



# BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

Časopis Medicinskog fakulteta Foča,  
Univerzitet u Istočnom Sarajevu

Godište 9, broj 1, jun 2018.

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

Volume 9, No 1, June 2018

**BIOMEDICINSKA  
ISTRAŽIVANJA**

Časopis  
Medicinskog fakulteta Foča,  
Univerzitet u Istočnom Sarajevu

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

**Izdavač**

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

**Za izdavača:**

Prof. dr Milan Kulić, dekan

**Adresa uredništva**

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

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

**Prelom teksta i priprema za štampu**

Goran Lečić

**Štamparija**

PPGD "Comesgrafika" d.o.o.

**Tiraž**

300 primjeraka

**Izdavački savjet**

**Predsjednik**

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

**Članovi**

Akademik Drenka Šećerov-Zečević  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Akademik Mirko Šošić  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Akademik Marko Vuković  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Prof. dr Veljko Marić  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Prof. dr Stevan Trbojević  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Prof. dr Ranko Škrbić  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

**Uređivački odbor**

**Glavni i odgovorni urednik**

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

**Savjetnici urednika**

Prof. dr Ljubica Đukanović  
(Srbija)

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

**Pomoćnici glavnog urednika**

Prof. dr Dejan Bokonić  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Prof. dr Nedeljka Ivković  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Prof. dr Snežana Marjanović  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Prof. dr Maja Račić  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

**Članovi Uređivačkog odbora**

Prof. dr Tatjana Bućma  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Prof. dr Semra Čavaljuga  
(Bosna i Hercegovina)

Prof. dr Radoslav Gajanin  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Prof. dr Ranko Golijanin  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Doc. dr Divna Kekuš  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Prof. dr Tamara Kovačević  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Doc. dr Jelena Krunić  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Doc. dr Sanja Marić  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Doc. dr Irena Mladenović  
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

**Međunarodni uređivački odbor**

Prof. dr Nebojša Arsenijević (Srbija)

Prof. dr Athanasios Athanasiou (Grčka)

Prof. dr Marc De Broe (Belgija)

Akademik Miodrag Čolić (Srbija)

Prof. dr Dragana Čukić (Crna Gora)

Prof. dr Slobodanka Đukić (Srbija)

Prof. dr Marleen H.J.M. Janssen (Holandija)

Prof. dr Wolfgang Jelkmann (Njemačka)

Prof. dr Nadica Jovanović-Simić (Srbija)

Prof. dr Vladimir Jurišić (Srbija)

Prof. dr Igor Kocijančić (Slovenija)

Prof. dr Zvezdana Kojić (Srbija)

Prof. dr Ružica Kozomara (Srbija)

Prof. dr Christos Lionis (Grčka)

Prof. dr Zvonko Magić (Srbija)

Prof. dr Michael Marberger (Austrija)

Jussi Meriluoto, Dr sc. (Finska)

Akademik Dragan Micić (Srbija)

Prof. dr Mirjana Mirić (Srbija)

Prof. dr Goran Nedović (Srbija)

Prof. dr Milomir Ninković (Njemačka)

Akademik Miodrag Ostojić (Srbija)

Prof. dr Dragan Rapačić (Srbija)

Prof. dr Luca Rosi (Italija)

Prof. dr Hans-Günther Sonntag (Njemačka)

Paola Stefanelli, Dr sc. (Italija)

Prof. dr Satoshi Toh (Japan)

Prof. dr Goran Trajković (Srbija)

Georgios Vergoulas MD, PhD (Grčka)

Prof. dr Davorka Vrdoljak (Hrvatska)

**Uredništvo**

**Sekretari urednika**

Dr Đorđe Božović, Mr sc.

Sandra Joković, Mr zdrav. njege

Ing. Srđan Mašić, Mr sc.

Jelena Pavlović, Mr zdrav. njege

Dr Danijela Radulović

Dr Danijela Stanković, Mr sc.

