je ekstraartikularni prelom, karakterističan za dečji uzrast. U najvećem broju slučajeva (95%), rezultat je pada na (prekomerno) opruženu ruku, a 5–30% ovih preloma povezano je sa vaskularnim i povredama perifernih nerava. Godišnja incidenca suprakondilarnih preloma nadlaktatne kosti je 70 na 100 000 dece i u toku poslednje decenije u porastu je za 28%, što posledično povećava stopu hirurških intervencija. Ova vrsta preloma predstavlja javno zdravstveni problem [1–4]. Ortopedski tretman se najčešće sastoji od imobilizacije, za frakturu bez dislokacije, repozicije, Kirschnerovih igli i vertikalnog skeletnog proširenja za dislokaciju, sekundarne hirurške repozicije i fiksacije za komplikovane slučajeve. Povreda predstavlja najčešći uzrok kontrakture lakatnog zgloba, ali trajanje imobilizacije tokom faze zarastanja preloma kostiju takođe može doprineti funkcionalnom deficitu. Neophodno je skratiti vreme imobilizacije što je više moguće, kako bi funkcionalni oporavak bio što lakši [4–7]. Limitirana pokret-

ljivost lakatnog zgloba i/ili podlaktice nakon suprakondilarnog preloma nadlaktatne kosti i oslabljena snaga hvata šake mogući su nalazi kod ovih pacijenata. Pokreti u zglobu lakta mogu biti ograničeni u različitom stepenu nakon uklanjanja imobilizacije. Zanimljivo je da deca imaju tendenciju da ne pomeraju zahvaćeni ekstremitet zbog straha ili bola, stoga pojava ukočenosti zgloba lakta nakon operacije brine roditelje. Za stariju decu i adolescente period oporavka je produžen, a rizik od nastanka komplikacija se povećava sa godinama starosti [4—6].

Svrha rehabilitacije nakon suprakondilarnog preloma nadlaktatne kosti je vraćanje funkcije gornjeg ekstremiteta i sprečavanje nastanka komplikacija. Za to se koriste brojni terapijski modaliteti: kineziterapija (terapija pokretom), termoterapija (topla i hladna diferentna zona) radna terapija i elektroterapija. Povratak fiziološkog obima pokreta lakta nakon tretmana suprakondilarne frakture nadlaktatne kosti predstavlja važan zadatak. Evaluacija ovoga parametra najčešće se meri objektivno, merenjem obima pokreta. Dugoročni funkcionalni ishod meri se korišćenjem standardizovanih alata. Jedan od tih alata je i modifikovani upitnik za procenu funkcije ruke, ramena i šake [4—6].

PRIKAZ

Retrospektivno istraživanje obuhvatilo je jednog ispitanika (prikaz slučaja), ženskog pola, starosti 7 godina, primljenog na stacionarni rehabilitacioni tretman, na Kliniku za dečju habilitaciju i rehabilitaciju Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine (IZZZDIOV) Novi Sad, Srbija, četiri nedelje nakon hirurškog zbrinjavanja (re)frakture suprakondilarnog preloma desne nadlaktice, dominantne ruke. Povreda je nastala kao posledica pada sa bicikla, hirurški je zbrinuta u prvih 24 h i postavljena je nadlaktatna gipsana imobilizacija u trajanju od tri nedelje. Od prethodne povrede, koja je nastala pri padu u nivou, tokom igre, prošlo je godinu dana. Studija je rađena od 3. 7. 2023.god. do 10. 7. 2023.god., uz prethodno obaveštenje/informisani pristanak roditelja i saglasnosti Etičke komisije IZZZDIOV Novi Sad. Korišćeni su anamnestički, dijagnostički i terapijski podaci dobijeni uvidom u medicinsku dokumentaciju, kao i podaci dobijeni popunjavanjem upitnika za procenu funkcionalnog statusa gornjih ekstremiteta (*DASH* – kratka verzija) i skala za procenu bola (vizuelna i numerička).

Rehabilitacioni tretman obuhvatio je fizikalni i kineziterapijski program, sproveden u trajanju od dve nedelje u kontinuitetu. Tretman je bio individualan, prilagođen funkcionalnom statusu pacijenta i propisan od strane ordinirajućeg lekara, supspecijaliste dečje fizikalne medicine i rehabilitacije.

Na prvom, ambulantnom, pregledu supspecijaliste dečje fizikalne medicine i rehabilitacije bio je prisutan zavojni materijal u predelu podlaktice, desnostrano. Ispitanica je aktivno mogla izvršiti fleksiju do 90°, minimalnu ekstenziju, uz ograničenu pro i supinaciju. Mogla je formirati pesnicu i izvesti opoziciju prstiju. Nije bilo narušenog senzibiliteta u regiji dostupnoj pregledu.

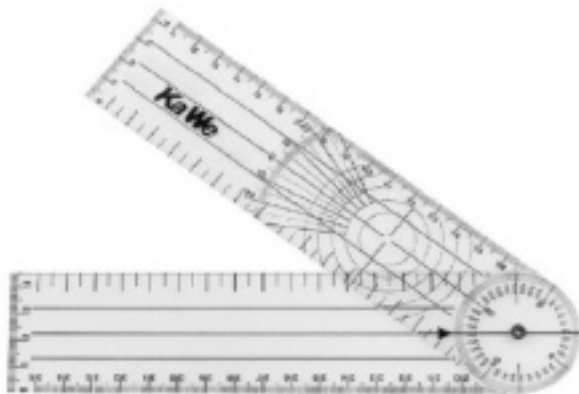
Pri prijemu na stacionarno lečenje, opisano je prisustvo ograničenog obima pokreta u desnom laktu i podlaktici. Ispitanica je aktivno izvršavala fleksiju desnog lakta do 115°, do potpunog opružanja nedostajalo joj 45°, supinacija je bila uredna, pronacija ograničena pri krajnjoj amplitudi pokreta, a isto je važno i za dorzalnu i volarnu fleksiju ručja. Bio je prisutan i snižen stisak šake desnostrano. Nije bilo ispada senzibiliteta gornjih ekstremiteta.

Rehabilitacioni tretman obuhvatao je kineziterapiju, program vežbi (aktivnih, aktivno-potpomognutih i pasivnih) prilagođenih funkcionalnom statusu pacijenta, termoterapiju (parafinsko pakovanje) u trajanju od 20 minuta (uvodna procedura), elektroforezu kalijum jodidom (KJ), u trajanju od 20 minuta, hidroterapiju (hidrokineziterapija u Habard kadi) u trajanju od 20 min i radnu terapiju u trajanju od 30 minuta (funkcionalna, uz

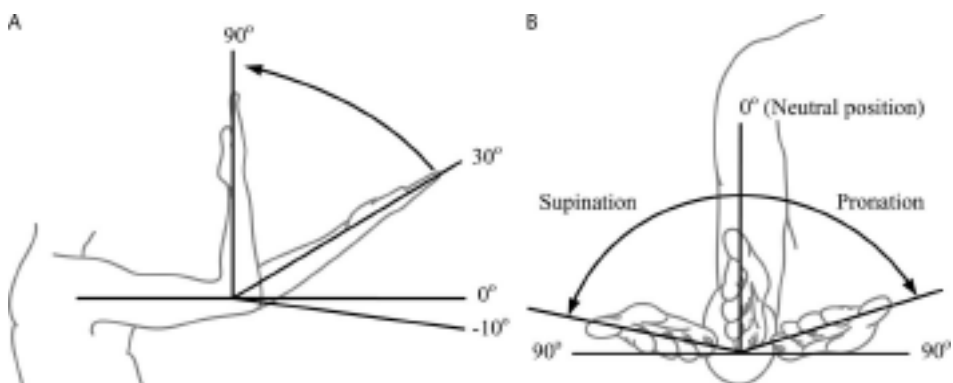
upotrebu kontinuiranog pasivnog pokreta (*Continious passive motion – CPM*).

Merni instrumenti korišćeni za kreiranje, evaluaciju i korekciju kineziterapijskog programa bili su merenje obima pokreta (*Range Of Motion – ROM*) goniometrom, upitnik za procenu funkcionalnosti gornjih ekstremiteta (*DASH – kratka verzija*) i skale za procenu bola (vizuelna i numerička).

Merenje obima pokreta (*ROM*) predstavlja bazičnu proceduru za evaluaciju u fizikalnoj terapiji. Merenje obima pokreta i pravilna interpretacija rezultata značajno utiču na terapijske intervencije. Evaluacija se sprovodi instrumentom koji je standardizovan i naziva se goniometar (Slika br. 1). Za merenje fleksije i ekstenzije, goniometar je bio centriran na distalnom humerusu da bi se približio osi ekstenzije – fleksije lakta. Kraci goniometra postavljeni su paralelno sa osom humerusa i podlaktice (Slika br. 2A). Da bi se izmerila pronacija i supinacija podlaktice, ruka je stabilizovana na zidu grudnog koša, a lakat je savijen do 90 stepeni. Neutralni položaj je bio sa ispruženim palcem u ravni sa humerusom. Jedan krak goniometra bio je u ravni sa radijalno abduciranim palcem, dok je druga ruka ostala u vertikalnom položaju (Slika br. 2B). Kod većine fizioterapeuta ova metoda evaluacije je najsvestraniji i najviše korišćen instrument u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Potrebno je da evaluaciju uvek vrši isti fizioterapeut kako bi se redukovala mogućnost greške i razlike u merenju.



Slika 1. Goniometar



Slika 2. Merenje obima pokreta: A) fleksija-ekstenzija; B) pro-supinacija

The Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Outcome Questionnaire (DASH) predstavlja upitnik za procenu funkcionalne sposobnosti ruke, ramena i šake i u visokoj je korelaciji sa funkcionalnim stanjem gornjih ekstremiteta. Originalni *DASH* upitnik sastoji se od 30 pitanja koja se bave procenom dnevnih aktivnosti, rutine i sposobnosti učešća u svakod-

nevnom životu, kao i socijalnih aktivnosti tokom prethodne nedelje i aktivnosti koje su redukovane usled prisustva bola. Preveden je na veliki broj svetskih jezika, među kojima je i srpski jezik. Za popunjavanje ovog upitnika od 30 pitanja koristi se petostepena skala (od 1 do 5), na kojoj ocena 1 znači da se data aktivnost izvodi bez teškoća, dok ocena 5 označava nemogućnost obavljanja navedene aktivnosti. Sva pitanja odnosila su se na period nakon uklanjanja imobilizacije. Ukupan rezultat dobija se sumiranjem podataka i u rasponu je od 0 (bez invaliditeta) do 100 (potpuni invaliditet). Test nije validan ako se ne dobiju odgovori na više od 10% pitanja. Za bolju pouzdanost savetuje se interval od jedne do dve nedelje test-retest, dok pojedini autori koriste upitnik u dva uzastopna dana [5, 8—10].

Dokumentovanje ishoda lečenja suprakondilarnih preloma nadlaktatne kosti korišćenjem kratke forme upitnika *DASH* (*Quick DASH*) može pomoći u generisanju važnih podataka koji nedostaju o ishodima lečenja ovih preloma. Predstavlja validiran alat za funkcionalnu evaluaciju i koristi se kod pacijenata sa poremećajima funkcionisanja gornjeg ekstremiteta, kao što su rame, lakat, podlaktak i šaka. Konstruktivna validnost *DASH* skora procenjena je uspostavljanjem njegove korelacije sa upitnikom *Short Form 36* (*SF-36*), koji se koristi za merenje zdravstvenih ishoda kod pacijenata sa muskuloskeletnim oboljenjima. *DASH* upitnik umereno dobro korelira sa *SF-36* i predstavlja validnu meru zdravstvenog statusa pacijenata sa različitim poremećajima gornjih ekstremiteta [11—13].

Danas se procena bola oslanja na subjektivnu procenu, zbog nedostatka objektivnih bio-hemijskih markera. Primenjuju se različite skale koje uglavnom procenjuju intenzitet bola. Dve takve skale, numerička skala ocenjivanja i vizuelno analogna skala, koriste se od 1950. godine. Numerička skala za procenu bola (*Numerical Rating Scales – NRS*) grafički je prikazana tako da intenzitet bola odgovara nekom broju (0–5 ili 0–10). Jednostavna je za primenu u proceni intenziteta bola, koristi se kod prvih i kontrolnih procena bola kod ispitanika radi procene efikasnosti primenjenih terapijskih intervencija, gde oznaka 0 predstavlja odsustvo bola, a maksimalna ocena 5 ili 10 predstavlja „najgori mogući bol”. Vizuelno analogna skala (*Visual Analogue Scale – VAS*) predstavlja kombinovano slikovno-numeričku skalu od 0 do 10, od pacijenta se traži vizualizacija njegovog bola. Pogodna je za procenu intenziteta bola kod dece i osoba sa intelektualnim poteškoćama. Iako su mnoge studije pokazale visoku korelaciju između *VAS* i *NRS*, *NRS* pokazuje veću usklađenost i lakoću upotrebe u poređenju sa *VAS* [14—22].

Desno			Levo	
II	I	Pokret	I	II
130°	115°	Flex	130°	130°
0°	-45°	Ext	0°	0°
80°	70°	Pro	80°	80°
90°	90°	Sup	90°	90°
75°	65°	DF	75°	75°
90°	80°	VF	90°	90°

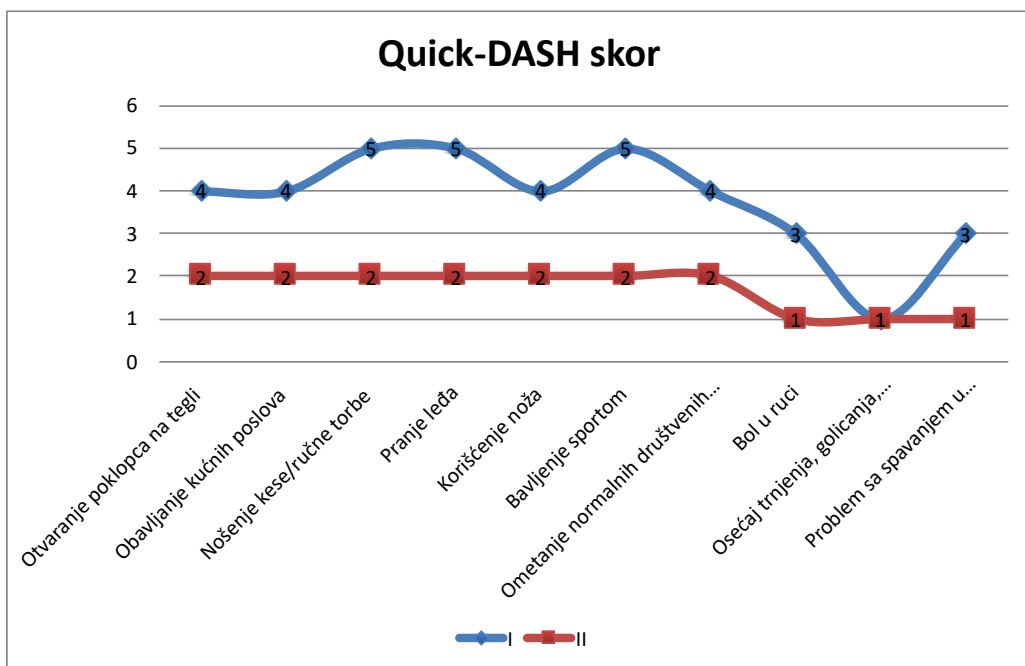
Flex- *Flexio*; Ext-*Extensio*; Pro-*Pronatio*;

Sup- *Supinatio*; DF- *Flexio dorsalis*; VF- *Flexio volaris*

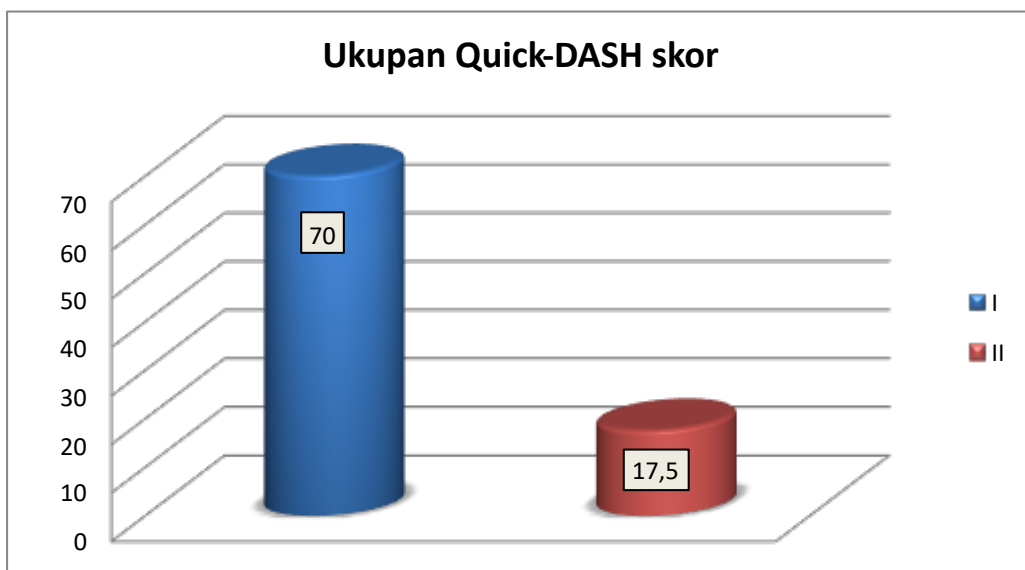
Tabela 1. Vrednosti obima pokreta (ROM) u zglobu lakta i podlaktka na početku i kraju rehabilitacionog tretmana

Na Klinici za dečju rehabilitaciju i rehabilitaciju, tokom stacionarnog lečenja ispitanice, kineziterapijski tretman je sproveden tokom 6 dana u nedelji, u trajanju od 60 minuta u toku dana. Tokom perioda boravka na Klinici, nije zabeleženo nijedno pogoršanje funkcionalnog statusa ispitanice. Vrednosti ROM evaluirane su jednom nedeljno i u ovom periodu postignut je fiziološki aktivni obim pokreta (Tabela 1). Funkcionalni status gornjih ekstremiteta evaluiran je na početku i kraju stacionarnog lečenja pomoću kratke forme *DASH* upitnika, za čiju upotrebu je dobijena saglasnost institucije koja je kreirala upitnik, Instituta za Rad i Zdravlje u Kanadi (*Institute for Work and Health*) (Grafikon 1).

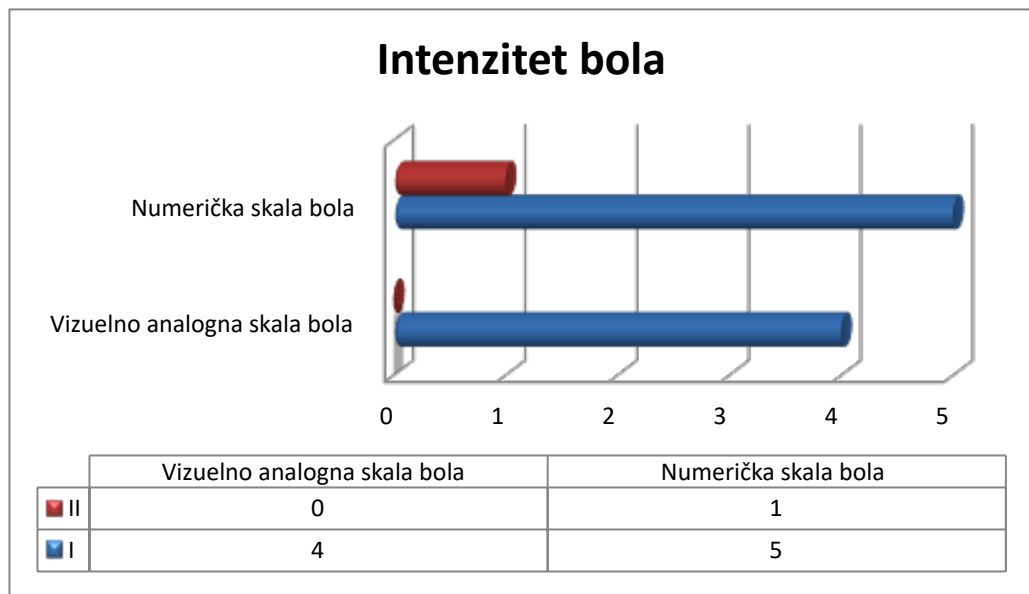
Evaluirana je i ukupna vrednost *DASH* skora na početku i kraju tretmana (Grafikon 2). Intenzitet bola na početku i kraju rehabilitacionog tretmana procenjena je upotrebom skala za procenu bola (vizuelne i numeričke) (Grafikon 3.)



Grafikon 1. Vrednosti Quick-DASH skora na početku i na kraju rehabilitacionog tretmana



Grafikon 2. Ukupne vrednosti Quick-DASH skora na početku i na kraju rehabilitacionog tretmana



Grafikon 3. Intenzitet bola na početku i na kraju rehabilitacionog tretmana

DISKUSIJA

Suprakondilarni prelomi humerusa česti su u pedijatrijskoj populaciji starosti između 6. i 10. godine života i spadaju u ekstraartikularne prelome. U epidemiološkoj studiji sprovedenoj kod dece, Houshian i sar. (2001) otkrili su da suprakondilarni prelomi čine 58% svih preloma lakta u pedijatrijskoj populaciji i najzastupljeniji su u dobi od pete do šeste godine života. U prospektivnoj deskriptivnoj studiji urađenoj u Nacionalnoj bolnici Kenije tokom 2009. godine, najčešći tipovi preloma koji se javljaju kod dece pri padu sa visine su suprakondilarni prelomi humerusa (17,3%), a zatim prelomi butne kosti (11,8%) [23, 24].

Rašid i Vivek (2017) u svojoj studiji o epidemiološkom obrascu ovih preloma otkrili su da je starosna grupa od 5. do 8. godine bila dominantna, kada je reč o suprakondilarnim prelomima, sa prosečnom starošću od 7,9 godina. Upravo u ovom uzrastu većina dece počinje da se bavi aktivnostima koje predstavljaju rizik od pada, a i ova anatomska oblast se u ovom uzrastu remodilira, sa tipičnim tankim korteksom koji predisponira ovu oblast za prelom. Studija takođe pokazuje da dečaci imaju veću stopu učestalosti ovih preloma (65,7%). Razlog tome je što su dečaci više uključeni u aktivnosti koje ih dovode u opasnost od devojčica [25]. Međutim, rad Kassera i sar. (2001) pokazuje da je sve veći broj i devojčica koje imaju suprakondilarne prelome nadlaktne kosti [26]. Ovo je skoro slično nalazima Skaggsa i sar. (2001) gde je nađeno da je ekstenzioni obrazac pada prisutan kod 97% – 99% dece, dok povreda nedominantnog gornjeg ekstremiteta (60,8%) preovladava [27]. Međutim, u studiji koju su uradili Mangvani i sar. (2006), kada su u pitanju suprakondilarni prelomi humerusa kod dece, otkrili su da je dominantna ruka više zahvaćena (61%) jer su mnogi njihovi pacijenti imali pad u nivou, gde je prirodni refleks deteta da obično pada na dominantnu ispruženu ruku [28].

U istraživanju Habumugisha i sar. (2022) identifikovano je 108 pedijatrijskih pacijenata oba pola, koji su zbrinuti operativno nakon suprakondilarnog preloma nadlaktne kosti i praćeni su, u proseku, dve i po godine. Kod ispitanika muškog pola učestalija je bila ova vrsta preloma (65,7%). Preovlađujuća starosna grupa je bila 6–10 godina sa 54,6%, a pad na ispruženu ruku bio je daleko najčešći mehanizam povrede (96,3%). Levi gornji

ekstremitet, obično nedominantan, bio je učestalije povređivan (60,2%), a dominantni su bili zatvoreni prelomi (95,4%). Preko polovine pacijenata (69,4%) hiruški je zbrinuto u roku od 96 časova od trenutka povrede. Nakon operativnog zahvata i perioda praćenja 25% pacijenata imalo je lakši invaliditet, a 0,9% pacijenata imalo je teški invaliditet [1]. Isa i sar. (2014) sprovodeći istraživanje na 94 dece sa suprakondilarnim prelomom nadlaktne kosti zaključili su da je takođe veća incidenca ovih preloma kod dečaka (57%), nego kod devojčica i da je češće bio povređivani levi lakat (61,7%) u odnosu na desni [13].

Često je kod operativno lečenih suprakondilarnih preloma nadlaktne kosti prisutno ograničenje aktivnog pokreta u zglobu lakta. Usled postojanja ovog ograničenja, postavlja se pitanje značaja ranog rehabilitacionog programa. Nekoliko autora preporučuje sprovođenje fizikalne terapije nakon suprakondilarnog preloma nadlaktne kosti, dok je drugi u potpunosti odbijaju [29, 30]. U prospektivnoj randomizovanoj studiji sprovedenoj između januara 1994. i decembra 1998. godine, nakon suprakondilarnog preloma nadlaktne kosti kod 51 deteta, sproveden je rehabilitacioni tretman. Tridesetominutne sesije fizikalne terapije su bile propisane dva do tri puta nedeljno. Fizioterapeuti su primenili pasivne tehnike istezanja zglobova i mekih tkiva, kao i aktivne vežbe koje su modifikovane tako da se sprovode kroz igru. U vreme uklanjanja Kirschnerovih igala, sva deca su imala značajan gubitak aktivnog pokreta u povređenom laktu. Deca koja su imala fizikalni tretman postigla su brži povratak normalnog ili skoro normalnog ROM-a lakta. Neželjeni efekti fizikalne terapije nisu zabeleženi [31].

Wang i sar. (2009) uključili su u svoje istraživanje 45 dece sa suprakondilarnim prelomom nadlaktne kosti, koji su operativno zbrinuti i čija je imobilizacija u proseku trajala 32,7 dana. Meren je ROM u lakatnom zglobu i podlaktu. Svi pacijenti su podstaknuti da izvode bezbolnu aktivnu ROM vežbu nakon uklanjanja imobilizacije. Niko od njih nije sprovodio pasivan kineziterapijski program ili vežbe sa opterećenjem, kao deo programa fizikalne terapije. Fiziološki obim pokreta kod ovih ispitanika u proseku su dostignuti mesec dana nakon uklanjanja imobilizacije kada je u pitanju fleksija-ekstenzija, dok je polovina ovog vremena bila potrebna za dostizanje punog obima pokreta pro-supinacije [7].

Herring (2002) je ukazao na to da je 6 do 8 nedelja nakon uklanjanja imobilizacije nije često naći više od 10° do 15° odstupanja od fiziološkog ROM, kada je reč o pokretima fleksije i ekstenzije [32]. Shrader (2009) je naveo u svom radu da je retkost da obim pokreta u laktu i podlaktu nije u fiziološkom opsegu 6 do 8 nedelja nakon uklanjanja imobilizacije [33]. Topping i sar. (1995) očekivali su povratak punog obima pokreta mesec dana nakon uklanjanja imobilizacije i započeli bi fizikalnu terapiju ako pokret nije bio uredan u to vreme [34]. Slično, Otsuka i Kasser (1997) su zaključili da treba očekivati pun ROM lakta tokom naredne 3 nedelje nakon uklanjanja imobilizacije posle suprakondilarnog preloma nadlaktne kosti [35]. Nasuprot tome, Rang (1983) je predložio da nakon lečenja suprakondilarne frakture kod deteta roditelje treba upozoriti da može proći najmanje 3 meseca do dobijanja punog obima pokreta u laktu i podlaktu [36]. Dameron (1981) je prijavio u svom radu da je postizanje maksimalnog obima pokreta lakta nakon takvih povreda trajalo 12 meseci ili više i da su u tom pogledu postojale značajne individualne varijacije među pacijentima [37]. Zions i sar. (2009) su u svom istraživanju prikazali da su se pokreti u laktu vratili na srednju vrednost od 72% pokreta kontralateralnog ekstremiteta do 6 nedelja nakon skidanja imobilizacije i progresivno se povećali na 86% u 12. nedelji, a dostigli 98% do 52. nedelje. Rezultati studije pomogli su da se posavetuju roditelji, šta da očekuju nakon lečenja povrede njihovog deteta [38].

Majid i sar. (2013) u svojoj studiji otkrili su da su se povrede nerva dogodile kod 13,3% pacijenata sa suprakondilarnim prelomom nadlaktne kosti. U pogledu funkcionalnog ishoda pomoću *Quick DASH* skora, 69,4% ispitanikovih funkcionalnih statusa bilo je u granicama normale, a 25% imalo je blagi invaliditet, što znači da je većina pacijenata sa

ovom vrstom preloma zadovoljna u pogledu funkcionalnog ishoda. Percepcija kliničkog ishoda, od strane pacijenta, može se razlikovati od objektivnog kliničkog ishoda [39]. Pietro i sar. (2012) su u svojoj studiji zaključili da funkcionalni nedostaci ne utiču nužno negativno na kvalitet života pedijatrijskih pacijenata, a većina ispitanika bila je zadovoljna u pogledu svog funkcionalnog ishoda [40]. Sinikumpu i sar. (2016) pokazali su u svom radu da se ova vrsta invaliditeta u najvećoj meri sastoji u smanjenju snage hvata šake i deficitu ROM-a [41].

Ernat i sar. (2020) u trogodišnjoj prospektivnoj studiji koja se bavila predviđenjem funkcionalnog statusa pacijenata nakon suprakondilarnog preloma nadlaktice pomoću *Quick DASH* instrumenta, dobili su da je skor u proseku bio 11,9, što predstavlja odličan funkcionalni status gornjih ekstremiteta nakon 12 nedelja (u proseku) od trenutka povrede [11]. Liebs i sar. (2020) su u studiju uključili 775 ispitanika sa suprakondilarnim prelomom nadlaktatne kosti, prosečnog uzrasta 6,1 godina, praćenih tokom 13 godina njenog trajanja. Prosečna vrednost *Quick DASH* skora iznosio je 2,4 što je dobar, ali ne savršen rezultat (*Quick DASH*=0), što ukazuje da je u nekoj meri limitirano funkcionisanje gornjih ekstremiteta nakon potpune sanacije ove povrede [42]. U španskoj studiji, koja se bavila istom temom, autori su prijavili srednje vrednosti *Quick DASH* skora 10, u kohorti od 46 dece sa konzervativno lečenom povredom suprakondilarnog preloma nadlaktatne kosti [43]. U retrospektivnoj studiji Eguia i sar. (2020) koji su uključili 213 ispitanika hiruški zbrinutih nakon suprakondilarnog preloma nadlaktatne kosti u periodu 2008–2016. god., dobili su da je *Quick DASH* skor iznosio u proseku 1,4 [44]. U petogodišnjoj studiji Asadian i sar. (2014), koji su uključili 43 ispitanika (2 : 1 = dečaci : devojčice), prosečnog uzrasta 7,2 godine nakon suprakondilarnog preloma nadlaktatne kosti, najučestaliji mehanizam povrede bio je pad tokom igre ili treninga (58%). Svi ispitanici su hirurški bili zbrinuti u periodu 12–72 časa nakon povrede. Imobilizacija ruke sprovedena je tokom 2 nedelje i nakon toga je 18,5% njih upućeno na 20 sesija fizikalnog tretmana, dok je kod ostatka ispitanika obim pokreta u zglobu lakta i podlaktu bio u fiziološkim granicama. Prosečna vrednost *Quick-DASH* skora kod ispitanika bio je 15 i nije se menjao tokom kontrolnih pregleda [3].

Pošto su povrede i poremećaji funkcije gornjih ekstremiteta povezani sa značajnim udelom u zdravstvenoj zaštiti, potrebne su pouzdane i validne mere ovih parametara. Prethodni upitnici imali su neke nedostatke, kao što je nemogućnost otkrivanja malih promena specifičnih za anatomsku regiju, ili previše kombinacija mernih parametara. Vrednosti *Quick-DASH* upitnika koreliraju sa objektivnim pokazateljima funkcije lakta nakon rehabilitacije suprakondilarnog preloma nadlaktatne kosti kod dece. Ovaj upitnik ishoda vredan je u proceni efikasnosti fizikalne terapije i kliničke procene funkcije gornjih ekstremiteta kod dece. Trebao bi se koristiti uz druge upitnike [8].

ZAKLJUČCI

Primena rane rehabilitacije nakon suprakondilarnog preloma nadlaktatne kosti kod dece dovodi do značajno bolje funkcije lakta i gornjeg ekstremiteta u celini i potrebno je sa njom započeti što pre, kada se steknu uslovi, nakon uklanjanja imobilizacije.

Primenom rehabilitacionog tretmana nakon suprakondilarnog preloma nadlaktatne kosti postiže se dobar funkcionalan ishod i vraćanje nivoima aktivnosti svakodnevnog života (ADŽ) kao pre nastanka povrede.

Značajno je koristiti upitnike za evaluaciju rehabilitacionog procesa i funkcije gornjih ekstremiteta nakon suprakondilarnog preloma nadlaktatne kosti.

LITERATURA

1. Habumugisha B, Byiringiro JC, Semakula M, Butera AM, Byimana J, Kreshak JL. Outcome of paediatric supracondylar humeral fractures treated by surgery at the University Teaching Hospital of Kigali, Rwanda. *East African Orthopaedic Journal*. 2022;16(2):67—76.
2. Holt JB, Glass NA, Shah AS. Understanding the epidemiology of pediatric supracondylar humeral fractures in the United States: identifying opportunities for intervention. *J Pediatr Orthop*. 2018;38: e245—51.
3. Asadian M, Gharehdaghi M, Tavousidoroh M, Mirkazemi M, Halaj Moghadam M, Rahimi Shourin H et al. Outcomes of surgical treatment of pediatric supracondylar humerus fractures by bilateral triceps approach. *Razavi International Journal of Medicine*. 2014;2(3): e19986.
4. He M, Wang Q, Zhao J, Wang Y. Efficacy of ultra-early rehabilitation on elbow function after Slongo's external fixation for supracondylar humeral fractures in older children and adolescents. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2021;16(1):520.
5. Gummesson C, Atroshi I, Ekdahl C. The disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH) outcome questionnaire: longitudinal construct validity and measuring self-rated health change after surgery. *BMC Musculoskelet Disord* 2003; 4: 11.
6. Korhonen L, Pokka T, Holappa A, Serlo W, Sinikumpu JJ. The measurement methods of movement and grip strength in children with a previous upper extremity fracture: a comparative, prospective research. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2020;109(4):351—8.
7. Wang YL, Chang WN, Hsu CJ, Sun SF, Wang JL, Wong CY. The recovery of elbow range of motion after treatment of supracondylar and lateral condylar fractures of the distal humerus in children. *Journal of orthopaedic trauma*. 2009;23(2):120—5.
8. Turchin DC, Beaton DE, Richards RR. Validity of observer-based aggregate scoring systems as descriptors of elbow pain, function and disability. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80(2): 154—62.
9. Marson BA, Craxford S, Deshmukh SR, Grindlay DJ, Manning JC, Ollivere BJ. Quality of patient-reported outcomes used for quality of life, physical function, and functional capacity in trials of childhood fractures: a systematic review using the COSMIN checklist. *The Bone & Joint Journal*. 2020;102(12):1599607.
10. Colovic H, Stankovic I, Dimitrijevic L, Zivkovic V, Nikolic D. The value of modified DASH questionnaire for evaluation of elbow function after supracondylar fractures in children. *VSP*. 2008;65(1):27—32.
11. Ernat JJ, Wimberly RL, Ho CA, Riccio AI. Vascular examination predicts functional outcomes in supracondylar humerus fractures: a prospective study. *Journal of Children's Orthopaedics*. 2020;14(6):495—501.
12. Quatman-Yates CC, Gupta R, Paterno MV, Schmitt LC, Quatman CE, Ittenbach RF. Internal consistency and validity of the QuickDASH instrument for upper extremity injuries in older children. *J Pediatr Orthop* 2013;33: 838—42.
13. Isa AD, Furey A, Stone C. Functional outcome of supracondylar elbow fractures in children: a 3- to 5-year follow-up. *Can J Surg* 2014;57:241—6.
14. Fillingim RB, Loeser JD, Baron R, Edwards RR. Assessment of chronic pain: domains, methods, and mechanisms. *The journal of pain*. 2016.1;17(9):T10—20.
15. Bielewicz J, Daniluk B, Kamieniak P. VAS and NRS, same or different? Are visual analog scale values and numerical rating scale equally viable tools for assessing patients after microdiscectomy?. *Pain Research and Management*. 2022: 29(2022):1—6.
16. Bolton JE, Wilkinson RC. Responsiveness of pain scales: a comparison of three pain intensity measures in chiropractic patients. *J Manipulative Physiol Ther* 1998;21:1—7.
17. Breivik EK, Bjornsson GA, Skovlund E. A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. *Clin J Pain* 2000;16:22—8.
18. Bryce TN, Budh CN, Cardenas DD, Dijkers M, Felix ER et al. Pain after spinal cord injury: an evidence-based review for clinical practice and research. Report of the National Institute on Disability and Rehabilitation Research Spinal Cord Injury Measures meeting. *J Spinal Cord Med* 2007;30:421—40.
19. Jensen MP. Measurement of pain. In: Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP, editors. *Bonica's management of pain*. Media, PA: Williams & Wilkins; 2010. p. 251—70.
20. Jensen MP, Chen C, Brugger AM. The relative validity of three pain treatment outcome measures in post-surgical pain. *Pain* 2003;99:101—9.
21. Jensen MP, Miller L, Fisher LD. Assessment of pain during medical procedures: a comparison of three scales. *Clin J Pain* 1998;14:343—9.
22. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*

2005;14:798—804.

23. Houshian S, Mehdi B, Larsen MS. The epidemiology of elbow fracture in children: analysis of 355 fractures, with special reference to supracondylar humerus fractures. *J Orthop Sci.* 2001; 6:312—5.
24. Kihiko DK, Mutiso VM, Kiboi JG. Fractures sustained by children who fall from a height as seen at Kenyatta National Hospital. *East Afr Orthop J.* 2009; 3(2):1—10
25. Rashid A, Vivek S. Epidemiologic pattern of paediatric supracondylar fractures of humerus in a teaching hospital of rural India. *Chinese J Traumatol.* 2017; 20:158—60.
26. Kasser JR, Beaty JH. Supracondylar fractures of the distal humerus. In: Rockwood and Wilkins' *Fractures in Children*, 5th, Beaty JH, Kasser JR. (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001. p.577.
27. Skaggs DL. Elbow fractures in children: Diagnosis and management. *J Am Acad Orthop Surg.* 1997; 5(6):303—12.
28. Mangwani J, Nadarajah R, Paterson JM. Supracondylar humeral fractures in children: ten years' experience in a teaching hospital. *J Bone Jt Surg Br.* 2006; 88(3):362—5.
29. Minkowitz B, Busch MT. Supracondylar humerus fractures. Current trends and controversies. *Orthop Clin North Am.* 1994;25:581—94.
30. Paradis G, Lavallee P, Gagnon N, Lemire L. Supracondylar fractures of the humerus in children. Technique and results of crossed percutaneous K-wire fixation. *Clin Orthop.* 1993;231—7.
31. Keppler P, Salem K, Schwarting B, Kinzl L. The effectiveness of physiotherapy after operative treatment of supracondylar humeral fractures in children. *Journal of Pediatric Orthopaedics.* 2005;25(3):314—6.
32. Herring J. Upper extremity injuries. In: Herring J, ed. *Tachdjian's Pediatric Orthopaedics*. Vol 3. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2002:2115—250.
33. Shrader MW. Pediatric supracondylar fractures and pediatric physeal elbow fractures. *Orthop Clin North Am.* 2008;39:163—71.
34. Topping RE, Blanco JS, Davis TJ. Clinical evaluation of crossed pin versus lateral-pin fixation in displaced supracondylar humerus fractures. *J Pediatr Orthop.* 1995;15:435—9.
35. Otsuka NY, Kasser JR. Supracondylar fractures of the humerus in children. *J Am Acad Orthop Surg.* 1997;5:19—26.
36. Rang M: Elbow. In: Rang M, ed. *Children's Fractures*. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1983:152—96.
37. Dameron TB Jr. Transverse fractures of distal humerus in children. *Instr Course Lect.* 1981;30:224—35.
38. Zions LE, Woodson CJ, Manjra N, Zalavras C. Time of return of elbow motion after percutaneous pinning of pediatric supracondylar humerus fractures. *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 2009;467:2007—10.
39. Majid K, Abdul HA, Sharaf I. Nerve injuries in supracondylar fractures of the humerus in children. *J Pediatr Orthop.* 2013; 22: 123—6.
40. Pietro P, Domenica DM, Michelle G. Adequacy of treatment, bone remodeling, and clinical outcome in pediatric supracondylar humeral fractures. *J Pediatric Orthop.* 2012; 21:115—20.
41. Sinikumpu JJ, Victorzon S, Pokka T, Lindholm EL, Peljo T, Serlo W. The long-term outcome of childhood supracondylar humeral fractures. *Bone Jt J.* 2016; 98-B:1410—7.
42. Liebs TR, Burgard M, Kaiser N, Slongo T, Berger S, Ryser B et al. Health-related quality of life after paediatric supracondylar humeral fractures. *The bone & joint journal.* 2020;102(6):755—65.
43. Moraleda L, Valencia M, Barco R, González- Moran G. Natural history of unreduced Gartland type- II supracondylar fractures of the humerus in children: a two to thirteen- year follow- up study. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95- A(1):28—34.
44. Eguia FA, Gottlich CP, Vora M, Klyce W, Hassan S, Sponseller PD et al. Radiographic assessments of pediatric supracondylar fractures and mid-term patient-reported outcomes. *Medicine.* 2020;99(41):1—7.

IN SILICO ISPITIVANJE NUDT5 INHIBITORNOG POTENCIJALA KVERCETINA I NJEGOVIH ANALOGA

Autor: MILICA VIDIĆ

e-mail: milicavidic92@yahoo.com

Mentor: Doc. dr Emilia Gligorić

Katedra za farmaciju

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Rak dojke je vodeći zdravstveni problem kod žena. Utvrđeno je da je nukleotid difosfat hidrolaza tip 5 (*nucleotide diphosphate hydrolase type 5, NUDT5*) prekomerno izražen kod pacijenata sa rakom dojke. U signalnom putu estrogena važnu ulogu ima *NUDT5*, označavajući da *NUDT5* inhibitori mogu blokirati taj put i pokazivati slične indikacije kao antagonisti estrogena. Jedan od antagonista estrogena jeste i kvercetin.

Cilj: Ispitivanje *NUDT5* inhibitornog potencijala kvercetina i njegovih strukturnih analoga, primenom in silico metode molekularnog dokinga i determinacija najaktivnijih *NUDT5* inhibitora. Takođe, cilj rada je predviđanje i poređenje farmakokinetičkog profila kvercetina i njegovih analoga.

Materijal i metode: Molekularni doking je vršen pomoću programskog paketa *AutoDock 4.2.6*. Rezultati dokinga su grafički ispitani pomoću programskog paketa *AutoDock Tools 1.5.7* i *Discovery Studio Visualiser v21.1.0.2029*. Prilikom određivanja parametara značajnih po Lipinskom, korišćen je veb-alat *SwissADME*, a pomoću veb-alata *pkCSM* u ovom radu predviđena su svojstva apsorpcije, distribucije, metabolizma, ekskrecije i toksičnosti (*absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity, ADMET*) liganada podvrgnutih dokingu.

Rezultati: Rezultati molekularnog dokinga pokazali su visok *NUDT5* inhibicioni potencijal kvercetina i njegovih analoga. Od 52 analizirana analoga kvercetina, za 34 su dobijene niže vrednosti energija vezivanja u odnosu na kvercetin, što ukazuje na jači *NUDT5* inhibicioni potencijal ovih jedinjenja. Pored boljih rezultata dokinga, na osnovu predviđanja *ADMET* svojstava, analozi ostvaruju i bolji farmakokinetički profil.

Zaključak: Niske energije vezivanja sa *NUDT5* i dobri farmakokinetički profili analoga kvercetina, prikazuju analoge kao potencijalne kandidate za dalja eksperimentalna istraživanja.

Ključne reči: *NUDT5*; kvercetin; analog; in silico; molekularni doking.

UVOD

Rak dojke je vodeći zdravstveni problem kod žena zbog visoke stope mortaliteta i morbiditeta. Petogodišnja stopa preživljavanja kod metastatskog karcinoma dojke je manja od 30%, čak i sa adjuvantnom hemoterapijom [1]. Rak dojke je heterogena bolest, koja varira u morfologiji, molekularnoj biologiji, kliničkoj manifestaciji i odgovoru na lečenje. Pacijenti koji boluju od raka dojke mogu biti podeljeni na dva podtipa: pozitivne i negativne na estrogenske receptore (ER+, ER-), u zavisnosti od ekspresije ER [2].

Hormoni kao što su estrogen i progesteron mogu pokrenuti kancerogene procese. Otkriveno je da progesteronom ili estrogenom indukovano povećanje adenosin trifosfata (*adenosine triphosphate, ATP*), remodeliranje hromatina i transkripcija gena u ćelijama raka dojke zavise od aktivnosti nukleotid difosfat hidrolaze tip 5 (*nucleotide diphosphate hydrolase type 5, NUDT5*) [3]. U prisustvu adenosin difosfata (*adenosine diphosphate, ADP*),

NUDT5 posreduje u sintezi *ATP*-a u jedru, katalizom transformacije *ADP*-riboze u *ATP* i ribozu-5-fosfat [4].

Utvrđeno je da je *NUDT5* prekomerno izražen kod pacijenata sa rakom dojke, da je povezan sa lošijom prognozom pacijenata, kao i većim rizikom od recidiva i metastaza [3]. Inhibiranje aktivnosti enzima *NUDT5* sprečava formiranje onkofsere i aktivaciju pokretača raka. Ova saznanja ističu da on može biti prognostički biomarker i meta za otkriće novih lekova u lečenju ER+ raka dojke [4].

U signalnom putu estrogena važnu ulogu ima *NUDT5*, što označava da *NUDT5* inhibitori mogu blokirati taj put, zbog čega možemo očekivati da oni pokazuju slične indikacije kao antagonisti estrogena. Jedan od inhibitora signalnog puta estrogena jeste i kvercetin [5].

Kvercetin (3,3',4',5,7' pentahidroksi-2-fenilhromen-4-on) je glavni predstavnik flavonoida, potklase flavonola [6]. Prirodan je proizvod u ljudskoj ishrani, a nalazi se prevashodno u obliku glikozida u raznim biljkama, voću i povrću, kao što su crni luk (*Allium cepa* L.), špargla (*Asparagus officinalis* L.) i zelena salata (*Lactuca sativa* L.) [7]. Dodat je funkcionalnoj hrani, kao dijetetski suplement i može imati ulogu u prevenciji ili tretmanu različitih bolesti, uključujući i maligne [8].

I *in vivo* i *in vitro* eksperimenti su pokazali da kvercetin može ispoljavati antitumorske efekte, menjajući progresiju ćelijskog ciklusa, inhibirajući proliferaciju ćelije, promovisanjem apoptoze, inhibirajući angiogenezu i progresiju metastaza [8].

Kvercetin u hrani nije prisutan kao aglikon, već u obliku glikozida. Unesen oralno, hidrolizuje, a oslobođeni aglikon se apsorbuje i metaboliše, što dovodi do nastanka glukuronidovanih, metilovanih i sulfatnih metabolita [7]. Kvercetin u obliku glikozida je dobro rastvorljiv u vodi, zbog čega je bioraspoloživost kvercetina veća kada se on konzumira kao sastojak hrane, a ne kao sam kvercetin. Primena kvercetina u kliničkim studijama je ograničena, uglavnom zbog njegove slabe rastvorljivosti u vodi, hemijske nestabilnosti i kratkog poluvremena eliminacije, što može smanjiti njegovu efikasnost kada se koristi u hrani i farmaceutskim proizvodima [9]. Kao rezultat toga, istraživači su pokušali da dizajniraju i sintetišu brojne nove derivate kvercetina koristeći različite metode, kako bi modifikovali ograničenja kvercetina [10]. Važne reakcije modifikovanja su glikozilacija, metilovanje, hidroksilacija i sulfatacija [11].

Metoda koja omogućava ispitivanje delovanja pojedinačnog liganda ka makromolekulskom cilju je *in silico* metoda molekularnog dokinga [12]. Molekularni doking je metoda koja se može koristiti za ilustraciju interakcije na atomskom nivou između malih molekula i proteina, prikazivajući ponašanje molekula na mestima vezivanja za ciljani protein i prikazivajući osnovni biohemijski mehanizam. [13]. Možemo reći da je razvoj lekova značajno napredovao korišćenjem *in silico* metoda, a trenutno je to prvi pristup u otkrivanju i razvoju novih lekova.

U literaturi nisu pronađena istraživanja inhibitornog delovanja kvercetina i njegovih strukturnih analoga na enzim *NUDT5*.

Na osnovu prethodno navedenih karakteristika kvercetina, primarni cilj rada je ispitivanje njegovog inhibitornog potencijala prema *NUDT5* proteinskoj strukturi, primenom *in silico* metode molekularnog dokinga. S težnjom da se prevaziđu nedostaci kvercetina, kao glavnog liganda, ispitan je i *NUDT5* inhibitorni potencijal njegovih strukturnih analoga. Dodatno, cilj rada je i predviđanje i poređenje *ADMET* profila kvercetina i njegovih analoga, koji su u doking studiji pokazali jače inhibitorno delovanje od kvercetina.

MATERIJAL I METODE

Priprema liganda za doking

Sve strukture korišćene u ovom radu su preuzete iz *PubChem* javne hemijske baze podataka (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) [14]. U Tabeli 1 date su oznake, nazivi po *IUPAC*-u, trivijalni nazivi i hemijske formule 54 korišćena liganda.

Priprema receptora *NUDT5* za doking

Sa *Protein Data Bank (PDB)* baze podataka (<https://www.rcsb.org/>) preuzeta je trodimenzionalna struktura *NUDT5* receptora (PDB kod: 5NWH). Pomoću *Discovery Studio Visualiser* v21.1.0.20298. (*Dassault Systèmes BIOVIA, San Diego, CA, USA*) programskog paketa, iz kompleksa *NUDT5* i kokristalizovanog liganda (K) uklonjeni su molekuli liganda i vode. *AutoDock Tools* 1.5.7 programski paket korišćen je za dodeljivanje polarnih vodonikovih atoma i računanje naelektrisanja Gastejgerovim metodom.

Molekularni doking

Doking je vršen pomoću programskog paketa *AutoDock* 4.2.6., po standardnoj proceduri za rigidni receptor i fleksibilni ligand, sa 25 nezavisnih ponavljanja po ligandu. Rešetka je postavljena na veličinu od 60 tačaka u *x*, *y* i *z* pravcu, a rastojanje između tačaka rešetke iznosilo je 0,375 Å. Koordinate vezivanja K za *NUDT5* su podešene za centar rešetke i iznosile su 12,2945, -14,4435, -11,7514 redom u *x*, *y* i *z* pravcu. Navedene koordinate su korišćene prilikom dokinga svakog liganda, a K kao kontrola. Doking je vršen pomoću metode Lamarkovog genetskog algoritma [15]. Ostalim parametrima nisu menjana automatska podešavanja. Pomoću ovog programskog paketa dobijene su vrednosti energije vezivanja (ΔG_b), konstante inhibicije (K_i) i najbolja konformacija liganda i receptora. Konformacija sa najnižom ΔG_b je smatrana najpogodnijom. Vizuelizacija rezultata i prikazivanje tipova interakcija između jedinjenja i proteina vršena je primenom *Discovery Studio Visualiser*.

Doking procedura je validovana tako što je K uklonjen iz kompleksa sa *NUDT5* i izvršeno je njegovo ponovno vezivanje za receptorsko mesto primenom *AutoDock* 4.2.6. Vrednost srednjeg kvadratnog odstupanja (*root mean square deviation, RMSD*) između ovako dobijene konformacije i originalne strukture je bila manja od 2 Å (0,367 Å), što ukazuje na pouzdanost predviđanja sposobnosti vezivanja novih liganada [5].

Određivanje parametara značajnih po Lipinskom

Prilikom određivanja parametara značajnih po Lipinskom (molekulska masa (M_r) [g/mol], broj akceptora vodonične veze (*H-bond acceptors, HBA*), broj donora vodonične veze (*H-bond donors, HBD*) i podeoni koeficijent ($\log P$)) korišćen je veb-alat *SwissADME* (<http://www.swissadme.ch>) [16].

Predviđanje farmakokinetičkih svojstava

Pomoću veb-alata *pkCSM* (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm>) [17] u ovom radu predviđena su *ADMET* svojstva liganada podvrgnutih dokingu.

REZULTATI

Rezultati molekularnog dokinga

Rezultati doking analize liganada sa *NUDT5* prikazani su u Tabeli 1. Vrednosti ΔG_b dobijene dokingom kretale su se u rasponu od -11,24 do -7,36 kcal/mol, a vrednosti za K_i od 0,0058 do 4,01 μM . Aminokiselinske rezidue koje učestvuju u formiranju vodoničnih i van der Valsovih interakcija (za ligande sa nižom vrednošću ΔG_b od kvercetina, kao i za kvercetin) prikazane su u Tabeli 2. Rezultati dobijeni u ovom radu bi pomogli u razumevanju inhibitornog potencijala i omogućili brzo i precizno predviđanje aktivnosti novih inhibitora na osnovu vrednosti dobijenih dokingom [18].

Pravila Lipinskog i ADMET profil

Ligandima sa nižom vrednošću ΔG_b od kvercetina, kao i kvercetinu ispitana je sličnost leku („*druglikeness*”) prema pravilima Lipinskog, a prikaz njihovih svojstava, da li zadovoljavaju ili ne zadovoljavaju pravila nalazi se u Tabeli 3. Prema pravilima Lipinskog jedan molekul je sličan leku ukoliko ima M_r manju od 500 Da, $\log P \leq 5$, broj *HBA* manji od 10, a broj *HBD* manji od 5 [19]. Poželjno je da ligandi ne krše ova pravila, jer se tada povećava verovatnoća njihove uspešnosti u kliničkim ispitivanjima, kao i njihova biološka raspoloživost [20]. Pored svojstava Lipinskog za ligande, u Tabeli 3 nalaze se vrednosti za rastvorljivost u vodi [$\log \text{mol/l}$] i *Caco-2* permeabilnost [$\log \text{cm/s}$]. Na osnovu najboljih vrednosti za *Caco-2* permeabilnost, odabrani su ligandi čiji je farmakokinetički profil u potpunosti predviđen.

Pored kvercetina (L35) i K, za predviđanje farmakokinetičkih svojstava odabrano je još pet liganada sa najvišim vrednostima za *Caco-2* permeabilnost, dobijenih pomoću veb-alata *pkCSM*. Njihov farmakokinetički profil dat je u Tabeli 4.

DISKUSIJA

Analiza podataka dobijenih molekularnim dokingom

Analiza interakcije vezivanja liganda i makromolekula je dobro poznata metoda širom sveta, značajna za otkriće novih lekova. Jasnije razumevanje farmakološke aktivnosti prirodnih jedinjenja, kao i otkriće novih lekova veće aktivnosti i selektivnosti, može se postići iz informacija dobijenih *in silico* molekularnim doking studijama [18]. Analizom rezultata molekularnog dokinga prikazanog u Tabeli 1, uočava se da svi ispitani ligandi ostvaruju interakciju sa makromolekulom *NUDT5*. Interakcija ispitivanih supstanci sa aktivnim mestom se može potvrditi i preklapanjem dokovanih struktura sa nativnim K iz kompleksa sa *NUDT5*, što je grafički prikazano na Slici 1. Prilikom molekularnog dokinga izabranih liganada u ovom radu, najniža vrednost ΔG_b dobijena je za L1, i iznosi -11,24 kcal/mol. Najniža ΔG_b odražava najjače vezivanje liganda i makromolekula [21]. Ligand L1 je ujedno i jedini koji ima nižu ΔG_b u odnosu na kontrolni inhibitor, odnosno K.

Pored L1, takođe veći stepen inhibicije *NUDT5* makromolekula ostvaruju i L2, L3, L4, L5. Nedostatak ovih liganada je taj što ne zadovoljavaju pravila Lipinskog, ali ona treba da budu više smernice prilikom odabira liganda, nego striktna pravila [22]. Za ligande L1-L34 dobijene su niže vrednosti ΔG_b u odnosu na kvercetin (L35), što ukazuje na jači *NUDT5* inhibicioni potencijal ovih jedinjenja. Najčešće vrednosti ΔG_b koje su trenutno

prihvaćene pri odabiru potencijalnih kandidata u dizajnu lekova su vrednosti manje od $-6,0$ kcal/mol. Međutim, još uvek ne postoji konsenzus o opsegu u kome bi energije vezivanja trebale da budu za biološki aktivna jedinjenja [23].

Sticanje detaljnih informacija o interakcijama između liganda i makromolekula je preduslov za rasvetljavanje prirode, ponašanja i aktivnosti formiranih kompleksa. Aminokiselinske rezidue proteina pokazuju sklonost da formiraju vodonične i van der Valsove interakcije [24]. Vodonična veza je veoma česta u formiranju kompleksa ligand-makromolekul [25], i što je jača kompleks se približava savršenijoj geometriji [18]. Prema podacima navedenim u Tabeli 2, može se zaključiti da su najčešće aminokiselinske rezidue koje učestvuju u formiranju vodonične veze: *GluB:47*, *Arg:51*, *GlyB:135* i *ThrB:45*. Takođe, najčešće aminokiselinske rezidue koje učestvuju u građenju van der Valsovih interakcija su: *ValA:29*, *LeuB:136*, *ArgA:84*, *ArgB:44*, *GluA:166*, *GluA:97* i *GluB:135*. Ovi aminokiselinski rezidui najverovatnije imaju važnu ulogu u stabilnosti vodoničnih i van der Valsovih interakcija kompleksa ligand-makromolekul. Dobijeni rezultati su u skladu sa ranijim istraživanjima *NUDT5* inhibitorne aktivnosti poznatih antiestrogenih lekova, koja potvrđuju da su *TrpA:28*, *ArgA:51*, *TrpB:46*, *GluB:47* ključni aminokiselinski rezidui na aktivnom mestu *NUDT5* enzima [5]. Na Slici 2 i 3 dat je dvo- i trodimenzionalni prikaz interakcija liganada L1 i L35 sa receptorskim mestom.

Analiza sličnosti leku

„Pravilo palca“ za procenu svojstava lekova, poznato i kao pravila Lipinskog, uvedeno je pre skoro dve decenije i opšte je prihvaćen metod za predviđanje *ADMET* svojstava [26]. Idealan molekul leka bi trebalo da bude u skladu sa smernicama fizičko-hemijskih osobina koje propisuje Lipinski svojim pravilima. On predviđa sličnost leku („druglikeness“) za hemijsko jedinjenje sa biološkom aktivnošću, kao i da li će on moći oralno da se aplikuje. Ako jedinjenje ispunjava principe pravila Lipinskog onda će ono imati poboljšana farmakokinetička svojstva i povećanu bioraspoloživost [27]. Na osnovu rezultata Tabele 3, možemo zaključiti da od trideset i šest liganada, računajući i K, četrnaest liganada ne zadovoljava pravila Lipinskog.

Analiza farmakokinetičkih parametara

In silico procena farmakokinetičkih svojstava može imati ključnu ulogu u odabiru potencijalnih jedinjenja za eksperimentalne studije [28]. Uvažavanje značaja *ADMET* svojstava dovelo je do njihovog razmatranja i u ranoj fazi razvoja lekova, što je dovelo do značajnog smanjenja broja neuspešnih jedinjenja u kliničkim ispitivanjima [17].

Idealan oralni lek treba da se apsorbuje iz gastrointestinalnog trakta, distribuirati do mesta delovanja, metabolizirati bez gubitka efikasnosti i eliminirati bez oštećenja organizma. Nivo apsorpcije jedinjenja se može predvideti na osnovu vrednosti rastvorljivosti u vodi, *Caco-2* permeabilnosti, intestinalne apsorpcije i permeabilnosti kože [22]. *SwissADME* logSW skala smatra jedinjenja sa negativnijim vrednostima za rastvorljivost od -6 slabo rastvorljivim u vodi [29]. Na osnovu navedenih vrednosti za rastvorljivost u Tabeli 3, možemo zaključiti da svi ligandi imaju zadovoljavajuću rastvorljivost. Vrednost *Caco-2* permeabilnosti veća od $0,9$ označava visoku permeabilnost [22]. Među ispitivanim ligan-dima, visoku permeabilnost su pokazali L17, L24, L28, L30 i L33. Farmakokinetički parametri ovih jedinjenja su, uz L35 i K detaljnije prikazani u Tabeli 4. Jedinjenja sa nivoom apsorpcije ispod 30% se smatraju slabo rastvorljivim u vodi i manje apsorbovanim [28]. Analizi kvercetina, L17, L24, L28, L30 i L33 pokazuju veću vrednost apsorpcije od K i L35. Za jedinjenja čija je vrednost $\log K_p > -2,5$ se smatra da imaju nisku permeabilnost kroz kožu [30]. Svi ligandi imaju vrednost $\log K_p < -2,5$, što znači da mogu da penetrišu

kroz kožu, ali ona je samo značajna kod lekova koji se primenjuju preko kože [22].

Distribucija je predviđena posmatranjem volumena distribucije u stacionarnom stanju, nevezane frakcije liganda i prolaznosti kroz krvno-moždanu barijeru [29]. Volumen distribucije u stacionarnom stanju je farmakokinetički parametar koji daje vezu između primenjene doze leka i količine leka prisutnog u plazmi i tkivima [31, 32]. Kada je volumen distribucije ($\log L/kg$) u stacionarnom stanju manji od -0,15, lek ima tendenciju da ostane u plazmi, a kada je veći od 0,45, lek ima tendenciju da napusti plazmu i pređe u druga tkiva [22]. Nižu vrednost od -0,15 imaju L17 i L24. Većina lekova u plazmi se nalazi u ravnoteži između slobodnog ili vezanog oblika [33]. Što je veći stepen do kojeg se lek vezuje za proteine u krvi, lek će manje prolaziti kroz ćelijske membrane [29]. U ovom radu vrednosti nevezane frakcije za 7 liganada iz Tabele 4 kreću se u rasponu 0,093-2,79. Krvno-moždana barijera kontroliše prenos materija, nutrijenata i ćelija iz krvi u mozak i iz mozga u krv [34]. Parametar penetracije kroz krvno-moždanu barijeru daje podatak da li lek može da deluje na centralni nervni sistem [35]. Ako je vrednost $\log$ prolaznosti kroz krvno-moždanu barijeru veća od 0,3, smatra se da jedinjenja mogu da prolaze krvno-moždanu barijeru lako, a ako je niža od -1, smatra se da jedinjenja ne prolaze lako [22]. $\log$ vrednosti niže od -1 imaju L17, L24, K i L35 što znači da oni neće delovati na centralni nervni sistem.

Metabolizam se procenjuje pomoću toga da li su ligandi supstrati, kao i inhibitori enzima superfamilije citohroma P450 (*CYP*). Inhibicija *CYP* enzima otežava biotransformaciju ili uklanjanje lekova, što dovodi do viših nivoa leka u plazmi, moguće toksičnosti ili nedostatka efikasnosti leka [29]. Pored kvercetina, L28 i L30 se ističu jer nisu ni supstrat *CYP* enzima, niti njihovi inhibitori, što predskazuje da se oni neće metabolisati u jetri [22].

Eliminaciju posmatramo prvenstveno na osnovu kombinacije jetrenog i bubrežnog klirensa, a važna je za određivanje doziranja kada želimo da postignemo stacionarne koncentracije leka [30]. Najveću vrednost za klirens ima L24.

Toksičnost je predviđena posmatranjem sledećih parametara: *AMES* toksičnosti, maksimalne tolerisane doze, oralne akutne toksičnosti na pacovima, oralne hronične toksičnosti na pacovima i hepatotoksičnosti [30]. Na osnovu Tabele 4 zaključujemo da jedino K pokazuje *AMES* toksičnost, odn. mutagenost. Vrednosti maksimalne tolerisane doze iznad 0,477 ($mg/kg/day$) se smatraju visokim, a ispod 0,477 niskim [22]. Visoke vrednosti imaju L17, K i L35. Poželjne su veće vrednosti oralne akutne toksičnosti na pacovima i oralne hronične toksičnosti na pacovima jer je tada potrebna mnogo veća doza za postizanje praga toksičnosti, nego za postizanje terapijskog efekta [30]. Jetra igra ključnu ulogu u biotransformaciji ksenobiotika. Ako se ošteti, remeti se normalan metabolizam, a oštećenje može čak dovesti i do njenog prestanka rada [29]. Od svih liganada jedino je predviđeno da K može biti hepatotoksična.

Kao ligand sa najpovoljnijim farmakokinetičkim profilom, uzimajući u obzir visoke vrednosti za *Caco-2* permeabilnost i intestinalnu apsorpciju kao najznačajnije parametre oralne apsorpcije, a istovremeno svojstvo da nije ni supstrat ni inhibitor *CYP* i ima visok prag za toksičnost, možemo izdvojiti L28.

ZAKLJUČCI

Rak je ozbiljna pretnja po fizičko i mentalno zdravlje ljudi, a incidenca i smrtnost od raka su visoke u svetu [36, 37]. Na osnovu trenutnog stanja urgentno je tražiti nova pomoćna sredstva i lekove za lečenje raka, sa malom toksičnošću, manje neželjenih dejstava i visokom efikasnošću [8].

U ovom radu urađen je molekularni doking, na osnovu kojeg je prikazan inhibitorski potencijal kvercetina i njegovih analoga na *NUDT5* enzim, koji je značajan u patogenezi

raka dojke [2]. Određivanjem farmakokinetičkih svojstava možemo uvideti da sa povećanjem vrednosti rastvorljivosti u vodi i oralne apsorpcije, kao i sa smanjenjem toksičnosti, analozi kvercetina prevazilaze njegove nedostatke. Pored boljeg farmakokinetičkog profila rezultati dokinga prikazuju da analozi imaju i niže vrednosti ΔG_b , odnosno ostvaruju jače vezivanje sa makromolekulom [21]. Iako su dobijeni *in silico* rezultati obećavajući, zbog određenog stepena nepouzdanosti *in silico* metoda, ove rezultate je potrebno potvrditi *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima.

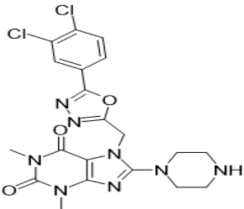
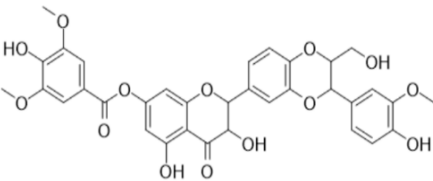
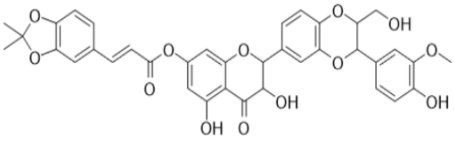
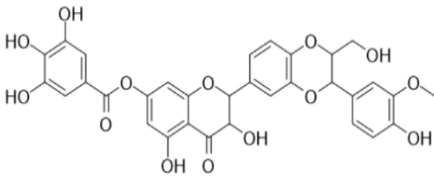
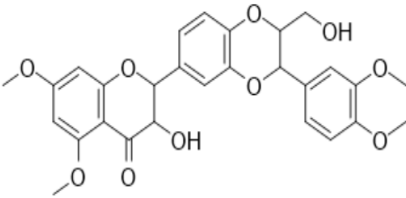
LITERATURA

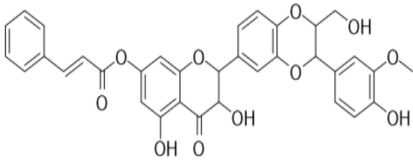
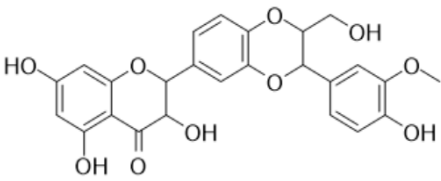
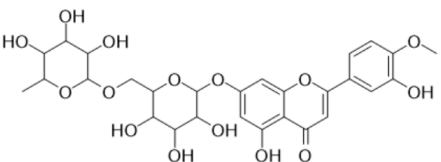
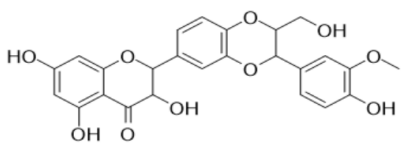
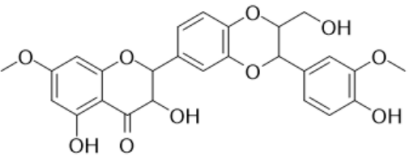
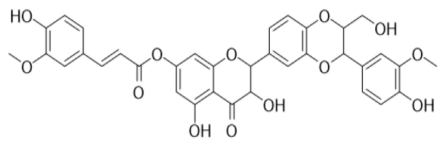
1. Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *Biomed Res Int.* 2022;2022:9605439.
2. Tong XY, Quan Y, Zhang HY. NUDT5 as a novel drug target and prognostic biomarker for ER-positive breast cancer. *Drug Discov.* 2021;26(3):620-625.
3. Niranjana V, Jayaprasad S, Uttarkar A, Kusanur R, Kumar J. Design of Novel Coumarin Derivatives as NUDT5 Antagonists That Act by Restricting ATP Synthesis in Breast Cancer Cells. *Molecules.* 2022;28(1):89.
4. Pickup KE, Pardow F, Carbonell-Caballero J, Lioutas A, Villanueva-Cañas JL, Wright RHG, et al. Expression of Oncogenic Drivers in 3D Cell Culture Depends on Nuclear ATP Synthesis by NUDT5. *Cancers (Basel).* 2019;11(9):1337.
5. Tong XY, Liao X, Gao M, Lv BM, Chen XH, Chu XY, et al. Identification of NUDT5 Inhibitors From Approved Drugs. *Front Mol Biosci.* 2020;7:44.
6. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, et al. Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients.* 2016;8(3):167.
7. Di Petrillo A, Orrù G, Fais A, Fantini MC. Quercetin and its derivatives as antiviral potentials: A comprehensive review. *Phytother Res.* 2022;36(1):266-278.
8. Tang SM, Deng XT, Zhou J, Li QP, Ge XX, Miao L. Pharmacological basis and new insights of quercetin action in respect to its anti-cancer effects. *Biomed Pharmacother.* 2020;121:109604.
9. Septembre-Malaterre A, Boumendjel A, Seteyen AS, Boina C, Gasque P, Guiraud P, et al. Focus on the high therapeutic potentials of quercetin and its derivatives. *Phytomed Plus.* 2022;2(1):100220.
10. Alizadeh SR, Ebrahimzadeh MA. Quercetin derivatives: Drug design, development, and biological activities, a review. *Eur J Med Chem.* 2022;229:114068.
11. Magar RT, Sohng JK. A Review on Structure, Modifications and Structure-Activity Relation of Quercetin and Its Derivatives. *J Microbiol Biotechnol.* 2020;30(1):11-20.
12. Joseph-McCarthy D. Computational approaches to structure-based ligand design. *Pharmacol Ther.* 1999;84(2):179-91.
13. Hasan MR, Alsaiairi AA, Fakhurji BZ, Molla MHR, Asseri AH, Sumon MAA, et al. Application of Mathematical Modeling and Computational Tools in the Modern Drug Design and Development Process. *Molecules.* 2022;27(13):4169.
14. Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, et al. PubChem 2023 update. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(D1):D1373-D1380.
15. Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J Comput Chem.* 2009;30(16):2785-91.
16. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;46(1-3):3-26.
17. Pires DE, Blundell TL, Ascher DB. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *J Med Chem.* 2015;58(9):4066-72.
18. Hasan MM, Khan Z, Chowdhury MS, Khan MA, Moni MA, Rahman MH. In silico molecular docking and ADME/T analysis of Quercetin compound with its evaluation of broad-spectrum therapeutic potential against particular diseases. *Inform Med Unlocked.* 2022;29:100894.
19. Sergazy S, Shulgau Z, Zhulikeyeva A, Ramankulov Y, Palamarchuk IV, Kulakov IV. Cytoprotective Ac-

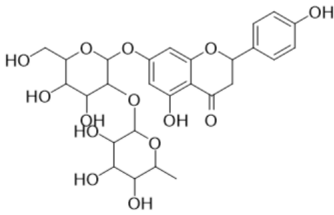
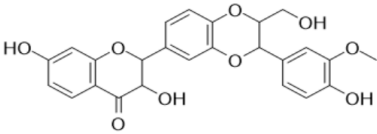
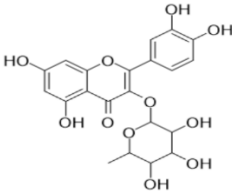
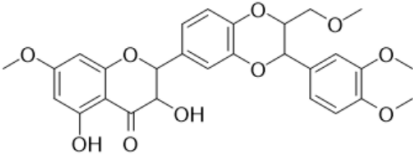
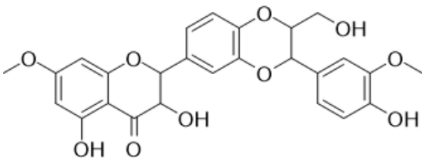
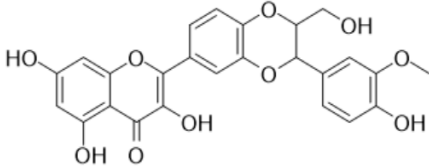
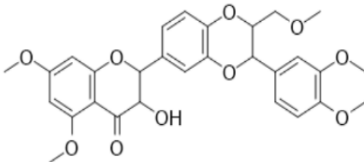
tivity of Newly Synthesized 3-(Arylmethylamino)-6-Methyl-4-Phenylpyridin-2(1 H)-Ones Derivatives. *Molecules*. 2022;27(17):5362.

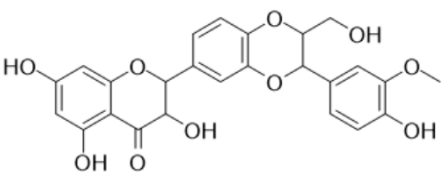
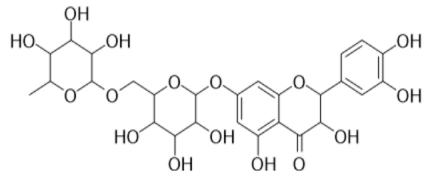
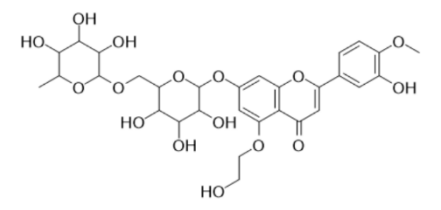
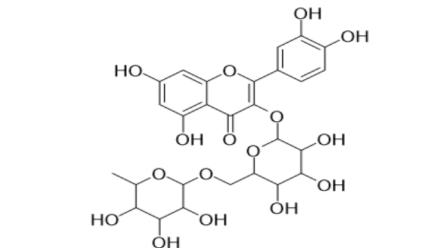
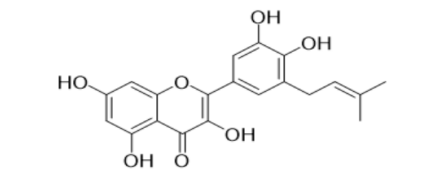
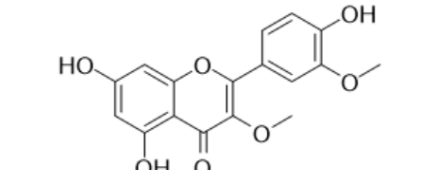
20. Elhady SS, Abdelhameed RFA, Malatani RT, Alahdal AM, Bogari HA, Almalki AJ, et al. Molecular Docking and Dynamics Simulation Study of Hyrtios erectus Isolated Scalarane Sesterterpenes as Potential SARS-CoV-2 Dual Target Inhibitors. *Biology (Basel)*. 2021;10(5):389.
21. Natarajan PM, Umapathy VR, Murali A, Swamikannu B. Computational simulations of identified marine-derived natural bioactive compounds as potential inhibitors of oral cancer. *Future Sci OA*. 2022;8(3):FSO782.
22. Zackria AA, Pattabiraman R, Murthy TPK, Kumar SB, Mathew BB, Biju VG. Computational screening of natural compounds from *Salvia plebeia* R. Br. for inhibition of SARS-CoV-2 main protease. *Vegetos*. 2022;35(2):345-359.
23. Ivanova L, Karelson M. The Impact of Software Used and the Type of Target Protein on Molecular Docking Accuracy. *Molecules*. 2022;27(24):9041.
24. Bujalowski W, Jezewska MJ, Bujalowski PJ. Signal and binding. I. Physico-chemical response to macro-molecule-ligand interactions. *Biophys Chem*. 2017;222:7-24.
25. Grabowski SJ. Intramolecular hydrogen bond energy and its decomposition interactions. *Crystals (Basel)*. 2021;11(1):5.
26. Karami TK, Hailu S, Feng S, Graham R, Gukasyan HJ. Eyes on Lipinski's Rule of Five: A New "Rule of Thumb" for Physicochemical Design Space of Ophthalmic Drugs. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2022;38(1):43-55.
27. Chen X, Li H, Tian L, Li Q, Luo J, Zhang Y. Analysis of the Physicochemical Properties of Acaricides Based on Lipinski's Rule of Five. *J Comput Biol*. 2020;27(9):1397-1406.
28. Singh P, Kumar V, Lee G, Jung TS, Ha MW, Hong JC, et al. Pharmacophore-Oriented Identification of Potential Leads as CCR5 Inhibitors to Block HIV Cellular Entry. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):16122.
29. Domínguez-Villa FX, Durán-Iturbide NA, Ávila-Zárraga JG. Synthesis, molecular docking, and in silico ADME/Tox profiling studies of new 1-aryl-5-(3-azidopropyl)indol-4-ones: Potential inhibitors of SARS CoV-2 main protease. *Bioorg Chem*. 2021;106:104497.
30. Han Y, Zhang J, Hu CQ, Zhang X, Ma B, Zhang P. In silico ADME and Toxicity Prediction of Ceftazidime and Its Impurities. *Front Pharmacol*. 2019;10:434.
31. Murad N, Pasikanti KK, Madej BD, Minnich A, McComas JM, Crouch S, et al. Predicting Volume of Distribution in Humans: Performance of In Silico Methods for a Large Set of Structurally Diverse Clinical Compounds. *Drug Metab Dispos*. 2021;49(2):169-178.
32. Fagerholm U, Hellberg S, Alvarsson J, Arvidsson McShane S, Spjuth O. In Silico Prediction of Volume of Distribution of Drugs in Man Using Conformal Prediction Performs on Par with Animal Data-Based Models. *Xenobiotica*. 2021;51(12):1366-1371.
33. Watanabe R, Esaki T, Kawashima H, Natsume-Kitatani Y, Nagao C, Ohashi R, et al. Predicting Fraction Unbound in Human Plasma from Chemical Structure: Improved Accuracy in the Low Value Ranges. *Mol Pharm*. 2018;15(11):5302-5311.
34. Małkiewicz MA, Szarmach A, Sabisz A, Cubala WJ, Szurowska E, Winklewski PJ. Blood-brain barrier permeability and physical exercise. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):15.
35. Morak-Młodawska B, Jeleń M. Lipophilicity and Pharmacokinetic Properties of New Anticancer Dipyrithothiazine with 1,2,3-Triazole Substituents. *Molecules*. 2022;27(4):1253.
36. Bhatt AP, Redinbo MR, Bultman SJ. The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(4):326-344.
37. Islami F, Ward EM, Sung H, Cronin KA, Tangka FKL, Sherman RL, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Part 1: National Cancer Statistics. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(12):1648-1669.

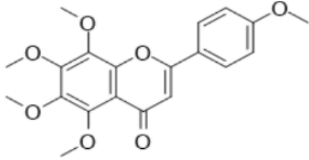
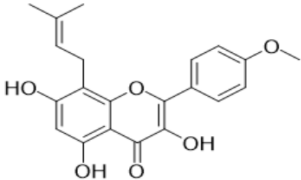
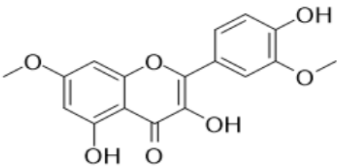
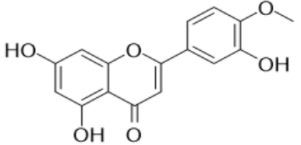
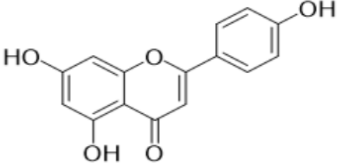
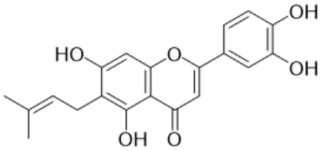
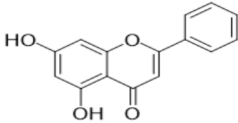
PRIOLOG I

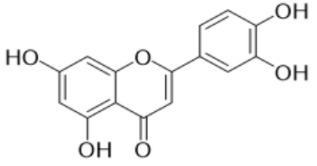
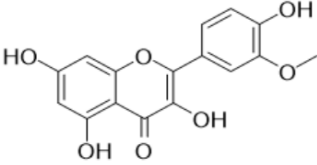
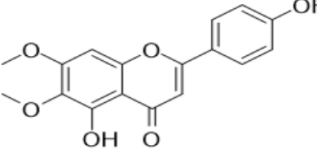
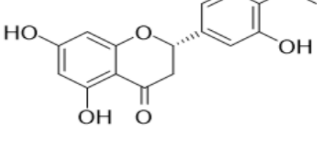
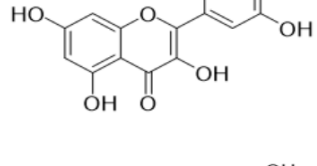
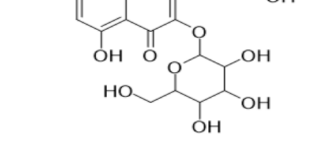
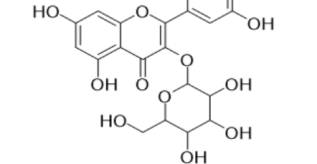
Ligand	Naziv po <i>IUPAC</i> -u, (trivijalni naziv)	Hemijska formula	ΔG_b [kcal/ mol]	Ki [μM]
K	7-[[5(3,4-dihlorfenil)- 1,3,4-oksadiazol-2-il]- 1,3-dimetil-8-piperazin- 1-il purin-2,6-dion		-11,02	0,0084
L1	[(2R,3R)-3,5- dihidroksi-2[3-(4- hidroksi-metoksifenil)- 2-(hidroksimetil)- 2,3-dihidro-1,4- benzodioksin-6-il]-4- okso-2,3-dihidrohromen- 7-il] 4-hidroksi-3,5- dimetoksibenzoat		-11,24	0,0058
L2	[(2R,3R)-3,5-dihidroksi- 2-[3-(4-hidroksi- 3-metoksifenil)- 2-(hidroksimetil)- 2,3-dihidro-1,4- benzodioksin-6-il]-4- okso-2,3-dihidrohromen- 7-il] (E)-3-(2,2-dimetil- 1,3-benzodioksol-5-il) prop-2-enoat		-10,92	0,0098
L3	[(2R,3R)-3,5-dihidroksi- 2-[3-(4-hidroksi- 3-metoksifenil)- 2-(hidroksimetil)- 2,3-dihidro-1,4- benzodioksin-6-il]-4- okso-2,3-dihidrohromen- 7-il]3,4,5-trihidrobzenoat, (7-O-galoilsilibin)		-10,76	0,013
L4	(2R,3R)-2-[(2S,3S)-3- (3,4-dimetoksifenil)- 2-(hidroksimetil)- 2,3-dihidro-1,4- benzodioksin-6-il]-3- hidroksi-5,7-dimetoksi- 2,3-dihidrohromen-4-on		-10,42	0,0228

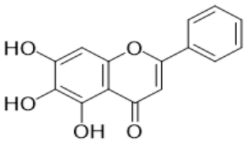
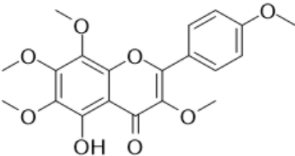
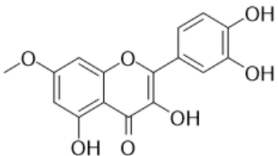
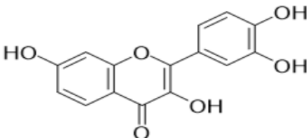
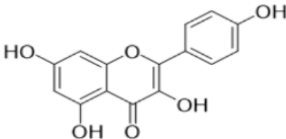
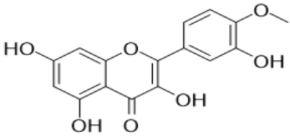
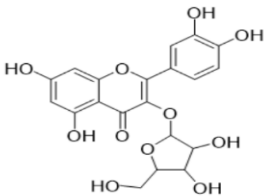
L5	[(2R,3R)-3,5-dihidroksi-2-[3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-2-(hidroksimetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il]-4-okso-2,3-dihidrohromen-7-il] (E)-3-fenilprop-2-enoat		-10,28	0,0293
L6	(2S)-2-[(2S,3R)-2-(hidroksimetil)-3-(3-metoksi-4-oksidanilfenil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il]-3,5,7-tris(oksidanil)-2,3-dihidrohromen-4-on		-10,09	0,0401
L7	5-hidroksi-2-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroksi-6-[[[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroksi-6-metiloksan-2-il]oksimetil]oksan-2-il]oksihromen-4-on, (diosmin)		-9,73	0,0741
L8	(2R,3R)-3,5,7-trihidroksi-2-[(2R,3R)-3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-2-(hidroksimetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il]-2,3-dihidrohromen-4-on, (silibin)		-9,69	0,0786
L9	(2R,3R)-3,5-dihidroksi-2-[(2R,3R)-3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-2-(hidroksimetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il]-7metoksi-2,3-dihidrohromen-4-on		-9,69	0,0789
L10	[(2R,3R)-3,5dihidroksi-2-[(2R,3R)-3-(4-hidroksi-3metoksifenil)-2-(hidroksimetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il]-4-okso-2,3-dihidrohromen-7-il](E)-3-(4-hidroksi-3-metoksifenil) prop-2-enoat		-9,68	0,0801

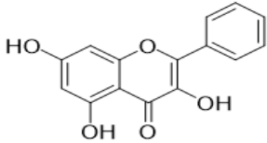
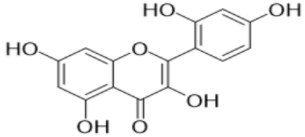
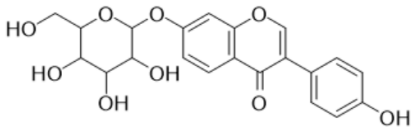
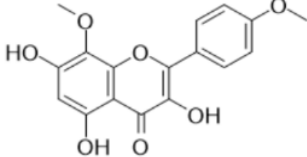
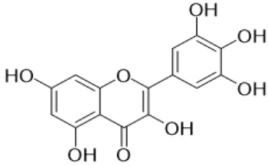
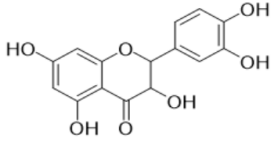
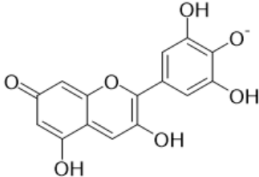
L11	(2S)-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihidroksi-6-(hidroksimetil)-3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroksi-6-metiloksan-2-il]oksioksan-2-il]oxy-5-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)-2,3-dihidrohromen-4-on, (naringin)		-9,65	0,0842
L12	3,7-dihidroksi-2-[3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-2-(hidroksimetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il]-2,3-dihidrohromen-4-on		-9,64	0,0855
L13	2-(3,4-dihidroksifenil)-5,7-dihidroksi-3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroksi-6-metiloksan-2-il]oksihromen-4-on, (kvercitrin)		-9,53	0,1034
L14	(2R,3R)-2-[(2S,3S)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(metoksimetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il]-3,5-dihidroksi-7-metoksi-2,3-dihidrohromen-4-on		-9,43	0,1227
L15	(2R,3R)-3,5-dihidroksi-2-[(2S,3S)-3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-2-(hidroksimetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodiksinn-6-il]-7-metoksi-2,3-dihidrohromen-4-on		-9,42	0,1244
L16	3,5,7-trihidroksi-2-[3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-2-(hidroksimetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il]hromen-4-on		-9,42	0,1249
L17	(2R,3R)-2-[(2S,3S)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(metoksimetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il]-3-hidroksi-5,7-dimetoksi-2,3-dihromen-4-on		-9,38	0,1342

L18	3,5,7-trihidroksi-2-[3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-2-(hidroksimetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioskin-6-il]-2,3-dihidrohromen-4-on, (silimarin)		-9,34	0,1433
L19	(2R,3R)-2-(3,4-dihidroksifenil)-3,5-dihidroksi-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroksi-6-[[[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroksi-6-metiloksan-2-il]oksimetil]oksan-2-il]oksi-2,3-dihidrohromen-4-on, (flavoplatikozid)		-9,19	0,1839
L20	5-(2-hidroksietoksi)-2-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroksi-6-[[[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroksi-6-metiloksan-2-il]oksimetil]oksan-2-il]oksihromen-4-on, (hidrozmin)		-8,87	0,3137
L21	2-(3,4-dihidroksifenil)-5,7-dihidroksi-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroksi-6-[[[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroksi-6-metiloksan-2-il]oksimetil]oksan-2-il]oksihromen-4-on, (rutin)		-8,82	0,3427
L22	2-[3,4-dihidroksi-5-(3-metilbut-2-enil)fenil]-3,5,7-trihidrohromen-4-on, (uralenol)		-8,64	0,4653
L23	5,7-dihidroksi-2-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3-metoksihromen-4-on		-8,42	0,6692

L24	5,6,7,8-tetrametoksi-2-(4-metoksifenil)hromen-4-on, (tangeretin)		-8,41	0,6829
L25	3,5,5-trihidroksi-2-(4-metoksifenil)-8-(3-metilbut-2-enil) hromen-4-on, (ikaritin)		-8,27	0,8695
L26	3,5-dihidroksi-2-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-7-metoksihromen-4-on, (ramnazin)		-8,21	0,9607
L27	5,7-dihidroksi-2-(3-hidroksi-4-metoksifenil)hromen-4-on, (diosmetin)		-8,15	1,06
L28	5,7-dihidroksi-2-(4-hidroksifenil)hromen-4-on, (apigenin)		-8,13	1,1
L29	2-(3,4-dihidroksifenil)-5,7-dihidroksi-6-(3-metilbut-2-enil)hromen-4-on, (6-prenilluteolin)		-8,08	1,2
L30	5,7-dihidroksi-2-fenilhromen-4-on, (hrizin)		-8,08	1,2