Dr Milena Tanasković Dubravac

Dr Maja Vuković

Dr Aleksandra Žuža, Mr sc

**Sekretar uredništva**

Ana Simović

**Lektor za srpski jezik**

Aleksandra Bokonić

**Lektor za engleski jezik**

Svetlana Vuksanović

**BIOMEDICINSKA  
ISTRAŽIVANJA**

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

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

**Published by**

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

**On behalf of the publisher**

Prof. Milan Kulić, PhD, Dean

**Editorial office**

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

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

**Text capture and processing**

Goran Lečić

**Print**

PPGD "Comesgrafika" d.o.o.

**Printing**

300 copies

**Publishing Council**

**President**

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

**Members**

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

**Editorial Board**

**Editor-in-Chief**

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

**Advisory Editors**

Prof. Ljubica Djukanović, MD, PhD  
(Serbia)  
Prof. Biljana Mijović, MD, PhD  
(the Republic of Srpska, B&H)

**Associate Editors**

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

**Members of the Editorial Board**

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

**International Editorial Board**

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

**Editorial Office**

**Editor Assistants**

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

**Technical secretary**

Ana Simović

**Serbian language lector**

Aleksandra Bokonić

**English language editor**

Svetlana Vuksanović, MA

## Sadržaj

### ORIGINALNI NAUČNI RADOVI

<b>Intruzija mlječnih i stalnih zuba: uzroci, kliničke karakteristike i ishod</b> Milica Šipovac, Jelena Galović, Ljubica Pavlović Trifunović, Mirjana Perin, Bojan Petrović.....	1
<b>Imunohistohemijski markeri: karcinoembrionalni antigen, p53, Ki 67 i proliferišući nuklearni antigen kao prognostički faktori karcinoma kolona i rektuma</b> Siniša Maksimović, Branislava Jakovljević, Zdenka Gojković, Zlatko Maksimović .....	8
<b>Učestalost komponenti metaboličkog sindroma kod bolesnika sa ishemijskom bolesti srca</b> Žana Pećanac, Kosana Stanetić, Ljubomir Šormaz.....	16
<b>Oksidativni stres i drugi faktori rizika dijabetesne nefropatije u tipu 2 dijabetes melitusa</b> Snežana Mališ, Ana Savić Radojević, Marijana Kovačević, Olivera Čančar, Dragana Pavlović, Ljubica Đukanović .....	27
<b>Efekat upotrebe insulinske pumpe sa opcijom prekida rada u slučaju hipoglikemije na metaboličku kontrolu djece sa tipom 1 dijabetes melitusa</b> Gordana Bukara-Radujković, Vesna Miljković.....	37
<b>Faktori povezani sa gubitkom prohodnosti arteriovenske fistule za hemodijalizu</b> Zlatko Maksimović, Nebojša Tasić, Siniša Maksimović, Nikola Gavrić.....	46
<b>Rezultati bakterijske analize namirnica i briseva radnih površina u objektima za proizvodnju i promet namirnica na području Bosansko-podrinjskog kantona Goražde</b> Medina Bičo, Erna Dardagan.....	56
<b>Korelacija između stresogenih faktora radnog mjesta i sociodemografskih karakteristika zaposlenih u primarnoj i sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti na području Doboja</b> Dragana Božić .....	64
<b>Pušačke navike zdravstvenih radnika u porodičnoj medicini u Republici Srpskoj</b> Slađana Šiljak, Jelena Niškanović, Marin Kvaternik.....	75

### PREGLEDNI RADOVI

<b>Značaj neoadjuvantnog pristupa u lečenju lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma</b> Ljiljana Vasić .....	83
<b>Karakteristike urinarnih infekcija u djece do 7 godina</b> Biljana Milinković, Dejan Bokonjić, Bojan N. Joksimović, Vojo Kulić, Veselinka Šupić .....	92
<b>Efikasnost fizikalne terapije kod bolesnika lečenih redovnim hemodijalizama</b> Radojica V. Stolić, Branko Mihailović, Ivana R. Matijašević, Maša D. Jakšić.....	103

### AKTUELNE TEME

<b>Gerijatrija: prema profesionalnim i edukacionim standardima</b> Mirko Petrović .....	112
<b>Gerijatrija u Srbiji danas</b> Mladen Davidović, Milan Ivanović .....	117

### EDUKATIVNI ČLANAK

<b>Koraci u sprovođenju kvalitativne studije</b> Biljana Mijović, Maja Račić, Milena Dubravac Tanasković, Slobodan Stanić, Janja Bojanić .....	122
--	-----

## Contents

### ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

<b>Intrusion of deciduous and permanent teeth: causes, clinical characteristics and outcome</b> Milica Šipovac, Jelena Galović, Ljubica Pavlović Trifunović, Mirjana Perin, Bojan Petrović.....	1
<b>Immunohistochemical markers: carcinoembryonic antigen, p53, Ki-67, and proliferating cell nuclear antigen as prognostic factors for colorectal cancer</b> Siniša Maksimović, Branislava Jakovljević, Zdenka Gojković, Zlatko Maksimović .....	8
<b>Frequency of metabolic syndrome components in patients with ischemic heart disease</b> Žana Pećanac, Kosana Stanetić, Ljubomir Šormaz.....	16
<b>Oxidative stress and other risk factors associated with diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus</b> Snežana Mališ, Ana Savić Radojević, Marijana Kovačević, Olivera Čančar, Dragana Pavlović, Ljubica Đukanović .....	27
<b>Effect of use of insulin pump with low glucose suspend feature on metabolic control in children with type 1 diabetes</b> Gordana Bukara-Radujković, Vesna Miljković.....	37
<b>Factors associated with the patency loss of arteriovenous fistula for hemodialysis</b> Zlatko Maksimović, Nebojša Tasić, Siniša Maksimović, Nikola Gavrić.....	46
<b>Results of bacterial analysis of foodstuffs and swabs from working surfaces in food manufacturing and marketing facilities in Bosnian-Podrinje Canton Goražde</b> Medina Bičo, Erna Dardagan.....	56
<b>Correlation between workplace stressogenic factors and sociodemographic characteristics of employees in primary and secondary health care in Dobož region</b> Dragana Božić .....	64
<b>Smoking habits among healthcare professionals in family medicine in Republic of Srpska</b> Sladjana Šiljak, Jelena Niškanović, Marin Kvaternik .....	75

### REVIEWS

<b>Importance of neoadjuvant treatment in management of locally advanced rectal cancer</b> Ljiljana Vasić .....	83
<b>Characteristics of urinary tract infections in children up to 7 years of age</b> Biljana Milinković, Dejan Bokonjić, Bojan N. Joksimović, Vojo Kulić, Veselinka Šupić .....	92
<b>Effects of physiotherapy in patients treated with chronic hemodialysis</b> Radojica V. Stolić, Branko Mihailović, Ivana R. Matijašević, Maša D. Jakšić.....	103

### CURRENT TOPICS

<b>Geriatrics: according to professional and educational standards</b> Mirko Petrović .....	112
<b>Geriatrics in Serbia nowadays</b> Mladen Davidović, Milan Ivanović .....	117

### EDUCATIONAL ARTICLE

<b>Research steps in qualitative study implementation</b> Biljana Mijović, Maja Račić, Milena Dubravac Tanasković, Slobodan Stanić, Janja Bojanić .....	122
---	-----



Originalni naučni rad

## Intruzija mliječnih i stalnih zuba: uzroci, kliničke karakteristike i ishod

Milica Šipovac<sup>1</sup>,  
Jelena Galović<sup>2</sup>,  
Ljubica Pavlović Trifunović<sup>2</sup>,  
Mirjana Perin<sup>3</sup>,  
Bojan Petrović<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Univerzitet u Novom Sadu,  
Medicinski fakultet, Novi Sad, Srbija

<sup>2</sup>Dom zdravlja, Novi Sad, Srbija

<sup>3</sup>Dom zdravlja, Nevesinje, Republika  
Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>4</sup>Klinika za stomatologiju Vojvodine,  
Novi Sad, Srbija