L31	2-(3,4-dihidroksifenil)- 5,7-dihidroksi-hromen- 4-on, (luteolin)		-8,06	1,23
L32	3,5,7-trihidroksi- 2-(4-hidroksi-3- metoksifenil)-hromen-4- on, (izoramnetin)		-8,06	1,24
L33	5-hidroksi-2-(4- hidroksifenil)-6,7- dimetoksihromen-4-on, (cirzimaritin)		-8,04	1,29
L34	(2S)-5,7-dihidroksi- 2-(3-hidroksi-4- metoksifenil)-2,3- dihidrohromen-4-on, (hesperetin)		-8,01	1,35
L35	2-(3,4-dihidroksifenil)- 3,5,7- trihidroksi-hromen-4-on, (kvercetin)		-8,0	1,36
L36	2-(3,4-dihidroksifenil)- 5,7-dihidro-3- [(2S,3R,4S,5S,6R)- 3,4,5-trihidroksi-6- (hidroksimetil)oksan- 2-il]oksihromen-4-on, (izokvercetin)		-7,95	1,49
L37	2-(3,4-dihidroksifenil)- 5,7-dihidroksi-3- [(2S,3R,4S,5R,6R)- 3,4,5-trihidroksi-6- (hidroksimetil)oksan- 2-il]oksihromen-4-on, (hiperozid)		-7,93	1,54

L38	5,6,7-trihidroksi-2-fenilhromen-4-on, (baikalein)		-7,93	1,54
L39	5-hidroksi-3,6,7,8-tetrametoksi-2-(4-metoksifenil)hromen-4-on, (5-hidroksiauranetin)		-7,88	1,69
L40	2-(3,4-dihidroksifenil)-3,5-dihidroksi-7-metoksihromen-4-on, (ramnetin)		-7,86	1,72
L41	2-(3,4-dihidroksifenil)-3,7-dihidroksihromen-4-on, (fisetin)		-7,86	1,74
L42	3,5,7-trihidroksi-2-(4-hidroksifenil)hromen-4-on, (kamferol)		-7,8	1,91
L43	3,5,7-trihidroksi-2-(3-hidroksi-4-metoksifenil)hromen-4-on, (tamariksetin)		-7,8	1,92
L44	3-[(2S,3R,4R,5S)-3,4-dihidroksi-5-(hidroksimetil)oksolan-2-il]oksi-2-(3,4-dihidroksifenil)-5,7-dihidroksihromen-4-on, (avikularin)		-7,78	1,99

L45	3,5,7-trihidroksi-2-fenilhromen-4-on, (galangin)		-7,78	1,99
L46	2-(2,4-dihidroksifenil)-3,5,7-trihidroksihromen-4-on, (morin)		-7,77	2,0
L47	3-(4-hidroksifenil)-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroksi-6-(hidroksimetil)oksan-2-il]oksihromen-4-on, (daidzin)		-7,77	2,03
L48	3,5,7-trihidroksi-8-metoksi-2-(4-metoksifenil)hromen-4-on, (prudomestin)		-7,74	2,12
L49	3,5,7-trihidroksi-2-(3,4,5-trihidroksifenil)hromen-4-on, (miricetin)		-7,59	2,73
L50	(2R,3R)-2-(3,4-dihidroksifenil)-3,5,7-trihidroksi-2,3-dihidrohromen-4-on, (taksifolin)		-7,58	2,8
L51	4-(3,5-dihidroksi-7-oksohromen-2-il)-2,6-dihidroksifenolat, (delfinidin)		-7,5	3,16

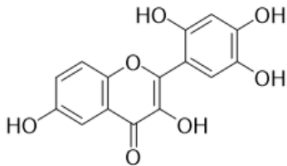
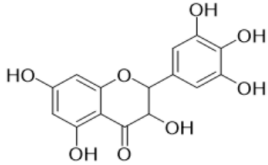
L52	3,6-dihidroksi-2-(2,4,5-trihidroksifenil) hromen-4-on		-7,39	3,85
L53	(2R,3R)-3,5,7-trihidroksi-2-(3,4,5-trihidroksifenil)-2,3-dihidrohromen-4-on, (dihidromiricetin)		-7,36	4,01

Tabela 1. Oznake, nazivi po IUPAC-u, (trivijalni naziv), hemijske formule jedinjenja, ΔG_b [kcal/mol], K_i [μM]

PRILOG II

Ligand	Interakcije	
	Vodonične veze	Van der Valsove interakcije
K	<i>GluB</i> :47, <i>ArgA</i> :51	<i>GluA</i> :166, <i>GlyB</i> :135, <i>LeuA</i> :98, <i>LeuB</i> :136, <i>GlyA</i> :97, <i>GlyA</i> :61, <i>ValA</i> :62
L1	<i>LysA</i> :161, <i>AspA</i> :164, <i>TyrB</i> :36, <i>ArgB</i> :44, <i>LysA</i> :27, <i>TrpA</i> :28, <i>GluB</i> :47, <i>GlyB</i> :135, <i>ArgA</i> :51	<i>GlyA</i> :165, <i>GluA</i> :115, <i>ThrB</i> :45, <i>GluA</i> :112, <i>ValA</i> :29, <i>AlaA</i> :96, <i>LeuB</i> :136
L2	<i>ArgA</i> :196, <i>TyrB</i> :36, <i>ArgA</i> :51	<i>LysA</i> :161, <i>AspA</i> :164, <i>GlyA</i> :165, <i>AspA</i> :194, <i>AlaA</i> :63, <i>AspB</i> :133, <i>GluA</i> :166, <i>ArgB</i> :44, <i>ThrB</i> :45, <i>GlnA</i> :82, <i>LeuB</i> :136, <i>GluB</i> :47
L3	<i>AspA</i> :194, <i>GlyA</i> :165, <i>TyrB</i> :36, <i>ArgA</i> :51	<i>PheA</i> :94, <i>ArgA</i> :196, <i>ArgB</i> :44, <i>GluA</i> :166, <i>GlyA</i> :97, <i>ArgA</i> :84, <i>GluB</i> :47, <i>LeuB</i> :136, <i>ValA</i> :29
L4	<i>ArgA</i> :51, <i>LeuA</i> :98, <i>GluA</i> :112, <i>LysA</i> :161, <i>AspA</i> :164, <i>GluB</i> :47	<i>LeuB</i> :136, <i>GlyB</i> :135, <i>GlyA</i> :97, <i>ArgA</i> :111, <i>ThrB</i> :45, <i>GluA</i> :116
L5	<i>TyrB</i> :36, <i>GluB</i> :47	<i>ArgA</i> :196, <i>AspA</i> :164, <i>GlyA</i> :165, <i>ValA</i> :62, <i>GluA</i> :166, <i>GluA</i> :93, <i>GlyA</i> :97, <i>ArgA</i> :84, <i>LeuB</i> :136, <i>ValA</i> :29
L6	<i>GlyA</i> :165, <i>TrpA</i> :28, <i>PheA</i> :167, <i>LysA</i> :28, <i>GluB</i> :47, <i>GlnB</i> :15, <i>PheA</i> :83	<i>ArgB</i> :44, <i>GluA</i> :166, <i>GlnA</i> :82, <i>LysB</i> :33, <i>ArgA</i> :84
L7	<i>AlaA</i> :96, <i>ArgA</i> :51, <i>GlyB</i> :135, <i>PheA</i> :167, <i>TrpA</i> :28, <i>GluB</i> :47	<i>GlyA</i> :97, <i>ArgA</i> :84, <i>GlnA</i> :82, <i>TrpB</i> :46, <i>ValA</i> :168, <i>GluA</i> :166, <i>LeuB</i> :136, <i>LysA</i> :27, <i>ValA</i> :29, <i>GlnB</i> :15, <i>AspB</i> :38, <i>ThrB</i> :45, <i>ProB</i> :39
L8	<i>LeuA</i> :98, <i>GlyB</i> :135, <i>GluA</i> :112, <i>GluB</i> :47, <i>ArgA</i> :84, <i>LeuB</i> :136, <i>ArgA</i> :111, <i>ArgA</i> :51, <i>GluA</i> :166, <i>AspA</i> :164, <i>TrpB</i> :46, <i>ThrB</i> :45	<i>TrpA</i> :28, <i>GlyA</i> :165, <i>LysA</i> :27

L9	<i>GluA:112, GluB:47, AspA:164</i>	<i>ArgA:111, LysA:161, ThrB:45</i>
L10	<i>ArgB:44, LysA:27, TrpA:28, LeuA:98, TrpB:46, ArgA:51, GlyB:135, GluB:47</i>	<i>LysA:161, AspA:164, GlyA:165, ThrB:45, GluA:166, GluA:116, ArgA:111, GlyA:97, LeuB:136</i>
L11	<i>ArgA:84, ArgA:51, GluA:115, GluB:47, TyrB:36, ThrB:45</i>	<i>GlnA:82, ArgA:111, GlyB:135, AlaA:96, GlyA:97, GluA:112, ValA:29, LeuB:136, LysA:161, LeuA:98, GluA:166, LysA:27, ArgB:44</i>
L12	<i>ArgA:51, ThrB:45, AlaA:96, ArgA:84</i>	<i>ValA:29, GlyB:135, LeuB:136, GluB:47, TrpA:28, AspA:60, GlyA:61, GlyA:97, GluA:116, GlnA:82</i>
L13	<i>GluA:166, ThrB:45, GlyB:135, GluB:47</i>	<i>ArgB:44, ArgA:84, TrpA:28, ValA:29</i>
L14	<i>LeuA:98, GluB:47</i>	<i>ValA:62, CysA:139, LeuB:136, GlyA:97, GlyB:135, ArgA:196, AspB:133</i>
L15	<i>GluB:47, ArgA:196, AspA:194</i>	<i>ValA:62, GlyA:97, IleA:141, LeuB:136, PheA:94, AspB:133, ArgB:44</i>
L16	<i>GluA:112, GluB:47, AspA:164, ThrB:45</i>	<i>ArgA:111, GlyB:135, LeuB:136, TyrB:36, GluA:166</i>
L17	<i>ArgA:51, GlyB:135, LeuA:98, ArgA:111, TrpB:46, GluB:47</i>	<i>GluA:115, ArgA:84, GluA:112, LeuB:136, GlyA:97, AspA:101, ThrA:53, LysA:27</i>
L18	<i>LeuA:98, GluB:47, ArgA:51, AspA:164</i>	<i>ArgA:111, GlyA:97, GluA:112, ThrB:45, LysA:161, GluA:116, ValA:29, LeuB:136</i>
L19	<i>GluB:47, GluA:115, GluA:112, LeuA:98, AlaA:96, ArgA:84</i>	<i>ValA:29, LeuB:136, TyrB:36, GlyB:135, IleA:99, GlyA:97, LysA:27, GlnA:82, GluA:116</i>
L20	<i>AlaA:96, GlnA:82, ArgA:84, GluB:47, ThrB:45, ArgA:51, TyrB:36</i>	<i>GluA:116, SerB:48, ValA:29, LeuB:136, GluA:112, TrpA:28, TrpB:46, ArgB:44, GluA:166</i>
L21	<i>GluA:166, TyrB:36, ArgA:51, ThrB:45, GluB:47</i>	<i>ArgA:84, GlyB:135, ArgB:44, LysA:27, LeuB:136, ValA:29, ValB:49, SerB:48, LysB:33</i>
L22	<i>ThrB:45, GluB:47, ArgA:51</i>	<i>LysA:27, TyrB:36, ArgB:44, ValA:29, GluA:166, LeuB:136, SerB:48, GlyB:135</i>
L23	<i>ThrB:45, GlyB:135, ArgA:51, GluB:47</i>	<i>ArgA:84, ArgB:44, ValA:29</i>
L24	<i>GluB:47, ArgB:44, ArgA:51</i>	<i>LysA:27, ThrB:45, ArgA:84, LeuA:98</i>
L25	<i>ArgA:51, GluB:47, ArgB:44</i>	<i>LeuA:98, ValA:29, LeuB:136, ThrB:45</i>
L26	<i>GluB:47, ThrB:45, GlyB:135, ArgA:51</i>	<i>LeuA:98, ArgB:44, LeuB:136</i>

L27	<i>ArgA:51, GluB:47, ThrB:45</i>	<i>LeuA:98, TyrB:36, GylB:135, SerB:48, LeuB:136, ValA:29, LysA:27</i>
L28	<i>ArgA:51, ThrB:45, GluB:47</i>	<i>GlyB:135, LeuB:136, ValB:49, SerB:48, ValA:29, ArgB:44</i>
L29	<i>ThrB:45, ArgA:51, GlyB:135</i>	<i>GluA:166, ArgA:84, GlyA:97, LysB:33, TrpA:28, GluB:47, LeuB:136</i>
L30	<i>ThrB:45, GluB:47</i>	<i>ArgB:44, ArgA:51, GlyB:135, TrpA:28, ValA:29</i>
L31	<i>GluB:47, ThrB:45, ArgA:51</i>	<i>ValA:29, LysA:27, SerB:48, LeuB:136, GlyB:135, ArgB:44</i>
L32	<i>ThrB:45, GlyB:135, ArgA:51, GluB:47</i>	<i>ArgA:84, ArgB:44, TrpA:28, ValA:29</i>
L33	<i>ArgA:51, ArgB:44, GluB:47</i>	<i>ArgA:84, GlyB:135, ThrB:45</i>
L34	<i>ArgA:51, GluB:47, ThrB:45</i>	<i>TyrB:36, GlyB:135, LeuB:136, SerB:48, ValA:29</i>
L35	<i>ThrB:45, GlyB:135, GluB:47</i>	<i>ArgB:44, ArgA:84, ValA:29</i>

Tabela 2. Aminokiselinske rezidue koje učestvuju u formiranju vodoničnih i van der Valsovih interakcija

PRILOG III

Ligand	Mr[g/mol]	HBA	HBD	logP	Rastvorljivost u vodi [log mol/l]	Caco-2 permeabilnost [log cm/s]
K	491,33	7	1	1,99	-2,856	0,253
L1	662,59	14	5	2,82	-3,146	0,126
L2	684,64	13	4	3,95	-3,144	0,301
L3	634,54	14	7	2,05	-2,906	-0,93
L4	524,52	10	2	2,63	-4,104	0,848
L5	612,58	11	4	3,57	-3,394	0,246
L6	482,44	10	5	1,59	-4,104	0,848
L7	608,54	15	8	-0,44	-2,929	0,305
L8	482,44	10	5	1,59	-3,204	0,435
L9	496,46	10	4	1,97	-3,375	0,222
L10	658,60	13	5	3,18	-3,125	0,097
L11	580,53	14	8	-0,79	-2,919	-0,658
L12	466,44	9	4	1,84	-3,639	0,242
L13	448,38	11	7	0,16	-2,903	0,048
L14	524,52	10	2	2,91	-4,468	0,559
L15	496,46	10	4	1,97	-3,735	0,22

L16	480,42	10	5	2,33	-2,971	0,457
L17	538,54	10	1	3,12	-4,128	0,91
L18	482,44	10	5	1,59	-3,204	0,435
L19	612,53	16	10	-1,76	-2,897	-1,302
L20	652,6	18	8	-0,65	-2,978	0,291
L21	610,52	16	10	-1,29	-2,892	-0,949
L22	370,35	7	5	2,69	-2,918	-0,107
L23	330,29	7	3	2,2	-3,241	0,387
L24	372,37	7	0	3,02	-4,792	1,245
L25	368,38	6	3	3,53	-3,92	0,352
L26	330,29	7	3	2,02	-3,399	-0,002
L27	300,26	6	3	2,19	-3,238	0,326
L28	270,24	5	3	2,11	-3,329	1,007
L29	354,35	6	4	3,22	-3,303	-0,185
L30	254,24	4	2	2,55	-3,538	0,945
L31	286,24	6	4	1,73	-3,094	0,096
L32	316,26	7	4	1,65	-3,000	-0,003
L33	314,29	6	2	2,46	-3,481	1,022
L34	302,28	6	3	1,91	-3,047	0,294
L35	302,24	7	5	1,23	-2,925	-0,229

Tabela 3. Svojstva Lipinskog različitih liganada koji su podvrgnuti dokingu, rastvorljivost u vodi i *Caco-2* permeabilnost (ligandi koji ne zadovoljavaju pravila Lipinskog su zadebljani, a najbolje vrednosti za *Caco-2* permeabilnost su označene crvenom bojom)

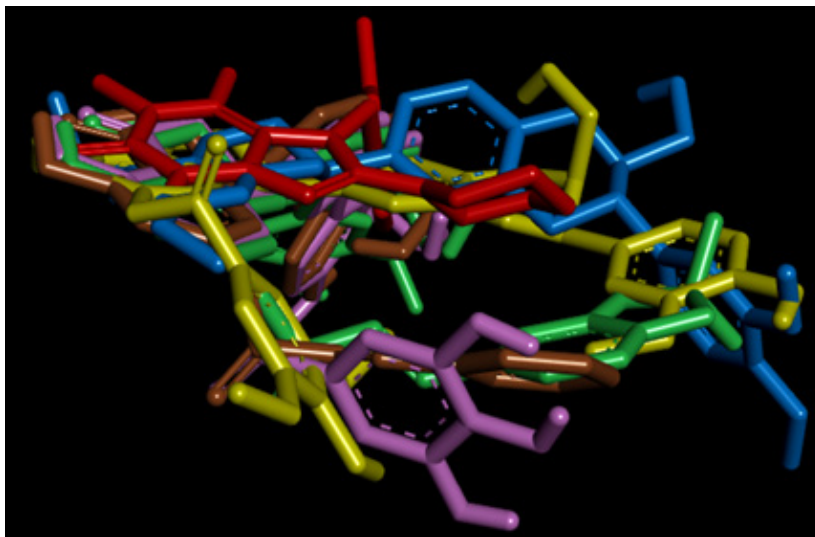
PRILOG IV

Farmakokinetički parametri	L17	L24	L28	L30	L33	L35	K
Intestinalna apsorpcija [%]	96,673	98,47	93,25	93,76	93,98	77,20	78,876
Penetracija kroz kožu [log Kp]	-2,735	-2,678	-2,73	-2,73	-2,745	-2,735	-2,735
Volumen distribucije [log l/kg]	-0,961	-0,226	0,822	0,403	0,001	1,559	0,549
Nevezana frakcija	0,267	0,188	0,147	0,136	0,093	0,206	0,279
Prolaznost kroz krvno-moždanu barijeru [log BB]	-1,515	-1,026	-0,73	0,047	-0,59	-1,098	-2,137
<i>CYP2D6</i> supstrat	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
<i>CYP3A4</i> supstrat	Da	Da	Ne	Ne	Da	Ne	Da
<i>CYP2D6</i> inhibitor	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
<i>CYP3A4</i> inhibitor	Da	Da	Ne	Ne	Ne	Ne	Da

Klirens [ml/min/kg]	0,318	0,78	0,566	0,405	0,587	0,407	0,109
<i>AMES</i> toksičnost	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Da
Maksimalna tolerisana doza [mg/kg/dan]	0,556	0,385	0,328	0,016	0,033	0,499	0,555
Oralna akutna toksičnost na pacovima [mol/kg]	3,778	2,368	2,45	2,289	2,254	2,471	2,64
Oralna hronična toksičnost na pacovima [mg/kg/dan]	1,008	0,944	2,298	0,955	1,862	2,612	0,832
Hepatotoksičnost	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Da

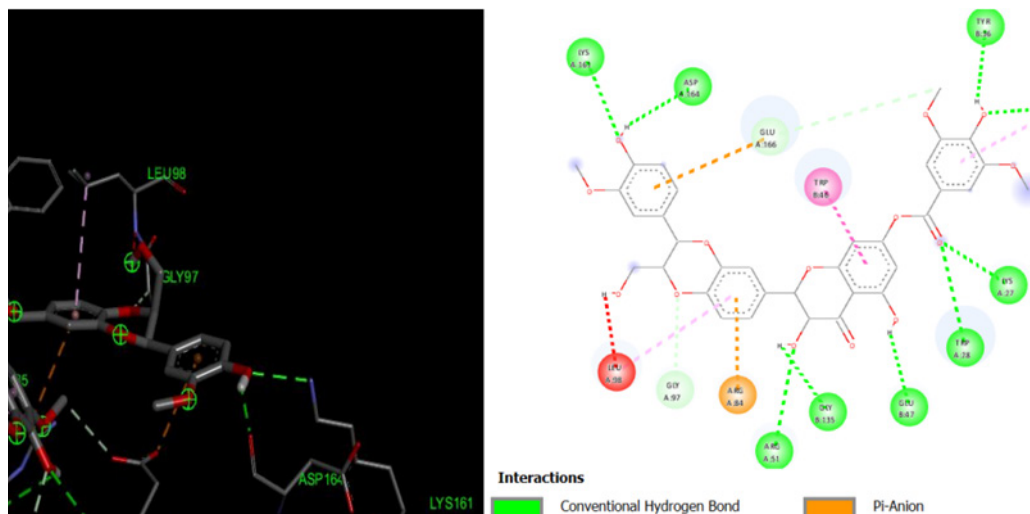
Tabela 4. Farmakokinetički parametri odabranih liganada

PRILOG V



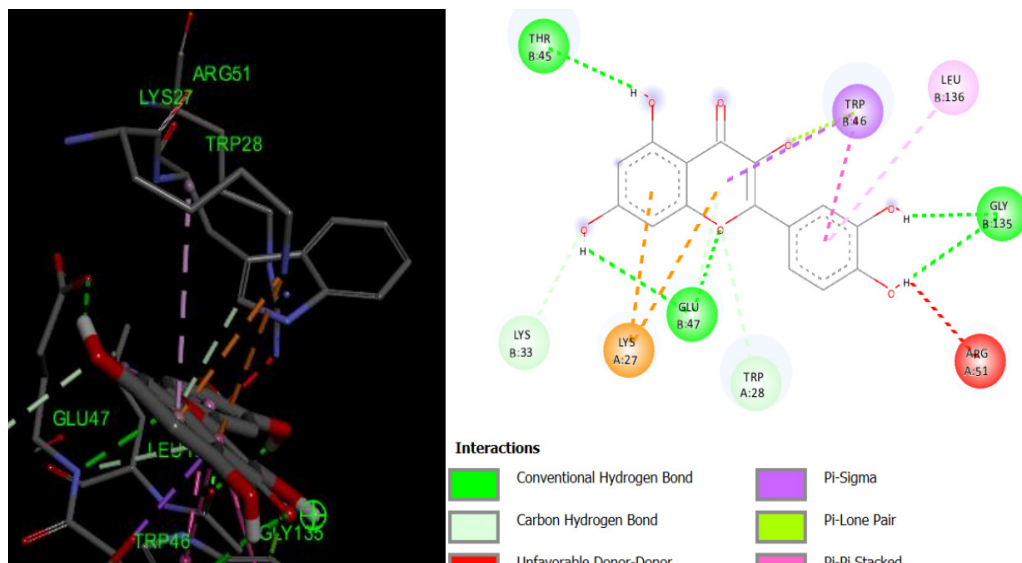
Slika 1. Preklapanje najboljih rezultata doking analize sa *NUDT5*, sa položajem kontrole (K) izdvojene iz kompleksa sa *NUDT5*. Crvenom bojom je prikazana K, žutom L1, zelenom L2, ljubičastom L3, plavom L4 i braon L5.

PRILOG VI



Slika 2. Levo: trodimenzionalni (3D) prikaz interakcije ligand-receptor, L1 sa *NUDT5*. Desno: šematski dvodimenzionalni (2D) prikaz. Isprekidanim tamnijim zelenim linijama predstavljene su vodonične veze, a srednje svetlozelenom van der Valsve interakcije.

PRILOG VII



Slika 3. Levo: trodimenzionalni (3D) prikaz interakcije ligand-receptor, L35 (kvercetin) sa *NUDT5*. Desno: šematski dvodimenzionalni (2D) prikaz. Isprekidanim tamnijim zelenim linijama predstavljene su vodonične veze, a srednje svetlozelenom van der Valsve interakcije.

UČESTALOST HIPERTENZIVNOG SINDROMA U TRUDNOĆAMA ZAČETIM UZ POMOĆ VANTELESNE OPLODNJE

Autor: NATAŠA RUSKAJI

e-mail: natasa.ruskaji@gmail.com

Mentor: Asis. dr Jelena Vuković

Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Vojvodine

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Rastući je broj dokaza o povezanosti vantelesne oplodnje (VTO) i povećane učestalosti trudnoćom izazvane hipertenzije (PIH), a naročito njenih težih formi. Rizik se posebno vezuje za određene oblike VTO.

Cilj: Utvrditi učestalost PIH u jednoplodnim trudnoćama kod pacijentkinja koje su spontano začele trudnoću, te njegovu učestalost među pacijentkinjama koje su začele uz pomoć VTO sa autolognim oocitama.

Materijal i metode: Ispitivanje je sprovedeno u formi retrospektivne kohorte i obuhvatilo je 5629 pacijentkinja koje su se u toku 2021. godine porodile na GAK, KCV.

Rezultati: Ukupno 3,02% porođaja je bilo iz postupka VTO. U grupi prirodno početnih trudnoća, procenat PIH iznosio je 5,51%, dok je u grupi VTO on iznosio 12,35%, što je bilo statistički značajno različito ($p < 0,01$). Iako nije dostiglo statistički značajnu razliku, 1,00% pacijentkinja u grupi spontano začelih trudnoća je razvilo teži oblik PIH, odnosno preeklampsiju i/ili eklampsiju, dok je u grupi VTO taj procenat iznosio 4,12% ($p = 0,09$). Gestacijska starost na porođaju se nije razlikovala među grupacijama.

Zaključak: Učestalost PIH je statistički značajno veća nakon VTO.

Ključne reči: VTO; PIH; preeklampsija.

UVOD

Hipertenzivni sindrom u trudnoći, uključujući i gestacijsku hipertenziju i preeklampsiju, javlja se u približno 12–22% svih trudnoća i povezan je sa značajnim maternalnim i perinatalnim morbiditetom i mortalitetom [1] [2].

Incidencija hipertenzivnog poremećaja u trudnoći je u stalnom porastu, te je od 1990. do 2019. godine porasla za čak 10,92%, odnosno sa 16,30 miliona na 18,08 miliona zahvaćenih na globalnom nivou [3].

Postoje različite podele hipertenzivnog sindroma u trudnoći u zavisnosti od organizacije koja ih propisuje. Klasifikacija prema vodećoj internacionalnoj asocijaciji – ISSHP (*International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*) navedena je u tabeli br. 1 [4].

Hipertenzija koja prethodi trudnoći ili je prisutna u prvih 20 gestacijskih nedelja
Hronična hipertenzija
Esencijalna

Sekundarna
Hipertenzija belog mantila
Maskirana hipertenzija
Hipertenzija de novo ili posle 20 gestacijskih nedelja, odnosno trudnoćom izazvana hipertenzija (<i>PIH – pregnancy induced hypertension</i>)
Tranziciona gestacijska hipertenzija
Gestacijska hipertenzija
Preeklampsija de novo ili superponirana hroničnom hipertenzijom

Tabela 1. Klasifikacija hipertenzivnog sindroma u trudnoći prema ISSHP

Preeklampsija (PE), kao teži oblik trudnoćom izazvane hipertenzije, vodeći je uzrok maternalnog i perinatalnog mortaliteta [5]. Preeklampsija komplikuje 4,6% (95% [CI], 2,7–8,2) svih trudnoća širom sveta i povezana je sa potencijalno ozbiljnim komplikacijama kod žena i ploda, uključujući disfunkciju organa majke (teška hipertenzija, oštećenje bubrega i jetre, abnormalno zgrušavanje i moždani udar) i fetalni morbiditet i mortalitet [6]. Patomehanizam njenog nastanka je tema koja se i dalje istražuje, kao i optimalan način lečenja ovog stanja [7].

Dok je porast učestalosti hronične hipertenzije među trudnicama verovatno posledica epidemije gojaznosti i povećanja starosti majke [8], porast učestalosti de novo hipertenzivnog sindroma u trudnoći i dalje nema svoje jasne činioce.

Upotreba metoda asistiranih reproduktivnih tehnologija (ART) je takođe u porastu i danas je više od deset miliona dece rođeno kao rezultat vantelesne oplodnje (VTO), sa procenjenim porastom od pola miliona dece godišnje. Razlog ove ekspanzije je taj što više od jednog od deset heteroseksualnih parova ima problem sa infertilitetom. Ovome treba dodati i trend odloženog doba rađanja, što doprinosi povećanim izazovima plodnosti, a samim tim i oslanjanju na asistiranu reprodukciju [9].

Evropski konzorcijum za monitoring VTO (*EIM – European IVF monitoring Consortium*) je 2020. godine objavio rezultate nakon 20 godina praćenja epidemioloških podataka vezanih za samu VTO, te je pored uočenog petostrukog porasta upotrebe asistiranih reproduktivnih tehnologija naveo i trend prelaska na „freeze all” strategiju [10].

Iako donosi veliku korist mnogim parovima širom sveta, ART može biti povezana neželjenim ishodima, uključujući i hipertenzivni sindrom [11]. Rastući je pul dokaza o povezanosti vantelesne oplodnje i povećane učestalosti hipertenzivnog sindroma, a naročito njegovih težih formi [12] [13]. Rizik se posebno vezuje za određene oblike VTO [14].

Jedan od šest parova doživi supertilnost najmanje jednom tokom svog reproduktivnog života, a približno 10–15% parova širom sveta ima problem sa infertilitetom [15] [16].

Cilj našeg rada bio je da utvrdimo učestalost trudnoćom izazvane hipertenzije u jednoplodnim trudnoćama kod pacijentkinja koje su spontano začele trudnoću, te njegovu učestalost među pacijentkinjama koje su trudnoću začele uz pomoć vantelesne oplodnje sa autolognim oocitama.

MATERIJAL I METODE

Ispitivanje je sprovedeno u formi retrospektivne kohorte i obuhvatilo je period od 1. 1. 2021 – 31. 12. 2021. godine. Istraživanje je obuhvatilo pacijentkinje koje su se u navedenom periodu porodile na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Vojvodine, bez obzira na način porođaja, a podaci su prikupljeni iz porođajnog protokola. Jedini kriterijum za uključenje u studiju je bio da je pacijentkinja u okviru posmatranog perioda porođena na Klinici za ginekologiju i akušerstvo KCV. Kriterijumi za isključenje su bili: prisustvo hronične hipertenzije, trudnoća sa doniranom jajnom ćelijom i više-plodna trudnoća.

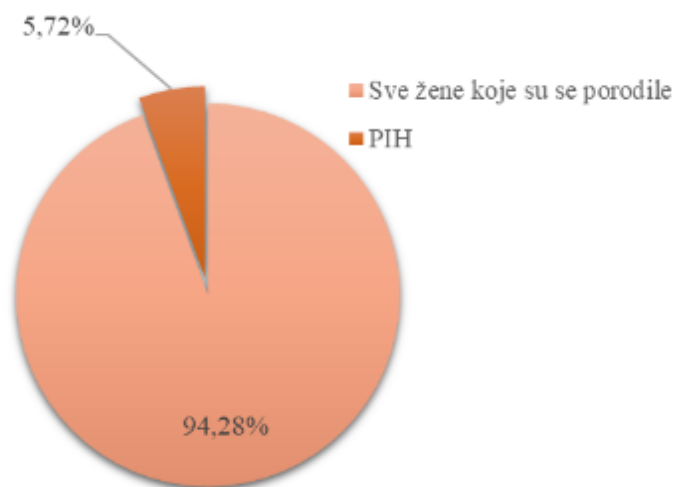
Za svaku pacijentkinju su uzeti sledeći podaci: godište, gestacijska starost na dan porođaja i dijagnoze dostupne u Protokolu porođenih žena. Podaci dobijeni istraživanjem unošeni su u zasebno kreiranu bazu podataka *Microsoft Excel* paketa. Podaci su prikazani kao distribucija frekvencija. Normalnost distribucije podataka u uzorku je testirana Kolomongorov-Smirnov testom, te su godine žene i gestacijska starost u trenutku porođaja izraženi kroz srednju vrednost i SD. Povezanost između varijabli i utvrđivanje statističke značajnosti rezultata računati su u programu *SPSS* koristeći između ostalog i t-test nezavisnih uzoraka i χ^2 -test nezavisnosti. Rezultati su prikazani tabelarno i/ili grafički.

REZULTATI

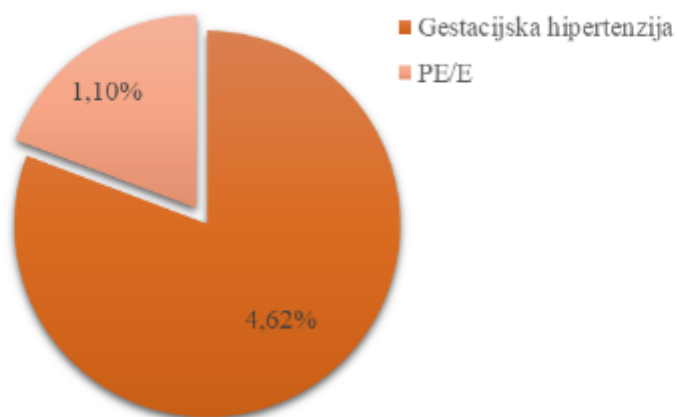
Od 6867 žena koje su ispunile kriterijume za uključenje u studiju, kod 1408 žena su bili prisutni kriterijumi za isključenje, te je istraživanje finalno obuhvatilo 5629 žena.

Opšte karakteristike. Pacijentkinje su bile starosti od 17 do 48 godina. Prosečna starost ispitivanih pacijentkinja je bila $33,09 \pm 11,2$ godina, a prosečna gestacijska starost trudnoće u trenutku porođaja 38 nedelja i 1 dan ± 2 nedelje.

Od 5629 žena koje su se 2021. porodile na GAK KCV, sa izuzećem grupacija navedenih u kriterijumima za isključenje, 322 pacijentkinje su u toku trudnoće razvile neki oblik trudnoćom izazvane hipertenzije – PIH (5,72%) i to 260/5629 tj. 4,62% je razvilo gestacijsku hipertenziju, 62/5629 tj. 1,10 % je razvilo preeklampsiju i/ili eklampsiju (Grafikoni br. 1 i 2).

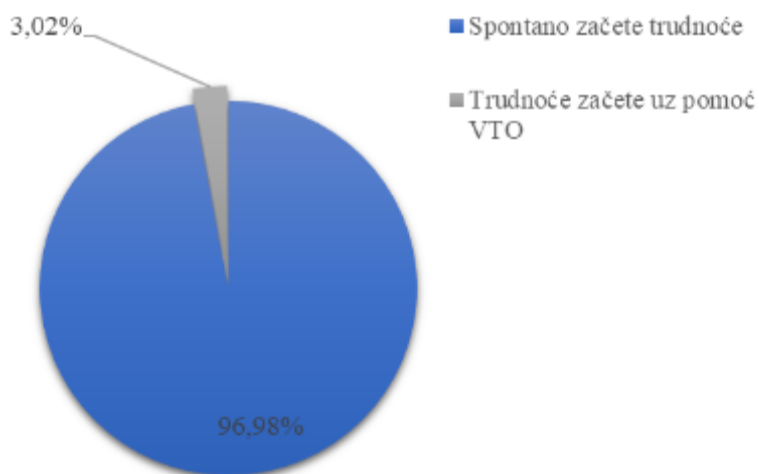


Grafikon 1. Udeo trudnoćom izazvane hipertenzije (PIH) među svim ispitanicama

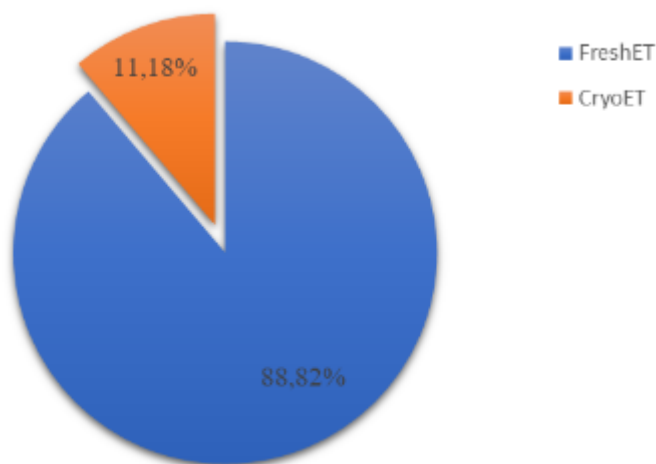


Grafikon 2. Udeo različitih oblika PIH u celom uzorku

Od 5629 žena, njih 170 je trudnoću začelo uz pomoć vantelesne oplodnje (3,02%) (Grafikon br. 3) i to 151/170 vraćanjem embriona u istom ciklusu kad je bila i stimulacija – *FreshET* (88,82%), a 19/170 nakon krioembriotransfera-*CryoET*(11,18%) (Grafikon br. 4).



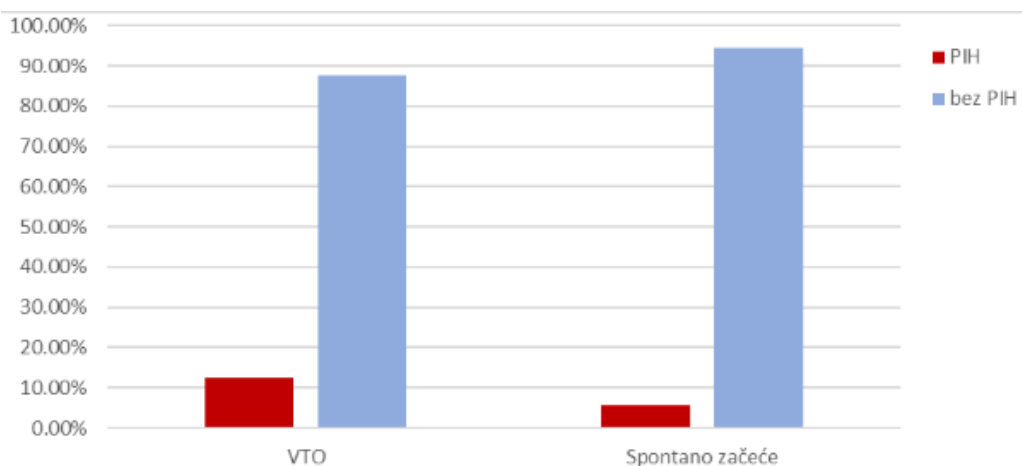
Grafikon 3. Udeo VTO i spontano začelih trudnoća u celom uzorku



Grafikon 4. Udeo različitih oblika VTO

Poređenje među grupama. Prosečna starost pacijentkinja u grupi onih koje su trudnoću začele uz pomoć VTO se statistički značajno razlikovala u odnosu na pacijentkinje koje su trudnoću začele spontano, bez pomoći VTO (35,32 i 31,85 godina, redom; $p = 0,02$). Gestacijska starost trudnoće u trenutku porođaja se nije razlikovala između ove dve grupacije (38 nedelja i 38 nedelja i 1 dan, redom; $p = 0,32$).

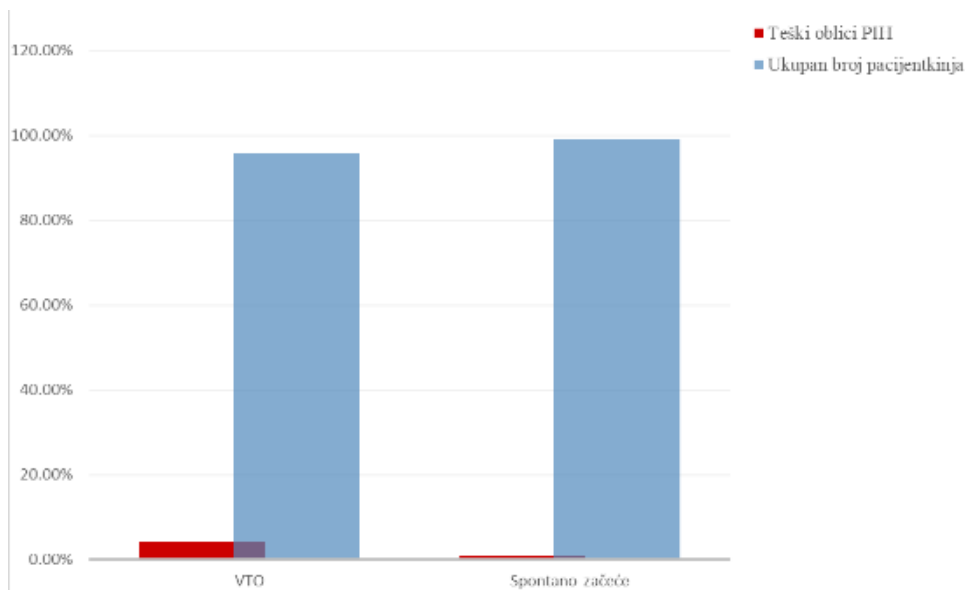
Utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti PIH kod pacijentkinja koje su trudnoću začele uz pomoć VTO u odnosu na pacijentkinje koje su trudnoću začele spontano ($p < 0,01$). Od 5459 pacijentkinja sa spontano začetom trudnoćom, njih 301 je razvilo PIH (5,51%). U grupi VTO, 21/170 pacijentkinja je razvilo PIH (12,35%) (Grafikon br. 5).



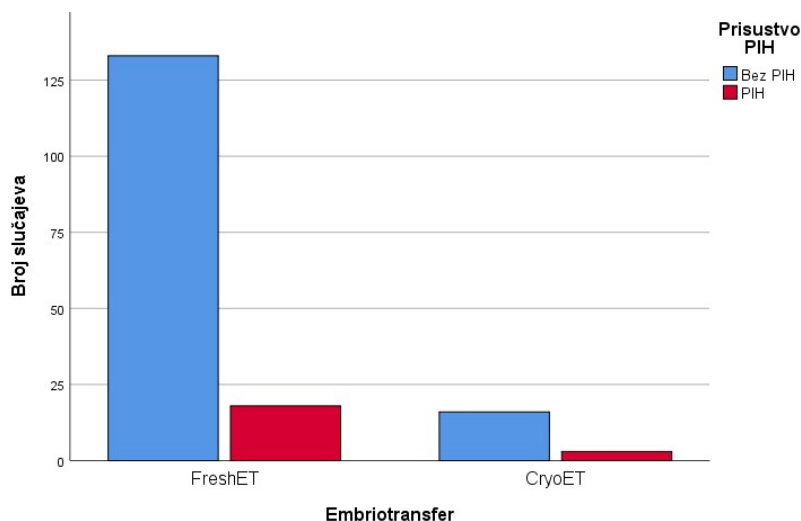
Grafikon 5. Učestalost trudnoćom izazvane hipertenzije (PIH) među pacijentkinjama koje su trudnoću začele uz pomoć VTO i onima koje su trudnoću začele spontano, bez pomoći VTO

Iako nije dostiglo statistički značajnu razliku, 55/5459 (1,00%) pacijentkinja u grupi spontano začetih trudnoća je razvila teži oblik PIH, odnosno preeklampsiju ili eklampsiju, dok je u grupi VTO njih 7/170 (4,12%) razvilo teži oblik PIH ($p=0,09$) (Grafikon br. 6).

S druge strane, nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti PIH između pacijentkinja koje su imale sveži embriotransfer u odnosu na one koje su imale krioembriotransfer ($p = 0,63$). Njih 18/151 (11,92%) je imalo trudnoćom izazvanu hipertenziju u grupi pacijentkinja sa svežim embriotransferom, dok je 3/19 (15,79%) imalo PIH u grupi pacijentkinja sa krioembriotransferom (Grafikon br. 7).



Grafikon 6. Raspedela različitih oblika trudnoćom izazvane hipertenzije (PIH) među pacijentkinjama



Grafikon 7. Učestalost trudnoćom izazvane hipertenzije (PIH) među pacijentkinjama sa svežim embriotransferom (FreshET) i onima kod kojih je rađen krioembriotransfer (CryoET)

DISKUSIJA

Naša studija je finalno obuhvatila 5 629 žena koje su se u toku 2021. godine porodile na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Vojvodine. Ukupan procenat trudnoćom izazvanog hipertenzivnog sindroma, bez obzira na način koncepcije, iznosio je 5,72%. Od svih žena obuhvaćenih studijom, njih 1,13% je razvilo teži oblik PIH, preeklampsiju i/ili eklampsiju, što odgovara rezultatima meta-analiza na ovu temu [13].

S obzirom na to da literaturni podaci ukazuju na češću pojavu hipertenzivnog sindroma u grupaciji pacijentkinja sa višeplođnim trudnoćama, te trudnoćama sa donorskom jajnom ćelijom [12], ovi slučajevi nisu bili obuhvaćeni studijom, kako ne bi otežali interpretiranje dobijenih rezultata.

Ukupan procenat beba rođenih iz postupka VTO iznosio je 3,02%. Prema rezultatima Jovanovića i sar, broj dece rođene iz postupka VTO u 2019. godini je na teritoriji cele Srbije iznosio 2 401, odnosno 3,7% [14]. Diskretno niži procenat u našem istraživanju je verovatno posledica neobuhvatanja višeplođnih trudnoća studijom, pre nego opadajućeg trenda rađanja dece iz VTO u odnosu na 2019. godinu ili manjeg procenta dece iz VTO na teritoriji Vojvodine.

Prema dostupnim epidemiološkim podacima, postoji globalni trend porasta primene metoda asistiranog reproduktivne tehnologije [10]. Mogući razlog ovakvog porasta primene ART mogu biti odložene godine rađanja. Poznato je da godine utiču na fertilitnost – rezerva i kvalitet jajnih ćelija opadaju, dok raste broj hromozomskih aberacija [17]. Prosečna starost naših pacijentkinja koje su trudnoću začele uz pomoć VTO se statistički značajno razlikovala u odnosu na pacijentkinje koje su trudnoću začele spontano (35,32 i 31,85 godina, redom; $p = 0,02$), što ide u prilog gore navedenoj pretpostavci.

Iako se VTO dovodi u povezanost sa jatrogenim prematuritetom [18] u našoj studiji to nije bio slučaj, te je gestacijska starost u obe grupacije, spontanom i trudnoćama iz VTO, iznosila oko 38 gestacijskih nedelja.

Od ukupno 170 žena koje su trudnoću začele uz pomoć VTO, njih 19 (11,2%) je imalo krioembriotransfer. Nije sigurno da li je ovakav odnos posledica 8 puta češće primene svežeg embriotransfera na teritoriji Vojvodine ili razlike u uspešnosti ove dve metode, s obzirom na to da uzorak predstavlja porođene žene. Kao moguće objašnjenje se nameće i metodološki pristup naše studije. S obzirom na to da je studija retrospektivnog karaktera, podela na sveži i krioembriotransfer se bazirala na eksplicitno napisanoj dijagnozi krioembriotransfera, dok su sve ostale dijagnoze pod nazivom „*St post IVF*“ bile svrstavane u sveži embriotransfer.

Prema izveštaju EIM, postoji globalni trend sve češće primene *freeze all* strategije i krioembriotransfera, te je u Evropi sveži embriotransfer pre dve decenije 5.4 puta češće primenjivan od krioembriotransfera, dok se prema podacima iz 2016. godine on primenjuje samo 1,6 puta više [10]. S obzirom na navedeno, naši rezultati su najverovatnije posledica retrospektivnog karaktera studije.

Meta-analiza iz 2021. godine, koja je obuhvatila 85 studija, upoređivala je ishode trudnoća začetih spontano i onih iz VTO, sa ili bez ICSI. U poređenju sa spontano začetim trudnoćama, VTO/ICSI i jednoplođne i višeplođne trudnoće su bile povezane sa većim šansama za javljanje hipertenzivnog poremećaja u trudnoći (OR 1,70; 95% CI 1,60–1,80; $I^2 = 80\%$ za jednoplođne i OR 1,34; 95% CI 1,20–1,50; $I^2 76\%$ za višeplođne) [12]. Rezultati naše studije ukazuju na statistički značajno učestaliju pojavu PIH kod pacijentkinja koje su trudnoću začele uz pomoć VTO u odnosu na pacijentkinje koje su trudnoću začele spontano ($p < 0,01$), što je u skladu sa navedenim literaturnim podacima. S obzirom na to da smo iz studije isključili višeplođne trudnoće i trudnoće sa doniranim jajnim ćelijama, rezultati bi mogli biti posledica samog postupka vantelesne oplodnje. Ipak, ne možemo

isključiti uticaj statistički značajno veće starosti pacijentkinja u grupi VTO, dok nam podatak o BMI, koji bi takođe mogao imati uticaj na rezultat, nije bio dostupan.

Iako nije dostiglo statistički značajnu razliku, 1% pacijentkinja u grupi spontano začetih trudnoća je razvilo teži oblik PIH, odnosno preeklampsiju ili eklampsiju, dok je u grupi VTO taj procenat iznosio 4,12 ($p = 0,09$). U meta-analizi iz 2022. godine, koja je obuhvatila ukupno 27 retrospektivnih i prospektivnih kohorti, dobijena je statistički značajno češća pojava preeklampsije kod VTO trudnoća u odnosu na spontano začete. Razlika je bila naročito uočljiva u trudnoćama sa doniranom jajnom ćelijom, sa udruženim OR za jed-noplodne i višeploidne trudnoće od čak 2,97 u poređenju sa VTO sa autolognim oocitama (95% CI: 2.49 – 3.53). Ukupna prevalenca preeklampsije u jednoplodnim trudnoćama je iznosila 2,0% (95% CI 1.0—3.1) u spontano začetim trudnoćama 4,1% (95% CI 2.7 – 5.6) nakon VTO, odnosno 10,7% (95% CI 6.6 – 15.5) u trudnoćama sa doniranim jajnim ćelijama, što je u podudarnosti sa našim rezultatima [13].

Uočeno je da je učestalost hipertenzivnog sindroma naročito povećana u grupaciji VTO sa krioembriotransferom [12]. Krioembriotransfer (*FET* – „frozen embryo transfer“, transfer smrznutih embriona) je sastavni deo ART-a skoro 40 godina i sve je češći zbog poboljšanih metoda krioprezervacije i elektivnog zamrzavanja svih embriona [19] [20]. Prednosti krioembriotranfera u odnosu na sveži embriotranfer jesu te što smanjuje rizik od hiperstimulacionog sindroma, prevremenog porođaja, smanjene porođajne telesne težine novorođenčeta i smanjene gestacione starosti [21].

Krioembriotransfer se može sprovoditi u prirodnom ciklusu ili hormonski supstitu-isanom. Drugi pristup podrazumeva trudnoću bez žutog tela, što se smatra da povećava rizik za nastanak PIH [22]. Studije rađene na gravidnim pacovima pokazale su da hormon žutog tela, relaksin, ima ključnu ulogu u promenama cirkulacije kod majke u ranoj trud-noći, koja se ogleda u vazodilataciji i povećanoj arterijskoj komplijansi [23]. S obzirom na to da su trudnoće nakon hormonski supstituisanih ciklusa zapravo trudnoće bez žutog tela, ovo je moguće objašnjenje povećanog rizika za nastanak PIH u ovim grupacijama.

U našoj studiji, učestalost PIH se nije značajnije razlikovala u grupi svežeg i krioembri-otransfera ($p = 0,63$). Rezultat je moguće pokazatelj sve češće primene krioembriotransfera u prirodnom ciklusu, za koji se ne smatra da povećava rizik za PIH.

ZAKLJUČAK

Sve je veći procenat beba rođenih iz postupka VTO. Godine 2021. na Klinici za gineko-logiju i akušerstvo Kliničkog centra Vojvodine, 3,02% porođaja sa jednim detetom je bilo iz postupka VTO. Učestalost trudnoćom izazvane hipertenzije je bila statistički značajno viša nakon postupka VTO u odnosu na spontano začete trudnoće i iznosila je 12,35% u trudnoćama nakon VTO, odnosno 5,51% u spontano začetim trudnoćama. S bzirom na navedene rezultate, postupak VTO moguće povećava rizik za nastanak hipertenzivnog sindroma, ali su potrebne dobro dizajnirane prospektivne studije kako bi se dobili preci-zniji odgovori.

LITERATURA

- [1] Beckmann C, Ling F, Herbert W, Laube D, Smith R. Obstetrics and gynecology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
- [2] cdc.gov [home page on the Internet]. CDC. 2022. [updated 2022 April 28; cited 2023 February 16]. Avail-able from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2022/p0428-pregnancy-hypertension.html>
- [3] Wang W, Xie X, Yuan T, Wang Y, Zhao F, Zhou Z, et al. Epidemiological trends of maternal hypertensive

- disorders of pregnancy at the global, regional, and national levels: a population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):364.
- [4] Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24-43.
 - [5] Berhan Y, Endeshaw G. Maternal mortality predictors in women with hypertensive disorders of pregnancy: a retrospective cohort study. *Ethiop J Health Sci*. 2015;25(1):89-98
 - [6] Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):1-7.
 - [7] Gupta S, Petras L, Tufail MU, Rodriguez Salazar JD, Jim B. Hypertension in Pregnancy: What We Now Know. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2023 Mar;32(2):153-164.
 - [8] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):e26-e50.
 - [9] Henriksson P. Cardiovascular problems associated with IVF therapy. *J Intern Med*. 2021;289(1):2-11.
 - [10] De Geyter C, Wyns C, Calhaz-Jorge C, de Mouzon J, Ferraretti AP, Kupka M, et al. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? A comparison with registries from two other regions. *Hum Reprod*. 2020;35(12):2832-2849.
 - [11] Thomopoulos C, Salamalekis G, Kintis K, Andrianopoulou I, Michalopoulou H, Skalis G, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancy following assisted reproductive technology: overview and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(2):173-183.
 - [12] Chih HJ, Elias FTS, Gaudet L, Velez MP. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):449.
 - [13] Keukens A, van Wely M, van der Meulen C, Mochtar MH. Pre-eclampsia in pregnancies resulting from oocyte donation, natural conception or IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2022;37(3):586-599.
 - [14] Zaat T, Zagers M, Mol F, Goddijn M, van Wely M, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD011184.
 - [15] Sormunen T, Westerbotn M, Aanesen A, Fossum B, Karlgren K. Social media in the infertile community—using a text analysis tool to identify the topics of discussion on the multitude of infertility blogs. *Womens Health (Lond)*. 2021;17:17455065211063280.
 - [16] Mackay A, Taylor S, Glass B. Inequity of Access: Scoping the Barriers to Assisted Reproductive Technologies. *Pharmacy (Basel)*. 2023;11(1):17.
 - [17] Seshadri S, Morris G, Serhal P, Saab W. Assisted conception in women of advanced maternal age. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;70:10-20.
 - [18] Cavoretto PI, Giorgione V, Sotiriadis A, Viganò P, Papaleo E, Galdini A, et al. IVF/ICSI treatment and the risk of iatrogenic preterm birth in singleton pregnancies: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(10):1987-1996.
 - [19] H Petersen S, Westvik-Johari K, Spangmose AL, Pinborg A, Romundstad LB, Bergh C et al. Risk of Hypertensive Disorders in Pregnancy After Fresh and Frozen Embryo Transfer in Assisted Reproduction: A Population-Based Cohort Study With Within-Sibship Analysis. *Hypertension*. 2023;80(2):e6-e16.
 - [20] Venetis CA. Pro: Fresh versus frozen embryo transfer. Is frozen embryo transfer the future? *Hum Reprod*. 2022;37(7):1379-1387.
 - [21] Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update*. 2018;24(1):35-58.
 - [22] Moreno-Sepulveda J, Espinós JJ, Checa MA. Lower risk of adverse perinatal outcomes in natural versus artificial frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(6):1131-1145.
 - [23] Conrad KP, von Versen-Höyneck F, Baker VL. Potential role of the corpus luteum in maternal cardiovascular adaptation to pregnancy and preeclampsia risk. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(5):683-699.

POVEZANOST IZDRŽLJIVOSTI MIŠIĆA EKSTENZORA TRUPA I BALANSNIH PERFORMANSI KOD ADOLESCENATA

Autor: NEDELJKO PETRIĆ, Luka Subotić

e-mail: petricnedeljko@gmail.com

Mentor: Asis. dr Jelena Vuković

Asis. Milena Kovačević

Osnovna škola „Duško Radović”, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Balans je sposobnost tela da održi težište iznad površine oslonca u različitim antigravitacionim uslovima. Mišići stabilizatori trupa se dele na lokalne i globalne. Ove dve grupe deluju sinergistički u održavanju posturalne stabilnosti.

Cilj: Proceniti performanse na testovima statičkog balansa kod adolescenata i razliku u odnosu na pol. Ispitati povezanost izdržljivosti mišića ekstenzora trupa i performansi na testovima statičkog balansa kod adolescenata.

Materijal i metode: Istraživanje je dizajnirano kao studija preseka i obuhvatilo je 45 adolescenata uzrasta 12–15 godina oba pola. Izdržljivost mišića ekstenzora trupa testirana je Biering-Sorensen testom. Za procenu statičkog balansa korišćeni su test stajanja na jednoj nozi (SLS) i tandem test (TST), sa otvorenim i zatvorenim očima.

Rezultati: U našem istraživanju učestvovalo je 24 devojčice (53,3%) i 21 dečak (46,7%). Utvrdili smo da postoji statistički značajna razlika između dečaka i devojčica na svim testovima statičkog balansa u korist devojčica, osim na testu stajanja na desnoj nozi sa otvorenim očima. Prosečno postignuće na Biering-Sorensen testu iznosilo je $139,7 \pm 64,3$ sekundi. Utvrđena je statistički značajna umerena pozitivna povezanost između izdržljivosti mišića ekstenzora trupa i performansi na testovima stajanja na levoj ($r = 0,335$, $p = 0,024$) i desnoj nozi ($r = 0,330$, $p = 0,027$) sa otvorenim očima i na testu stajanja na desnoj nozi sa zatvorenim očima ($r = 0,416$, $p = 0,005$). Na ostalim testovima nije utvrđena statistički značajna povezanost između varijabli.

Zaključak: Devojčice pokazuju bolje performanse na testovima statičkog balansa od dečaka. Veća izdržljivost mišića ekstenzora trupa povezana je sa boljim performansama na testovima stajanja na jednoj nozi sa otvorenim očima, kao i na desnoj nozi sa zatvorenim očima.

Ključne riječi: Adolescenti; statički balans; ekstenzori trupa.

UVOD

Balans

Posturalna stabilnost, ravnoteža ili balans je sposobnost tela da održi težište iznad površine oslonca u različitim antigravitacionim uslovima. Ona predstavlja sposobnost tela da se suprotstavi sili gravitacije za vreme kretanja i mirovanja [1]. Podrazumeva sposobnost senzorne detekcije pokreta tela, integracije senzornih odašiljanja u centralnom nervnom sistemu (CNS), njihovog programiranja i izvršavanje odgovarajućih neuromišićnih odgovora [2]. Za dobar balans potrebno je pravilno funkcionisanje nervnog sistema, odnosno malog mozga i senzomotornog puta. Senzomotorni sistem čine putevi specifičnih senzacija – vidni ili optički put, slušni ili akustični put, te vestibularni ili statički put [3]. Osim senzomotornog sistema, bitna je neoštećenost glavnog centra za balans – malog mozga.

Mali mozak je deo centralnog nervnog sistema odgovoran za primanje informacija o mišićnom tonusu, položaju i kretanjama delova tela, odnosno njihovoj koordinaciji, finoj motorici i ravnoteži [4]. Posturalna kontrola se razvija u cefalo-kaudalnom smeru, tj. prema descendentnoj organizaciji. Prvo se razvija kontrola glave, zatim trupa, da bi nakon toga usledila potpuna posturalna kontrola pri stajanju. Najveći napredak u mogućnosti održavanja balansa se dešava između šeste i desete godine. Posturalna kontrola zavisi od CNS, koji bira i integriše senzorne inpute iz vizuelnog, somatosenzornog i vestibularnog sistema i generiše ih u odgovarajuće motorne odgovore [5]. Da bi održavanje posturalne stabilnosti bilo moguće, ova tri sistema moraju raditi koordinisano. Za balans je najbitniji vestibularni sistem koji se nalazi u unutrašnjem uhu i koji se najsporije razvija, te se smatra da je potpuno razvijen u 16. godini života. Nezavisno od razvoja senzornih sistema, na balans utiču i fizička aktivnost i iskustvo. Više kretanja omogućuje više motoričkog učenja, te više iskustva, koje doprinosi boljem razvoju balansa [6]. Ravnoteža se deli na statičku i dinamičku, pa na osnovu toga razlikujemo testove dinamičke i statičke ravnoteže. Ispitivanje balansa sprovodi se u različitim položajima i pokretima. Statička posturalna stabilnost (statički balans) predstavlja sposobnost da se održi zauzeti položaj [7]. Balans se procenjuje pre svega inspekcijom, odnosno posmatranjem. Takođe, postoje i specifični testovi za procenu statičkog balansa. Dva testa koja se često koriste su Test stajanja na jednoj nozi (engl. *Single leg stance test* – SLS) i Tandem test (engl. *Tandem stance test* – TST) [8]. Testovima se ispituje statička posturalna stabilnost kako na levoj tako i na desnoj nozi i testiranje se vrši prvo sa otvorenim, a potom sa zatvorenim očima. Ispitanik je tokom izvođenja testova bosonog, a ispitivač stopericom meri vreme koliko ispitanik može da zadrži zadatu poziciju [9]. Pored njih postoji procena pomoću novih tehnologija, kojom se može objektivnije meriti statički balans, npr. Flamingo, Test statičke ravnoteže na Biodex-u, Body Sway test i drugi [8]. U praksi se koriste i skale koje kombinuju više testova statičkog i dinamičkog balansa kao što su Bergova skala balansa, Pedijatrijska skala za ravnotežu, Udružena skala balansa i mobilnosti i druge [10].

Mišići stabilizatori trupa

Mišići stabilizatori trupa (engl. core) sastoje se od dve vrste vlakana, a to su: sporo-kontrahujuća (tip I) i brzokontrahujuća (tip II) vlakna. Sporokontrahujuća vlakna čine duboki mišićni sloj core-a. Ovi mišići su kraći i pogodni su za intersegmentalnu kontrolu kretanja i reagovanje na spoljašnje opterećenje i promene u posturi. Mišići unutar dubokog sloja trupa su: *m. transversus abdominis*, *mm. multifidi*, *m. internus obliquus abdominis*, *mm. transversospinalis* i mišići karličnog dna. Mišići koji se sastoje od brzih vlakana čine površinski sloj core-a. Ovi mišići su dugi i imaju velike poluge koje im omogućavaju da stvaraju velike količine obrtnog momenta sile a samim tim i velika kretanja. Mišići unutar površinskog sloja trupa su *m. erector spinae*, *m. externus obliquus abdominis*, *m. rectus abdominis* i *m. quadratus lumborum*. Veliku ulogu u stabilizaciji karlice i kičme, a samim tim i u balansu celog tela imaju mišići kuka, od kojih su za posturalnu stabilnost najvažniji *m. psoas major*, *m. gluteus maximus* i *m. gluteus medius*. Dijafragma služi kao neka vrsta „krova” trupa, dok mišići karličnog dna formiraju „pod” core-a. Mišićno dno karlice sastoji se od mišićnih vlakana *m. levator ani*, *m. coccygeus-a* i okolnog vezivnog tkiva. Kontrakcija dijafragme povećava intraabdominalni pritisak i tako stabilizuje kičmu, dok se mišići dna karlice koaktiviraju kontrakcijom *m. transversus abdominis-a* i *m. rectus abdominis-a*. Stabilizatori trupa deluju preko torakolumbalne fascije. Velika većina mišića trupa ima proksimalni ili distalni pripoj na torakolumbalnoj fasciji, ili je u nekom kontaktu sa njom. U osnovi torakolumbalna fascija služi kao deo „obruča” oko trupa koji obezbeđuje vezu između donjeg i gornjeg dela. Sa kontrakcijom mišića, torakolumbalna fascija takođe deluje kao proprioceptor, pružajući povratnu informaciju o položaju trupa. Procena

snage mišića trupa sprovodi se pre svega kroz manuelno mišićno testiranje. Specijalnim testovima ispituje se izdržljivost određenih grupa mišića. Jedan od testova za procenu izdržljivosti ekstenzora trupa koji se često koristi je Biering-Sorensen test [11].

Prema ulozi koju imaju, mišići core-a mogu se podeliti u dve velike grupe:

1. Lokalni stabilizatori trupa (*m. transversus abdominis*, *mm. multifidi*, mišići karličnog dna, dijafragma i delovi vlakana sledećih mišića: *m. longissimus*, *m. iliocostalis*, *m. internus obliquus abdominis*)
2. Globalni stabilizatori trupa (*m. externus et internus obliquus abdominis*, *m. latissimus dorsi*, *m. rectus abdominis*, *m. erector spinae*)

Lokalni stabilizatori trupa imaju dominantnu ulogu u kontroli kretanja i daju veliki doprinos stabilnosti kičme, a duboki lokalni stabilizatori imaju i proprioceptivnu ulogu, dok globalni stabilizatori povezuju karlicu i grudni koš. Takođe, pružaju izvesnu količinu krutosti, što omogućava aktivnost lokalnog mišićnog sistema, koji prelazi preko jednog ili više segmenata i pruža vitalnu stabilnost kičmenom stubu. Čak i kada su znatne sile generisane od strane velikih, globalnih mišićnih grupa, kičma je nestabilna ako nema aktivnosti na lokalnom nivou. Na ovaj način mišići ovih dveju mišićnih grupa sinergistički učestvuju u održavanju posturalne stabilnosti [12].

Cilj rada je procena performansi na testovima statičkog balansa kod adolescenata i razlika u odnosu na pol, kao i ispitati da li postoji korelacija između izdržljivosti mišića ekstenzora trupa i statičkog balansa u ovom uzrastu.

Hipoteze su sledeće:

1. Devojčice pokazuju bolje performanse na testovima statičkog balansa od dečaka.
2. Adolescenti sa manjom izdržljivošću mišića ekstenzora trupa imaju lošije performanse na testovima statičkog balansa.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je dizajnirano kao studija preseka i obuhvatilo je 45 adolescenata uzrasta 12–15 godina oba pola. Studija je sprovedena tokom decembra 2022. u Osnovnoj školi „Dušan Radović“ Novi Sad, a istraživanje je odobreno od strane Etičke komisije Medicinskog fakulteta u Novom Sadu (01-39/295/1).

Kriterijumi za uključivanje:

1. Uzrast 12–15 godina (učenici šestog, sedmog i osmog razreda)
2. Potpisan informisani pristanak od strane roditelja/staratelja

Kriterijumi za isključivanje:

1. Neurološka i neuromuskularna oboljenja
2. Strukturalni deformitet kičmenog stuba
3. Razlika u dužini donjih ekstremiteta > 2 cm
4. Problemi sa vidom i sluhom i infekcije srednjeg uha u poslednjih 6 meseci
5. Frakture ili druge muskuloskeletne povrede donjih ekstremiteta u poslednjih 6 meseci
6. Adolescenti sa mentalno nedovoljnom razvijenošću
7. Glavobolja, zujanje u ušima, mučnina, osećaj slabosti u momentu ispitivanja, kao i 24 časa pre ispitivanja

Nasumično su izabrana 3 odeljenja svakog razreda čiji su učenici pozvani da učestvuju u istraživanju. Njihovi roditelji/staratelji su dobili pismenu informaciju o istraživanju i

informisani pristanak koji je trebalo da potpišu ukoliko se slažu da njihovo dete učestvuje u istraživanju. Na kraju, 45 adolescenata je ispunjavalo kriterijume za uključivanje i pristalo je da učestvuje u istraživanju.

Testiranja su sprovedena na časovima fizičkog vaspitanja. Svi ispitanici su prvo popunili sociodemografski upitnik kojim su prikupljeni sledeći podaci: uzrast, pol, mesto stanovanja, uspeh u školi, stručna sprema roditelja. Zatim su popunili upitnik o fizičkoj aktivnosti sačinjen za potrebe istraživanja kojim su prikupljeni podaci o tome da li se bave sportom, vrsti sporta, dužini bavljenja sportom, brojem časova treninga nedeljno, kao i tome da li redovno pohađaju nastavu fizičkog vaspitanja. Svim ispitanicima je izmerena telesna visina i telesna masa pomoću medicinske decimalne vage (model Beurer BF 400).

Kako bi se procenila izdržljivost mišića ekstenzora trupa, svi ispitanici su testirani Biering-Sorensen testom. Ovaj test se sprovodi tako što ispitanik leži u proniranom položaju na krevetu za ispitivanje tako da je gornja ivica ilijačne kosti u ravni sa ivicom kreveta. Donji deo tela je fiksiran za krevet pomoću tri trake – oko karlice, kolena i skočnih zglobova. Ispitanik treba da se odigne i održava gornji deo tela u horizontalnom položaju dok su ruke prekrštene na grudima, a istraživač meri štopericom vreme u sekundama koliko ispitanik može da zadrži zadatu poziciju. Test se zaustavlja kada ispitanik više ne može da održi zadatu poziciju ili kada dostigne 240 sekundi [13].

Za procenu statičkog balansa korišćeni su sledeći testovi:

1. Test stajanja na jednoj nozi (*engl. Single leg stance test – SLS*) – sa otvorenim i sa zatvorenim očima, na desnoj i na levoj nozi. Ispitanik je bosonog i treba da stoji na jednoj nozi, dok je druga noga podignuta i ne dodiruje stojeću nogu. Ruke su prekrštene na grudima. Istraživač štopericom meri vreme u sekundama koliko ispitanik može da stoji na jednoj nozi, a test se prekida kada ispitanik pomeri ruke iz početne pozicije, pomeri podignutu nogu, pomeri stojeću nogu kako bi održao balans, otvori oči kod testa sa zatvorenim očima ili kada dostigne granicu koja je određena na 60 sekundi. Ispitaniku bi bio demonstriran test od strane istraživača i bio bi mu dozvoljen jedan probni pokušaj. Zatim bi bio izveden po jedan test na svakoj nozi najpre sa otvorenim, a zatim sa zatvorenim očima, sa 5 sekundi pauze između [14].
2. Tandem test (*engl. Tandem stance test – TST*) – sa otvorenim i sa zatvorenim očima, sa desnim i sa levim stopalom ispred. Ispitanik je bosonog i treba da stoji sa jednim stopalom ispred drugog (peta ispred prstiju), dok su ruke prekrštene na grudima. Istraživač štopericom meri vreme u sekundama koliko ispitanik može da zadrži zadatu poziciju, a test se prekida kada ispitanik pomeri stopala ili ruke iz početne pozicije, kada otvori oči kod testa sa zatvorenim očima ili kada dostigne granicu koja je određena na 60 sekundi. Ispitaniku bi bio demonstriran test od strane istraživača i bio bi mu dozvoljen jedan probni pokušaj. Zatim bi bio izveden po jedan test sa desnim/levim stopalom ispred, najpre sa otvorenim a zatim sa zatvorenim očima, sa 5 sekundi pauze između [15].

Statistička analiza

Podaci su analizirani pomoću statističkog softvera JASP 0.17. Za prezentovanje rezultata korišćene su metode deskriptivne statistike: frekvencija, aritmetička sredina, standardna devijacija, intervalne vrednosti (minimum i maksimum) i procentualni udeo (%). Za testiranje razlike u balansnim performansama između dečaka i devojčica primenjen je t-test za nezavisne uzorke. Za ispitivanje povezanosti između izdržljivosti mišića ekstenzora trupa i balansnih performansi korišćen je Pirsonov koeficijent korelacije. Povezanost smo definisali kao malu ($0,10 \leq r \leq 0,29$), srednju ($0,30 \leq r \leq 0,49$) i veliku ($0,50 \leq r \leq 1,0$) [16]. Nivo značajnosti je podešen na 0,05, odnosno ishod analiza se smatra statistički značajnim ukoliko je $p < 0,05$.

REZULTATI

U našem istraživanju učestvovalo je 45 adolescenata prosečnog uzrasta $13,5 \pm 0,8$ godina, od čega 24 devojčice (53,3%) i 21 dečak (46,7%). Deskriptivne karakteristike uzorka prikazane su Tabelama 1 i 2.

	M	SD	Min	Max
Uzrast	13.54	0.78	11.92	14.75
Visina (m)	1.66	0.10	1.46	1.87
Telesna masa (kg)	56.12	12.54	31.80	90.50

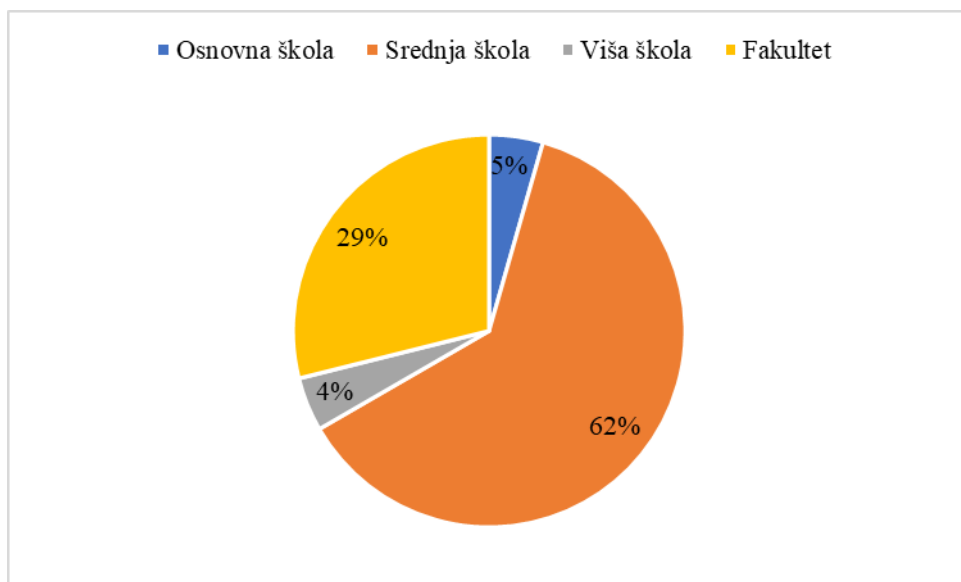
M – prosečna vrednost, SD – standardna devijacija, Min – minimum, Max – maksimum

Tabela 1. Uzrast, visina i telesna masa ispitanika

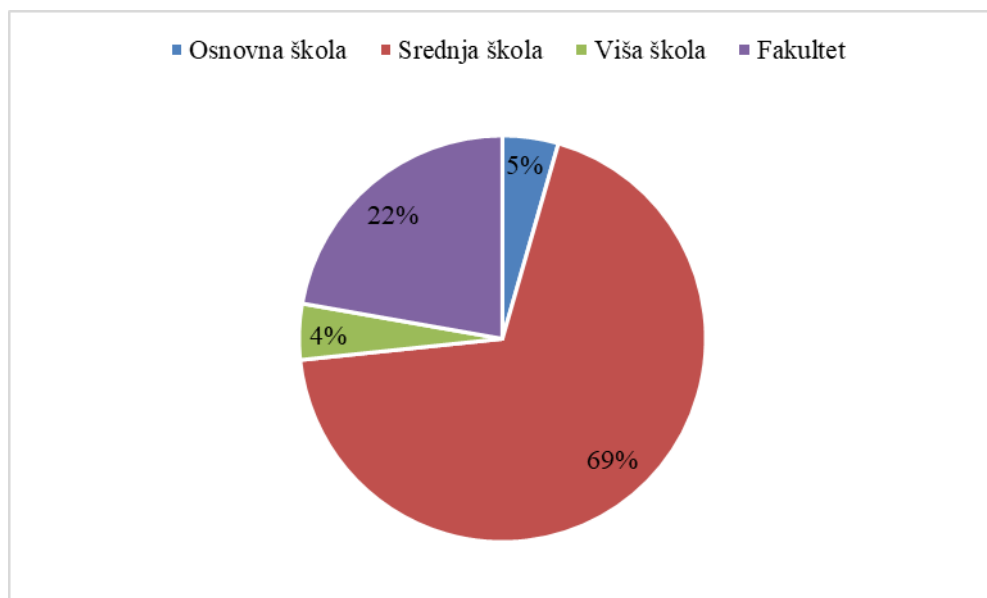
		N	%
Pol	Devojčice	24	53.33
	Dečaci	21	46.67
Razred	VI	8	17.78
	VII	17	37.78
	VIII	20	44.44

Tabela 2. Distribucija ispitanika prema polu i razredu

Roditelji ispitanika su u najvećem procentu imali srednjoškolsko obrazovanje – 62,2% majki i 68,9% očeva. (Grafikon 1 i 2)

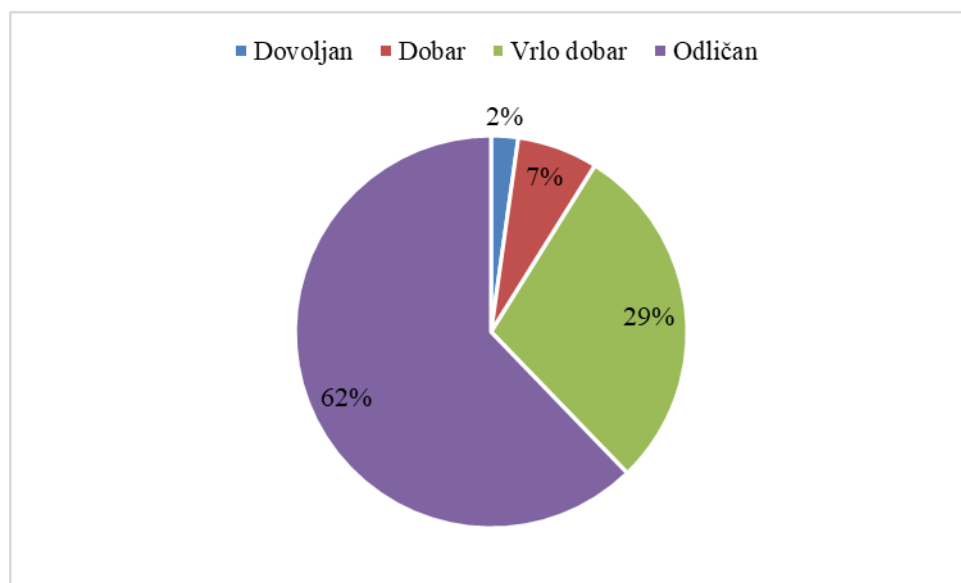


Grafikon 1. Distribucija majki prema obrazovanju



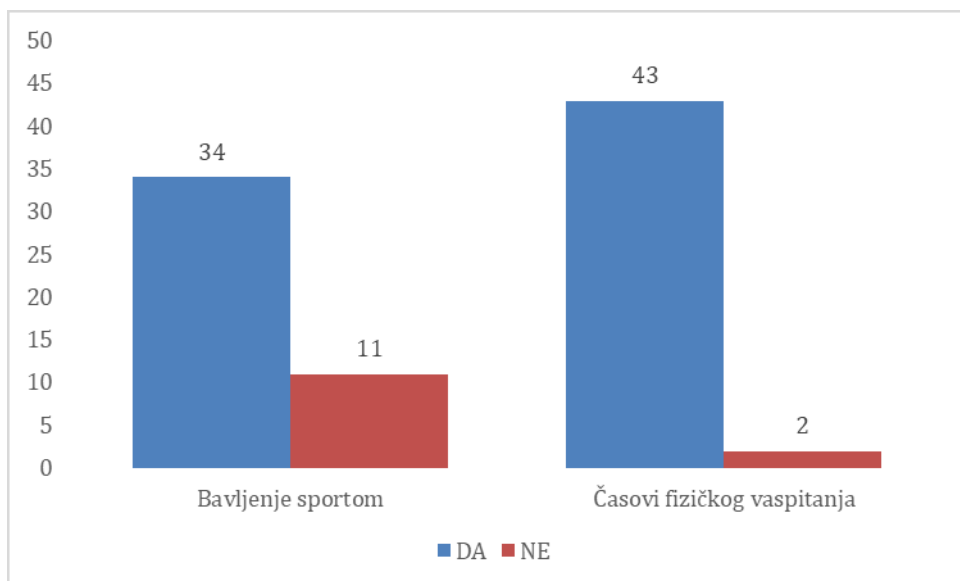
Grafikon 2. Distribucija očeva prema obrazovanju

Većina adolescenata uključenih u istraživanje je imala odličan uspeh u školi (N = 28, 62%). (Grafikon 3)



Grafikon 3. Distribucija ispitanika prema uspehu u školi

Većina ispitanika se bavi sportom (N = 34, 75,5%) i redovno pohađa časove fizičkog vaspitanja (N = 43, 95,5%). (Grafikon 4)



Grafikon 4. Distribucija ispitanika prema bavljenju sportom i redovnom pohađanju časova fizičkog vaspitanja

U Tabeli 3 prikazana je deskriptivna statistika za period bavljenja sportom u mesecima i ukupno trajanje treninga na nedeljnom nivou u satima.

	M	SD	Min	Max
Period bavljenja sportom (meseci)	47.08	33.74	2	132
Trajanje treninga (sati nedeljno)	4.69	2.14	2	10

M – prosečna vrednost, SD – standardna devijacija, Min – minimum, Max – maksimum

Tabela 3. Deskriptivna statistika za bavljenje sportom

Prosečno postignuće adolescenata na Biering-Sorensen testu iznosilo je $139,7 \pm 64,3$ sekundi. Ne postoji statistički značajna razlika između dečaka i devojčica u izdržljivosti mišića trupa. (Tabela 4)

		M	SD	Min	Max	t	p
Biering-Sorensen test (s)	Ukupno	139.73	64.26	16	240		
Biering-Sorensen test (s)	Devojčice	140.83	68.99	24	240	0.121	0.904
	Dečaci	138.47	60.07	16	240		

M – prosečna vrednost, SD – standardna devijacija, Min – minimum, Max – maksimum, t – t-test za nezavisne uzorke, p – nivo statističke značajnosti

Tabela 4. Postignuće na Biering-Sorensen testu u celokupnom uzorku i prema polu

Za procenu statičkog balansa u našem uzorku korišćena su dva testa: Test stajanja na jednoj nozi (SLS) i Tandem test (TST). Oba testa izvedena su sa otvorenim (EO) i sa zatvorenim očima (EC), kao i na levoj (L) i desnoj (R) nozi, odnosno sa levom i desnom nogom ispred kod tandem testa. Deskriptivna statistika za performanse na ovim testovima

za ceo uzorak prikazana je u Tabeli 5.

	M	SD	Min	Max
SLS.EO.L (s)	33.77	20.75	2.00	60.00
SLS.EO.R (s)	34.80	22.63	1.00	60.00
SLS.EC.L (s)	9.17	11.82	1.00	60.00
SLS.EC.R (s)	8.55	7.96	1.00	37.00
TST.EO.L (s)	39.95	22.06	1.00	60.00
TST.EO.R (s)	37.97	20.46	4.00	60.00
TST.EC.L (s)	16.44	17.34	2.00	60.00
TST.EC.R (s)	21.44	19.51	1.00	60.00

M – prosečna vrednost, SD – standardna devijacija, Min – minimum, Max – maksimum, SLS.EO.L – test stajanja na levoj nozi sa otvorenim očima, SLS.EO.R – test stajanja na desnoj nozi sa otvorenim očima, SLS.EC.L – test stajanja na levoj nozi sa zatvorenim očima, SLS.EC.R – test stajanja na desnoj nozi sa zatvorenim očima, TST.EO.L – tandem test sa levom nogom ispred sa otvorenim očima, TST.EO.R – tandem test sa desnom nogom ispred sa otvorenim očima, TST.EC.L – tandem test sa levom nogom ispred sa zatvorenim očima, TST.EC.R – tandem test sa desnom nogom ispred sa zatvorenim očima

Tabela 5. Deskriptivna statistika za performanse na testovima statičkog balansa

Kako bi testirali prvu hipotezu o polnim razlikama u performansama na testovima statičkog balansa primenjen je t-test za nezavisne uzorke. Utvrdili smo da postoji statistički značajna razlika između dečaka i devojčica na svim testovima statičkog balansa, osim na testu stajanja na desnoj nozi sa otvorenim očima. Devojčice pokazuju bolje performanse na testovima statičkog balansa od dečaka. (Tabela 6)

		M	SD	Min	Max	t	p
SLS.EO.L	G	40.45	21.66	2.00	60.00	2.434	0.019
	B	26.14	17.12	4.00	60.00		
SLS.EO.R	G	39.33	21.30	1.00	60.00	1.455	0.153
	B	29.61	23.50	2.00	60.00		
SLS.EC.L	G	13.58	14.64	1.00	60.00	2.886	0.006
	B	4.14	3.35	2.00	15.00		
SLS.EC.R	G	11.25	9.23	1.00	37.00	2.577	0.013
	B	5.47	4.77	1.00	15.00		
TST.EO.L	G	48.58	17.35	9.00	60.00	3.058	0.004
	B	30.09	23.10	1.00	60.00		
TST.EO.R	G	47.87	14.98	17.00	60.00	4.023	< . 001
	B	26.66	20.26	4.00	60.00		
TST.EC.L	G	23.20	19.76	2.00	60.00	3.048	0.004
	B	8.71	9.76	2.00	35.00		

	M	SD	Min	Max	t	p
TST.EC.R	G 29.58	18.44	2.00	60.00	3.312	0.002
	B 12.14	16.62	1.00	60.00		

M – prosečna vrednost, SD – standardna devijacija, Min – minimum, Max – maksimum, SLS.EO.L – test stajanja na levoj nozi sa otvorenim očima, SLS.EO.R – test stajanja na desnoj nozi sa otvorenim očima, SLS.EC.L – test stajanja na levoj nozi sa zatvorenim očima, SLS.EC.R – test stajanja na desnoj nozi sa zatvorenim očima, TST.EO.L – tandem test sa levom nogom ispred sa otvorenim očima, TST.EO.R – tandem test sa desnom nogom ispred sa otvorenim očima, TST.EC.L – tandem test sa levom nogom ispred sa zatvorenim očima, TST.EC.R – tandem test sa desnom nogom ispred sa zatvorenim očima, G – devojčice (engl. girls), B – dečaci (engl. boys), t- t – test za nezavisne uzorke, p – nivo statističke značajnosti

Tabela 6. Razlika u balansnim performansama između devojčica (G) i dečaka (B) na testovima statičkog balansa

Kako bi ispitali drugu hipotezu o povezanosti izdržljivosti mišića ekstenzora trupa i performansi na testovima statičkog balansa primenjen je Pirsonov koeficijent korelacije. Utvrđena je statistički značajna umerena pozitivna povezanost između izdržljivosti mišića ekstenzora trupa i performansi na testovima stajanja na levoj ($r = 0,335$, $p = 0,024$) i desnoj nozi ($r = 0,330$, $p = 0,027$) sa otvorenim očima i na testu stajanja na desnoj nozi sa zatvorenim očima ($r = 0,416$, $p = 0,005$). Na ostalim testovima nije utvrđena statistički značajna povezanost između varijabli. Veća izdržljivost mišića ekstenzora trupa povezana je sa boljim performansama na testovima stajanja na jednoj nozi sa otvorenim očima, kao i na desnoj nozi sa zatvorenim očima. (Tabela 7)

	r	P
SLS.EO.L	0.335	0.024
SLS.EO.R	0.330	0.027
SLS.EC.L	0.055	0.719
SLS.EC.R	0.416	0.005
TST.EO.L	0.256	0.090
TST.EO.R	0.243	0.108
TST.EC.L	0.139	0.363
TST.EC.R	0.040	0.796

SLS.EO.L – test stajanja na levoj nozi sa otvorenim očima, SLS.EO.R – test stajanja na desnoj nozi sa otvorenim očima, SLS.EC.L – test stajanja na levoj nozi sa zatvorenim očima, SLS.EC.R – test stajanja na desnoj nozi sa zatvorenim očima, TST.EO.L – tandem test sa levom nogom ispred sa otvorenim očima, TST.EO.R – tandem test sa desnom nogom ispred sa otvorenim očima, TST.EC.L – tandem test sa levom nogom ispred sa zatvorenim očima, TST.EC.R – tandem test sa desnom nogom ispred sa zatvorenim očima, r – Pirsonov koeficijent korelacije, p – nivo statističke značajnosti

Tabela 7. Povezanost između Biering-Sorensen testa i performansi na testovima statičkog balansa

DISKUSIJA

Balansne sposobnosti su ključne za razvoj i funkcionisanje deteta. One su veoma bitne za uspešno izvođenje svakodnevnih aktivnosti. Značaj ispitivanja balansnih sposobnosti kod dece je u tome što nam omogućava da otkrijemo nedostatke u njihovom razvoju i da ih adekvatno korigujemo. Ključni faktori koji utiču na balans su razvoj vestibularnog, lokomotornog, senzornog i somatosenzornog sistema. Deca se najviše oslanjaju na vid stoga pri merenju ravnoteže kod dece ovo treba uzeti u obzir [17–22].

U našem istraživanju učestvovalo je 45 adolescenata, prosečnog uzrasta $13,5 \pm 0,8$ godina, od čega su malo više od polovine bile devojčice (53,3%). Učenici osmog i sedmog razreda bili su zastupljeniji u odnosu na šesti, što nam ukazuje na to da roditelji mlađe dece pokazuju manju zainteresovanost za učestvovanje njihove dece u istraživanjima, moguće zbog brige za njihovu bezbednost.

Većina dece uključene u istraživanje imala je odličan uspeh u školi (62%), velika većina se bavila sportom (75,5%), a skoro svi adolescenti su redovno pohađali časove fizičkog vaspitanja (95,5%). Ostojić i saradnici (2009) u svojoj studiji navode da je redovna fizička aktivnost preporučena u cilju održavanja zdravlja i balansa [23]. Kako su u našoj studiji adolescenti pretežno imali redovnu fizičku aktivnost, mogli bismo očekivati da će imati i dobre rezultate na testovima balansa.

Za procenu izdržljivosti mišića ekstenzora trupa u našem istraživanju primenjen je Biering-Sorensen test. Prosečno postignuće adolescenata iznosilo je $139,7 \pm 64,3$ sekundi, što je slično rezultatima koje su dobili Johnson i saradnici (2009) u starosnoj grupi adolescenata starosti između 11–19 godina. Prosečna vrednost u njihovoj studiji iznosi $132,9 \pm 65,6$ s [24]. Ummunah i saradnici (2014) su kod adolescenata starijih od 17 godina zabeležili prosečne vrednosti na ovom testu $97,56 \pm 43,96$ s, [25] što je manje nego u našoj studiji, ali treba uzeti u obzir da su adolescenti u tom istraživanju bili stariji od onih u našem. U našem istraživanju nismo pronašli statistički značajnu razliku između dečaka i devojčica u izdržljivosti mišića ekstenzora trupa. Ipak, drugi autori nalaze bolju izdržljivost i postignuće na ovom testu u grupi dečaka (90–193 s), u odnosu na devojčice (67–170 s) [24]. Dejanović i saradnici (2012) navode da su devojčice imale bolje rezultate od dečaka na ovom testu u uzrastu 7–14 godina [26].