Adresa autora:

Dr Milica Šipovac  
Bojišta bb, 88280 Nevesinje  
mnsipovac@gmail.com

Primljen – Received: 29/11/2017

Prihvaćen – Accepted: 05/04/2018

Copyright: ©2018 Šipovac M, et al. This is an  
Open Access article distributed under the  
terms of the Creative Commons Attribution  
4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Kratak sadržaj

**Uvod.** Povrede zuba su česte u dječijem uzrastu. Dešavaju se u vrijeme intenzivnog opšteg fizičkog i psihičkog razvoja, što posebno komplikuje i otežava kliničku sliku, dijagnostiku, terapiju i prognozu ishoda povrijeđenih zuba. Utisnuće zuba (Intrusio dentis) predstavlja povredu potpornog tkiva koju karakteriše utiskivanje zuba u aksijalnom pravcu u koštano tkivo vilice uz teško oštećenje parodontijuma. Cilj ovog rada je utvrđivanje etioloških faktora, kliničke slike i ishoda intruzija zuba u cilju predviđanja prognoze na osnovu dosadašnjih podataka.

**Metode.** Istraživanjem su obuhvaćeni medicinski kartoni pacijenata kod kojih je dijagnostikovana intruzija zuba u periodu od 2006. do 2016. godine. Ispitivanjem je obuhvaćeno 17 djevojčica i 37 dječaka, uzrasta od 1 do 15 godina. Na osnovu kliničkih i radiografskih podataka iz medicinskih kartona analizirano je 51 mliječnih i 35 stalnih intrudiranih zuba. Stepenn intruzije klasifikovan je kao: blag (manji od 3mm), umjeren (3-7 mm), izražen (veći od 7 mm). U kartonima su se nalazili podaci o komplikacijama i konačnom ishodu intruzija.

**Rezultati.** Intruzija zuba je u najvećem broju slučajeva nastala usljed pada prilikom trčanja (45,59%). Pored intruzije dijagnostikovane su povrede tvrdih zubnih tkiva, mekih tkiva usne duplje i maksile, a od povreda susjednih zuba fraktura krunice zuba (15%), avulzija (13%), luksacija (13%). Postojala je statistički značajna razlika u vremenu proteklom do potpune re-erupcije i mliječnih ( $p = 0,007$ ) i stalnih zuba ( $p = 0,001$ ). Najpovoljniji ishod je zabilježen kod zuba čiji je stepenn intruzije manji od 3 mm. Komplikacije su se javljale nezavisno od stepena intruzije.

**Zaključak.** Spontana re-erupcija bez komplikacija se najčešće dešava kod zuba čiji je stepenn intruzije manji od 3 mm. Komplikacije se javljaju kao posljedica mehaničke traume.

**Ključne riječi:** intruzija zuba, mješovita denticija, trauma zuba

## Uvod

U savremenim uslovima života djeca su sve češće izložena traumatskim povredama te su povrede maksilofacijalne regije sve više zastupljene u svakodnevnoj stomatološkoj praksi. Povrede zuba su češće kod djece koja se bave sportovima i igrama: košarka, hokej, fudbal, boks, biciklizam, skijanje, vožnja rolera [1]. Povrede mekih i čvrstih struktura maksilofacijalne regije mogu biti prouzrokovane direktnim ili indirektnim udarcem.