Procenu statičkog balansa adolescenata u našoj studiji vršili smo pomoću dva testa: Test stajanja na jednoj nozi (SLS) i Tandem test (TST). Oba testa smo sproveli prvo sa otvorenim, a zatim i sa zatvorenim očima, na oba ekstremiteta. Prosečne vrednosti koje smo dobili pri izvođenju SLS testa na levoj nozi sa otvorenim očima iznose $33,8 \pm 20,7$ s, dok je prosečna vrednost SLS testa na desnoj nozi sa otvorenim očima iznosila $34,8 \pm 22,6$ s. Pri izvođenju SLS testa sa zatvorenim očima prosečni rezultati su sledeći: $9,2 \pm 11,8$ s za levu i $8,5 \pm 8$ s za desnu nogu. Na TST testu sa otvorenim očima deca su postizala prosečno $39,9 \pm 22,1$ s (sa levom nogom ispred) i $38 \pm 20,5$ s (sa desnom nogom ispred). TST test sa zatvorenim očima prosečno je u našem uzorku iznosio $16,4 \pm 17,3$ s (sa levom nogom ispred) i $21,4 \pm 19,5$ s (sa desnom nogom ispred). Uočljivo je da se ravnoteža duže održava sa otvorenim nego sa zatvorenim očima, što je očekivano jer je poznato da vizuelni sistem umnogome doprinosi održavanju ravnoteže. Neke studije pokazuju da deca starija od 10 godina mogu održati statički balans na jednoj nozi između 53 i 104s [27]. Condon i Cremin (2013) u svojoj studiji nalaze da 50% dece starije od 12 godina na testu stajanja na jednoj nozi postiže rezultat u opsegu 75–120 s, dok su sa zatvorenim očima one između 30–120s [28]. Ovi rezultati su znatno viši u odnosu na one dobijene u našoj studiji. Ipak, treba imati na umu da je granica na kojoj smo prekidali test 60s, dok je u njihovoj studiji bila 120 s. S druge strane, istraživanje Wardani i saradnika (2022) pokazuje prosečne vrednosti kod SLS testa sa otvorenim očima kod adolescenata od 12 godina starosti $7,09 \pm 3,80$ s [29], što je znatno manje u poređenju sa našim rezultatima. Pri merenju TST testa sa otvorenim

očima kada je desna noga ispred leve, kod dece uzrasta 11–15 godina, Dhanani i Parmar (2014) zabeležili su prosečne vrednosti između 2,28 – 2,60 s [30], što je značajno manje u poređenju sa našim prosečnim vrednostima.

U mnogim istraživanjima navodi se da su dečaci u svim uzrastima tokom školovanja, aktivniji od devojčica, nezavisno od toga kako je procenjivana fizička aktivnost i koji tip aktivnosti je ispitivan [31–33]. U našem istraživanju devojčice su pokazale značajno bolje rezultate na testovima statičkog balansa u odnosu na dečake sem kod testa stajanja na desnoj nozi sa otvorenim očima. U studiji koju su sprovedi Sember i saradnici (2020) na deci prosečnog uzrasta $11 \pm 0,5$ godina, devojčice su prikazale bolje rezultate kod izvođenja TST testa i sa otvorenim i sa zatvorenim očima [34]. Objašnjenje možemo tražiti u tome što se, kako su pokazala istraživanja, devojčice manje oslanjaju na vizuelne percepcije od dečaka, što može biti posledica različitih fizičkih karakteristika i faza zrelosti. Polne razlike se mogu pripisati procesima CNS-a, koji se kod dečaka i devojčica ne razvijaju i ne sazrevaju podjednako brzo [35]. Nedavna studija Araújo i saradnika (2019) je takođe pokazala značajne razlike između polova u samom držanju u prepubertetskom periodu zbog različite telesne težine i visine, što je rezultiralo različitim lumbalnim uglovima i centrima gravitacije što svakako utiče na sposobnost održavanja ravnoteže [36].

Izometrijska snaga je vrlo bitan parametar, koji je neophodno uzeti u obzir kada je reč o statičkom održavanju balansa. Adolescenti sa većom izdržljivošću mišića ekstenzora trupa lakše obavljaju aktivnosti dnevnog života od svojih vršnjaka sa manjom izdržljivošću. Jedan od ciljeva naše studije bio je da se ispita povezanost izdržljivosti mišića ekstenzora trupa i performansi na testovima statičkog balansa kod adolescenata. Utvrdili smo statistički značajnu umerenu pozitivnu povezanost između izdržljivosti mišića ekstenzora trupa i performansi na testovima stajanja na levoj i desnoj nozi sa otvorenim očima i na testu stajanja na desnoj nozi sa zatvorenim očima. Na ostalim testovima nije utvrđena statistički značajna povezanost između varijabli. Naši rezultati su donekle u skladu sa studijama koje su sprovedi Barati i saradnici (2012) kao i Nakagawa i saradnici (2018), u kojima je takođe ustanovljeno da je povećana izdržljivost mišića ekstenzora trupa povezana sa poboljšanim performansama ravnoteže [37, 38]. Adolescenti sa slabom izdržljivošću mišića ekstenzora trupa mogu imati poteškoća u održavanju stabilnog držanja, što rezultira lošim održavanjem ravnoteže, a može i povećati njihov rizik od pada. Ipak, trebamo biti svesni da i druge mišićne grupe imaju ulogu u održavanju posturalne stabilnosti, što našom studijom nismo ispitivali. Alhusaini i saradnici (2019) u svojoj studiji navode da izometrijska snaga fleksora i ekstenzora donjih ekstremiteta ima statističkog značaja u izvođenju tandem testa, kada su nam ekstremiteti postavljeni anteriorno-posteriorno, i samim tim ovi mišići svojom izometrijskom kontrakcijom održavaju položaj tela. Nasuprot ovome, kod testa stajanja na jednoj nozi, fleksorna i ekstenzorna snaga nisu imali značajnoj uticaja na održanje ravnotežnog položaja [39].

Doprinos našeg istraživanja ogleda se u tome što nema mnogo radova koji su ispitivali balansne performanse kod zdrave dece. Najveći broj radova povezanih sa balansom sproveden je na sportistima [40], kod starijih osoba i to u vezi sa padom [41] i kod dece i adolescenata sa posebnim potrebama i invaliditetom [42, 43]. Studije o uticaju izdržljivosti mišića ekstenzora trupa na balansne sposobnosti su retke, a uzimajući u obzir da je mali broj radova koji su testove balansa vršili i kada su oči zatvorene, naše istraživanje može doprineti boljem razumevanju i dati ideje za dalja istraživanja.

Ograničenja i nedostaci naše studije jesu manji broj ispitanika, kao i to što sva deca nisu ispitivana u isto vreme, već je kod nekih testiranje vršeno u jutarnjim časovima, a kod nekih u poslepodnevnim (zavisno od smene u školi), što je moglo imati uticaja na rezultate. Svesni smo i toga da smo testirali samo izdržljivost mišića ekstenzora trupa, a da i druge mišićne grupe imaju ulogu u održavanju posturalne stabilnosti, što našom studijom nismo ispitivali. Takođe, testovi koje smo koristili su manje objektivni pokaza-

telji balansnih sposobnosti u odnosu na testiranja ravnoteže i posturalne stabilnosti npr. statičkom ili dinamičkom posturografijom, kojima se dobijaju preciznija merenja i pokazatelji balansnih performansi. Ipak, ova testiranja su skupa, zahtevaju posebnu aparaturu i obuku za korišćenje.

ZAKLJUČAK

- Postoji statistički značajna razlika između dečaka i devojčica na svim testovima statičkog balansa, osim na testu stajanja na desnoj nozi sa otvorenim očima.
- Devojčice pokazuju bolje performanse na testovima statičkog balansa od dečaka.
- Ne postoji statistički značajna razlika između dečaka i devojčica u izdržljivosti mišića ekstenzora trupa.
- Veća izdržljivost mišića ekstenzora trupa povezana je sa boljim performansama na testovima stajanja na jednoj nozi sa otvorenim očima, kao i na desnoj nozi sa zatvorenim očima.

LITERATURA

1. Pavlović M. (2009): Odabrana poglavlja iz opšte/osnova kineziterapije. Europrint. Beograd.
2. Shumway-Cook A., Woollacott M.H. (2001): Motor control: Theory and practical applications. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.
3. Pau M., Aripa F., Leban B., Corona F., Ibba G., Todde F., et al. Relationship between static and dynamic balance abilities in Italian professional and youth league soccer players, *Physical Therapy in Sport*, 2015, 16(3), 236-241.
4. Križan Z. (1989): Kompendij anatomije čovjeka. II dio. Pregled grade glave, vrata i leđa. Sveučilište u Rijeci. Rijeka.
5. McEvoy M.P., Grimmer K., Reliability of upright posture measurements in primary school children, *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2005, 6, 35.
6. Assaiante C., Development of locomotor balance control in healthy children, *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 1998, 22(4), 527-532.
7. Riemann B.L., Caggiano N.A., Lephart S.M., Examination of a clinical method of assessing postural control during a functional performance task, *Journal of Sport Rehabilitation*, 1999, 8(1), 171-183.
8. Zekić R., Vučetić V., Dijagnostički postupci za procjenu razine ravnoteže, *Kondicijski trening*, 2016, 14(2), 14-23.
9. Trajkov M., Nedović N., Šimpraga Lj., Mogućnosti primene neurocom balance master platforme za procenu balansa nakon povrede kolena, *Sport, nauka i praksa*, 2014, 4, 37-46.
10. Verbecque E., Lobo Da Costa P.H., Vereck L., Hallemans A. Psychometric properties of functional balance tests in children: a literature review, *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2015, 57(6), 521-529.
11. Akuthota V., Ferreiro A., Moore T., Fredericson M., Core stability exercise principles, *Current Sports Medicine Reports*, 2008, 7(1), 39-44.
12. Willardson J.M. (2013): Developing the Core. NSCA-National Strength & Conditioning Association. Colorado.
13. Sralab.org [homepage on the Internet]. Chicago. Shirley Ryan AbilityLab: Biering-Sorensen test. 2015. Available from: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/biering-sorensen-test>.
14. Sralab.org [homepage on the Internet]. Chicago. Shirley Ryan AbilityLab: Single leg stance or "One-legged stance test". 2013. Available from: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/single-leg-stance-or-one-legged-stance-test/>.
15. Sralab.org [homepage on the Internet]. Chicago. Shirley Ryan AbilityLab: Sharpened Romberg. 2013. Available from: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/sharpened-romberg>.
16. Pallant J. (2011): SPSS priručnik za preživljavanje, prevod. 4. izdanje. Mikro knjiga. Beograd.
17. Deshmukh A.A., Ganesan S., Tedla J.S., Normal values of functional reach and lateral reach tests in

- Indian school children, *Pediatric Physical Therapy*, 2011, 23(1), 23-30.
18. Murphy M.A., Olson S.L., Protas E.J., Overby A.R., Screening for falls in community-dwelling elderly, *Journal of Aging and Physical Activity*, 2003, 11(1), 66-80.
 19. Westcott S.L., Lowes L.P., Richardson P.K., Evaluation of postural stability in children: current theories and assessment tools, *Physical Therapy*, 1997, 77(6), 629-745.
 20. Shumway-Cook A., Woollacott M.H., The growth of stability: postural control from a development perspective, *Journal of Motor Behavior*, 1985, 17(2), 131-147.
 21. Woollacott M., Debu B., Mowatt M., Neuromuscular control of posture in the infant and child: is vision dominant?, *Journal of Motor Behavior*, 1987, 19(2), 167-186.
 22. Lee D.N., Aronson E., Visual proprioceptive control of standing in human infants, *Attention, Perception and Psychophysics*, 1974, 15, 529-532.
 23. Ostojić S.M., Stojanović M., Veljović D., Stojanović M.D., Međedović B., Ahmetović Z. Fizička aktivnost i zdravlje, *TIMS.Acta*, 2009, 3, 1-13.
 24. Johnson O.E., Mbada C.E., Akosile C.O., Agbeja O.A., Isometric endurance of the back extensors in school-aged adolescents with and without low back pain, *Journal of Back Musculoskeletal Rehabilitation*, 2009, 22(4), 205-211.
 25. Ummunah J.O., Ibikunle P.O., Ezeakunne A.C., Relationship between isometric endurance of back extensor muscles and selected anthropometric indices among some Nigerian undergraduates, *Journal of Back Musculoskeletal Rehabilitation*, 2014, 27(3), 291-298.
 26. Dejanović A., Harvey E.P., McGill S.M., Changes in torso muscle endurance profiles in children aged 7 to 14 years: reference values, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2012, 93(12), 2295-2301.
 27. Largo R.H., Caflisch J.A., Hug F., Muggli K., Molnar A.A., Molinari L. et al. Neuromotor development from 5 to 18 years. Part 1: timed performance, *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2001, 43, 436-443.
 28. Codon C., Cremin K., Static balance norms in children, *Physiotherapy Research International*, 2014, 19(1), 1-7.
 29. Wardani N.K., Kusumawardani M.K., Mayangsari J.A., Wulan S.M.M., Correlation between One Leg Stand Test and Paediatric Balance Scale in children aged 7-12 years, *Sri Lanka Journal of Child Health*. 2022, 51(2), 204-208.
 30. Dhanani S.D., Parmar L.D., Normative values of tandem and unipedal stance in school children, *International Journal of Current Research and Review*, 2014, 6(24), 24-30.
 31. Pate R.R., Long B.J., Heath G., Descriptive epidemiology of physical activity in adolescents, *Pediatric Exercise Science*, 1994, 6(4), 434-447.
 32. Corbin C.B., Pangrazi R.P., Masurier C.L., Physical activity for children: current patterns and guidelines, *Journal of Physical Activity and Health*, 2004, 1, 281.
 33. Currie C., Roberts C., Morgan A., Smith R., Samdal O. (2001/2002): Young people's health in context. World Health Organization Regional Office for Europe. Copenhagen.
 34. Sember V., Grošelj J., Pajek M., Balance tests in pre-adolescent children: retest reliability, construct validity, and relative ability, *International Journal of Environmental Health Research*, 2020, 17(15), 5474.
 35. Sember V. (2017): Impact of physical activity and physical fitness on academic performance in selected slovenian schoolchildren [doktorska teza]. Faculty of mathematics, natural sciences and information technologies: University of Primorska. Kopar.
 36. Araújo F.A., Simões D., Silva P., Alegrete N., Lucas R., Sagittal standing posture and relationships with anthropometrics and body composition during childhood, *Gait & Posture*, 2019, 73, 45-51.
 37. Barati A., Safarcherati A., Aghayari A., Azizi F., Abbasi H., Evaluation of Relationship between Trunk Muscle Endurance and Static Balance in Male Students, *Asian Journal of Sports Medicine*, 2013, 4(4), 289-294.
 38. Nakagawa T.H., Petersen R.S., Relationship of hip and ankle range of motion, trunk muscle endurance with knee valgus and dynamic balance in males, *Physical Therapy in Sport*, 2018, 34, 174-179.
 39. Alhusaini A.A., Melam G., Buragadda S., The role of body mass index on dynamic balance and muscle strength in Saudi schoolchildren, *Science & Sports*, 2020, 35(6), 395e1-e9.
 40. Bruhn S., Kullmann N., Gollhofer A., The effects of a sensorimotor training and a strength training on postural stabilisation, maximum isometric contraction and jump performance, *International Journal of Sports Medicine*, 2004, 25(1), 56-60.
 41. Rugelj D., Tomšič M., Ovca A., Sevšek F., Za ravnotežje specifična vadba in zmanjševanje ogroženosti

za padce, Raziskovalni dan Zdravstvene fakultete, 2009, 4, 29-40.

42. Buderath P., Gärtner K., Frings M., Christiansen H., Schoch B., Konczak J., et al. Postural and gait performance in children with attention deficit/hyperactivity disorder, *Gait & Posture*, 2009, 29(2), 249-254.
43. Goulding A., Jones I.E., Taylor R.W., Piggot J.M., Taylor D., Dynamic and static tests of balance and postural sway in boys: effects of previous wrist bone fractures and high adiposity, *Gait & Posture*, 2003, 17(2), 136-141.

ИНТРАХОСПИТАЛНИ МОРТАЛИТЕТ И КАРАКТЕРИСТИКЕ БОЛЕСНИКА ХОСПИТАЛИЗОВАНИХ ЗБОГ АКУТНЕ СРЧАНЕ СЛАБОСТИ

Аутор: ПРЕДРАГ ВИШЊИЋ, Марина Садоевић

Имејл: pedjavisnjic99@gmail.com

Ментор: Асис. др Вања Дрљевић Тодић, асис. др Мирко Тодић

Институт за кардиоваскуларне болести Војводине

Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Увод: Акутна срчана слабост представља брзу или постепену појаву симптома и/или знакова срчане слабости довољно изражених да пацијент затражи хитну медицинску помоћ, што доводи до непланираног пријема у болницу. Према клиничкој презентацији, акутна срчана слабост се дели на: акутну декомпензовану срчану слабост, акутни плућни едем, кардиогени шок и изоловану деснострану срчану слабост. Главни преципитирајући фактор је акутни коронарни синдром који је углавном последица коронарне болести. Болнички морталитет је у опсегу од 4% до 10%.

Циљ рада: Циљ истраживања је испитати разлике у учесталости фактора ризика и коморбидитета код пацијената хоспитализованих због акутне срчане слабости у односу на интрахоспитални морталитет.

Материјал и методе: Истраживање је спроведено као ретроспективна студија, која је обухватила 522 пацијента хоспитализована због акутизоване срчане слабости на Институту за кардиоваскуларне болести Војводине. Параметри који су сакупљени: име и презиме, пол, животно доба, коморбидитети, интрахоспитални морталитет из информационог болничког система.

Резултати: Није доказана статистички значајна разлика у учесталости симптома између пацијената коју су интрахоспитално умрли и оних који су преживели. Поремећај рада штитне жлезде једини је од некардиоваскуларних коморбидитета статистички значајније присутан у групи испитаника са фаталним исходом. Пацијенти са тешком аортном регургитацијом и акутним коронарним синдромом су чешће имали неповољан исход. Статистички значајна разлика у односу на интрахоспитални морталитет примећена је у групи пацијената са редукованом и благо сниженом ејекционом фракцијом.

Закључак: Не постоји статистички значајна разлика у учесталости интрахоспиталног морталитета у односу на пол. Потврђена је хипотеза да су болесници хоспитализовани због АХФ имали високу преваленцу коморбидитета. Потврђена је хипотеза да је интрахоспитална смртност већа у групи болесника са кардиогеним шоком.

Кључне речи: Акутна срчана слабост; интрахоспитални морталитет; кардиогени шок; ејекциона фракција.

УВОД

Срчана слабост (HF) није појединачна патолошка дијагноза већ клинички синдром који карактеришу типични симптоми (нпр. недостатак ваздуха, оток скочног зглоба и умор) који могу бити праћени знацима (нпр. повишен југуларни венски притисак, плућни пукоти и периферни едем) узроковани структурном и/или функционалном срчаном абнормалношћу, што доводи до смањеног минутног волумена

срца и/или повишених интракардијалних притисака у мировању и/или током стреса.

Идентификација етиологије основне срчане дисфункције је обавезна у дијагнози HF, јер специфична патологија може одредити накнадни третман. Најчешће, HF је последица систолне, дијастолне или комбиноване дисфункције миокарда. Међутим, патологија залистака, перикарда, ендокарда и абнормалности срчаног ритма и проводљивости такође могу изазвати и допринети HF [1].

У развијеним земљама, годинама условљена инциденција HF је у паду, што говори у прилог бољег лечења кардиоваскуларних болести, али је због старења свеукупна инциденција у порасту [2–5]. Тренутно, инциденција HF у Европи износи око 3/1000 особа годишње (све старосне групе) или око 5/1000 особа годишње код одраслих [6, 7].

Срчана слабост се на основу мерења ејекционе фракције леве коморе (EF) дели на: срчану слабост са смањеном ејекционом фракцијом (HFrEF, $EF \leq 40\%$), срчану слабост са благо смањеном ејекционом фракцијом (HFmrEF, $EF 41-49\%$) и срчану слабост са очуваном ејекционом фракцијом (HFpEF, $EF \geq 50\%$). Срчана слабост такође може бити резултат дисфункције десне коморе, при чему се механика и функција десне коморе мењају у зависности од преоптерећења притиском или запремином [8]. Иако је водећи узрок хроничне срчане слабости десне коморе плућна хипертензија изазвана дисфункцијом леве коморе, постоји низ узрока као што су нпр. инфаркт миокарда, аритмогена кардиомиопатија десне коморе или болести трикуспидалног односно пулмоналног срчаног залиска [9].

Срчана слабост се обично дели на: акутну срчану слабост (AHF) и хроничну срчану слабост (CHF). Акутна срчана слабост може бити прва манифестација HF или, чешће, представља акутну декомпензацију CHF [10].

Према препорукама Европског удружења кардиолога, у односу на клиничку презентацију, AHF се дели на: акутну декомпензовану срчану слабост (ADHF), акутни плућни едем, кардиогени шок и изоловану деснострану срчану слабост (RAHF) [1].

Најједноставнија терминологија која се користи за описивање тежине HF је функционална класификација Њујоршког удружења за срце (NYHA) која је приказана у Табели 1. Међутим, она се ослања искључиво на симптоме, па постоје други много бољи прогностички индикатори у HF [11]. Значајно је нагласити да пацијенти са благим симптомима и даље могу имати висок ризик од хоспитализације и смрти [12].

Табела 1. NYHA класификација заснована на тежини симптома и физичкој активности

Класа I	Без ограничења физичке активности. Уобичајена физичка активност не изазива отежано дисање, умор или лупање срца
Класа II	Благо ограничење физичке активности. У мировању без тегоба, али обична физичка активност доводи до отежаног дисања, умора или лупања срца
Класа III	Изражено ограничење физичке активности. У мировању без тегоба, али блага физичка активност доводи до отежаног дисања, умора или лупања срца
Класа IV	Неспособност за било какву физичку активност без нелагодности. Симптоми могу бити присутни у мировању, нелагодност се повећава при извођењу било какве физичке активности

Прогноза пацијената са HF се значајно побољшала након објављивања првих студија лечења од пре неколико деценија. Међутим, прогноза је и даље лоша, а квалитет живота је такође значајно смањен. Након иницијалне дијагнозе, пацијенти са HF ће

бити хоспитализовани у просеку једном годишње [13]. Ризик од хоспитализације HF је 1,5 пута већи код пацијената са шећерном болести у односу на контролну групу. Фибрилација преткомора, виши индекс телесне масе, више вредности гликозилираног хемоглобина (HbA1c), као и ниска стопа гломеруларне филтрације су значајни предиктори хоспитализације особа са HF [14]. Због пораста популације, старења и све веће преваленције коморбидитета, очекује се да ће се апсолутан број болничких пријема у будућности повећати, можда чак за 50% у наредних 25 година [15, 16].

Акутна срчана слабост представља брзу или постепену појаву симптома и/или знакова HF довољно изражених да пацијент затражи хитну медицинску помоћ, што доводи до непланираног пријема у болницу. Водећи узрок хоспитализације особа старијих од 65 година представља АНФ, осим тога повезана је и са високом стопом mortalитета и поновном хоспитализацијом. Главни преципитирајући фактор код пацијената са новонасталом АНФ је акутни коронарни синдром присутан у 42% случајева и који је углавном последица инфаркта миокарда. Аритмије су подједнако распрострањене као преципитирајући фактор, а валвуларне болести срца, инфекције и непривржавање прописане терапије су чешћи фактори за настанак акутно декомпензоване СНФ [17]. Болнички mortalитет је у опсегу од 4% до 10% [17–20]. Смртност након отпуштања у првој години може бити 25–30% па до више од 45% смртних случајева или поновног пријема [18, 19, 21–23]. Пацијенти са новонасталом АНФ могу имати већи интрахоспитални mortalитет у односу на оне са акутно декомпензованом СНФ, али имају нижу стопу mortalитета након отпуштања и поновне хоспитализације [17, 20, 24, 25].

Акутна срчана инсуфицијенција се сматра синдромом у коме нови терапијски приступи систематски нису успевали да побољшају преживљавање [25].

Висока преваленца хоспитализација због акутне срчане слабости, уз придружени mortalитет и морбидитет оболелих, ствара потребу за бољим разумевањем клиничких карактеристика болесника и других придружених фактора који могу бити повезани са лошим исходом [26].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је испитати разлике у учесталости фактора ризика и коморбидитета код пацијената хоспитализованих због акутне срчане слабости у односу на интрахоспитални mortalитет.

Хипотезе:

1. Болесници хоспитализовани због акутне срчане слабости имају високу преваленцу коморбидитета.
2. Коморбидитети као што су анемија, дубрежна инсуфицијенција и преходна коронарна болест су чешћи у групи болесника са интрахоспиталним mortalитетом.
3. Интрахоспитална смртност већа је у групи болесника са кардиогеним шоком.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Истраживање је спроведено као ретроспективна студија, која је обухватила болеснике оба пола, старије од 18 година, хоспитализоване због акутне срчане слабости на Институту за кардиоваскуларне болести Војводине од 01. 12. 2021. до 01. 12. 2022. Подаци о разлогу пријема и потврда да се ради о акутној срчаној слабости добијени су из пријемних дијагноза путем електронског картона болничког информационог система.

Параметри који су сакупљени у току истраживања: име и презиме, пол, животно доба из информационог болничког система (BEIS), присуство претходно присутних фактора ризика, кардиоваскуларних и других коморбидитета: пушење, хиперлипидемија, повишен крвни притисак, коронарна болест, хронична дубрежна инсуфицијенција, јетрена инсуфицијенција, присуство плућних болести, болести штитне жлезде, шећерна болест, хепатитис, присуство системских/имунолошких болести, присуство тумора. Прикупљени су параметри о систолном и дијастолном крвном притиску, срчаној фреквенци, сатурацији кисеоника и симптомима при пријему. Такође су прикупљени подаци о вредностима хемоглобина, креатинина, ејекционе фракције, присуству значајне валвуларне болести и акутног коронарног синдрома који су дијагностиковани у току актуелне хоспитализације.

На основу добијених података болесници су подељени према клиничкој презентацији у 4 групе које су дефинисане у препорукама Европског удружења кардиолога – акутна декомпензована хронична срчана слабост, плућни едем, кардиогени шок и изолована деснострани срчана слабост [1].

Такође су прикупљени подаци о дужини хоспиталног лечења и интрахоспиталном морталитету.

Статистичке анализе укључиле су дескриптивну статистику. За тестирање нормалне расподеле коришћен је Колмогоров-Смирнов тест. Континуиране варијабле су представљене као медијана са интерквartilним опсегом (IQR) или средња вредност са стандардном девијацијом (SD). Категоријске варијабле су представљене као апсолутни бројеви и проценти. Према потреби, разлике између група су тестиране путем Студентовог Т теста, Mann Whitney U теста или хи-квадрат теста. p вредност $< 0,05$ сматра се статистички значајном. Статистичка обрада се спроводи у програму SPSS.

РЕЗУЛТАТИ

У студију је укључено 522 пацијента, 290 мушкараца и 232 жене. Просечна старост испитаника износила је 72 (64; 80) године.

Од укупног броја пацијената који су задовољили критеријуме укључивања, у току хоспитализације умрло је 92 (17,6%).

Праћена је повезаност симптома присутних на пријему у односу на интрахоспитални морталитет (Табела 2).

Табела 2. Интрахоспитални морталитет у односу на симптоме присутне на пријему

Симптоми на пријему	Укупно N=522	Смртни исход у хоспитализацији N=92	Без смртног исхода у хоспитализацији N=430	p
Бол у грудима	159 (30,5%)	32 (34,8%)	127 (29,5%)	$>0,05$
Гушење	314 (60,2%)	57 (62%)	257 (59,8%)	$>0,05$
Вртоглавица	6 (1,1%)	1 (1,1%)	5 (1,2%)	$>0,05$
Малаксалост	45 (8,6%)	5 (5,4%)	40 (9,3%)	$>0,05$
Мучнина	25 (4,8%)	3 (3,3%)	22 (5,1%)	$>0,05$
Презнојавање	35 (6,7%)	4 (4,3%)	31 (7,2%)	$>0,05$
Кашаљ	13 (2,5%)	2 (2,2%)	11 (2,6%)	$>0,05$

Брзо замарање	56 (10,7%)	4 (4,3%)	52 (12,1%)	>0,05
Лупање срца	21 (4%)	3 (3,3%)	18 (4,2%)	>0,05
Отицање ногу	50 (9,6%)	8 (8,7%)	42 (9,8%)	>0,05

Од укупног броја испитаника, чак 314 (60,2%) је као симптом на пријему пријавило гушење, а други најчешћи био је бол у грудима, присутан код 159 (30,5%) испитаника. Остали често присутни симптоми били су брзо замарање код 56 (10,7%), отицање ногу код 50 (9,6%) и малаксалост код 45 (8,6%) испитаника.

Није доказана статистички значајна повезаност интрахоспиталног mortalитета и симптома при пријему ($p > 0,05$).

Праћена је повезаност пола, кардиоваскуларних и некардиоваскуларних коморбидитета са интрахоспиталним mortalитетом (Табела 3).

Табела 3. Интрахоспитални mortalитет у односу на пол, претходне кардиоваскуларне и некардиоваскуларне коморбидитете

Параметри	Укупно N=522	Смртни исход у хоспитализацији N=92	Без смртног исхода у хоспитализацији N=430	Р
Пол (М)	290 (55,6%)	57 (62%)	233 (54,2%)	>0,05
Пол (Ж)	232 (44,4%)	35 (38%)	197 (45,8%)	>0,05
Артеријска хипертензија	289 (55,4%)	41 (44,6%)	248 (57,7%)	<0,05
Пушење	111 (21,3%)	12 (13%)	99 (23%)	<0,05
Хиперлипо- протеинемија	78 (14,9%)	12 (13%)	66 (15,3%)	>0,05
Шећерна болест	139 (26,6%)	20 (21,7%)	119 (27,7%)	>0,05
Атријална фибрилација	224 (42,9%)	41 (44,6%)	183 (42,6%)	>0,05
Претходна валвуларна болест	73 (14%)	15 (16,3%)	58 (13,5%)	>0,05
Хронична опструктивна болест плућа	19 (3,6%)	6 (6,5%)	13 (3%)	>0,05
Бубрежна инсуфицијенција	21 (4%)	3 (3,3%)	18 (4,2%)	>0,05
Анемија	10 (1,9%)	0 (0%)	10 (2,3%)	>0,05
Улкусна болест	6 (1,1%)	0 (0%)	6 (1,4%)	>0,05
Тумор	20 (3,8%)	4 (4,3%)	16 (3,7%)	>0,05

Поремећаји штитне жлезде	13 (2,5%)	6 (6,5%)	7 (1,6%)	<0,05
PCI	54 (10,3%)	7 (7,6%)	47 (10,9%)	>0,05
CABG	36 (6,9%)	6 (6,5%)	30 (7%)	>0,05
Претходни инфаркт миокарда	70 (13,4%)	12 (13%)	58 (13,5%)	>0,05

Легенда: М – мушки; Ж – женски; PCI – перкутана коронарна интервенција; CABG – аортокоронарно премоштење

Највећи број болесника у испитиваном узорку је као коморбидитет навело хипертензију 289 (55,4%), док је на другом месту заступљена атријална фибрилација (224 тј. 42,9%). Од некардиоваскуларних коморбидитета, 139 (26,6%) испитаника је имало претходно дијагностикован дијабетес мелитус.

У односу на укупан број умрлих (92), број особа мушког пола чинио је 57 или 62%, а женског пола 35 или 38%. Није доказана статистички значајна повезаност пола са интрахоспиталним mortalитетом од АНФ ($p > 0,05$), али су болесници умрли у току хоспитализације били чешће старијег животног доба ($p < 0,01$).

Када су у питању кардиоваскуларни коморбидитети, статистичка значајна разлика у односу на интрахоспитални mortalитет постоји код хипертензије и коронарне болести, које су као коморбидитети чешће били присутни у групи преживелих ($p < 0,05$).

Од испитиваних фактора ризика, пушење цигарета било је статистички значајно мање заступљено у групи умрлих ($p < 0,05$).

Претходно присутан поремећај рада штитне жлезде једини је од некардиоваскуларних коморбидитета статистички значајније присутан у групи испитаника са фаталним исходом ($p < 0,05$).

Није утврђена статистички значајна повезаност интрахоспиталног mortalитета хоспитализованих због акутизоване срчане слабости и хиперлипотеинемije, шећерне болести, атријалне фибрилације, претходне валвуларне болести, хроничне опструктивне болести плућа, дубрежне инсуфицијенције, анемије, улкусне болести или тумора ($p > 0,05$).

Иако није утврђена статистички значајна повезаност претходно дијагностиковане анемије и дубрежне инсуфицијенције са интрахоспиталним mortalитетом, утврђене су значајно ниже вредности хемоглобина ($p < 0,05$) и више вредности креатинина ($p < 0,01$) у групи умрлих.

Прикупљени су подаци и о вредностима ејекционе фракције, значајне валвуларне болести и дијагнозе акутног коронарног синдрома у току актуелне хоспитализације.

Табела 4. Интрахоспитални mortalитет у односу на вредност ејекционе фракције и коморбидитете дијагностиковане у току хоспитализације

Параметри	Укупно N=522	Смртни исход у хоспитализацији N=92	Без смртног исхода у хоспитализацији N=430	p
Тешка митрална регургитација	22 (4,2%)	9 (9,8%)	24 (5,6%)	>0,05

Тешка аортна регургитација	4 (0,76%)	1 (1,1%)	3 (0,7%)	<0,05
Тешка трикуспидна регургитација	44 (8,4%)	11 (12%)	33 (7,7%)	>0,05
Тесна аортна стеноза	43 (8,2%)	8 (8,1%)	35 (8,7%)	>0,05
HFrEF	105 (20,1%)	11 (12,0%)	94 (21,9%)	<0,01
HFmrEF	81 (15,5%)	7 (7,6%)	74 (17,2%)	
HFrEF	246 (47,1%)	46 (50,0%)	200 (46,5%)	
Акутни коронарни синдром	229 (43,9%)	57 (62%)	172 (40%)	<0,01

Легенда: HFrEF – срчана слабост са очуваном ејекционом фракцијом; HFmrEF – срчана слабост са благо смањеном ејекционом фракцијом; HFrEF – срчана слабост са смањеном ејекционом фракцијом

Када је у питању новодијагностикована валвуларна болест, статистички значајна разлика у односу на интрахоспитални морталитет примећена је у групи пацијената са тешком аортном регургитацијом, који су чешће имали неповољан исход ($p < 0,05$).

Ејекциона фракција леве коморе била је значајно повезана са интрахоспиталним морталитетом, и то тако да су редуковану ејекциону фракцију (HFrEF) и благо снижену ејекциону фракцију (HFmrEF) чешће имали болесници који су умрли у току хоспитализације, док је очувана ејекциона фракција (HFrEF) била чешће присутна у групи преживелих ($p < 0,01$).

Од укупног броја болесника (522) код чак 229 (43,9%) дијагностикован је акутни коронарни синдром, који је био значајно повезан са неповољним исходом ($p < 0,01$).

Испитаници су према клиничкој презентацији подељени на 4 групе: акутну декомпензовану хроничну срчану слабост, кардиогени шок, акутни плућни едем и изоловану деснострану срчану слабост.

Табела 5. Интрахоспитални морталитет у односу на клиничку презентацију АНФ према Европском удружењу кардиолога

Параметри	Смртни исход у хоспитализацији N=92	Без смртног исхода у хоспитализацији N=430	p
Акутно декомпензована хронична срчана слабост	24 (26,1%)	178 (41,4%)	<0,05
Акутни плућни едем	38 (41,3%)	206 (47,9%)	>0,05
Кардиогени шок	25 (27,2%)	21 (4,9%)	<0,01
Изолована деснострана срчана слабост	5 (5,4%)	25 (5,8%)	>0,05

Од укупног броја пацијената хоспитализованих због акутне срчане слабости (522), 202 (38,7%) припадало је клиничком ентитету акутно декомпензоване хроничне срчане слабости од чега је у току хоспитализације умрло 24 болесника. Болесници који припадају овом клиничком ентитету значајно су чешће имали повољан исход болести ($p < 0,05$), за разлику од групе испитаника са кардиогеним шоком, у којој је више од половине умрло у току хоспитализације ($p < 0,01$), што је приказано у Табели 5.

ДИСКУСИЈА

Овом студијом обухваћено је 522 пацијента, хоспитализована због акутне срчане слабости на Институту за кардиоваскуларне болести Војводине.

Проценат интрахоспиталног морталитета од свих узрока међу пацијентима са АНФ у овој студији чини 17,6%, при чему су умрли били чешће старије животне доби. Према подацима из литературе, интрахоспитални морталитет код оболелих од акутне срчане слабости се креће у опсегу од 8 до 12%, али се у студијама које су се бавиле анализом смртности према добу наводи податак од 20% за болеснике старије од 85 година [27, 28]. Већа смртност у овом истраживању би се према томе могла објаснити старосном структуром узорка, али и неадекватном комплијансом болесника у лечењу хроничне срчане слабости и закаснелим јављањем болесника на хоспитално лечење.

Повезаност пола и интрахоспиталног морталитета није показана, што је у складу са претходно спроведеним студијама [29].

Адекватно лечење коморбидитета и контрола фактора ризика присутних код оболелих од срчане слабости смањује не само ризик од лошег исхода, већ и ризик од хоспитализације [30]. Пушење и артеријска хипертензија, уз хиперхолестеролемију и шећерну болест, спадају у групу фактора који су названи „смртоносни квартет“ [31].

Артеријска хипертензија (НТА) представља значајан узрок СС, са преваленцијом од 60% до 89% [32]. Не само да дуготрајна хипертензија може довести до настанка срчане слабости, већ је често и преципитирајући фактор за настанак акутне срчане слабости која захтева хоспитализацију [33]. У овој студији показано је да је претходно присуство хипертензије статистички значајно чешће у групи преживелих, што је у складу са податком из претходних студија да је виша вредност систолног крвног притиска на пријему предиктор бољег исхода [28, 34]. Ипак, овакав податак могао би бити последица претходно недијагностиковане и нелечене хипертензије у групи умрлих.

Присуство коронарне болести утиче на лошију прогнозу оболелих од срчане слабости, дуже трајање хоспитализације и веће трошкове лечења. Присуство коронарне болести такође је независан предиктор морталитета оболелих [35]. У нашој студији, доказано је значајно ређе присуство претходно дијагностиковане коронарне болести код болесника који су умрли у току хоспитализације, што није у складу са претходно спроведеним студијама [36]. Овај податак могао би се објаснити тиме што су болесници са раније дијагностикованом коронарном болести имали бољу контролу фактора ризика, редовно су контролисани од стране лекара или су већ узимали кардиолошку терапију, што је довело до повољнијег исхода. Код великог броја испитаника је у току хоспитализације дијагностикован акутни коронарни синдром који је био статистички значајно повезан са интрахоспиталним морталитетом, што такође иде у прилог теорији да је одређен број испитаника имао претходно недијагностиковану и нелечену коронарну болест.

Бројни су ефекти пушења као последица дејства никотина, попут стимулације симпатичко-адренергичког система, успоравања метаболизма масти и снижавања HDL-а у крви, задебљања интимае услед дејства мутагена из дуванског дима, вазоконстрикције због појачаног лучења антидиурезног хормона и других [37]. Повезаност пушења и интрахоспиталног морталитета може се објаснити не само тиме што је пушење фактор ризика за настанак коронарне болести и других коморбидитета оболелих, већ и директним ефектима никотина који могу проузроковати оксидативни стрес и настанак малигних поремећаја ритма [38]. У нашем истраживању, у групи преживелих, више је било пушача. У студији Song et al, интрахоспитални морталитет болесника хоспитализованих због акутног инфаркта миокарда такође је

био нижи у групи пушача у односу на непушаче [39]. Такозвани „парадокс пушења“ код којег пушачи имају боље краткорочне исходе описан је и код других кардиоваскуларних болести, што је делимично објашњено тиме да су пушачи чешће млађи и имају мање придружених фактора ризика, што би могло објаснити и резултате овог истраживања [40].

Код свих пацијената са АНФ се препоручује процена функције штитне жлезде јер је доказано да и хипо- и хипертироидизам изазивају или доприносе развоју, као и mortalитету [41], што је у складу са подацима овог истраживања. Снижена активност штитне жлезде доводи до хиперлипидемије и вентрикуларних аритмија, а повишене вредности тироидних хормона изазивају атријалне аритмије, док оба поремећаја узрокују НТА и СС [42].

Није показана повезаност интрахоспиталног mortalитета и присуства хроничне опструктивне болести плућа, дубрежне инсуфицијенције, анемије, улкусне болести и тумора што се може објаснити малим узорком испитаника код којих су ови коморбидитети били присутни.

Иако претходно дијагностикована дубрежна инсуфицијенција и анемија нису биле повезане са интрахоспиталним mortalитетом, показана је статистички значајно већа вредност креатинина и мања вредност хемоглобина у групи умрлих. Било високе, било ниске вредности хемоглобина, као и присуство хроничне дубрежне слабости, сматрају се не само ризико факторима за настанак лошег исхода код оболелих од хроничне срчане слабости, већ и преципитирајућим факторима за акутизацију и чешћу хоспитализацију оболелих [43].

Ејекциона фракција такође је била статистички значајно повезана са интрахоспиталним mortalитетом, при чему су болесници са сниженом и благо сниженом ејекционом фракцијом имали чешће неповољан исход. Дијагноза срчане слабости са очуваном ејекционом фракцијом била је чешће заступљена у групи преживелих. Повезаност ниске вредности ејекционе фракције и чешћег интрахоспиталног mortalитета хоспитализованих због акутне срчане слабости, описана је и у ранијим студијама [44], али се не може сматрати и предиктором дугорочно лошег исхода [45].

У групи болесника са новооткривеном тешком валвуларном болести, значајна повезаност са интрахоспиталним mortalитетом примећена је у групи болесника са тешком аортном регургитацијом. Чак и блага и умерена аортна регургитација могу имати негативан утицај на краткорочни исход код акутне срчане слабости [46].

Акутна декомпензована срчана слабост је други по учесталости клинички ентитет АНФ (202), иза плућног едема (244), за разлику од других студија где представља најчешћи облик (50–70%) [18]. Услед присуства повишеног систолног крвног притиска и плућне конгестије код АДHF и плућног едема може доћи до преклапања и погрешне класификације ова два клиничка облика.

Повезаност акутно декомпензоване хроничне срчане слабости и повољног интрахоспиталног исхода у овој студији може се објаснити ранијим јављањем лекару које води хоспитализацији у оптималном временском прозору и претходно уведеној оптимизованој терапији.

Кардиогени шок представља клинички ентитет у оквиру акутне срчане слабости, који настаје услед примарне дисфункције срца, доводи до смањеног минутног волумена срца и секундарне хипоперфузије и инсуфицијенције других ткива и органа [18]. Према студији Chioncel и сарадника, највећа стопа болничког mortalитета од свих узрока забележена је код пацијената са кардиогеним шоком [18]. Mortалитет у групи болесника са кардиогеним шоком износио је 54,34%, што је у складу са подацима из литературе [47]. Хипоперфузија, мултиорганска дисфункција и метаболички поремећаји одговорни су за висок mortalитет у овој групи оболелих [48].

ЗАКЉУЧАК

1. Није доказана статистички значајна разлика у учесталости симптома при пријему (бол у грудима, гушење, вртоглавица итд.) између пацијената коју су интрахоспитално умрли и оних који су преживели.
2. Нема статистички значајне разлике у учесталости пола код пацијената са интрахоспиталним морталитетом од АНФ.
3. Потврђена је хипотеза да су болесници хоспитализовани због акутне срчане слабости имали високу преваленцу коморбидитета. Најчешће заступљена била је артеријска хипертензија.
4. Одбачена је хипотеза да су коморбидитети као што су анемија, бубрежна инсуфицијенција и претходна коронарна болест чешћи у групи болесника са интрахоспиталним морталитетом.
5. Потврђена је хипотеза да је интрахоспитална смртност већа је у групи болесника са кардиогеним шоком.

ЛИТЕРАТУРА

1. McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumbach A, Böhm M, et al. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–726.
2. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: A population-based study of 4 million individuals. *The Lancet*. 2018;391(10120):572–80.
3. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: Past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(4):404–15.
4. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and epidemiologic drivers of Global Cardiovascular Mortality. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1333–41.
5. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of heart failure. *Card Fail Rev*. 2017;03(01):7.
6. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, et al. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2014;104(4):342–50.
7. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of Prevend. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1424–31.
8. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: An expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1301–10.
9. ArrigoBrouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of Prevend. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1424–31.
10. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola V-P, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): A survey on hospitalized acute heart failure patients: Description of population. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2725–36.
11. Caraballo Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, et al. Clinical implications of the New York Heart Association classification. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(23):e014240.
12. Solomon SD, Claggett B, Packer M, Desai A, Zile MR, Swedberg K, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation. *JACC Heart Fail*. 2016;4(10):816–22.
13. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in Young Adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J*. 2013;35(1):25–32.

14. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137–46.
15. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of heart failure. *Card Fail Rev*. 2017;03(01):7.
16. Al-Mohammad A, Mant J, Laramée P, Swain S. Diagnosis and management of adults with chronic heart failure: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2010;341:c4130.
17. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola V-P, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): A survey on hospitalized acute heart failure patients: Description of population. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2725–36.
18. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola V-P, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: The ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1242–54.
19. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola VP, Rosano G, Laroche C, et al. Acute heart failure congestion and perfusion status; impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-Eorp-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1338–52.
20. Miró Ò, García Sarasola A, Fuenzalida C, Calderón S, Jacob J, Aguirre A, et al. Departments involved during the first episode of acute heart failure and subsequent emergency department revisits and Rehospitalisations: An outlook through the Novica cohort. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1231–44.
21. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (esc-hf-lt): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):613–25.
22. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJV, Granger CB, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116(13):1482–7.
23. Tomasoni D, Lombardi CM, Sbolli M, Cotter G, Metra M. Acute heart failure: More questions than answers. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(5):599–606.
24. Butt JH, Fosbøl EL, Gerds TA, Andersson C, McMurray JJV, Petrie MC, et al. Readmission and death in patients admitted with new-onset versus worsening of chronic heart failure: Insights from a nationwide cohort. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(10):1777–85.
25. Javaloyes P, Miró Ò, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Herrero P, et al. Clinical phenotypes of acute heart failure based on signs and symptoms of perfusion and congestion at emergency department presentation and their relationship with patient management and outcomes. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1353–65.
26. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg B al. Predictors of In-Hospital Mortality in Patients Hospitalized for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(5): 347–56.
27. Djermane D, Djouhri M, Ziana Amorouayeche F, Azzouz A, Ouabdeslem S, Harbi F al. Intra-hospital prognosis of acute heart failure: Preliminary results in an Algerian population. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 2019;11(1):40.
28. Matteis GD, Covino M, Burzo ML, Della Polla DA, Franceschi F, Mebazaa et al. Clinical Characteristics and Predictors of In-Hospital Mortality among Older Patients with Acute Heart Failure. *J Clin Med*. 2022;11(2):439.
29. Parissis JT, Mantziari L, Kaldoglou N, Ikonomidis I, Nikolaou M, Mebazaa A et al. Gender-related differences in patients with acute heart failure: Management and predictors of in-hospital mortality. *Int J Cardiol*. 2013;168(1):185–89.
30. Screever EM, van der Wal MH, van Veldhuisen DJ, Jaarsma T, Koops A, van Dijk KS, et al. Comorbidities complicating heart failure: Changes over the last 15 years. *Clin Res Cardiol*. 2022;112(1):123–33.
31. Panić G. Ateroskleroza. U: Popović S, Obradović D, urednici. *Interna medicina I, Pulmologija i kardiologija*. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2022. p.167-71.
32. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola V-P, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: An analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1574–85.
33. Chul GO, Hyun-Jai C. Blood pressure and heart failure. *Clinical Hypertension*. 2020; Oh, GC, Cho HJ. Blood pressure and heart failure. *Clin Hypertens*. 2020;26:1
34. Passantino A, Monitillo F, Iacoviello M, Scrutinio D. Predicting mortality in patients with acute heart failure: Role of risk scores. *World J Cardiol*. 2015;7(12):902–11.
35. Purek L. Coronary artery disease and outcome in acute congestive heart failure. *Heart*. 2006;92(5):598–602.
36. Tigabe M, Fentahun A, Getawa S, Gelaye KA, Gebreyohannes EA. Clinical characteristics and in-hospital

tal outcome of acute heart failure patients admitted to the medical ward of University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia. *Vasc Health Risk Manag.* 2021;Volume 17:581–90.

37. Panić G. Prevencija kardiovaskularnih bolesti. U: Popović S, Obradović D, urednici. *Interna medicina I, Pulmologija i kardiologija.* Novi Sad: Medicinski fakultet; 2022. p.172-7.
38. Son Y-J, Lee H-J. Association between persistent smoking after a diagnosis of heart failure and Adverse Health Outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Tob Induc Dis.* 2020;18:5.
39. Panagioti M, Khan K, Keers RN, Abuzour A, Phipps D, Kontopantelis E et al. Prevalence, severity, and nature of preventable patient harm across medical care settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2019;366:14185
40. Kirtane AJ, Kelly CR. Clearing the air on the “Smoker’s paradox”. *Journal of the American College of Cardiology.* 2015;65(11):1116–8.
41. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A. Thyroid dysfunction and heart failure: Mechanisms and Associations. *Current Heart Failure Reports.* 2017;14(1):48–58.
42. Kannan L, Shaw PA, Morley MP, Brandimarto J, Fang JC, Sweitzer NK, et al. Thyroid dysfunction in heart failure and cardiovascular outcomes. *Circ Heart Fail.* 2018;11(12).
43. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure. *Circulation.* 2006;113(23):2713–23.
44. Raharinavalona SA, Raherison RE, Razanamparany T, Ralamboson SA, Andrianasolo RL, Rakotomala AD. Predictors of intra-hospital mortality in patients with acute heart failure and type 2 diabetes seen at the Soavinandriana Hospital Center: A retrospective study. 2022;
45. Kalogeropoulos AP, Butler J. Left ventricular ejection fraction in patients with acute heart failure: A limited tool? *Revista Española de Cardiología (English Edition).* 2017;70(5):318–9.
46. Abdurashidova T, Monney P, Tzimas G, Soborun N, Regamey J, Daux A, et al. Non-severe aortic regurgitation increases short-term mortality in acute heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Failure.* 2020;7(6):3901–9.
47. Shaefi S, O’Gara B, Kociol RD, Joynt K, Mueller A, Nizamuddin J, et al. Effect of cardiogenic shock hospital volume on mortality in patients with Cardiogenic shock. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(1): e001462.
48. Jentzer JC. Understanding cardiogenic shock severity and mortality risk assessment. *Circ Heart Fail.* 2020;13(9).

POVEZANOST ZDRAVIH STILOVA ŽIVOTA I E-ZDRAVSTVENE PISMENOSTI ADOLESCENATA

Autor: SARA SAVIN, Željana Vida

e-mail: sarasavinbest@gmail.com

Mentor: Prof. dr sc. med. Dragana Milutinović

Medicinska škola iz Subotice

Hemijsko-tehnološka škola iz Subotice

Gimnazija „Svetozar Marković“ iz Subotice

Gimnazija „Laza Kostić“ u Novom Sadu

Katedra za zdravstvenu negu

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Zdrav stil života se sastoji od šest osnovnih dimenzija, a to su: pravilna ishrana, fizička aktivnost, zdravstvena odgovornost, upravljanje stresom, socijalna podrška i životna zahvalnost. U zavisnosti od stila života, zdravstveno ponašanje može biti unapređujuće i ugrožavajuće. Poslednjih godina značajnu pažnju privlači koncept zdravstvene pismenosti kao faktor uticaja na zdravstveno ponašanje adolescenata.

Cilj rada: Analiza učestalosti zdravih stilova života i e-zdravstvene pismenosti adolescenata, procjena razlika u učestalosti zdravih stilova života s obzirom na sociodemografske karakteristike i determinante zdravlja, kao i određivanje njihove povezanosti.

Materijal i metode: Ova analiza je opservaciona, analitička i komparativna studija preseka, u kojoj je anketirano 456 učenika srednjih škola. Instrumenti istraživanja bili su: Skala promocije zdravlja adolescenata – AHPS, Skala za procenu e-zdravstvene pismenosti (e-HEALS), te opšti upitnik za dobijanje sociodemografskih podataka, kao i onih o determinantama zdravlja.

Rezultati: Prosečan skor na AHP skali iznosio je $3,77 \pm 0,66$ od ukupno 5, što odgovara umećenoj učestalosti zdravih stilova života. Razlika u učestalosti zdravih stilova života je utvrđena u odnosu na pol, školski uspeh, odnos sa prijateljima i roditeljima, samoprocenu zdravlja, zainteresovanost za teme o zdravlju i samoprocenu uhranjenosti. Učestalost zdravih stilova života i nivo e-zdravstvene pismenosti kod adolescenata su u jakoj pozitivnoj korelaciji.

Zaključak: Činjenica je da adolescenti najviše vremena provode u školi, potrebno je kroz školske programe sprovoditi intervencije koje unapređuju e-zdravstvenu pismenost i razvijaju i primenjuju strategije za promovisanje unapređujućeg zdravstvenog ponašanja adolescenata.

Ključne reči: Zdravi stilovi života; zdravstvena pismenost; adolescenti; upitnik; internet

Uvod

Stil života je jedan od najvažnijih faktora koji utiču na zdravlje i bolest pojedinca, a predstavlja svakodnevnu i dobrovoljnu životnu aktivnost ili ponašanje koje je sastavni deo načina života [1, 2]. Alfred Adler, koji je začetnik koncepta „stila života“, smatra da verovanja i uverenja koja se steknu u ranom životnom dobu određuju životni stil odnosno način života pojedinca [3].

1. Period adolescencije je posebno značajan jer u ovom periodu dolazi do formiranja stavova, ponašanja i sticanja kako zdravih tako i nezdravih životnih navika,

što u velikoj meri određuje način života u odraslom dobu i ima uticaj na zdravstvene ishode [4-Proceniti učestalost unapređujućeg zdravstvenog ponašanja kod adolescenata.

2. Proceniti nivo e-zdravstvene pismenosti adolescenata.
3. Ispitati da li postoji razlika u učestalosti unapređujućeg zdravstvenog ponašanja adolescenata u odnosu na njihove sociodemografske karakteristike (pol, školu, uzrast, uspeh iz prethodnog razreda, odnos sa roditeljima i prijateljima) i determinante zdravlja (samoprocena zdravlja, prisustvo hroničnih bolesti, zainteresovanost za teme o zdravlju i samoprocena uhranjenosti).
4. Utvrditi povezanost između učestalosti unapređujućeg zdravstvenog ponašanja i nivoa e-zdravstvene pismenosti kod adolescenata.

Na osnovu postavljenih ciljeva, formulisane su sledeće hipoteze:

1. Većina adolescenata umereno primenjuje unapređujuće zdravstveno ponašanje.
2. Većina adolescenata ima visok nivo e-zdravstvene pismenosti.
3. Postoji razlika u nivou učestalosti unapređujućeg zdravstvenog ponašanja adolescenata u odnosu na njihove sociodemografske karakteristike i determinante zdravlja.
4. Postoji jaka pozitivna povezanost između učestalosti unapređujućeg zdravstvenog ponašanja i nivoa e-zdravstvene pismenosti kod adolescenata.

Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno kao opservaciona, analitička i komparativna studija preseka, anketiranjem adolescenata između 15 i 18 godina, odnosno učenika srednjih stručnih škola i gimnazija na teritoriji Vojvodine tokom prvog polugodišta školske 2022/2023. godine. Uzorak je činilo ukupno $N = 456$ adolescenata odnosno $n = 206$ učenika srednje stručne škole ($n = 106$ učenika Medicinske škole i $n = 103$ učenika Hemijsko-tehnološka škole) i $n = 247$ učenika gimnazije ($n = 137$ učenika gimnazije „Svetožar Marković“ iz Subotice i $n = 110$ učenika iz gimnazije „Laza Kostić“ u Novom Sadu).

Instrumenti istraživanja

Kao instrumenti istraživanja koristili su se: Skala promocije zdravlja adolescenata (*The Adolescent Health Promotion Scale – AHP*), Skala za procenu e-zdravstvene pismenosti (*The e-Health Literacy Scale – e-HEALS*) i opšti upitnik za dobijanje sociodemografskih podataka kreiran za potrebe ovog istraživanja.

AHP je skala se sastoji od 40 stavki koje procenjuju učestalost unapređujućeg zdravstvenog ponašanje iz 6 domena zdravog stila života: pravilna ishrana, socijalna podrška, životna zahvalnost, zdravstvena odgovornost, suočavanje sa stresom i fizička aktivnost. Stavke na skali se procenjuju petostepenom Likertovom skalom (1 = nikad, 2 = retko, 3 = ponekad, 4 = često, 5 = uvek). Viši skor ukazuje na učestalije ponašanje koje doprinosi unapređenju zdravlja. Validnost i pouzdanost originalne AHP skale određivana *Cronbach α* koeficijentom iznosi 0,93 za celu skalu, dok su koeficijenti za domene varirali od 0,75 do 0,88 [17].

e-HEALS je jednodimenzionalna skala koja sadrži osam stavki za ocenu elektronske zdravstvene pismenosti. Stavke na skali se procenjuju petostepenom Likertovom skalom od 1 – potpuno se ne slažem do 5 – potpuno se slažem. Minimalni skor iznosi 8 a maksimalna 40. Viši skor ukazuje na viši nivo e-zdravstvene pismenosti. Skala sadrži i dva dodatna pitanja za procenu doživljaja interneta kao izvora zdravstvenih informacija i donošenja odluka o zdravlju. Pouzdanost instrumenta procenjena *Cronbach α* koeficijentom u pret-

hodnim studijama iznosila je 0,88 [17].

Dozvolu za korišćenje oba instrumenta u nekomercijalne svrhe dobijena je od autora upitnika.

Opšti upitnik za procenu sociodemografskih karakteristika adolescenata i determinanti zdravlja sadrži pitanja o: polu, školi, uzrastu, uspehu iz prethodnog razreda, odnosu sa roditeljima i prijateljima, samoproceni zdravlja, prisustvu hroničnih bolesti, zainteresovanosti za teme o zdravlju i samoproceni uhranjenosti

Statistička analiza podataka

U statističkoj analizi i obradi podataka koristile su se metode deskriptivne i inferencijalne statistike. Numeričke varijable su prikazane putem srednjih vrednosti (aritmetička sredina) i mera varijabiliteta (opseg vrednosti, standardna devijacija), a atributivne putem frekvencija i procenata.

Normalnost raspodele podataka potvrđena je *Kolmogorov-Smirnov* testom ($p > 0,05$), a testiranje razlika vrednosti numeričkih varijabli se vršilo primenom Student-ovog *t* testa za dve grupe podataka ili primenom jednosmerne analize varijanse (ANOVA) sa odgovarajućim naknadnim testom (*post hoc test*) za tri ili više grupa podataka. *Pearson*-ov koeficijent linearne korelacije (*r*) korišćen je za određivanje stepena povezanosti između numeričkih varijabli. Za analiziranje pouzdanosti AHP i e-HEALS skale izračunat je koeficijent pouzdanosti *Cronbach alpha* (α). Statistička obrada i analiza dobijenih rezultata izvršena je pomoću statističkog paketa IBM SPSS 26 *Statistics*, a statistička značajnost određivana je na nivou $p < 0,05$.

Etička razmatranja

Istraživanje je odobrio Etički odbor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, kao i uprave srednjih škola u kojima je istraživanje sprovedeno. Saglasnost učenika ili roditelja za učestvovanje u studiji je dobijena u skladu sa Helsinškom deklaracijom.

Rezultati

Provera pouzdanosti skala

Rezultati testa za proveru pouzdanosti primenjenih instrumenta na našem uzorku ukazuju na dobru pouzdanost oba instrumenta. Kronbahov koeficijent α za AHP skalu iznosio je 0,93, a za e-HEALS 0,91.

Analiza zdravih stilova života – AHP skala

Prosečan ukupni skor na AHP skali na celom uzorku adolescenata iznosio je $3,77 \pm 0,66$ od ukupno 5. Najviše prosečne vrednosti adolescenti su pokazali u domenu životne zahvalnosti $4,01 \pm 0,87$ i socijalne podrške $3,73 \pm 0,78$. U domenima zdravstvene odgovornosti i ishrane adolescenti su imali najniže prosečne vrednosti $3,39 \pm 0,78$ vs $3,57 \pm 0,79$. Prosečne vrednosti i mere varijabiliteta ostalih supskala AHP skale prikazane su u tabeli 1.

Tabela 1. Prosečne vrednosti i mere varijabiliteta AHP skale na celom uzorku

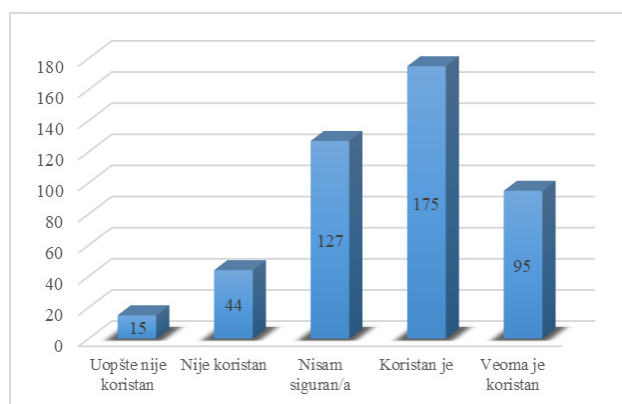
Supskale	Broj stavki	Min	Max	$\bar{X}$	SD
Ishrana (1–6)	6	1,0	5,0	3,57	0,79
Socijalna podrška (7–13)	7	1,0	5,0	3,73	0,78
Zdravstvena odgovornost (14–21)	8	1,0	5,0	3,39	0,78
Životna zahvalnost (22–29)	8	1,0	5,0	4,01	0,87
Fizička aktivnost (30–33)	4	1,0	5,0	3,65	1,05
Stres (34–40)	7	1,0	5,0	3,66	0,86
AHP skala	40	1,0	5,0	3,77	0,66

$\bar{X}$ = aritmetička sredina, SD = standardna devijacija

Deskriptivnom analizom odgovora adolescenata na stavke iz AHP skale utvrđeno je da je najučestalije unapređujuće zdravstveno ponašanje iz domena zdravstvene odgovornosti: *Pre obroka uvek perem ruke* ($4,45 \pm 0,96$), iz domena fizičke aktivnosti: *Svake nedelje aktivno učestvujem u časovima fizičke aktivnosti u školi* ($4,21 \pm 1,21$) i iz domena životne zahvalnosti: *Trudim se da budem srećan/a i zadovoljan/na* ($4,19 \pm 1,02$). Nasuprot tome, unapređujuće zdravstveno ponašanje koje su adolescenti najređe primenjivali je bilo iz domena zdravstvene odgovornosti: *Čitam etikete na namirnicama tokom kupovine* ($2,71 \pm 1,36$) i *Trudim se da biram hranu bez aditiva* ($2,82 \pm 1,29$) i domena fizičke aktivnosti: *Radim vežbe istezanja svakodnevno* ($2,91 \pm 1,21$).

Analiza e-zdravstvene pismenosti – e-HEALS skala

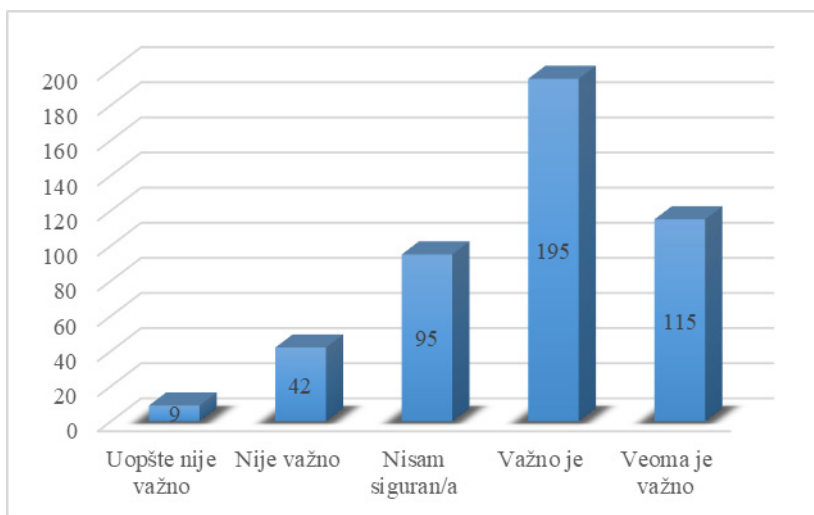
Više od polovine adolescenata $n = 270$ (59,2%) je smatralo da im je internet veoma koristan ili koristan u donošenju odluka o zdravlju, za razliku od 59 (12,9%) adolescenata koji su smatrali da im internet uopšte nije koristan ili nije koristan u donošenju odluka o zdravlju (grafikon 1).



Grafikon 1. Distribucija adolescenata u odnosu na činjenicu koliko smatraju da im je internet koristan u donošenju odluka o zdravlju?

Uvidom u grafikon 2 uočava se da je $n = 310$ (68,0%) adolescenata smatralo da im je veoma važno ili važno da imaju pristup informacijama o zdravlju na internetu. Nasuprot tome, $n =$

51 (11,2%) je smatralo da im uopšte nije važno ili nije važno da imaju pristup informacijama o zdravlju na internetu.



Grafikon 2. Distribucija adolescenata u odnosu na činjenicu koliko im je važno da imaju pristup informacijama o zdravlju na internetu

Prosečan skor na e-HEALS skali na celom uzorku adolescenata iznosio je $3,80 \pm 0,69$ od ukupno 5, a ukupni prosečni skor iznosio je $30,41 \pm 7,46$. Prosečne vrednosti i mere varijabilniti pojedinačnih tvrdnji e-HEALS skale prikazane su u tabeli 2.

Tabela 2. Prosečne vrednosti i mere varijabilniti e-HEALS upitnika na celom uzorku

Tvrdnje	Min	Max	$\bar{X}$	SD
Znam koje su informacije o zdravlju dostupne na internetu	1,00	5,00	3,69	0,85
Znam gde da nađem korisne informacije o zdravlju na internetu	1,00	5,00	3,77	0,93
Znam kako da nađem korisne informacije o zdravlju na internetu	1,00	5,00	3,90	0,89
Znam kako da koristim internet da bih dobio odgovore na pitanja u vezi zdravlja	1,00	5,00	4,01	0,89
Znam kako da koristim informacije o zdravlju koje pronađem na internetu u cilju održavanja zdravlja.	1,00	5,00	3,87	0,91
Posedujem potrebne veštine za procenu informacija o zdravlju koje pronađem na internetu	1,00	5,00	3,77	0,95
Razlikujem korisne/tačne informacije o zdravlju od loših/netačnih informacije o zdravlju koje su dostupne na internetu	1,00	5,00	4,00	0,92
Sa sigurnošću mogu koristiti informacije sa interneta za donošenje odluka u vezi zdravlja	1,00	5,00	3,39	1,12
e-HEALS upitnik	1,00	5,00	3,80	0,69
e-HEALS upitnik	8,00	40,00	30,41	7,46

$\bar{X}$ = aritmetička sredina, SD = standardna devijacija

Deskriptivnom analizom odgovora adolescenata na tvrdnje iz e-HEALS skale (tabela 2) uočava se da adolescenti najviše slažu sa tvrdnjom *Znam kako da koristim internet da bih dobio odgovore na pitanje u vezi zdravlja* i *Razlikujem korisne/tačne informacije o zdrav-*

lju od loših/netačnih informacija o zdravlju koje su dostupne na internetu ($4,01 \pm 0,89$ vs $4,00 \pm 0,92$). Sa tvrdnjom *Sa sigurnošću mogu koristiti informacije sa interneta za donošenje odluka u vezi zdravlja* adolescenti su imali najniži nivo slaganja ($3,39 \pm 1,12$).

Analiza razlika u učestalosti zdravih stilova života u odnosu na sociodemografske karakteristike

Inferencijalnom statističkom analizom odnosno primenom t testa nezavisnih uzoraka i jednofaktorskim ANOVA testom izvršeno je poređenje vrednosti prosečnog skora na AHP skali u odnosu na sociodemografske karakteristike adolescenata. Uvidom u tabelu 3 uočava se da nije bilo statistički značajne razlike u primeni zdravih stilova života adolescenata (prosečni skor AHP skali) u odnosu na školu koju pohađaju ($F_{(2,453)} = 1,748$; $p = 0,175$) i uzrast/razred ($F_{(3,452)} = 0,609$; $p = 0,610$).

Statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima AHP skale uočene su u odnosu na pol ($t_{(1,454)} = 2,514$; $p = 0,014$) i uspeh iz prethodnog razreda ($F_{(2,453)} = 3,341$; $p < 0,036$).

Tabela 3. Zdravi stilovi života adolescenata (skor AHP skale): razlike u odnosu na sociodemografske karakteristike

Varijable	Kategorije	n (%)	Zdravi stilovi života AHPs	
			$\bar{X} \pm SD$	Nivo značajnosti
Pol	Muško ⁽¹⁾	n=164 (34)	3,88 $\pm$ 0,69	p=0,014* 1>2
	Žensko ⁽²⁾	n=292(64)	3,72 $\pm$ 0,65	
Škola	Gimnazija ⁽¹⁾	n=247 (54,2)	3,43 $\pm$ 0,68	p=0,175
	Medicinska ⁽²⁾	n=106 (23,2)	3,85 $\pm$ 0,64	
	Druga stručna škola ⁽³⁾	n=103 (22,6)	3,68 $\pm$ 0,65	
Razred	Prvi ⁽¹⁾	n=135(29,6)	3,77 $\pm$ 0,71	p=0,610
	Drugi ⁽²⁾	n=114 (25,9)	3,74 $\pm$ 0,57	
	Treći ⁽³⁾	n=111(24,3)	3,75 $\pm$ 0,73	
	Četvrti ⁽⁴⁾	n=96 (21,1)	3,85 $\pm$ 0,62	
Uspeh iz prethodnog razreda	Dovoljan i dobar ⁽¹⁾	n=40 (8,8)	1,08 $\pm$ 0,07	p=0,036* 3 >1
	Vrlo dobar ⁽²⁾	n=191 (41,9)	3,71 $\pm$ 0,60	
	Odličan ⁽³⁾	n=223 (28,9)	3,74 $\pm$ 0,68	
Odnos prema prijateljima	Nedovoljan ⁽¹⁾	n=6 (1,3)	3,85 $\pm$ 0,62	p <0,001* 5 >1,2,3,4
	Dovoljan ⁽²⁾	n=9 (2,0)	2,42 $\pm$ 1,33	
	Dobar ⁽³⁾	n=36 (7,9)	3,52 $\pm$ 0,62	
	Vrlo dobar ⁽⁴⁾	n=141 (30,9)	3,64 $\pm$ 0,58	
	Odličan ⁽⁵⁾	n=246 (57,9)	3,94 $\pm$ 0,62	
Odnos prema roditeljima	Nedovoljan ⁽¹⁾	n=12 (2,6)	2,81 $\pm$ 1,20	p<0,001* 5 >1,2,3,4
	Dovoljan ⁽²⁾	n=20 (4,4)	3,31 $\pm$ 0,73	
	Dobar ⁽³⁾	n=51 (11,2)	3,67 $\pm$ 0,68	
	Vrlo dobar ⁽⁴⁾	n=118 (25,9)	3,63 $\pm$ 0,55	
	Odličan ⁽⁵⁾	n=255 (55,9)	3,95 $\pm$ 0,60	

*Statistički značajne varijable, SD = standardna devijacija

Uvidom u tabelu 3 uočava se da adolescenti ženskog pola imaju niži prosečni skor AHP

skali od adolescenata muškog pola. Ukupni prosečni skor na AHP skali adolescenata koji su prethodni razred završili sa odličnim uspehom $3,85 \pm 0,62$ je viši u odnosu na učenike koji su imali dovoljan/dobar uspeh $3,58 \pm 0,81$.

Uočene su statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima AHP skale u odnosu na ocenu odnosa sa prijateljima ($F_{(4,451)} = 18,127$; $p < 0,001$). Naknadnim poređenjem prosečnog skora na AHP skali, uočava se da su adolescenti koji su svoj odnos sa prijateljima ocenili kao odličan imali viši prosečni skor na AHP skali $3,94 \pm 0,64$, odnosno učestalije su primenjivali unapređujuće zdravstveno ponašanje u odnosu na adolescente koji su svoj odnos sa prijateljima ocenili kao nedovoljan, dovoljan, dobar i vrlo dobar. U odnosu na ocenu odnosa sa roditeljima uočene su statistički značajne razlike u nivou prosečnih vrednosti AHP skali ($F_{(4,451)} = 16,937$; $p < 0,001$). Naknadnim poređenjima prosečnog skora AHP skale uočava se da su adolescenti koji su svoj odnos sa roditeljima ocenili kao odličan imali viši prosečni skor na AHP skali $3,95 \pm 0,60$ u odnosu na ostale adolescente.

Analiza razlika u učestalosti zdravih stilova života u odnosu na determinante zdravlja

Rezultati poređenja vrednosti prosečnog skor na AHP skali u odnosu na determinante zdravlja prikazani su u tabeli 4.

Tabela 4. Zdravi stilovi života adolescenata (skor AHP skale): razlike u odnosu na determinante zdravlja

Varijable	Kategorije	n (%)	Zdravi stilovi života	
			AHPS $\bar{X} \pm SD$	Nivo značajnosti
Samoprocena zdravlja	Nedovoljno ⁽¹⁾	n=9 (2)	2,96 $\pm$ 1,17	p<0,001* 5 > 1,2,3,4
	Dovoljno ⁽²⁾	n=19 (4,2)	3,43 $\pm$ 0,83	
	Dobro ⁽³⁾	n=74 (16,2)	3,50 $\pm$ 0,61	
	Vrlo dobro ⁽⁴⁾	n=150 (32,9)	3,69 $\pm$ 0,62	
	Odlično ⁽⁵⁾	n=204 (44,7)	4,01 $\pm$ 0,57	
Prisustvo hronične bolesti	Da	n=35 (7,7)	3,59 $\pm$ 0,86	p=0,088
	Ne	n=421 (92,3)	3,79 $\pm$ 0,64	
Zainteresovanost za teme o zdravlju	Nimalo ⁽¹⁾	n=35 (7,7)	3,21 $\pm$ 0,92	p<0,001* 5 > 1,2,3
	Malo ⁽²⁾	n=51 (11,2)	3,26 $\pm$ 0,63	
	Osrednje ⁽³⁾	n=204 (44,7)	3,78 $\pm$ 0,58	
	Mnogo ⁽⁴⁾	n=126 (27,6)	4,01 $\pm$ 0,51	
	Veoma mnogo ⁽⁵⁾	n=40 (8,8)	4,16 $\pm$ 0,60	
Samoprocena uhranjenosti	Pothranjen ⁽¹⁾	n = 103 (6,1)	3,37 $\pm$ 0,88	p<0,001* 1 < 2
	Normalno uhranjen ⁽²⁾	n=145 (83,6)	3,82 $\pm$ 0,63	
	Prekomerno uhranjen ⁽³⁾	n=160 (10,3)	3,67 $\pm$ 0,70	

*Statistički značajne varijable, SD = standardna devijacija

Statistički značajna razlika u prosečnom skoru AHP skali je utvrđena u posmatranim varijablama (samoprocena zdravlja $F_{(4,451)} = 16,883$; $p < 0,001$, zainteresovanost za teme o zdravlju $F_{(4,451)} = 25,903$; $p < 0,001$ i samoprocena uhranjenosti $F_{(2,453)} = 6,858$; $p < 0,001$). Naknadnim poređenjem pomoću LSD-ovog *post hoc* testa je utvrđeno da je prosečni skor na AHP skali adolescenata koji su svoje zdravlje ocenili kao odlično $4,01 \pm 0,57$ statistički značajno viši u odnosu na ostale posmatrane grupe adolescenata. Uočeno je da prosečni

skor AHP skali za adolescente koji su veoma mnogo zainteresovani za teme o zdravlju $4,16 \pm 0,60$ statistički značajno viši od onih koji su nimalo, malo i osrednje zainteresovani za teme o zdravlju. Za adolescente koji su svoju telesnu težinu ocenili kao pothranjenost uočeno je da su imali značajno manju učestalost unapređujućeg zdravstvenog ponašanja ($3,37 \pm 0,88$) od adolescenata koji su svoju telesnu težinu ocenili kao normalnu uhranjenost ($3,82 \pm 0,63$).

Analiza povezanosti između učestalosti zdravih stilova života i e-zdravstvene pismenosti kod adolescenata

Za procenu povezanosti učestalosti zdravih stilova života (prosečna vrednost AHP skali) i e-zdravstvene pismenosti korišćen je *Pirsonov test korelacije*. Uočena je statistički značajna pozitivna korelacija na nivou $p < 0,001$. Vrednost Pirsonog testa korelacije iznosa je $r = 0,331$ (tabela 5).

Tabela 5. Pirsonova korelacija učestalosti zdravih stilova života i nivoa e-zdravstvene pismenost

	E- zdravstvena pismenost e-HEALS	
	Pirsonova korelacija	0,331
Zdravi stilovi života AHP skala	p (nivo značajnosti)	< 0,001

Diskusija

Zdravi stilovi života su svakodnevne životne aktivnosti koje pojedinac obavlja dobrovoljno kao sastavni deo života i predstavljaju jedan od najvažnijih faktora koji utiče na zdravlje. Analiza zdravih stilova života adolescenata je sprovedena pomoću AHP skale, koja se sastoji iz šest domena: pravilne ishrane, socijalne podrške, zdravstvene odgovornosti, životne zahvalnosti, fizičke aktivnosti i upravljanja stresom.

U našem istraživanju ukupni prosečni skor na AHP skali iznosio je $3,77 \pm 0,66$ od ukupno 5, što odgovara umerenom praktikovanju zdravih stilova života. Najučestalije unapređujuće zdravstveno ponašanje adolescenti su imali u domenima životne zahvalnosti i socijalne podrške. Dok su u domenima zdravstvene odgovornosti i ishrane imali najniže vrednosti. Za razliku od naših rezultata, prema zaključcima iz studije Coşgun i saradnika, turski adolescenti su najučestalije unapređujuće zdravstveno ponašanje imali u domenu pravilne ishrane i fizičke aktivnosti, dok su u domenu upravljanja stresom imali najniži prosečni skor [10]. Analizirajući domene zdravih stilova života od najviše do najniže prosečne ocene Musavian i saradnici su došli do sledećih rezultata: životna zahvalnost ($3,99 \pm 0,67$), pravilna ishrana ($3,71 \pm 0,64$), suočavanje sa stresom ($3,54 \pm 0,76$), socijalna podrška ($3,50 \pm 0,75$), fizička aktivnost ($3,39 \pm 1,10$) i zdravstvena odgovornost ($3,26 \pm 0,75$) [5].

Posmatrajući razlike u učestalosti praktikovanja zdravih stilova života u odnosu na pol adolescenata u našem istraživanju su uočene statistički značajne razlike. Naime, učenici muškog pola su značajno učestalije primenjivali unapređujuće zdravstveno ponašanje, odnosno imali viši prosečni skor na AHP skali. Isti rezultati su dobijeni i u studiji Musavian i saradnika sprovedene među iranskim adolescentima [5]. Međutim, suprotni rezultati su dobijeni među američkim i tajvanskim adolescentima gde su adolescenti muškog pola značajno ređe primenjivali

unapređujuće zdravstveno ponašanje u odnosu na adolescentkinje [18]. Razlika u učestalosti primene zdravih stilova života nije uočena u odnosu na pol u studiji Ozturk i Ayaz-Alkaya [19].

Adolescenti koji su učestvovali u našoj studiji su bili učenici od prvog do četvrtog razreda različitih tipova srednjih škola (stručna škola i gimnazija). U odnosu na tip škole koju pohađaju i razred nije uočena statistički značajna razlika u učestalosti praktikovanja zdravih stilova života (ukupni prosečni skor AHP skale). Isti rezultati su potvrđeni u studiji Chen i saradnika [18]. Za razliku od ovih rezultata, Musavian i saradnici ističu uzrast kao jednu od sociodemografskih karakteristika za koje postoji značajna povezanost sa zdravim stilovima života. Naime, oni su u studiji koju su sprovedi među iranskim adolescentima utvrdili da što su adolescenti mlađi učestalije primenjuju unapređujuće zdravstveno ponašanje [5].

U našoj studiji adolescenti koji su imali odličan odnos sa prijateljima i roditeljima su postigli viši prosečni skor na AHP skali. Ovakav rezultat je u saglasnosti sa preporukama SZO predstavljenim u izveštaju o socijalnim determinantama zdravlja i blagostanja u kome se ističe da je komunikacija sa roditeljima ključna u uspostavljanju porodice kao protektivnog faktora. Isto tako, dobar odnos sa prijateljima može predstavljati protektivni faktor sa pozitivnim efektima na zdravlje adolescenata, uključujući manje psiholoških problema, a čiji je ishod bolja usvojenost zdravih stilova života [20].

Samoprocena zdravlja predstavlja jednu od determinanti zdravlja koja se pokazala kao značajna za praktikovanje zdravih stilova života. U ovoj studiji adolescenti koji su svoje zdravlje ocenili kao odlično su imali viši prosečni skor na AHP skali. Do istih rezultata su došli Coşgun i saradnici [10].

Adolescenti koji boluju od hroničnih bolesti imali su niže prosečne vrednosti AHP skale, ali nije utvrđeno da oni ređe primenjuju unapređujuće zdravstveno ponašanje u odnosu na adolescente koji ne boluju od hroničnih bolesti. Takođe, i Coşgun i saradnici navode da ne postoji statistički značajna razlika u prosečnom skor u AHP skale u odnosu na to da li adolescent boluje od hronične bolesti ili ne [2,10].

Digitalna zdravstvena pismenost je sposobnost korišćenja informacija koje su dobijene iz elektronskih izvora u cilju poboljšanja zdravlja ili rešavanja zdravstvenih dilema. Kako bi procenili nivo e-zdravstvene pismenosti korišćena je skala e-HEALS. U našem istraživanju ukupni prosečni skor skale e-HEALS iznosio je $30,41 \pm 7,46$, što znači da naši adolescenti imaju visok nivo e-zdravstvene pismenosti. Istraživanja Eyimaya i saradnika i Tümer i saradnika, koji su koristili isti upitnik kao i mi, pokazali su rezultate slične našim ($27,51 \pm 4,79$ i $27,52 \pm 6,79$) [2,21].

U okviru ovog istraživanja, najveći broj adolescenata označio je da mu je internet *koristan* za donošenje odluka o zdravlju (38%), a 21% adolescenata da je internet *veoma koristan*. Dok u okviru istraživanja Eyimaye i saradnika, adolescenti su naveli da je internet *veoma koristan* samo u 3,1% dok da je *koristan* za 44,9% adolescenata [2].

Analizirajući povezanost zdravih stilova života i e-zdravstvene pismenosti utvrdili smo značajnu pozitivnu korelaciju, što znači da su učenici koji imaju viši nivo e-zdravstvene pismenosti učestalije primenjivali unapređujuće zdravstveno ponašanje. Pozitivna povezanost zdravih stilova života i e-zdravstvene pismenosti utvrđena je i u drugim studijama [9, 22].

Period adolescencije pravo je vreme za trajno usvajanje zdravih stilova života i formiranja zdravog ponašanja [5]. Stoga diplomirane medicinske sestre, posebno one koje rade na primarnom nivou zdravstvene zaštite, imaju važnu ulogu u razvoju javnog zdravlja, edukaciji i sprovođenju promocije zdravlja i zdravog ponašanja adolescenata, kao i edu-

kaciji o tome kako da pristupe informacijama o e-zdravlju i procene njihovu pouzdanost [2, 5, 11]. Takođe, s obzirom da adolescenti najviše vremena provode u školi, kroz školske zdravstvene programe se mogu sprovoditi intervencije koje unapređuju e-zdravstvenu pismenost i razvijaju i primenjuju strategije za promovisanje zdravog ponašanja adolescenata. Da bi se ovo postiglo neophodna je saradnja učenika, njihovih porodica, nastavnika i zdravstvenih radnika [10].

Zaključak

Na osnovu sprovedenog istraživanja o proceni zdravih stilova života i e-zdravstvene pismenosti adolescenata, možemo zaključiti:

1. Većina adolescenata umereno primenjuje unapređujuće zdravstveno ponašanje.
2. Najučestalije unapređujuće zdravstveno ponašanje adolescenti su pokazali u domenu životne zahvalnosti i socijalne podrške, a najređe u domenima zdravstvene odgovornosti i pravilne ishrane.
3. Naši adolescenti su postigli visok nivo e-zdravstvene pismenosti.
4. Utvrđene su značajne razlike u učestalosti zdravih stilova života adolescenata u odnosu na pol, uspeh iz prethodnog razreda, odnos sa prijateljima i odnos sa roditeljima.
5. Utvrđene su značajne razlike u učestalosti zdravih stilova života adolescenata u odnosu samoprocenu zdravlja, zainteresovanosti za teme o zdravlju i samoproceni uhranjenosti.
6. Utvrđena je pozitivna korelacija između učestalosti zdravih stilova života i nivoa e-zdravstvene pismenosti kod adolescenata.

Literatura

1. Golmakani N, Naghibi F, Moharari F, Esmaily H. Health promoting life style and its related factors in adolescent girls. *J Midwifery Reproductive Health*. 2013;1(1):42-9.
2. Eyimaya AO, Özdemir F, Tezel A, Apay SE. Determining the healthy lifestyle behaviors and e-health literacy levels in adolescents. *Rev Esc Enferm USP*. 2021;55:e03742.
3. Milošević Georgiev AM. Zdravstvene navike studenata i dostupnost primarne prevencije arterijske hipertenzije u studentskoj populaciji [disertacija]. Beograd: Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet; 2020.
4. Sarkhani N, Pashaepoor S, Haghani S. The correlation between family function and health-promoting lifestyle among female adolescents in Iran. *Nurs Midwifery Stud*. 2021;10(4):249-56.
5. Musavian AS, Pasha A, Rahebi SM, Roushan ZA, Ghanbari A. Health promoting behaviors among adolescents: a cross-sectional study. *Nurs Midwifery Stud*. 2014;3(1): e14560.
6. Bogdanović SR. Psihološki činioci zdravstvenog ponašanja mladih [disertacija]. Beograd: Univerzitet u Beogradu, Filozofski fakultet; 2019.
7. Burdette AM, Needham BL, Taylor MG, Hill TD. Health lifestyles in adolescence and self-rated health into adulthood. *J Health Soc Behav*. 2017;58(4):520-36.
8. Velasco V, Gragnano A, Ghelfi M; Gruppo Regionale HBSC Lombardia 2014; Vecchio LP. Health lifestyles during adolescence: clustering of health behaviours and social determinants in Italian adolescents. *J Public Health (Oxf)*. 2021;fdab371.
9. Aslan GK, Kartal A, Turan T, Yiğitoğlu GT, Kocakabak C. Association of electronic health literacy with health-promoting behaviours in adolescents. *Int J Nurs Pract*. 2021;27(2):e12921.
10. Coşgun M, Hisar KM. Investigation of the relationship between health promotion behavior and self-efficacy of Turkish adolescents. *Selcuk University School of Medicine*. 2022;397-404.
11. Kim S, Oh J. The relationship between e-health literacy and health-promoting behaviors in nursing students: a multiple mediation model. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(11):5804.

12. Fleary SA, Joseph P, Pappagianopoulos JE. Adolescent health literacy and health behaviors: A systematic review. *J Adolesc*. 2018;62:116-127.
13. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization. 1998 [cited 2022 Dec 28]. Available from: <https://www.who.int/activities/improving-health-literacy>
14. Olyani S, Peyman N. Health literacy and health outcomes in Iranian adolescents: a systematic review. *J. Health Lit*. 2021;3(6):78-85.
15. Park BK. Factors influencing eHealth literacy of middle school students in Korea: a descriptive cross-sectional study. *Healthc Inform Res*. 2019;25(3):221-9.
16. Smith C, Goss HR, Issartel J, Belton S. Health Literacy in Schools? A systematic review of health-related interventions aimed at disadvantaged adolescents. *Children (Basel)*. 2021;8(3):176.
17. Norman CD, Skinner HA. eHEALS: The eHealth literacy scale. *J Med Internet Res* 2006;8(4).
18. Chen MY, James K, Wang EK. Comparison of health-promoting behavior between Taiwanese and American adolescents: a cross-sectional questionnaire survey. *Int J Nurs Stud*. 2007;44(1):59-69.
19. Ozturk FO, Ayaz-Alkaya S. Health literacy and health promotion behaviors of adolescents in Turkey. *J Pediatr Nurs*. 2020;54:e31-e35.
20. Ardic A, Esin MN. Factors associated with healthy lifestyle behaviors in a sample of Turkish adolescents: a school-based study. *J Transcult Nurs*. 2016;27(6):583-92.
21. Tümer A, Sümen A. E-health literacy levels of high school students in Turkey: results of a cross-sectional study. *Health Promot Int*. 2022;37(2):daab174.
22. Gürkan KP, Ayar D. The Impact of e-health literacy on health promotion behaviors of high school students. *J Pediatr Res*. 2020;7(4):286-92.

ОСТЕОМЕТРИЈСКА АНАЛИЗА МЕЂУКВРЖИЧНОГ ЖЛЕБА ХУМЕРУСА И ЊЕГОВ КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈ

Аутор: СТЕФАН ДИМИЋ

Имејл: 015410@mf.uns.ac.rs

Ментор: Асис. др Драгана Радошевић

Катедра за анатомију

Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Увод: Прецизно одређивање морфометријских параметара међуквржичног жлеба хумеруса и његовог односа са тетивом дуге главе бицепса од великог су значаја у анатомским студијама, ортопедији и хирургији зглоба рамена. Одступање од очекиване анатомске грађе жлеба и могућност постојања коштаних варијација захтевају његова додатна остео-морфолошка истраживања.

Циљ рада: Циљ спроведеног истраживања јесте да израчунавањем параметара димензија и углова међуквржичног жлеба прецизније одредимо његове остеометријске карактеристике, а потом упоредимо добијене вредности у односу на страну тела и пол.

Материјал и методе: Узорак је чинило 85 хумеруса који су фотографисани у хоризонталном положају са предње и горње стране (Olympus sp-560uz са 18 с. Оптичким зумом). Остеометријска анализа обухватила је мерење и израчунавање димензија и углова жлеба. Извршено је израчунавање параметара у програму за обраду слике ImageJ (верзија 150i). Неметријском методом је одређиван пол кадавера према облику и изражености структура доњег краја.

Резултати: Коштане бодље пронађене су на великој (4 хумеруса) и малој квржици (7 хумеруса), а надквржични гребен на 10 хумеруса. Растојање између главе хумеруса и најиспученијих тачака мале и велике квржице статистички су значајно веће на десним хумерусима. Дужина спољашње усне жлеба је већа на мушким хумерусима (114,23 мм vs 108,74 мм). Вредност отвореног угла већа је на десним (78,71 мм) у односу на леве хумерусе (74,42 мм).

Закључак: Параметри облика и димензија жлеба већи су на десним хумерусима, указујући највероватније на анатомску и физиолошку повезаност између активности мускулатуре доминантне руке и остеометријских карактеристика МКЖ који се томе прилагођава.