Utisnuće zuba (Intrusio dentis) predstavlja povredu potpornog tkiva koju karakteriše utiskivanje zuba u aksijalnom pravcu u koštano tkivo vilice uz teško oštećenje periodontalnih vlakana, pulpnog i cementnog tkiva. Povoljan ishod (oporavak pulpnog i periodontalnog tkiva) je opisan u 50-90% slučajeva [2]. Pod nepovoljnim ishodom podrazumjeva se promjena boje krunice zuba, nekroza pulpe, obliteracija kanala korjena zube, retrakcija gingive, trajna dislokacija zuba, patološka resorpciju korjena, smetnje u fiziološkoj ekfolijaciji mliječnih zuba i prijevremeni gubitak zuba [1-4]. Očuvanje kvitaliteta zuba, funkcionalnost i estetika, kao i sprečavanje nastanka komplikacija jesu osnove multidisciplinarnog pristupa pri svakom tretmanu trauma zuba [3, 5]. Stomatolog ima važnu ulogu pri prvom susretu sa nastalim povredama. Neophodno je da uz adekvatan pristup pacijentu prepozna povrede i indikuje odgovarajući tretman koji često uključuje učešće specijalista iz različitih oblasti stomatologije i medicine [5-9].

Cilj rada je bio da se ispituju uzroci, karakteristike kliničke slike, učestalost komplikacija i ishod intruzije mlečnih i stalnih zuba kod dece uzrasta od 1 do 15 godina.

## Metode rada

Istraživanje je sprovedeno u Klinici za stomatologiju Vojvodine u Novom Sadu, u odjeljenju Dečije i preventivne stomatologije. Analizirani su medicinski kartoni 17 djevojčica i 37 dječaka, uzrasta od 1 do 15 godine kod kojih je dijagnostikovana intruzija zuba u periodu od 2006. do 2016. godine.

Na osnovu kliničkih i radiografskih podataka iz medicinskih kartona i standardizovanih trauma upitnika analiziran je 51 mliječni i 35 stalnih intrudiranih zuba (Prilog 1).

Ukupno 7 kartona je isključeno iz studije zbog nepotpunih podataka. U medicinskim kartonima i standardizovanim trauma upitnicima su se nalazili podaci o: uzrastu i polu pacijenata, vremenu proteklom od trenutka nastanka traume do dolaska kod stomatologa, ekstraoralnom i intraoralnom izgledu tkiva, radiografskom nalazu i postavljenoj dijagnozi, istoriji ranijih dentalnih povreda, uzroku intruzije, broju i vrsti intrudiranih zuba, ostalim prisutnim povredama.

Stepen intruzije je analiziran na osnovu dostupnih rendgenskih snimaka i podataka u kartonima, a klasifikovan je kao: blag (manji od 3mm), umjeren (3-7mm) i izražen (veći od 7mm).

Podaci o kontrolnim pregledima su takođe analizirani i obuhvatali su: podatke o spontanoj re-erupciji zuba (koja se dogodila nakon 2 nedjelje, 4 nedjelje, 6-8 nedjelja, 6 mjeseci, 12 mjeseci), kao i podatke o zubima kod kojih nije došlo do spontane re-erupcije; prisutnim komplikacijama; ishodu re-erupcije: povoljan ishod (potpuni oporavak pulpnog i periodontalnog tkiva), nepovoljan ishod (promjena boje krunice zuba, nekroza pulpe, patološka resorpcija korijena, gubitak zuba, obliteracija kanala korijena zuba, ankiloza) sa ili bez ekstrakcije zuba [2].

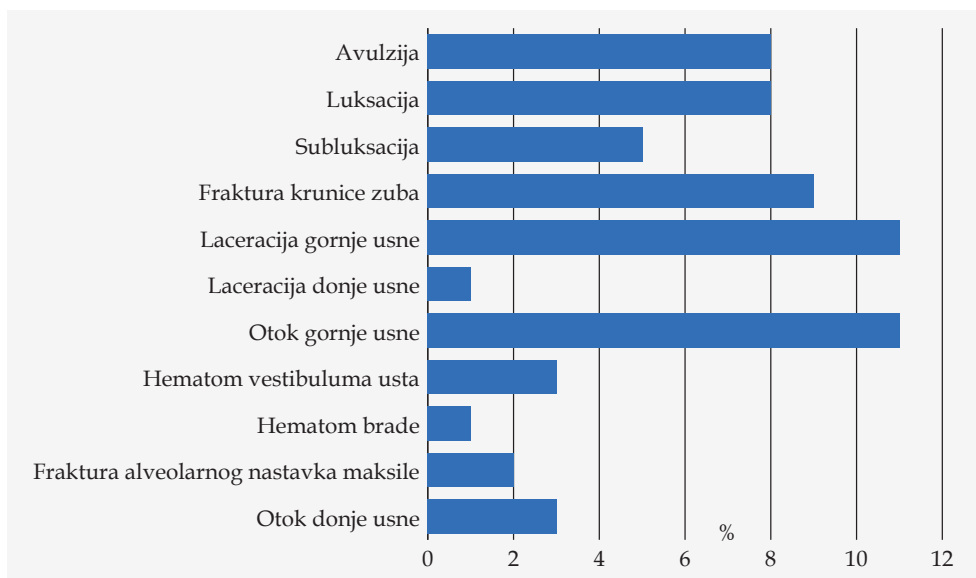
Saglasnost za izvođenje ove retrospektivne studije dao je Etički komitet Klinike za stomatologiju Vojvodine.