Кључне речи: Хумерус; међуквржични жлеб; остеометријска анализа; клинички значај

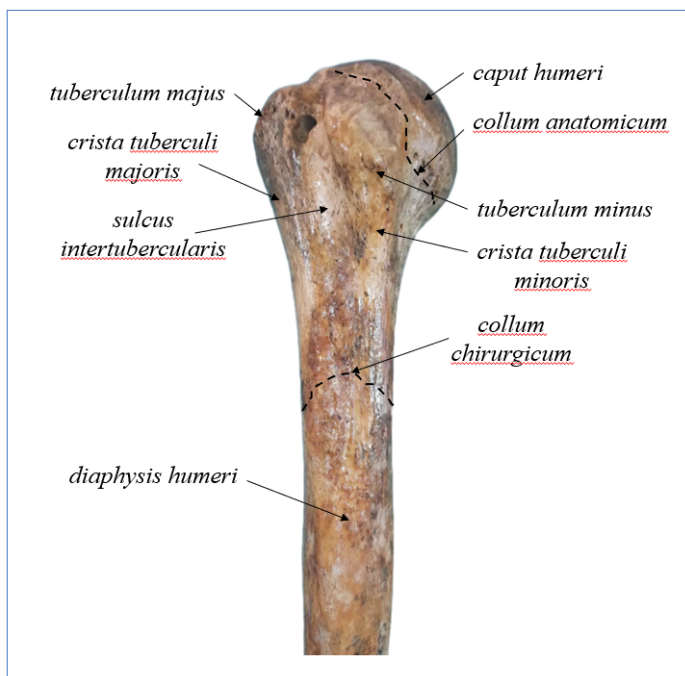
УВОД

Детаљан приказ морфометријских карактеристика међуквржичног жлеба (МКЖ) (*sulcus intertubercularis*) горњег краја раменице (*humerus*) и његовог односа са тетивом дуге главе двоглавог мишића надлакти (*caput longum musculi bicipitis brachii*) од великог су значаја у антрополошким и анатомским студијама, као и у клиничкој пракси. Могуће одступање од уобичајене анатомске грађе МКЖ, као и могућност постојања коштаних варијација, захтевају додатна остео-морфолошка истраживања и посебно су важна у ортопедији и хирургији зглоба рамена.

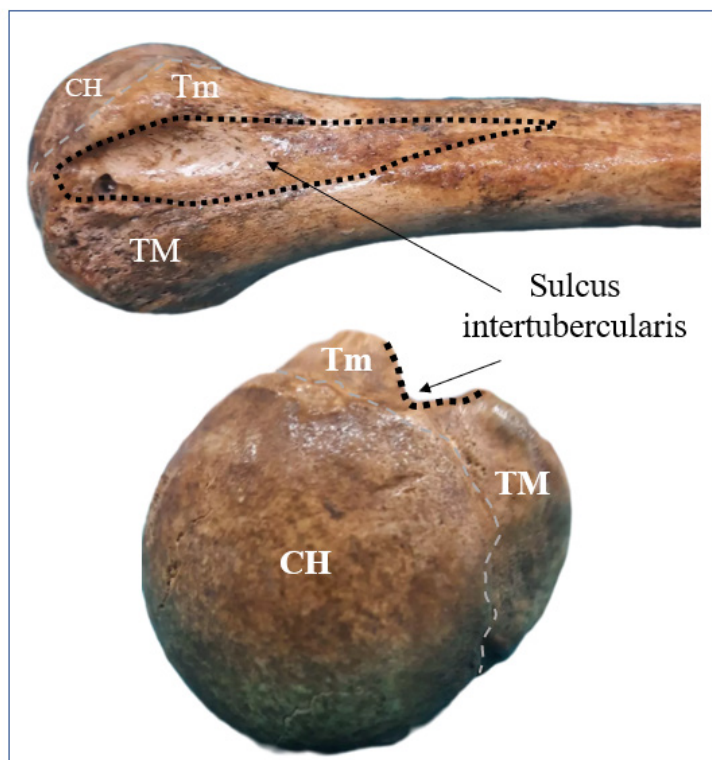
На горњем крају раменице (*humerus*) описују се глава, два врата и две квржице. Глава раменице (*caput humeri*) представља лоптасто испупчење прекривено

хијалином хрскавицом које улази у састав зглоба рамена (*art. humeri*), као његова конвексна зглобна површина. Плитко удубљење које одваја главу раменице од осталих структура горњег крајка јесте анатомски врат (*collum anatomicum*). Споља у односу на врат, налази се велика квржица (*tuberculum majus*) са гребеном мале квржице (*crista tuberculi majoris*), који се наставља са предње стране управно надоле. Медијално од велике квржице налази се мала квржица раменице (*tuberculum minus*), а гребен мале квржице (*crista tuberculi minoris*) има истоветан правац. Сужени део кости који се налази на прелазу горњег крајка ка телу раменице (*corpus s. diaphysis humeri*) представља хируршки врат раменице (*collum chirurgicum*) (Слика 1) [1].

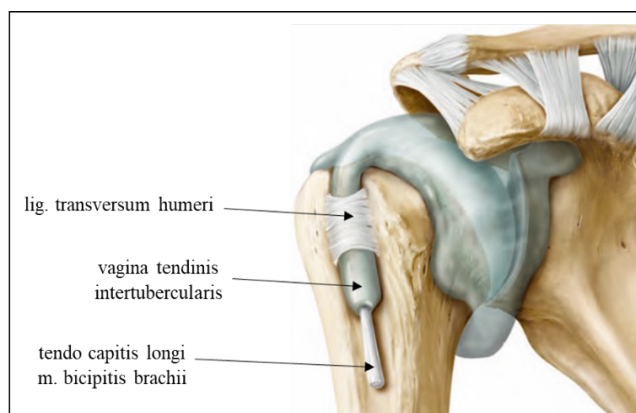
Квржице са својим гребенима међусобно ограничавају МКЖ чији правац образује туп угао отворен према унутра и наниже (Слика 2). Унутрашњи зид жлеба ограничава мала квржица, спољашњи зид велика квржица, а зјап је премोшћен попречном везом раменице (*lig. transversum humeri*) (Слика 3) [2]. Преко попречне везе раменице налаже и кљунско-рамењачна веза (*lig. coracohumerale*) [3]. Жлеб прекривају снопови подлопатичног мишића (*m. subscapularis*), надгребеног мишића (*m. supraspinatus*), као и великог грудног мишића (*m. pectoralis major*) [4, 5].



Слика 1. Анатомске структуре на горњем крајку раменице



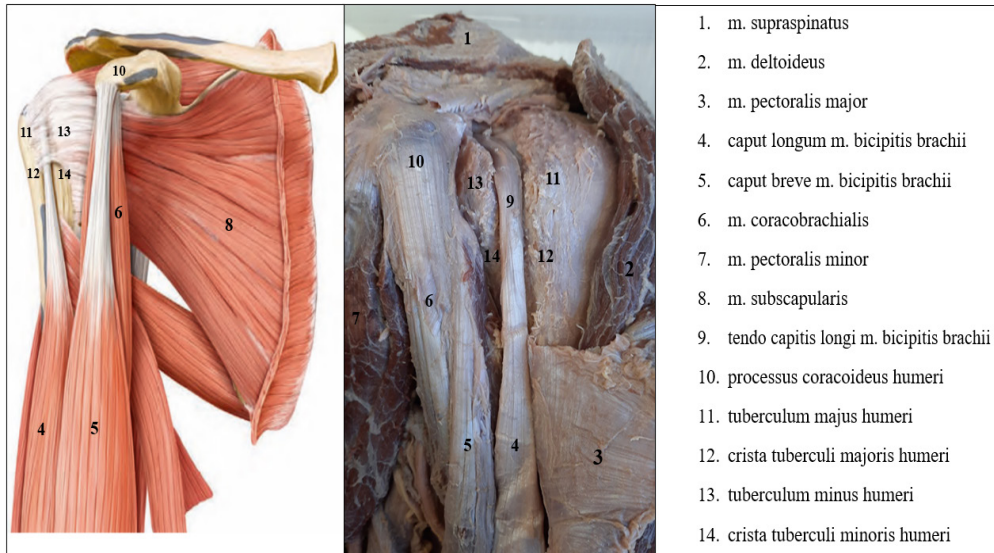
Слика 2. Приказ МКЖ са предње (горе) и горње (доле) стране.
(CH – *caput humeri*, Tm – *tuberculum minus*, TM – *tuberculum majus*)



Слика 3. Приказ односа тетивног омотача тетиве
дуге главе двоглавог мишића надлакти са околним
структурама (Модификовано према: Gilroy AM и сар. [9])

У поменутом жлебу налази се тетива дуге главе двоглавог мишића надлакти, док се на дну уочава хваташте широког мишића леђа (*m. latissimus dorsi*) (Слика 4) [1]. Око тетиве дуге главе двоглавог мишића надлакти налази се продужетак синовијалне мембране – међуквржични тетивни омотач (*vagina tendinis intertubercularis*), који належе у МКЖ (Слика 3) [6]. Према *Rajani S* (2013), управо МКЖ и попречна веза раменице са мишићима стабилизују зглоб и смањују могућност дислокације тетиве дуге главе двоглавог мишића надлакти приликом извођења вишедирекци-

оних покрета [7]. Поред наведених мишића, у жлебу се може запазити и усходна грана предње полукружне рамењачне артерије (*r. ascendens a. circumflexae humeri anterioris*) [8].



Слика 4. Мишићи и коштане структуре који су у односу са МКЖ на схематском приказу (лево) и кадаверу (у средини) (Слика лево модификована према: *Gilroy AM* и сар. [9])

Преглед литературних података говори о томе да жлеб може имати варијације у димензијама дубине, ширине и дужине. Могуће одступање карактеристика МКЖ од стандардних вредности бележи се и као привилегована особина људске врсте у односу на остале примате [10, 11]. Постојање неке од варијација коштаних структура у пределу горњег крајка раменице доприноси нестабилности зглоба рамена. Нарочито се истиче да плитак жлеб резултује повећаном покретљивошћу у зглобу рамена и могућом дислокацијом тетиве двоглавог мишића надлактица. Исто тако, дубок жлеб може да буде узрок настанка појединих патолошких промена на тетиви мишића [12, 13]. Самим тим, често се јавља оптерећење тетиве, удружено са трауматским повредама, акутним и хроничним запаљењима тетиве и њене овојнице [14–16]. До истих промена може да дође уколико је угао који заклапају две квржице са својим гребенима изражен, ширина жлеба велика, а тетива дуге главе двоглавог мишића надлактица танка [11]. Сваки знак одступања од уобичајене анатомије елементарна зглоба рамена може да доведе до синдрома болног рамена и ограничења обима покрета у зглобу рамена [17, 18].

У склопу остеолошких студија, објављено је да се може пронаћи надквржични гребен како наставља правац мале квржице и њеног гребена нагоре. Описан је најпре од стране *Meyer AW*, 1928. године [19], а након тога су *Hitchcock HH* и *Bechtol CO* (1948) пронашли ову коштану варијацију [20]. Уколико је присутан надквржични гребен, могуће је приметити промењен правац пружања тетиве дуге главе двоглавог мишића надлактица. Резултат тога могу да буду горе поменуто запаљење тетиве и њене овојнице, ишчашења зглоба рамена, па чак и расцепи тетиве [3]. Поред гребена, у жлебу могу бити присутне и дегенеративне промене облика бодљи, које се обично налазе уз надквржични гребен [21]. Приликом реконструкције горњег крајка раменице, постављању, позиционирању и обликовању протеза, као и током артропластике зглоба, МКЖ представља оријентациону структуру, те има важну улогу у ортопедији и хирургији [10, 22].

Због уочених морфолошких различитости у димензијама и изгледу МКЖ, као и због клиничких важности варијација на раменицама, јавила се идеја за спровођењем ове студије.

ЦИЉ

Циљ спроведеног истраживања јесте да израчунавањем параметара који описују димензије структура међуквржичног жлеба, као и углова које међусобно формирају његови елементи, прецизније одредимо остеометријске карактеристике жлеба, а потом упоредимо добијене вредности у односу на страну тела и пол.

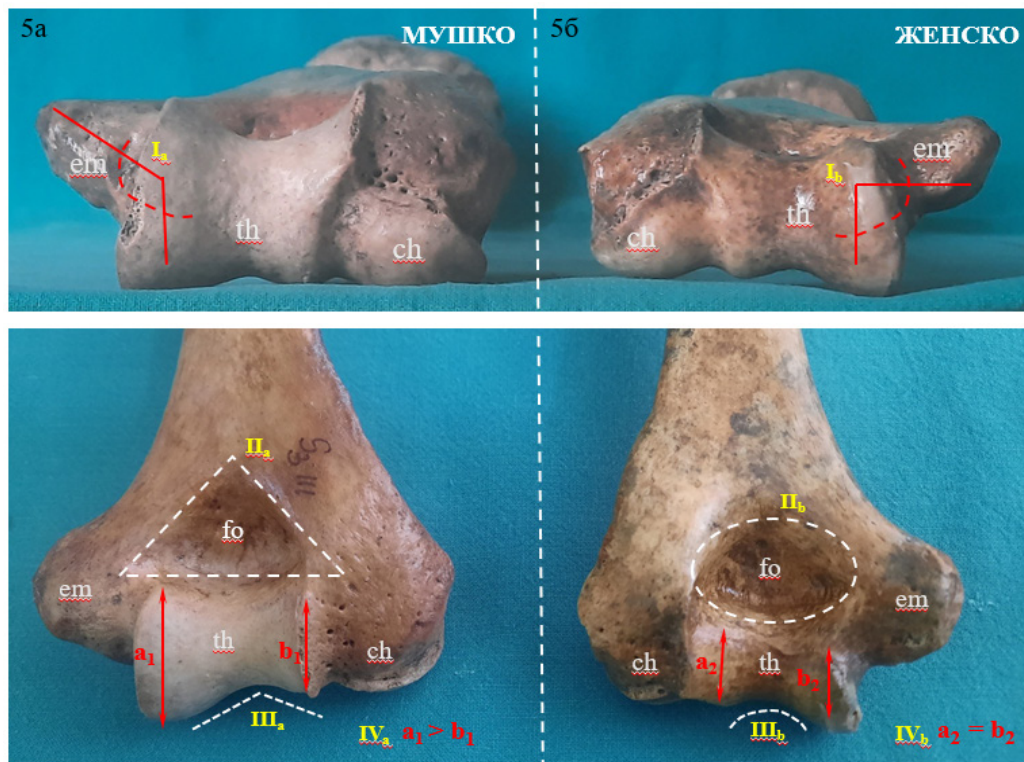
МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Студија је спроведена у просторијама Завода за анатомију Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду. Истраживање је одобрено од стране Комисије за етичност клиничких испитивања Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду (број одлуке 01-39/269). Из остеолошке збирке Завода за анатомију издвојене су раменице без видљивих оштећења у пределу горњег и доњег окрајка. Укупан узорак чинило је 85 сувих костију (56 десностраних и 29 левостраних) кадавера, непознате старости, на којима су извршена даља мерења од стране истог истраживача.

Раменице су фотографисане у хоризонталном положају са предње и горње стране кости, уз помоћ дигиталног фотоапарата, *Olympussp-560uz* са 18 x оптичким зумом. Одређивање свих параметара извршена су у програму за обраду слике *ImageJ* (верзија 150i). Приликом фотографисања раменица, поштована су правила за валидност резултата добијених анализом слике (истоветна вредност растојања и углова између објектива апарата и циљне структуре, уз исти степен осветљености околине). Приступљено је најпре неметријском одређивању пола кадавера, а потом детаљној инспекцији МКЖ и бележење присуства коштаних израштаја у виду бодљи и/или надквржичног гребена.

Полна диференцијација раменица извршена је неметријски помоћу структурних разлика на доњем окрајку костију између мушких и женских особа. Анализирана су следећа четири параметра (Слика 5) [23, 24]:

1. Угао који заклапа унутрашња квржица (*epicondylus medialis*, **em**) са остатком доњег окрајка отвореним према напред – овај угао је туп код мушких особа (Ia), а на женским раменицама је прав (Iδ)
2. Облик лакатне јаме (*fossa olecrani*, **fo**) – код мушкараца је облик лакатне јаме троугласт (IIa), док је код жена више овалан (IIδ)
3. Облик доње површине колотура (*trochlea*, **th**) – карактеристичан за мушки пол је угаони усек (IIIa), а код женских раменица је усек у виду лука (IIIδ)
4. Симетрија колотура у односу на главицу (*capitulum*) раменице – асиметричан је код мушкараца (IVa), док је код жена присутна симетрија (IVδ)



Слика 5. Одређивање пола раменице на основу изгледа структура доњег крајка код мушкарца (5a) и жена (5б) (**em** – *epicondylus medialis*, **th** – *trochlea humeri*, **ch** – *capitulum humeri*, **fo** – *fossa olecrani*)

Да би кост била класификована као мушка, односно женска, морала је да испуњава најмање три, од набројана четири критеријума за припадајући пол. На овај начин издвојено је и даље анализирано 53 раменице мушког и 32 раменице женског пола.

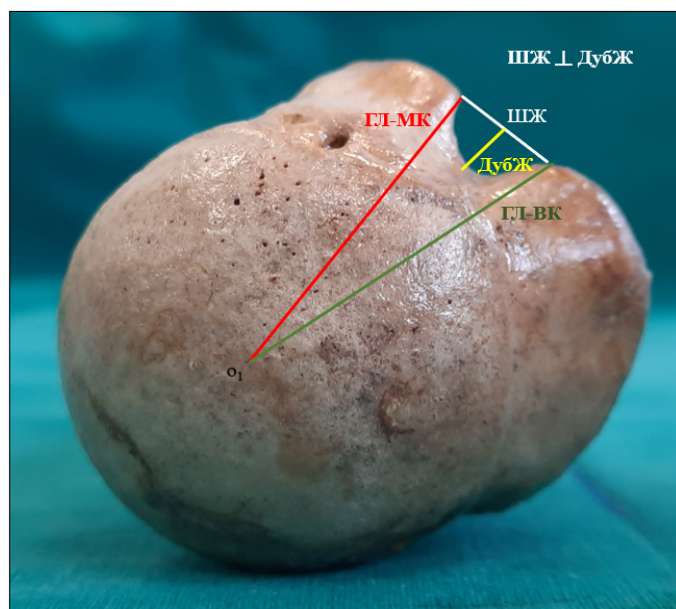
Остеометријска анализа

Остеометријска анализа обухватила је мерење димензија структура које формирају МКЖ, као и углова које међусобно формирају ови елементи, заједно са одговарајућим коштаном структурама на горњем крајку раменица.

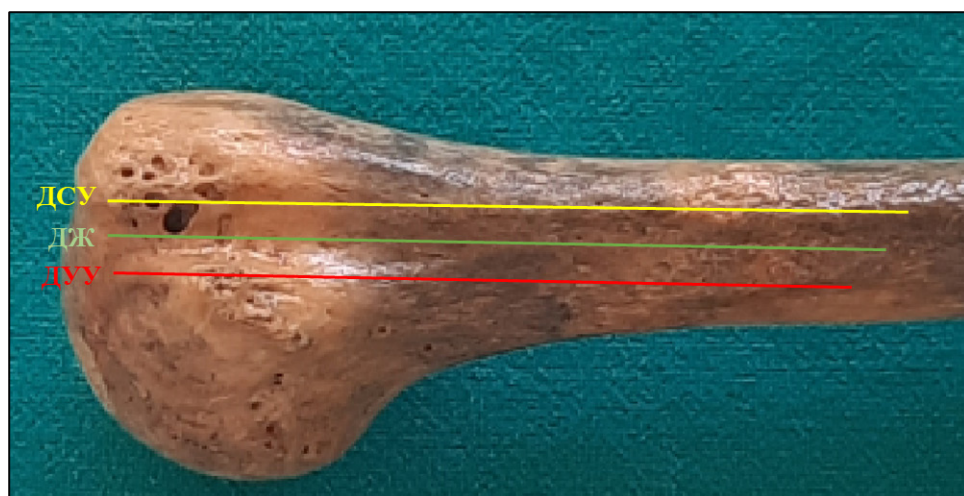
Мерење и израчунавање параметара који дефинишу **димензије** МКЖ обухватају (Слике 6 и 7):

- **ШЖ** (ширина жлеба) – растојање између најиспупченијих тачака мале и велике квржице
- **ДубЖ** (дубина жлеба) – растојање најдубље тачке жлеба и ширине
- **ДЖ** (дужина жлеба) – растојање проксималне и дисталне тачке жлеба
- **ДУУ** – дужина унутрашње усне МКЖ
- **ДСУ** – дужина спољашње усне МКЖ
- **ГЛ-МК** – растојање између центра осовине главе раменице и најиспупченије тачке мале квржице

- **ГЛ-ВК** – растојање између центра осовине главе раменице и најиспупченије тачке велике квржице



Слика 6. Приказ параметара димензија МКЖ израчунаваних на горњем крајку раменице (ШЖ $\perp$ ДубЖ – ДубЖ заклапа прав угао са правцем простирања ШЖ)



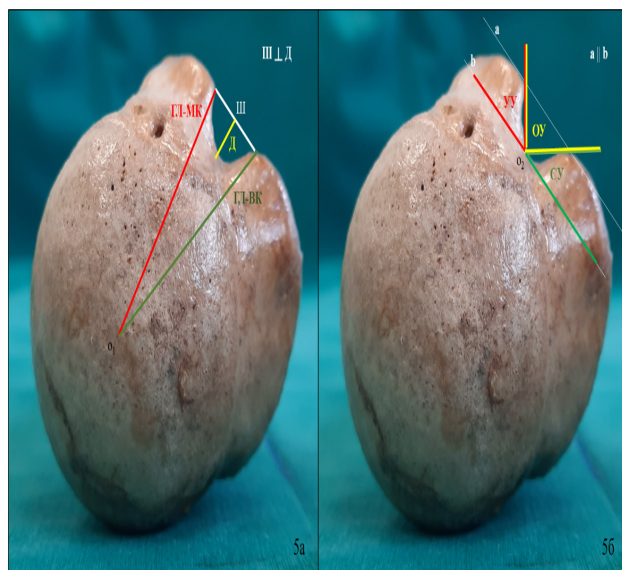
Слика 7. Приказ параметара димензија МКЖ раменице

Мерење и израчунавање **углова** које формирају структуре МКЖ обухватају следеће параметре (Слике 8 и 9):

- **УУ** (унутрашњи угао) – угао који заклапају зид унутрашње усне МКЖ са правом (b) која пролази кроз најдубљу тачку жлеба (O_2) и паралелна је правој (a) која се поклапа са ширином (Ш) МКЖ
- **СУ** (спољашњи угао) – угао који заклапају зид спољашње усне МКЖ са пра-

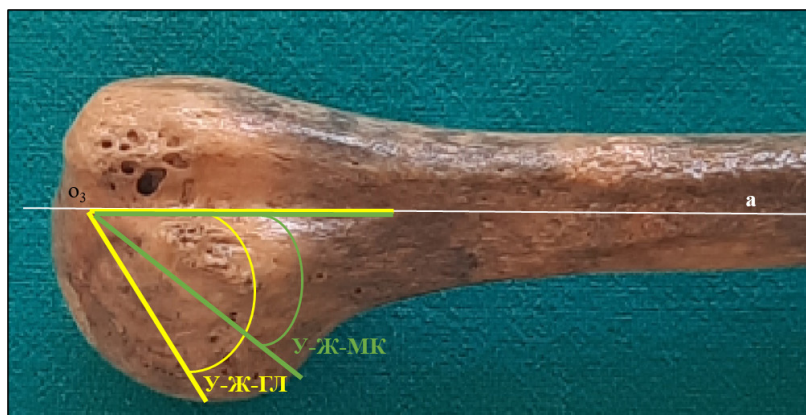
вом (b) која пролази кроз најдубљу тачку жлеба (O_2) и паралелна је правој (a) која се поклапа са ширином (Ш) МКЖ

- **ОУ** (отворени угао) – угао који заклапају зид унутрашње и спољашње усне МКЖ у нивоу најиспупченијих тачака мале и велике квржице
- **У-Ж-МК** – угао који заклапају права која пролази кроз најмедијалнију тачку мале квржице и права која се поклапа са правцем дужине (ДЖ) МКЖ, са теменом у најпроксималнијој тачки жлеба
- **У-Ж-ГЛ** – угао који заклапају права која пролази кроз најмедијалнију тачку главе раменице и права која се поклапа са правцем дужине (ДЖ) МКЖ, са теменом у најпроксималнијој тачки жлеба



Слика 8. Приказ углова израчунаваних у односу на структуре горњег окрајка са горњег аспекта раменице

(a || b – права a која пролази кроз најиспупченије тачке жлеба паралелна је са правом b која пролази кроз најдубљу тачку жлеба (O_2))

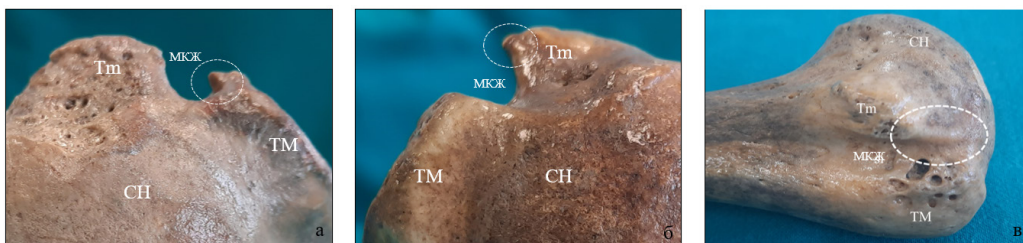


Слика 9. Приказ углова израчунаваних у односу на структуре горњег окрајка са предњег аспекта раменице

Статистичка анализа добијених података извршена је у програму *Graphpad 6 Prism Software 9.0.0*. Резултати су представљени као параметри дескриптивне статистике (средња вредност ($\bar{x}$), стандардна девијација (SD) и минимална и максимална вредност (Min-Max)). За утврђивање разлике међу групама употребљен је Студентов т-тест. Статистички значајна разлика сматрала се уколико је $p < 0,05$. Добијени резултати приказани су путем слика, табеларно и графички.

РЕЗУЛТАТИ

Детаљном инспекцијом узорка од 85 раменица, на појединим костима је уочено присуство коштаних израштаја. На великој квржици уочени су израштаји у виду бодље на четири кости (4,71%), на малој квржици бодља је пронађена на 7 костију (8,24%), а надквржични гребен на укупно 10 раменица (11,76%) (Слика 10).



Слика 10. Приказ израштаја у виду бодље на великој квржици (а), малој квржици (б) и надквржичном гребену (в) (CH – *caput humeri*, Tm – *tuberculum minus*, TM – *tuberculum majus*, МКЖ – међуквржични жлеб)

Резултати остеометријске анализе

Резултати статистичке дескриптивне анализе параметара који прецизније одређују димензије и углове структура МКЖ приказани су у Табели 1. Средња вредност ШЖ износила је 9,26 мм, ДубЖ је 3,79 мм, док је ДЖ била 104,21 мм. Вредност УУ ($53,60^\circ$) који образује МКЖ био је минимално већег опсега од СУ ($52,99^\circ$), док је ОУ износио $77,25^\circ$ и уједно поседује и највећу вредност стандардне девијације у односу на све остале мерене углове ($\pm 22,41^\circ$) (Табела 1).

Табела 1. Приказ резултата дескриптивне анализе параметара димензија и углова МКЖ на свим испитиваним раменицама (N = 85)

N=85			
Параметар		$\bar{x} \pm SD$	Max
ШЖ	(мм)	9,26 $\pm$ 1,60	13,36
ДубЖ	(мм)	3,79 $\pm$ 0,82	6,13
ДЖ	(мм)	104,21 $\pm$ 13,90	143,79
ДУУ	(мм)	98,67 $\pm$ 13,15	133,91
ДСУ	(мм)	112,16 $\pm$ 13,78	155,19
ГЛ-МК	(мм)	24,40 $\pm$ 2,63	30,75
ГЛ-ВК	(мм)	25,82 $\pm$ 2,75	32,50
УУ	($^\circ$)	53,60 $\pm$ 15,24	93,70

СУ	(°)	52,99 ± 14,88	12,60	91,10
ОУ	(°)	77,25 ± 22,41	24,03	138,52
У-Ж-МК	(°)	44,38 ± 6,70	25,09	50,56
У-Ж-ГЛ	(°)	70,15 ± 7,56	50,56	90,94

У Табели 2 приказана је анализа дескриптивне статистике и разлике између десних и левих раменица у параметрима који дефинишу димензије МКЖ. Пронађена је статистички значајна разлика ($p = 0,03$) у растојањима између центра осовине главе раменице и најиспупченије тачке мале (ГЛ-МК) и најиспупченије тачке велике квржице (ГЛ-ВК) између десних и левих раменица (Табела 2).

Табела 2. Резултати дескриптивне статистике и разлике у димензијама МКЖ у односу на страну

N=85	Десне раменице (N=56)			Леве раменице (N=29)			p
Параметар (мм)	$\bar{x} \pm SD$	Min	Max	$\bar{x} \pm SD$	Min	Max	
ШЖ	9,48 ± 1,70	6,46	13,36	8,84 ± 1,29	6,53	11,78	0,08
ДубЖ	3,79 ± 0,83	1,84	6,13	3,77 ± 0,79	2,21	5,82	0,92
ДЖ	104,66 ± 14,10	73,67	143,79	103,35 ± 13,73	80,29	139,96	0,68
ДУУ	99,42 ± 13,47	73,24	133,91	97,22 ± 12,62	75,83	129,34	0,47
ДСУ	112,58 ± 14,34	83,93	155,19	111,35 ± 12,82	86,98	144,95	0,70
ГЛ-МК	24,83 ± 2,51	19,80	30,75	23,56 ± 2,70	19,27	30,18	0,03*
ГЛ-ВК	26,29 ± 2,64	21,53	32,50	24,91 ± 2,80	20,81	31,00	0,03*

* $p < 0,05$

У Табели 3 приказани су резултати дескриптивне статистике израчунаваних углова МКЖ, као и разлике у тим вредностима приликом поређења десних и левих раменица. Статистички значајна разлика у вредностима измерених углова МКЖ није пронађена када се пореде десне и леве раменице, међусобно (Табела 3).

Табела 3. Резултати дескриптивне статистике и разлике у угловима МКЖ у односу на страну тела

N=85	Десне раменице (N=56)			Леве раменице (N=29)			p
Параметар (°)	$\bar{x} \pm SD$	Min	Max	$\bar{x} \pm SD$	Min	Max	
УУ	52,52 ± 16,52	21,62	93,70	55,69 ± 12,42	31,34	80,89	0,37
СУ	52,38 ± 15,88	12,59	91,09	54,16 ± 12,94	34,71	79,37	0,60
ОУ	78,71 ± 23,68	24,03	138,52	74,42 ± 19,81	48,56	114,64	0,41
У-Ж-МК	44,85 ± 7,09	25,09	59,71	44,96 ± 10,27	31,19	88,75	0,95
У-Ж-ГЛ	69,93 ± 7,97	50,56	90,94	70,59 ± 6,79	58,10	84,94	0,70

На Табели 4 су приказани резултати дескриптивне статистике измерених димензија МКЖ, као и резултати поређења ових резултата у односу на пол. Сви параметри су нешто већих вредности код мушких раменица, али статистички значајна разлика међу њима није пронађена у овом испитиваном узорку (Табела 4). Параметар који показује највећу разлику међу половима, иако она није статистички значајна, јесте ДСУ жлеба и њена вредност је код мушких раменица 114,23 мм, док код женских

она износи 108,74 мм (Табела 4).

Табела 4. Резултати дескриптивне статистике и разлике у димензијама МКЖ у односу на пол

N=85	Мушке раменице (N=53)			Женске раменице (N=32)			p
Параметар (мм)	$\bar{x} \pm SD$	Min	Max	$\bar{x} \pm SD$	Min	Max	
ШЖ	9,50 ± 1,60	6,61	13,36	8,93 ± 1,54	6,46	11,92	0,14
ДубЖ	3,83 ± 0,76	2,33	6,13	3,78 ± 0,88	1,84	5,82	0,97
ДЖ	105,83 ± 16,08	73,67	143,79	101,53 ± 8,86	79,43	119,42	0,17
ДУУ	100,31 ± 15,17	73,24	133,91	95,95 ± 8,41	77,02	113,71	0,14
ДСУ	114,23 ± 15,79	83,93	155,19	108,74 ± 8,77	87,92	120,53	0,07
ГЛ-МК	24,69 ± 2,66	19,80	30,75	23,91 ± 2,54	19,27	30,18	0,55
ГЛ-ВК	26,17 ± 2,80	21,49	32,50	25,23 ± 2,61	20,81	30,85	0,13

Вредности свих израчунаваних углова МКЖ приказани су у Табели 5. Просечне вредности параметара углова У-Ж-МК и У-Ж-ГЛ не показују значајну разлику између мушких и женских раменица, с тим да је вредност У-Ж-МК код женских раменица нешто већа (36,47 мм) у поређењу са мушким костима (25,09 мм). У нашем узорку није забележена статистички значајна разлика обухваћених параметара између полова.

Табела 5. Резултати дескриптивне статистике и разлике у угловима МКЖ у односу на пол раменица

N=85	Мушке раменице (N=53)			Женске раменице (N=32)			p
Параметар (°)	$\bar{x} \pm SD$	Min	Max	$\bar{x} \pm SD$	Min	Max	
УУ	53,74 ± 15,75	21,62	93,70	53,37 ± 14,61	31,46	86,49	0,91
СУ	52,81 ± 12,57	29,30	80,16	53,27 ± 18,31	12,59	91,09	0,89
ОУ	77,88 ± 19,36	24,03	128,62	76,19 ± 27,02	28,42	138,5	0,74
У-Ж-МК	44,36 ± 7,58	25,09	61,12	45,76 ± 9,32	36,48	88,75	0,45
У-Ж-ГЛ	70,35 ± 8,06	50,56	90,94	69,83 ± 6,74	57,69	84,94	0,76

ДИСКУСИЈА

Присуство коштаних варијација у популацији, као и могућа одступања од уобичајених димензија коштаних структура, има антрополошки, патолошки, клинички и форензички значај. Етиологија варијација на раменицама потиче од различитог начина развоја и обликовања МКЖ, било да је то везано за ембриолошко порекло, различите животне навике или је њихово дејство удружено. Између 7. и 8. недеље интраутериног живота, МКЖ почиње да се развија из мезодерма, претежно се састојавши од перихондријума и периостијума. Еволуцијски се морфологија МКЖ мењала, односно морфологија скелета је пратила интензитет развоја мишићне масе, па је уочено да је жлеб код нижих људи био знатно плићи [25]. Такође, у случајевима конгениталног одсуства дуге главе мишића бицепса, не долази ни до формирања МКЖ [25], што говори у прилог њиховој ембриолошкој, анатомској и функционалној повезаности. Активност мускулатуре диктира преобликовање коштаних

структура, односно долази до прилагођавања морфологије функцији.

На узорку од 85 раменица, пронађено је укупно четири кости (4,71%) које су поседовале израштај у виду бодље на великој квржици, док је инциденција израштаја на малој квржици била већа (8,24%). Присуство коштаних бодљи може се посматрати као појава остеофита насталих током запаљења или осификацијом синовијалног омотача тетиве дуге главе двоглавог мишића надлакти [26]. Инциденција костију са коштаним израштајима у виду бодље, код *Cone RO* и сар. износи 20% [26]. У студији *Kumar P* и сар. (2021), укупан број коштаних израштаја у виду бодље пронађен је на 11 костију од узорка од укупно 34 кости, с тим да је инциденција нешто већа (32,3%), у односу на наш и остале нама доступне радове [27]. *Venkatesan R* и сар. (2017) у свом истраживању су утврдили заступљеност израштаја на малој квржици од 15,5%, а на великој 1,95% на узорку од 200 костију [26]. Сагласно са овом студијом, уочили смо већу учесталост коштаних бодљи на малој, него на великој квржици [21]. Уколико узмемо у обзир да тетива након изласка из МКЖ мења свој правац ка унутра водоравно у односу на главу раменице и припаја се на надчашичну квржицу лопатике (*tuberculum supraglenoidale scapulae*) [6,28], може се претпоставити да тетива има приснији однос са малом квржицом раменице, па је и осификација везивних структура које су са малом квржицом у вези, већег степена. На 10 костију (11,76%) нашег испитиваног узорка пронађен је надквржични гребен и ове вредности су нешто ниже у односу на резултате других аутора [3, 21, 26, 27]. Нема заједничког концензуса око утицаја надквржичног гребена на структуру и функцију зглоба рамена. Са једне стране, *Kumar P* и сар. (2021) наводе да гребен доприноси превенцији ишчашења тетиве дуге главе двоглавог мишића надлакти [27], а ову тезу потврђује и *Rajani S* и сар. (2020), са инциденцијом надквржичног гребена од чак 37% [24]. Са друге стране, помињу се могуће руптуре тетиве бицепса настале као последица појаве надквржичног гребена, што је у супротности поменутој теорији да је гребен окарактерисан као фактор стабилизације тетиве [24, 27]. Поједини аутори наводе да постоји веза између надквржичног гребена и тендинитиса дуге главе бицепса, док други аутори истичу да ова повезаност није значајна [26].

Остеометријска анализа

Остеометријском анализом параметара МКЖ показано је да је просечна вредност ШЖ 9,26 мм, ДубЖ 3,79 мм, док је ДЖ 104,21 мм. Просечне вредности параметара димензија МКЖ у нашој студији у сагласности су са истраживањима спроведеним на територији Сједињених Америчких држава [22, 26], као и Португалији [29]. У истраживању *Cone RO* и сар. (1983), у 90% испитиваног узорка ДубЖ је мања од 3 мм и поменути аутори ову вредност сматрају патолошком [26]. Упоредна анализа остеометријских параметара између наше и студија спроведених у различитим популацијама, на различитим територијама, приказана је у Табели 6. Вредности за мерене углове (унутрашњи (53,6°), спољашњи (52,38°) и отворени (77,25°)), које смо добили у истраживању, у нашој популацији, не показују значајна одступања од осталих нама доступних података [13, 26, 30]. Према прегледаним радовима, наша студија је прва која је узимала у обзир угаони однос између мале квржице (У-Ж-МК) и велике квржице (У-Ж-ГЛ) са најпроксималнијом тачком жлеба, при чему смо добили вредности од 44,38 мм, односно 70,15 мм. Сматрамо да би анализа овог угла, уз остале параметре, могла да допринесе прецизнијем сагледавању величине и структуре самог жлеба, а самим тим и детаљније процене стабилности тетиве

ПАРАМЕТАР	Abdoud JA и сар. [13]	Sone RO и сар. [26]	Itamina J и сар. [22]	Kamali NK и сар. [3]		Ghalawat N и сар. [31]		Venkatesan R и сар. [21]		Rajani S и сар. [7]		Kumar P и сар. [27]	
	САД	САД	САД	десни	леви	десни	леви	десни	леви	десни	леви	десни	леви
				Индија		Индија		Индија		Индија		Индија	
ШЖ (мм)		8,8	10,4	6,79	7,56	13,03	12,02	9,12	8,86	9	8,9	8,42	10,03
ДубЖ (мм)	5,1	4,3		4,17	5,01	3,71	3,82	4,65	4,55	5	6	5,85	5,61
ДЖ (мм)			50,2	83,93	86,59	70,96	69,5	84,4	78,8	85	83	71,81	74,53
ДУУ (мм)				23,98	23,13	65,98	65,85			22	23	53,33	56,8
ДСУ (мм)				32,15	31,95	96,79	97,05			31	31	59,19	62,98
Г.Л-МК (мм)													
Г.Л-ВК (мм)													
УУ (°)	47	56						57	55,83	47,34	50,85	64,82	65,86
СУ (°)								118	119				
ОУ (°)	81									85,3	78,31	77,47	65,37

ПАРАМЕТАР	Sardoso A и сар. [29]	Yoo JS и сар. [30]	Johari S и сар. [32]	Khan R и сар. [33]		Kabakci A и сар. [34]		Наша студија	
	Португалија	Јужна Кореја	Индија	десни	леви	десни	леви	десни	леви
				Јужна Африка		Турска		Србија	
ШЖ (мм)	6,7			8,98	9,27	8,06	8,15	9,48	8,84
ДубЖ (мм)	3,5	5,9		7,73	7,2	4,89	4,48	3,79	3,77
ДЖ (мм)				66,64	68,31	75,59	77,2	104,66	103,35
ДУУ (мм)								99,42	97,22
ДСУ (мм)								112,58	111,35
Г.Л-МК (мм)								24,83	23,56
Г.Л-ВК (мм)			7,24	6,26		6,39	5,83	26,29	24,91
УУ (°)		54,6						52,52	55,69
СУ (°)								52,38	54,16
ОУ (°)		74,3						78,71	74,42

Табела 6. Упоредна анализа остеометријских параметара МКЖ наше и других сродних студија

бицепса унутар зглоба рамена.

У овом истраживању, просечна ДЖ на десним раменицама је 104,66 мм, док на левим овај параметар износи 103,35 мм. Дужина усана МКЖ се статистички значајно не разликује између десних (ДУУ – 99,42 мм, ДСУ – 112,58 мм) и левих (ДУУ – 97,22 мм, ДСУ – 111,35 мм) раменица. Добијене вредности ДубЖ показују одступање у односу на резултате осталих студија, притом наши резултати су нижих вредности, с тим да је дистрибуција наших података ближа резултатима које су добијене у популацији индијског становништва. *Karmali NK* и сар. (2019) наводе да је ДЖ код десних раменица 83,93 мм, а левих 86,59 мм; *Venkatesan R* и сар. (2017) су објавили вредности од 84,4 мм на десним и 78,8 мм на левим; а у студији *Rajani S* и сар. (2013) дужине су десно 85 мм и лево 83 мм [3,7,21]. Даље, у студији *Itamura J* и сар. (2002), на раменицама кадавера, ДЖ је свега 50,2 мм [22], одакле се примећује хетерогеност добијених резултата за коју се може претпоставити да води порекло од различитости у етничким и антрополошким карактеристикама људи. Једино су *Ghalawat N* и сар. (2020) пронашли значајну разлику у ШЖ која је већа на десним раменицама [31]. Важно је напоменути да стилови живота, специфичност у професији и спортска оријентација захтевају веће ангажовање мускулатуре одговарајућег дела тела. Може се предвидети да ће интензиван мануелни рад допринети већем притиску тетиве на МКЖ, што ће за последицу имати преобликовање кости и усклађивање димензија и облика жлеба самој тетиви. Пронађена је разлика између десних (26,29 мм) и левих раменица (24,91 мм) за параметре ГЛ-ВК ($p = 0,03$), као и за параметар ГЛ-МК ($p = 0,03$), при чему су вредности на десним костима статистички значајно веће. Израженост ових параметара на десним раменицама у односу на леве подржава чињеница да су десне кости нешто веће, с обзиром на то да популација десноруких особа износи 90 – 95% укупног светског становништва [35].

Вредност УУ на десним раменицама у нашој студији износи 52,52°, односно 55,69° на левим, док је вредност ОУ 78,71° (десно) и 74,42° (лево), без статистички значајне разлике међу странама тела. Наведене просечне вредности углова готово се поклапају са вредностима студија добијених у становништву на територији Индије [7, 21, 27]. На основу вредности ОУ, он се може поделити у три категорије: мали, средњи и велики, према класификацији коју су извршили *Wafae N* и сар. (2010) [36]. На основу тога, може се претпоставити да вредност ОУ, која припада српској популацији, одговара категорији малих ОУ, иако је интервал изузетно изражен (24,03 – 138,52)°. *Hitchcock HN* и *Bechtol CO* (1948) истичу да угао који је < 45° представља предиспозицију за настанак повреда тетиве дуге главе бицепса и нестабилност зглоба рамена [20]. С обзиром на то да је зглоб рамена веома покретан зглоб, али не толико стабилан, ротациони покрети при плитком МКЖ могу да доведу до трауме тетиве бицепса и околних лигамената.

Од анализираних параметара димензија и углова МКЖ, примећено је да се већина разликује између мушкараца и жена, односно димензије и мерени углови су већи на мушким раменицама у односу на женске. Највећа разлика је у ДСУ жлеба (111,23 мм vs 108,74 мм), иако та разлика није статистички значајна. У истраживању *Khan R* и сар. (2019), добијене вредности су сличне нашим, такође, без установљене статистички значајне разлике између полова [33]. Поменуто упућује на то да постоје извесне конституционалне полно-морфолошке разлике међу половима, као и на то да су кости код мушкараца масивније. Ипак, поједини аутори сугеришу да су мање димензије МКЖ код жена предиспозиција за настанак могућих повреда тетиве бицепса [30]. Овоме може да допринесе и величина углова елемената жлеба, односно што је угао већи, жлеб је отворенији, а стабилност зглоба је мања. У нашој студији, вредност СУ је већа код жена (53,27 мм) него код мушкараца (52,81 мм),

што би могло да указује на већу изложеност тетиве бицепса повредама код жена.

На основу извештаја Светске здравствене организације (*The World Health Organisation, WHO*), поремећаји локомоторног система налазе се на другом месту у односу на све патолошке процесе, а 20–33% укупног светског становништва има неки облик хроничног бола мишићно-коштаног система [37]. Патолошке промене тетиве дуге главе двоглавог мишића надлакти се могу класификовати у три групе: запаљенске, трауматске и промене које изазивају нестабилност зглоба рамена. Неки од фактора који доприносе нестабилности у зглобу рамена могу потицати од морфометријских карактеристика МКЖ, али и услед присуства коштаних израштаја у виду бодљи и/или надквржичног гребена. Као доприносиоци фактор трауми тетиве двоглавог мишића надлакти, наводи се плитак МКЖ и присуство надквржичног гребена [12, 38]. Поред акутне трауме тетиве, врло чести су хронични перитендонитис и тендосиновитиси, као хронични запаљенски процеси који резултују појавом синдрома болног рамена [29]. *Yoo JS* и сар. (2017) проналазе значајну корелацију између тендинитиса двоглавог мишића надлакти и израженог ОУ МКЖ [30]. У студији *Taylor SA* и сар. (2014), МКЖ је подељен у три зоне. Зона 1 је од проксималног краја МКЖ до горње ивице припоја подлопатичног мишића. Зона 2 представља део МКЖ од горње ивице припоја подлопатичног мишића до горње ивице великог грудног мишића, а зона 3 обухвата део МКЖ од горње ивице великог грудног мишића до најдисталније тачке МКЖ. Уколико се патолошки процес и бол јављају у зони 1 или 2, процес се карактерише као тунелни синдром бицепса [39]. Ипак, поједини аутори описују да МКЖ има стабилизирајућу улогу код трауме мишића ротаторне манжетне (*m. subscapularis*, *m. supraspinatus*, *m. infraspinatus* и *m. teres minor*) [29]. Познавање анатомије горњег краја раменице важно је и за планирање оперативних захвата зглоба рамена и постављање имплантата. Такође, прецизно познавање остеометријских карактеристика МКЖ неопходно је приликом извођења тендотомије и тенотоме тетиве бицепса [25].