Rezultati su prikazani kao frekvencije. Statistička značajnost razlike izračunata je korišćenjem Hi<sup>2</sup>-testa, a nivo statističke značajnosti je postavljen na  $p < 0,05$ .

## Rezultati

Ispitivanjem su obuhvaćena 74 pacijenta prosječne starosti od 4,48 godina. Od trenutka povređivanja do javljanja u Kliniku u prosjeku je proteklo 44,8 časova, a 31,48% pacijenata se javilo stomatologu u prvih 12 časova od trenutka nastanka povrede.





**Grafikon 1.** Prisustvo kombinovanih povreda kod djece sa dijagnostikovanim intruzijama zuba

Prema anamnestičkim podacima, kod najvećeg broja pacijenata intruzija zuba je nastala usljed pada prilikom trčanja (45,59%). Mjesto nastanka povrede zuba je u najvećem broju slučajeva bio stan/kuća (27,77%).

Pacijentima obuhvaćenim ovom studijom su, pored intruzije, kao posljedica traume, dijagnostikovane povrede tvrdih zubnih tkiva, mekih tkiva usne duplje i maksile. Od povreda susjednih zuba, najčešće su bile prisutne fraktura krunice zuba (15%), avulzija (13%), luksacija (13%). Najčešće povrede mekih tkiva su laceracija gornje usne (18%), otok gornje usne (18%) (Grafikon 1).

Postojala je statistički značajna razlika u raspodjeli bolesnika prema vremenu proteklom do totalne re-erupcije mliječnih zuba,

pri čemu su najviše bili zastupljeni mliječni zubi kod kojih je stepen intruzije iznosio manje od 3 mm i kod kojih se totalna re-erupcija dogodila u prva dva mjeseca od povrede ( $p = 0,007$ ) (Tabela 1). Postojala je, takođe, statistički značajna razlika u vremenu proteklom do potpune re-erupcije stalnih zuba, a najviše su bili zastupljeni zubi kod kojih je stepen intruzije iznosio manje od 3 mm i kod kojih se totalna re-erupcija dogodila u prva dva mjeseca od povrede ( $p = 0,001$ ). Nije utvrđena statistički značajna razlika u vremenu proteklom do potpune re-erupcije između mliječnih ( $p = 1,00$ ), a ni stalnih zuba ( $p = 0,21$ ) sa stepenom intruzije 3-7 mm i više od 7 mm (Tabela 1).