Услед поменутих клиничких важности МКЖ, као и због литературно уочене морфометријске хетерогености у резултатима испитиваних параметара, потребно је спровести даља истраживања која би обухватила испитивање остеометријских карактеристика МКЖ на испитаницима различитих професионалних оријентација.

ЗАКЉУЧЦИ

На основу резултата остеометријске анализе МКЖ на одабраном узорку испитиваних раменица, могу се извести следећи закључци:

- Учесталост израштаја у виду бодље на великој квржици износила је 4,71%, а на малој квржици 8,24%. Надквржични гребен је уочен на 10 раменица (11,76%).
- Средња вредност ширине МКЖ износила је 9,26 мм, дубина жлеба је 3,79 мм, док је дужина жлеба 104,21 мм.
- Просечна вредност отвореног угла МКЖ износила је 77,25°.
- МКЖ је шири на десној страни (9,48 мм), у односу на леву (8,84 мм), али та разлика није статистички значајна.
- Растојање између центра осовине главе раменице и најиспупченије тачке мале (ГЛ-МК) и најиспупченије тачке велике квржице (ГЛ-ВК) је статистички значајно веће на десним, у поређењу са левим раменицама.
- Дужина спољашње усне МКЖ је већа на мушким раменицама и износила је 114,23 мм, док је код женских ова вредност 108,74 мм.

- Просечне вредности отвореног угла МКЖ статистички се не разликују поређењем између полова, али је вредност спољашњег угла већа на женским раменицама.
- Статистички значајна разлика у одређиваним угловима између левих и десних раменица, као и разлика у морфометријским параметрима између полова, није пронађена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мијатов-Укропина Љ, Стојшић Џуња Љ, Обрадовић Д. Остеологија. Нови Сад: Медицински факултет Нови Сад; 2016.
2. Nevaizer RJ, Nevaizer TJ. Lesions of musculotendinous cuff of the shoulder-diagnosis and management. Instr Course Lect. 1981;30:239-57.
3. Karmali NK, Modi S. Morphological and morphometric study on bicipital groove of humerus in Eastern Indian population. Int J Med Health Res. 2019;5(3):25-7.
4. MacDonald KJ, Bridger J, Cash C, Parkin I. Transverse humeral ligament: does it exist? Clin Anat. 2007;20(6):663-7.
5. Gleason PD, Beall DP, Sanders TG. The transverse humeral ligament: a separate anatomical structure or a continuation of the osseous attachment of the rotator cuff? Am J Sports Med. 2006;34(1):72-7.
6. Михаљ М, Стојшић-Џуња Љ. Анатомија руке. Нови Сад: Медицински факултет Нови Сад; 2011.
7. Rajani S, Man S. Review of bicipital groove morphology and its analysis in North Indian population. ISRN Anat. 2013;243780. doi: 10.5402/2013/243780
8. Ellis H, Healy JC, Johnson D, Williams A. Gray's anatomy. In: Standring S, editor. The anatomical basis of clinical practice. 39th edition. Spain: Churchill Livingstone; 2006:823-32.
9. Gilroy AM, MacPherson BR, Ross LM. Atlas anatomije. Beograd: Data status; 2010.
10. Robertson DD, Yuan J, Bigliani LU, Flatow EL, Yamaguchi K. Three dimensional analysis of the proximal part of the humerus: Relevance to arthroplasty. J Bone and Joint Surg. 2000;28(11):1594-602.
11. Rockwood CA, Masten FA. The Shoulder. Philadelphia, W. B. Saunders Company. 1990,2.
12. Toshiaki A, Itoi E, Minagawa H, Yamamoto N, Tuoheti Y, Seki N, et al. Cross-sectional area of the tendon and the muscle of the biceps brachii in shoulders with rotator cuff tears. Acta Orthop. 2005;76(4):509-12.
13. Abboud JA, Bartolozzi AR, Widmer BJ, DeMola PM. Bicipital groove morphology on MRI has no correlation to intra-articular biceps tendon pathology. J Shoulder Elbow Surg. 2010;19(6):790-4.
14. Karistinos A, Paulous LE. Anatomy and function of the tendon of the long head of the biceps muscle. Oper Tech Sport Med. 2007;15(1):2-6.
15. Guckel C, Nidecker A. MR arthrographic findings in tenosynovitis of the long bicipital tendon of the shoulder. Skeletal Radiol. 1998;27(1):7-12.
16. Levinsohn EM, Santelli ED. Bicipital groove dysplasia and medial dislocation of the biceps brachii tendon. Skeletal Radiol. 1991;20(6):419-23.
17. Biederwolf NE. A proposed evidence-based shoulder special testing examination algorithm: clinical utility based on a systematic review of the literature. Int J Sports Phys Ther. 2013;8(4):427-40.
18. Lafosse L, Reiland Y, Baier GP, Toussaint B, Jost B. Anterior and posterior instability of the long head of the biceps tendon in rotator cuff tears: a new classification based on arthroscopic observations. Arthroscopy. 2007;23(1):73-80.
19. Meyer AW. Spontaneous dislocation and destruction of the long head of the biceps brachii: 59 instances. Arch Surg. 1928;17:493-506.
20. Hitchcock HH, Bechtol CO. Painful shoulder. J Bone Joint Surg [Am]. 1948;17:262-73.
21. Venkatesan R, Gnanadeepam JC, Rajavel ATS, Eswaran S, Radhakrishnan M, Lakshmanan, et al. Morphometry and morphology of the human bicipital groove with its clinical significance. Indian J Med Res. 2017;6(4):99-107.
22. Itamura J, Dietrick T, Roidis N, Shean C, Chen F, Tibone J. Analysis of the bicipital groove as a landmark for humeral head replacement. J Shoulder Elbow Surg. 2002;11(4):322-6.
23. Rogers TL. Sex determination of adolescent skeletons using the distal humerus. Am J Phys Anthropol. 2009;140(1):143-8.

24. Rajan S, Chakraborty S. Sex determination from lower end of humerus using morphological traits in Indian population. *Medico Legal Update*. 2020;20(4):438-43.
25. Deurzen DFP, Garssen FL, Kerkhoffs GMMJ, Bley RLAW, Have I, Bekerom MPJ. Clinical relevance of the long head bicipital groove anatomy, an evidence based review. *Clin Anat*. 2021;34(2):199-208.
26. Cone RO, Danzing L, Resnick D, Goldman AB. The bicipital groove: radiographic, anatomic, and pathologic study. *Am J Roentgenol*. 1983;141(4):718-8.
27. Kumar P, Saha A, Arora G, Aneja PS. Detailed morphometry and morphology of bicipital groove of humerus among North Indian population. *J Clin Diagn Res*. 2021;15(12):1-5.
28. Срдѣћ Галић Б, Ерић М, Бабовић С, Крстоношић Б, Удицки М, Вучинић Н, и сар. Практикум из анатомије. Нови Сад: Медицински факултет Нови Сад; 2021.
29. Cardoso A, Freire G, Alonso R, Afonso PD, Pires L. Bicipital groove cross-sectional area on ultrasonography: Does a correlation to intra-articular tendon pathology exist? *Orthop Traumatol Surg Res*. 2021;107(1):102747. doi: 10.1016/j.otsr.2020.102747.
30. Yoo JC, Iyyampillai G, Park D, Koh KH. The influence of bicipital groove morphology on the stability of the long head of the biceps tendon. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2017;25(2): 2309499017717195. doi: 10.1177/2309499017717195.
31. Ghalawat N, Malik VS, Garsa VK, Rathee SK. Morphometric analysis of bicipital groove in Haryanvi population. *Acad Anat Int*. 2020;6(1):26-9.
32. Jahan S, Srivastava R. Morphometric study of proximal end of humerus in North Indian population. *JMSCR*. 2020;8(8):102-6.
33. Khan R, Satyapal KS, Naidoo N, Lazarus L. Dimensional analysis of the bicipital groove and its associated pathology in a South African population. *J Orthop*. 2019;19(1):128-31.
34. Kabakci AAD, Buyukmumcu M, Yilmaz MT, Cicekcibasi AE, Akin D, Cihan E. An osteometric study of humerus. In *J Morphol*. 2017;35(1):219-26.
35. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, Prasad S. Adams and Victor's principles of neurology. 11th ed. McGraw-Hill Education; 2019.
36. Wafae N, Atencio Santamaria LE, Vitor L, Pereira LA, Ruiz CR, Wafae GC. Morphometry of the human bicipital groove (sulcus intertubercularis). *J Shoulder Elbow Surg*. 2010;19(1):65-8.
37. World Health Statistics. Monitoring health for the SDGS, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2017.
38. Refior HJ, Sowa D. Long tendon of the biceps brachii: sites of predilection for degenerative lesions. *J Shoulder Elbow Surg*. 1995;4(6):436-40.
39. Taylor SA, Fabricant PD, Bansal M, Khair MM, McLawhorn A, DiCarlo EF, et al. The anatomy and histology of the bicipital tunnel of the shoulder. *J Shoulder Elbow Surg*. 2014;24(4):511-9.

PRAĆENJE PROGRESIJE KORONARNE ARTERIJSKE BOLESTI KOD PACIJENATA SA NESIGNIFIKANTNIM VREDNOSTIMA FFR-A

Autor: STEFAN STUPAR

e-mail: stefanstupar5.ss@gmail.com

Mentor: Doc. dr Milenko Čanković

Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: FFR (*Fractioned flow reverse*) je jedna od najznačajnijih metoda za procenu koronarnog protoka i fiziološkog značaja suženja koronarnih arterija. On predstavlja odnos pritisaka ispod stenoze (Pd) i u kateteru (Pa) u uslovima maksimalne hiperemije. Vrednosti iznad 0,80 ne zahtevaju dalju revaskularizaciju, dok vrednosti ispod 0,80 ukazuju na funkcionalno značajne stenoze koje zahtevaju revaskularizaciju.

Cilj: Praćenje progresije koronarne arterijske bolesti kod pacijenata sa nesignifikantnim vrednostima FFR-a i utvrđivanje povezanosti vrednosti FFR-a sa pojavom glavnih neželjenih kardioloških događaja kod ispitivanih pacijenata.

Materijal i metode: Sprovedeno je retrospektivno istraživanje u Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine. Analizom je obuhvaćeno 144 pacijenta u periodu od januara 2013. do decembra 2017. godine. Kao izvor podataka korišćen je informacioni sistem instituta. Prikupljeni su i statistički obrađeni sledeći podaci: pol i godište pacijenata, postojanje određenih faktora rizika, raniji infarkt miokarda i revaskularizacija, analizirani sud, stepen stenoze analiziranog suda, postojanje atrijske fibrilacije, vrednost bazalnog FFR-a i nakon aplikacije adenoza, postojanje TLF (*Target lesion failure*) i TVF (*Target vessel failure*), postojanje MACE-a (*Major advanced cardiac event*) i vremenski period nakon kojeg se desio.

Rezultati: Od 144 pacijenta, 102 je bilo muškog, a 42 ženskog pola. Najveći broj pacijenata je imao hipertenziju kao faktor rizika. Najzastupljeniji stepen stenoze je bio 50–70% i najčešće stenozirana je bila prednja descendna grana. MACE je bio prisutan kod 52 pacijenta i broj MACE-a je opadao sa porastom vrednosti FFR-a.

Zaključak: Studijom je utvrđeno da se kod pacijenata sa nesignifikantnim vrednostima FFR-a veliki neželjeni kardiološki događaji javljaju u statistički neznačajnom broju i da sa porastom vrednosti FFR-a taj broj još više opada.

Ključne reči: FFR; revaskularizacija; MACE.

Uvod

Zbog velikih potreba miokarda za energijom kroz koronarni krvotok u mirovanju protiče 4–5% minutnog volumena. U stanjima kada postoji povećan srčani rad, rastu i potrebe miokarda za kiseonikom i sledstveno dolazi do vazodilatacije koronarnih arterija i povećanja koronarnog protoka. Ako iz bilo kog razloga ne može da dodje do povećanja koronarnog protoka, odnosno snabdevanje miokarda nije u skladu sa njegovim potrebama, dolazi do koronarne insuficijencije koja se ispoljava kao *koronarna bolest* [1]. Najčešći uzročnik koronarne, odnosno ishemijske bolesti srca je ateroskleroza koronarnih arterija. Step en suženja koronarnih arterija aterosklerotskim plakom mora biti dovoljno velik da

dovede do smanjenja isporuke krvi delu miokarda, kada je potreba za oksigenisanom krvlju povećana. Ako suženje smanji poprečni presek za oko 70%, tada nije moguće postići pun nivo protoka koji bi zadovoljio povećane potrebe miokarda za oksigenisanom krvlju. Ako se površina lumena smanji za više od 80%, tada protok krvi može biti smanjen već u mirovanju, pa dalje smanjenje stenotičnog lumena može dramatično smanjiti koronarni protok i izazvati ishemiju miokarda [2].

Zbog sve veće incidencije koronarne bolesti u svetu, pravovremena dijagnostika predstavlja glavni ključ uspešnog lečenja pacijenata. I pored velikog broja neinvazivnih testova koji se koriste u svrhu detekcije koronarne bolesti, invazivne dijagnostičke procedure (koronarna angiografija) su zadržale svoj značaj, posebno kod stabilnih pacijenata kod kojih postoji sumnja na koronarnu bolest [2]. Tokom proteklih nekoliko godina, invazivna koronarna dijagnostika i revaskularizacija su premestile svoj fokus sa anatomske pristupa na pristup zasnovan na fiziološkim procesima i zakonitostima. Otuda i razvoj i sve češća upotreba FFR (eng. Fractional flow reserve – FFR) metode.

Frakciona rezerva protoka, odnosno skraćeno FFR, jeste jedna od najznačajnijih metoda za procenu koronarnog protoka i fiziološkog značaja suženja koronarnih arterija. On predstavlja odnos pritiska ispod stenoze (P_d) i u kateteru (P_a) u uslovima maksimalne hiperemije. Može se lako izmeriti tokom koronarne angiografije, uvođenjem žičanog vodiča koji na sebi ima senzor za merenje pritiska (*pressure wire*) distalno od suženja koronarne arterije. Vrednosti iznad 0,80 ukazuju na stenozu koja nije funkcionalno značajna i ne zahtevaju dalju revaskularizaciju, dok sve vrednosti ispod 0,80 ukazuju na funkcionalno značajnu stenozu i indukuju dalju revaskularizaciju [3].

Ovim istraživanjem smo hteli da utvrdimo stepen progresije koronarne bolesti tokom perioda praćenja kod bolesnika kod kojih je rađen FFR i čije vrednosti nisu indikovale revaskularizaciju.

Cilj rada

Praćenje progresije koronarne arterijske bolesti kod pacijenata sa nesignifikantnim vrednostima FFR-a koje nisu indikovale revaskularizaciju, kao i utvrđivanje povezanosti vrednosti FFR-a sa pojavom neželjenih kardioloških događaja kod ispitivanih pacijenata.

Hipoteza na kojoj je zasnovano ispitivanje:

- Pacijenti sa nižim vrednostima FFR-a koji ne zahteva revaskularizaciju će imati značajno veću učestalost glavnih neželjenih kardioloških događaja.

Materijal i metode

Sprovedeno je jedno istraživanje retrospektivnog karaktera u Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici. Analizom je obuhvaćeno 144 pacijenta kod kojih su merene vrednosti FFR-a u periodu od 1. januara 2013. do 31. decembra 2017. godine. Minimalan period praćenja je bio 5 godina. Kao izvor podataka korišćen je bolnički informacioni sistem instituta. Izvođenje studije je odobreno od strane Etičke komisije Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine (broj 100-1/5).

Podaci koji su prikupljeni i statistički obrađeni su sledeći: pol pacijenata; starost pacijenata; sistolni i dijastolni pritisak; vrednosti indeksa telesne uhranjenosti; prisustvo određenih faktora rizika: hipertenzija, dijabetes melitus, hiperlipoproteinemija, pušenje i hereditet; raniji infarkt miokarda; ranija revaskularizacija; koronarni krvni sud na kom je prisutna stenozu; stepen stenoze na analiziranom koronarnom krvnom sudu; vrednosti ejekcije frakcije; prisustvo ranije atrijske fibrilacije; vrednosti bazalnog FFR-a; vrednosti

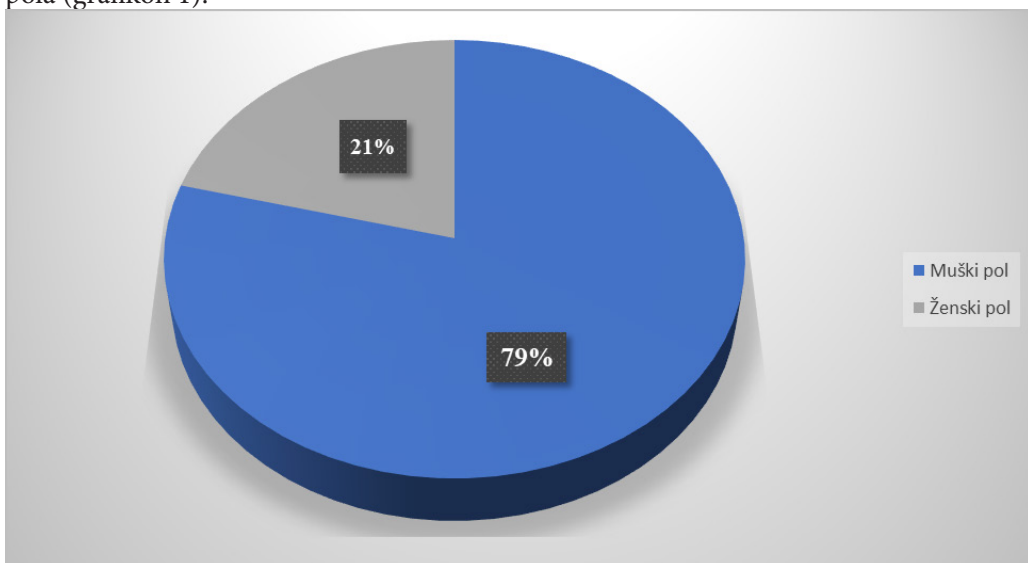
FFR-a nakon aplikacije adenozina; postojanje TLF (progresije ispitivane stenoze) i TVF (de novo progresija na ispitivanom sudu); revaskularizacija i vid revaskularizacije koji je rađen (PCI, CABG), infarkt miokarda u periodu praćenja, smrtni ishod u periodu praćenja; postojanje MACE-a (eng. Major adverse cardiac events); kao i vreme koje je prošlo do revaskularizacije ili bilo kog od glavnih neželjenih kardioloških događaja.

Dobijeni podaci su deskriptivno obrađeni u programima *Excel 2016* i *SPSS Statistics* verzija 22. Prikupljeni podaci su prikazni tabelarno i putem grafikona.

Rezultati

U ovom istraživanju je u periodu od 2013. do 2017. godine pronađeno 144 pacijenta koji su ispunjavali uslov da budu uključeni u praćenje, odnosno imali su nesignifikatne vrednosti FFR-a ($> 0,8$).

Od 144 ispitana pacijenta, 102 (71%) je bilo muškog, dok je 42 (29%) bilo ženskog pola (grafikon 1).



Grafikon 1. Polna distribucija pacijenata

Prosečna starost pacijenata je: $71,05 \pm 8,06$ godina, što ukazuje da je ispitivana populacija bila starije životne dobi.

Od svih faktora rizika hipertenzija je najzastupljenija, kod čak 118 pacijenata (82%). Na drugom mestu je hiperlipoproteinemija, prisutna kod 73 pacijenta (51%), zatim slede hereditet, prisutan kod 64 pacijenta (44%), kod nešto manjeg broja pacijenata, 52 (36%) smo utvrdili pušenje kao faktor rizika, dok je dijabetes melitus bio faktor rizika kod najmanjeg broja pacijenata – 32 (22%) (tabela 1).

Tabela 1. Brojčana i procentualna zastupljenost faktora rizika

Faktor rizika	Hiperten- zija	Dijabetes Meli- tus	Hiperlipopro- teinemija	Pušenje	Hereditet
Broj pacijenata sa faktorom rizika	118	32	73	52	64
Procentualna zastupljenost faktora rizika	82%	22%	51%	36%	44%

Prosečna vrednost BMI kod pacijenata je bila: $28,79 \pm 4,4$, što ukazuje da su pacijenti bili predgojazni ili imali gojaznost prvog stepena.

Raniji infarkt miokarda je bio prisutan kod 42 pacijenta (29%), dok je ranija revaskularizacija bila nešto češća – kod 59 pacijenata (41%) (tabela 2).

Tabela 2. Brojčana i procentualna zastupljenost ranijeg infarkta miokarda i ranije revaskularizacije

	Raniji infarkt miokarda	Ranija revaskularizacija
Brojčana zastupljenost	42	29
Procentualna zastupljenost	59%	41%

Nakon obrade podataka ustanovljeno je da je stenoza bila najčešće prisutna na prednjoj descedentnoj grani – 75 (52%), zatim na cirkumfleksnoj grani – 35 (24%), stenoza na desnoj koronarnoj arteriji je bila prisutna kod dva pacijenta manje – 33 (23%), dok je kod samo 1 (1%) pacijenta ispitivana stenoza na dijagonalnim granama (tabela 3).

Tabela 3. Brojčana i procentualna zastupljenost koronarnih arterija na kojima je prisutna stenoza

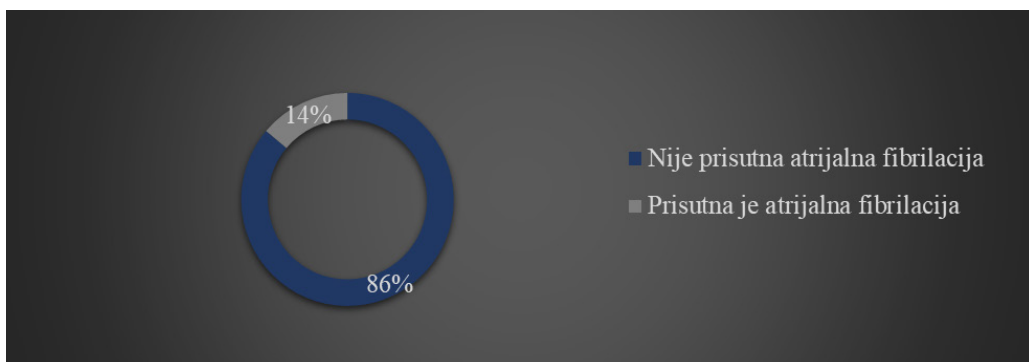
	LAD	RCA	Cx	D
Brojčana zastupljenost	75	33	35	1
Procentualna zastupljenost	52%	23%	24%	1%

Stepen stenozе koronarnih arterija smo podelili u tri vrednosne grupe: 1. grupa je obuhvatala sve vrednosti stenozе manje od 50%, 2. grupa su bile stenozе stepena 50–70%, dok su u 3. grupi pripadale stenozе stepena 70–90%. Prema podacima iz tabele 4, najviše ispitivanih pacijenata, njih 103 (71%), imalo je stenozu koronarne arterije 50–70%, kod 24 (17%) pacijenata stepen stenozе je bio manji od 50%, a najmanji broj pacijenata, 17 (12%), imao je stepen stenozе 70–90%.

Tabela 4. Brojčana i procentualna zastupljenost nivoa stenozе na posmatranim koronarnim arterijama

Stepen stenozе	> 50%	50% – 70%	70% – 90%
Brojčana zastupljenost	24	103	17
Procentualna zastupljenost	17%	71%	12%

Atrijalna fibrilacija je bila prisutna kod 20 (14%) pacijenata (grafikon 2).



Grafikon 2. Procentualna zastupljenost atrijske fibrilacije

Prosečna vrednost ejectionne frakcije je bila $55,74 \pm 9,1$, što predstavlja fiziološku vrednost.

Prosečna vrednost FFR-a je bila $0,88 \pm 0,04$. Vrednosti između 0,80 – 0,90 su pronađene kod 96 pacijenata (67%), dok su vrednosti veće od 0,90 zabeležene kod 48 pacijenata (33%) (tabela 5).

Tabela 5. Brojčana i procentualna zastupljenost vrednosti FFR-a

	Vrednosti FFR-a između 0,8 – 0,90	Vrednosti FFR-a veće od 0,90
Brojčana zastupljenost	96	48
Procentualna zastupljenost	67%	33%

Kao što podaci iz table 6 pokazuju, postojala je statistički značajna razlika u vrednosti FFR-a u odnosu na ispitivani sud $P = 0,004$.

Tabela 6. Vrednosti FFR-a nakon aplikacije adenoza na ispitivanim koronarnim arterijama

Sud	Srednja vrednost	Broj	Standardna devijacija
LAD	.8724	75	.04086
RCA	.8961	33	.04115
Cx	.9020	35	.05086
D	.9100	1	.
Ukupno	.8853	144	.04522

Od ukupnog broja pacijenata, kod njih svega 13 (9%) je zabeležena progresija ispitivane stenozе, dok kod ostatka, odnosno 131 (91%), nije došlo do progresije stenozе (tabela 7).

Tabela 7. Brojčana i procentualna zastupljenost progresije ispitivane stenozе kod pacijenata

	Pacijenti sa progresijom ispitivane stenozе	Pacijenti bez progresije ispitivane stenozе
Brojčana zastupljenost	13	131
Procentualna zastupljenost	9%	91%

De novo progresija ispitivanog suda je bila prisutna kod 16 (11%) pacijenata, što je za tri

više od progresije ispitivane stenozе (tabela 8).

Tabela 8. Brojčana i procentualna zastupljenost de novo progresije ispitivanog suda kod pacijenata

	Pacijenti sa de novo progresijom ispitivanog suda	Pacijenti bez de novo progresije ispitivanog suda
Brojčana zastupljenost	16	128
Procentualna zastupljenost	11%	89%

Revaskularizacija bilo kog tipa (PCI, CABG) je urađena kod 42 pacijenata (29%) (tabela 9).

Tabela 9. Brojčana i procentualna zastupljenost revaskularizacije kod ispitivanih pacijenata

	Pacijenti sa bilo kojim vidom revaskularizacije	Pacijenti bez revaskularizacije
Brojčana zastupljenost	42	102
Procentualna zastupljenost	29%	71%

PCI (perkutana koronarna intervencija) je bila daleko zastupljenija i rađena je kod 38 (26%) ispitivanih pacijenata, dok je CABG (coronary artery bypass graft) rađen kod svega 4 (3%) pacijenata (tabela 10).

Tabela 10. Brojčana i procentualna zastupljenost svih posmatranih tipova revaskularizacije

Tip revaskularizacije	PCI	CABG	Bez revaskularizacije
Brojčana zastupljenost	38	4	102
Procentualna zastupljenost	26%	3%	71%

Infarkt miokarda u toku praćenja je zabeležen kod 12 (8%) pacijenata (tabela 11).

Tabela 11. Brojčana i procentualna zastupljenost infarkta miokarda

	Infarkt miokarda	Bez infarkta miokarda
Brojčana zastupljenost	12	132
Procentualna zastupljenost	8%	92%

Smrtni ishod je tokom praćenja nastupio kod 7 (5%) pacijenata (tabela 12).

Tabela 12. Brojčana i procentualna zastupljenost smrtnog ishoda

	Smrtni ishod	Bez smrtnog ishoda
Brojčana zastupljenost	7	137
Procentualna zastupljenost	5%	95%

Pored revaskularizacije FFR analiziranog suda, kod 13 (9%) pacijenata je došlo do revaskularizacije neke od drugih koronarnih arterija (tabela 13).

Tabela 13. Brojčana i procentualna zastupljenost revaskularizacije drugog koronarnog suda

	Revaskularizacija druge koronarne arterije	Bez revaskularizacije drugog krvnog suda
Brojčana zastupljenost	13	131

Procentualna zastupljenost	9%	91%
----------------------------	----	-----

Od 96 pacijenata kod kojih su vrednosti FFR-a manje od 0,9, kod njih 37 (38%) se dogodio neki od glavih neželjenih kardioloških događaja (MACE). Od ukupno 48 pacijenata sa vrednostima FFR-a većim od 0,9, 15 pacijenata (31%) je doživelo MACE. Navedeni podaci pokazuju da je grupa pacijenata sa vrednostima FFR-a preko 0,9 imala nešto manji procena MACE-a, ali bez statističke značajnosti, $p = 0,251$ (tabela 14).

Tabela 14. Statistička povezanost vrednost FFR-a i MACE

			MACE		Ukupno
			NE	DA	
Vrednost FFR-a	< 0,9	Brojčana zastupljenost	59	37	96
		Procentualna zastupljenost			
		MACE-a u odnosu na ukupan broj pacijenata sa FFR < 0,9	62%	38%	100%
		Procentualna zastupljenost			
		MACE-a kod pacijenata sa FFR < 0,9 u odnosu na ukupan broj pacijenata koji su ili nisu imali MACE	64%	71%	67%
	> 0,9	Procentualna zastupljenost			
		MACE-a u odnosu na ukupan broj pacijenata	41%	26%	67%
		Brojčana zastupljenost	33	15	48
		Procentualna zastupljenost			
		MACE-a u odnosu na ukupan broj pacijenata sa FFR > 0,9	69%	31%	100%
> 0,9	Procentualna zastupljenost				
	MACE-a kod pacijenata sa FFR > 0,9 u odnosu na ukupan broj pacijenata koji su ili nisu imali MACE	36%	29%	33,3%	
	Procentualna zastupljenost				
	MACE-a u odnosu na ukupan broj pacijenata	23%	10%	33%	
Ukupno		Brojčana zastupljenost	92	52	144
		Procentualna zastupljenost			
		MACE-a u odnosu na ukupan broj pacijenata	64%	36%	100%

Slična situacija je i što se tiče učestalosti smrtnog ishoda. Iz tabele 15 se vidi da je kod 5 pacijenata (5%) sa vrednostima FFR-a manjim od 0,9 zabeležen smrtni ishod, dok je u grupi pacijenata sa vrednostima FFR-a većim od 0,9 smrtni ishod nastupio kod 2 paci-

jenta (4%). To znači da je tokom praćenja bilo manje smrtnih ishoda u grupi pacijenata sa vrednostima FFR-a preko 0,9, ali bez statističkog značaja, $p = 0,551$.

Tabela 15. Statistička korelacija vrednosti FFR-a i smrtnog ishoda

			Smrtni ishod		Ukupno
			NE	DA	
Vrednost FFR-a	< 0,9	Brojčana zastupljenost	91	5	96
		Procentualna zastupljenost smrtnog ishoda u odnosu na ukupan broj pacijenata sa FFR < 0,9	95%	5%	100%
		Procentualna zastupljenost smrtnog ishoda kod pacijenata sa FFR < 0,9 u odnosu na ukupan broj pacijenata kod kojih je ili nije zabeležen smrtni ishod	66%	71%	66%
		Procentualna zastupljenost smrtnih ishoda u odnosu na ukupan broj pacijenata	63%	4%	67%
	> 0,9	Brojčana zastupljenost	46	2	48
		Procentualna zastupljenost smrtnih ishoda u odnosu na ukupan broj pacijenata sa FFR > 0,9	96%	4%	100%
		Procentualna zastupljenost smrtnih ishoda kod pacijenata sa FFR > 0,9 u odnosu na ukupan broj pacijenata kod kojih je ili nije zabeležen smrtni ishod	34%	29%	33%
		Procentualna zastupljenost smrtnih ishoda u odnosu na ukupan broj pacijenata	32%	1%	33%
Ukupno		Brojčana zastupljenost	137	7	144
		Procentualna zastupljenost smrtnih ishoda u odnosu na ukupan broj pacijenata	95,1%	4,9%	100,0%

Prosečna vrednost FFR-a za oba pola je približno jednaka, što znači da nema statističke značajnosti u vrednosti FFR-a u odnosu na pol (tabela 16).

Tabela 16. Uticaj pola na vrednosti FFR-a

Pol	Srednja vrednost	Brojčana zastupljenost	Standardna devijacija
Muški	.8836	102	.04600
Ženski	.8893	42	.04353
Ukupno	.8853	144	.04522

Najveću prosečnu vrednost FFR-a ima grupa sa stepenom stenoze manjim od 50%, dok je najmanja vrednost zabeležena u grupi pacijenata čija je stenoza bila najveća, odnosno 70–90%. Iz ovih podataka se vidi da je postojala statistički značajna razlika u vrednostima FFR-a u odnosu na stepen stenoze, $p = 0,05$ (tabela 17).

Tabela 17. Statistička korelacija vrednosti FFR-a sa stepenom stenozе koronarnih krvnih sudova

Stepen stenozе	Srednja vrednost	Brojčana zastupljenost	Standardna devijacija
< 50%	.9042	24	.04201
50–70%	.8828	103	.04455
70–90%	.8735	17	.04860
Ukupno	.8853	144	.04522

U tabeli 18 prikazane su vrednosti FFR-a pacijenata kod kojih je načinjena revaskularizacija analiziranog suda i pacijenata kod kojih ona nije urađena. Na osnovu približno jednakih vrednosti FFR-a ove dve grupe, zaključujemo da ne postoji statistički značajna razlika između vrednosti FFR-a kod pacijenata koji su bili podvrgnuti revaskularizaciji ispitivanog suda i onih koji nisu, $p = 0,332$.

Tabela 18. Statistička korelacija vrednosti FFR-a sa revaskularizacijom ispitivanog koronarnog krvnog suda

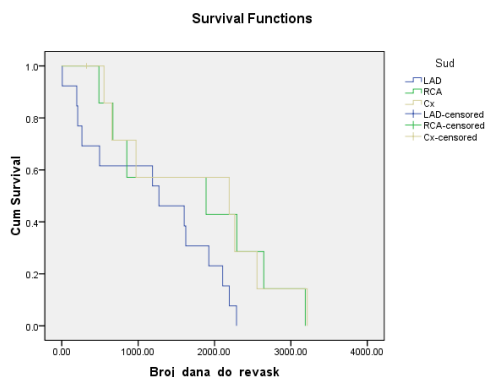
Revaskularizacija ispitivanog suda	Srednja vrednost	Brojčana zastupljenost	Standardna devijacija
NE	.8858	115	.04638
DA	.8831	29	.04098
Total	.8853	144	.04522

Ista situacija važi i kad je u pitanju TLF. Ne postoji statistički značajna razlika između vrednosti FFR-a i progresije ispitivane stenozе, $p = 0,332$ (tabela 19).

Tabela 19. Statistička korelacija vrednosti FFR-a sa progresijom ispitivane stenozе

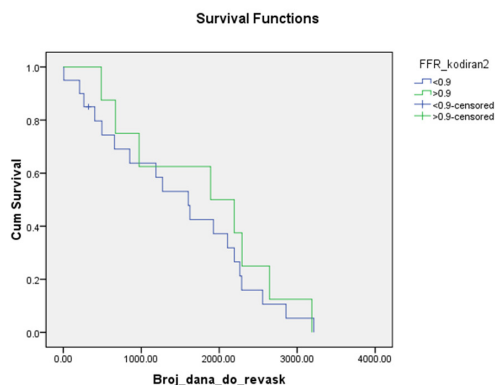
TLF	Srednja vrednost	Brojčana zastupljenost	Standardna devijacija
NE	.8841	131	.04607
DA	.8969	13	.03473
Ukupno	.8853	144	.04522

Kaplan majer kriva u odnosu na ispitivani sud pokazuje da nema statistički značajne razlike u potrebi za revaskularizacijom u odnosu na ispitivani sud, $p = 0,097$ (grafikon 3).



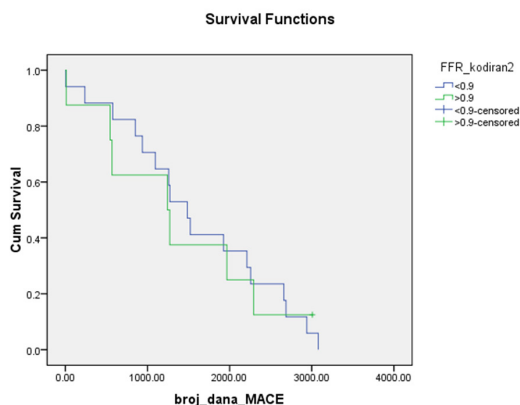
Grafikon 3. Kaplan majer kriva za revaskularizaciju u odnosu na analiziranu koronarnu arteriju

Kaplan majer kriva u odnosu na vrednost FFR-a pokazuje da ni vrednost FFR-a ne utiče na potrebu za revaskularizacijom, $p = 0,573$ (grafikon 4).



Grafikon 4. Kaplan majer kriva za revaskularizaciju u odnosu vrednost FFR-a

Kaplan majer kriva u odnosu na vrednost FFR-a pokazuje da vrednosti FFR-a ne utiče na pojavu MACE-a, $p = 0,835$ (grafikon 5).



Grafikon 5. Kaplan majer kriva za pojavu MACE u odnosu na vrednost FFR-a

Diskusija

Na osnovu rezultata dobijenih u ovom istraživanju, većina ispitivanih pacijenata su bili muškarci, njih čak 102 (71%) i celokupna populacija je bila starije životne dobi, sa prosekom godina od $71,05 \pm 8,06$. Slične brojke su dobijene u drugim istraživanjima na ovu temu [4–5], gde je muška populacija bila zastupljena u 68–72% od ukupnog broja pacijenata sa nesignifikantnim vrednostima FFR-a, dok su pacijenti bili nešto mlađi od pacijenata u našem istraživanju, sa prosečnom starošću od 68 ± 10 godina, odnosno 64 ± 10 godina. Navedeni podaci idu u prilog tome da su muškarci starije životne dobi osobe kod kojih je najveća incidencija koronarne bolesti i najveća je potreba za izvođenjem FFR metode.

Faktori rizika u značajnoj meri doprinose razvoju koronarne bolesti i zbog toga je brojčana zastupljenost istih bila uključena u ovo istraživanje. Najveći broj pacijenata je imao hipertenziju – 118 (82%), zatim sledi hiperlipoproteinemija – 73 pacijenta (51%), hereditet je bio faktor rizika za 64 pacijenta (44%), nešto manji broj, 52 (36%) je naveo pušenje kao

faktor rizika, dok je dijabetes melitus bio zastupljen kod najmanjeg broja pacijenata, njih 32 (22%). Isti faktori rizika su zabeleženi i u stranoj literaturi [4–6] i dobijeni su podaci koji se poklapaju sa podacima iz naše studije: hipertenzija je najčešće zabeležen faktor rizika (78–84% svih pacijenata je bolovalo od iste), na drugom mestu je hiperlipoproteinemija, odnosno dislipidemija, sa procentualnim udelom od 69–78% pacijenata, dok za njom sledi nasledni faktor, to jest hereditet koji je bio prisutan kod 48% ukupnog broja pacijenata. Dva najmanje zastupljena faktora rizika su pušenje (20–40% pacijenata) i dijabetes melitus (27–35% pacijenata). Iz predašnjih podataka se može doneti zaključak da je hipertenzija faktor rizika sa najvećom zastupljenošću kod pacijenata kod kojih je postojala potreba za FFR ispitivanjem.

Pored faktora rizika, kod ispitivanih pacijenata smo beležili prisustvo ranijeg infarkta miokarda i ranije revaskularizacije. Raniji infarkt miokarda je bio prisutan kod 42 (29%) pacijenata, dok je ranija revaskularizacija bila nešto učestalija – 59 (41%) pacijenata. Ovi podaci su u skladu sa podacima koji su dobijeni u nekim radovima: raniji infarkt miokarda je u tim radovima bio prisutan kod 18–37% pacijenata, dok je ranija revaskularizacija bila prisutna u nešto manjem broju: 18–21% pacijenata [4–6]. Sa druge strane, u istraživanju Smitsa i saradnika iz 2017. godine [7], raniji infarkt miokarda i ranija revaskularizacija su bili daleko manje prisutni: kod svega 8, odnosno 7% ispitivanih pacijenata.

Vrednosti BMI (indeksa telesne uhranjenosti) od $28,79 \pm 4,4$ ukazuju da su ispitivani pacijenti bili ili predgojazni ili su bili gojaznosti prvog stepena i te vrednosti odgovaraju vrednostima koje su dobijene u drugim istraživanjima [4–6].

Što se tiče brojčane zastupljenosti samih analiziranih koronarnih arterija, najveći broj FFR merenja je urađen na prednjoj descendentoj grani (LAD) – 75 (52%), na drugom mestu je cirkumfleksna grana (Cx) sa brojem od 35 (24%) merenja, samo dva manje merenja su zabeležena na desnoj koronarnoj arteriji (RCA) – 33 (23%) i samo 1 (1%) merenje na dijagonalnim granama. U drugim radovima koji su se bavili koronarnim protokom dobijeni su sledeći rezultati: najzastupljenija je bila prednja descendenta grana (67%), dok su leve cirkumfleksna grana i desna koronarna arterija bile približno jednako zastupljene – obe sa oko 16% [5]. Skoro pa identični podaci su dobijeni i u istraživanju od strane Xaplanterisa i saradnika 2018. godine [8]: LAD – 61%, Cx – 20% i RCA – 19%, što dovodi do zaključka da se stenozna na LAD najčešće ispituje.

Najveći broj pacijenata je imao stenozu stepena 50–70%, čak njih 103 (71%), 24 pacijenta (17%) su imala stenozu manju od 50%, a najmanji broj njih (17,12%) je imalo stenozu stepena 70–90%. Rezultati FAME 2 studija [4] odgovaraju podacima koji su dobijeni u ovom istraživanju: stepen stenozе 50–70% je imalo 73% pacijenata, dok je približno jednak broj pacijenata imao stepen suženja 70–90% (16%) i manje od 50% (11%).

Vrednosti ejekcione frakcije kod ispitivanih pacijenata su bile: 56 ± 10 , što se poklapa se vrednostima u istraživanju Zimmermana i saradnika [9], koji su dobili nešto veće vrednosti: 67 ± 10 .

Glavni neželjeni kardiološki događaji (MACE) su bili prisutni kod 52 (36%) pacijenata sa nesignifikatnim vrednostima FFR-a, i to u nešto većem broju kod pacijenata čije su vrednosti FFR-a bile ispod 0,9 (37,26% pacijenata) u odnosu na pacijente sa vrednostima iznad 0,9 – njih 15 (10%). U istraživanju iz 2017. godine [7], zastupljenost MACE-a je bila još manja – 21%, što ide u prilog zaključka ovog istraživanja, odnosno da je procenat glavnih neželjenih kardioloških događaja tokom perioda praćenja relativno nizak i da se oni javljaju kao posledica progresije koronarne bolesti.

Revaskularizacija tokom praćenja pacijenata sa nesignifikatnim vrednostima FFR-a je bila potrebna kod 42 (29%) svih pacijenata. Od te 42 revaskularizacije, čak 38 (26%) je bilo PCI, dok je svega 4 (3%) puta izvođen CABG. U drugim istraživanjima na ovu temu [6, 7, 10] revaskularizacija u toku praćenja je bila zastupljena u manjem procentu u odnosu na naše istraživanje – 10–18% pacijenata, ali PCI je bila i u ovim istraživanjima mnogo

češće korišćena u odnosu na CABG – PCI je rađen kod 9–16% pacijenata, dok je CABG rađen kod svega 1–2% ukupnog broja pacijenata.

Pored revaskularizacije, još dva velika neželjena kardiološka događaja smo pratili – infarkt miokarda i smrtni ishod. Oba ova događaja su bila zastupljena u manjoj meri u odnosu na revaskularizaciju – infarkt miokarda se dogodio kod 12 (8%), dok je smrtni ishod nastupio kod 7 (5%) pacijenata. Rezultati drugih radova na ovu temu [6, 9] se poklapaju sa rezultatima našeg istraživanja: infarkt miokarda se javio kod 10–12% pacijenata, a smrtni ishod je zadesio 5% svih pacijenata.

Zaključak

- Studijom je utvrđeno da se kod pacijenata sa nesignifikatnim vrednostima FFR-a veliki neželjeni kardiološki događaji javljaju u statistički neznčajnom broju i da sa porastom vrednosti FFR-a taj broj još više opada.
- Pacijenti sa nižim vrednostima FFR-a koji ne zahteva revaskularizaciju neće imati značajno veću učestalost neželjenih kardiovaskularnih događaja.

Literatura

- Stošić Z, Borota R. Osnovi kliničke patofiziologije. Četvrto izdanje. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2020.
- Popović S, Obradović D. Interna medicina I. Prvo izdanje. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2022.
- Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009;360(3):213-24.
- De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367(11):991-1001.
- Burzotta F, Leone AM, Aurigemma C, Zambrano A, Zimbardo G, Ariotti M, et al. Fractional Flow Reserve or Optical Coherence Tomography to Guide Management of Angiographically Intermediate Coronary Stenosis: A Single-Center Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(1):49-58.
- Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med.* 2018;379(3):250-259.
- Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, et al. Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2017;376(13):1234-1244.
- Xaplanteris P, Ntalianis A, De Bruyne B, Strisciuglio T, Pellicano M, Ciccarelli G, et al. Coronary lesion progression as assessed by fractional flow reserve (FFR) and angiography. *EuroIntervention.* 2018;14(8):907-914.
- Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J.* 2015;36(45):3182-8.
- Patel MR, Nørgaard BL, Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, Berman DS, et al. 1-Year Impact on Medical Practice and Clinical Outcomes of FFR_{CT}: The ADVANCE Registry. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(1 Pt 1):97-105.