Najzastupljenija komplikacija kod intrudiranih zuba je bila nekroza pulpe, najčešće

**Tabela 1.** Vrijeme proteklo do potpune re-erupcije intrudiranih mliječnih i stalnih zuba

Vrijeme proteklo do potpune re-erupcije	Stepen intruzije					
	Mliječni zubi			Stalni zubi		
	<3mm	3-7mm	>7mm	<3mm	3-7mm	>7mm
2 nedjelje	35	4	0	10	3	2
4 nedjelje	2	0	0	1	4	0
6-8 nedjelja	0	0	0	5	0	0
6 mjeseci	1	0	0	0	0	2
12 mjeseci	1	0	0	0	0	0
Izostanak potpune re-erupcije	2	3	3	0	4	4
	$(p = 0,007)$			$(p = 0,001)$		

**Tabela 2.** Prisustvo komplikacija kod intrudiranih mliječnih i stalnih zuba

Komplikacija	Stepen intruzije					
	Mliječni zubi			Stalni zubi		
	<3mm	3-7mm	>7mm	<3mm	3-7mm	>7mm
Promjena boje krunice zuba	1	3	2	2	5	5
Nekroza pulpe	2	4	0	2	7	7
Patološka resorpcija	0	0	0	0	1	0
Gubitak zuba	1	0	1	0	0	0
Obliteracija kanala	0	0	0	0	0	0
Ankiloza	1	1	1	0	1	1
	p = 0,977			p = 0,999		

**Tabela 3.** Ishod intruzije mliječnih i stalnih zuba

Ishod intruzije	Stepen intruzije					
	Mliječni zubi			Stalni zubi		
	<3mm	3-7mm	>7mm	<3mm	3-7mm	>7mm
Povoljan	34	3	0	12	1	2
Nepovoljan sa ekstrakcijom	0	1	1	0	0	0
Nepovoljan bez ekstrakcije	3	3	3	4	13	10
	p = 0,0008			p = 0,001		

kod zuba čiji je stepen intruzije iznosio 3-7 mm. Nije postojala statistički značajna razlika između veličine intruzije zuba i nastalih komplikacija (Tabela 2).

Mliječni zubi su najčešće doživjeli povoljan ishod trauma (n = 34), a njihov stepen intruzije je bio manji od 3 mm. Postojala je statistički značajna razlika u ishodu intruzije između zuba sa različitim stepenom utisnuća, kako mliječnih (p = 0,0008), tako i stalnih zuba (p = 0,001). Nije postojala statistički značajna razlika u konačnom ishodu između zuba sa stepenom intruzije od 3 do 7 mm i višeg od 7 mm (p = 0,307) (Tabela 3).

## Diskusija

Prednost retrospektivnih studija se ogleda u mogućnosti prikupljanja velikog broja podataka koji mogu biti reprezentativni za određenu populaciju. Ipak, glavni nedostatak predstavlja dokumentacija sa nepotpunim podacima pa ne mogu svi pacijenti da budu uključeni u studiju.

S obzirom na učestalost traumatskih po-

vreda orofacijalne regije i mogućih posljedica intruzije zuba, što su pokazali i rezultati ovoga istraživanja, neopohodno je u svakodnevnoj stomatološkoj praksi prepoznati značaj pravovremene dijagnostike i pravilne terapije u skladu sa najnovijim podacima iz literature. Iz kliničkog iskustva je poznato da stomatolozi intrudirane zube izvlače primjenom kliješta za ekstrakciju zuba još u prvom susretu sa pacijentom, što na osnovu rezultata ove studije ne ostavlja prostora povrijeđenim zubima da iskoriste potencijal spontane re-erupcije. Predviđanje prognoze na osnovu prethodnih iskustava je važno kako bi se prepoznao trenutak kada je potrebno konsultovati specijalistu iz oblasti oralne hirurgije i ortodontije.

Maksilofacijalna regija zauzima najprominentiniji dio ljudskog tijela i stoga je veoma podložna traumatskim povredama [8, 10]. Intruzije zuba su najčešće praćene povredama mekih tkiva, laceracijom sluznice usne duplje, otokom i krvarenjem i ovi podaci su u skladu sa rezultatima naše studije [11, 12]. Iznenađujući je podatak da je i pored ovakve kliničke slike samo 31,48% roditelja dovelo svoju povrijeđe-

nu djecu kod stomatologa u prvih 12 časova nakon trauma, koji se smatraju optimalnim za pružanje adekvatne pomoći [2]. Rijetke su studije koje obuhvataju istovremeno intrudirane mliječne i stalne zube. S obzirom da su pacijenti prikazani u ovoj studiji bili uzrasta od 1 do 15 godina, nastanku traume moguće je pripisati uticaj godina pri čemu se povrede zuba najčešće dešavaju u periodu kada djeca uče da hodaju i kasnije kada počinju sa aktivnim bavljenjem sportom [14, 15]. Najčešći uzrok povreda jeste pad prilikom trčanja i igre zbog čega ih je teško prevenirati [16]. Veoma je važno da doktori stomatologije upoznaju pacijente, roditelje, odnosno staratelje povrijeđene djece sa mogućim komplikacijama koje postaju primjetne nakon dužeg vremenskog perioda od pretrpljene traume i potrebom za dugotrajnim periodom praćenja [17].

Intruzije zuba, pored fraktura i subluksacija, spadaju u najčešće povrede zuba u dječijem uzrastu, a najčešće se dijagnostikuje stepen intruzije manji od 3 mm [13]. Sa najozbiljnijim komplikacijama se susrećemo u slučajevima kada je intruzijom mliječnog zuba povrijeđen zametak stalnog zuba zamjenika [2]. U zavisnosti od stepena razvoja zametka stalnog zuba u trenutku povređivanja, uočavaju se defekti krunice, korijena ili zuba u cjelini [17]. U stalnoj denticiji, najteža komplikacija je gubitak okolne kosti, stvaranje koštanog defekta i posljedični gubitak zuba [17]. Nekroza pulpe predstavlja komplikaciju koja najčešće nastaje nakon povreda stalnih zuba [13, 18], a u mliječnoj denticiji se pored nekroze dešava i promjena boje krunice zuba često kao jedini pokazatelj pretrpljene traume [19]. Spontana re-erupcija se dešava najkasnije 6 mjeseci od trenutka povređivanja, ali je kod stalnih zuba najčešće praćena eksternom resorpcijom korjena uz nekrozu pulpe zuba [2]. Prema istraživanju Hecova i sar. [13] kao posljedica intruzije mliječnih zuba pojavljuju se komplikacije koje dovode do ekstrakcije nešto manje od polovine

ovih zuba u periodu praćenja. U našoj studiji, samo dva mliječna zuba su ekstrahovana, a u stalnoj denticiji nijedna ekstrakcija se nije desila kao posljedica intruzije.

Postoje različiti podaci o spontanoj re-erupciji intrudiranih stalnih zuba. Spontana re-erupcija se dešava kod 30%-70% intrudiranih zuba i zavisi od stepena intruzije i razvoja korjena zuba [19-20]. Prema podacima iz vodiča za tretman povreda zuba, intrudirani zubi u najvećem broju slučajeva dožive spontanu re-erupciju [21]. Ovi podaci su u saglasnosti sa rezultatima naše studije, pri čemu se stepen intruzije manji od 3 mm pokazao kao najpovoljniji za mogućnost pojave spontane re-erupcije bez komplikacija. Čolak i sar. [21] navode da se spontana re-erupcija najbrže dešava ukoliko je prisutan blagi stepen intruzije. S obzirom da su intrudirani zubi u najvećem broju slučajeva doživjeli spontanu re-erupciju, smatramo da specifične terapijske mjere nisu potrebne i da je najbolje kroz kontrolne preglede pratiti ovakve zube. Ukoliko je stepen intruzije mliječnih i stalnih zuba veći od 7 mm preporučuje se ortodonska i hirurška repozicija [22].

## Zaključak

Intruzije zuba se javljaju i u mliječnoj i stalnoj denticiji. Najčešće su prouzrokovane padom prilikom trčanja i praćene su oštećenjima mekih tkiva usne duplje. Spontana re-erupcija i najpovoljnija prognoza je zabilježena kod onih zuba čiji je stepen intruzije manji od 3mm. Komplikacije se javljaju nezavisno od stepena intruzije, što ukazuje na osjetljivost neurovaskularnog snopa zuba na mehaničku traumu koju može izazvati i najmanje pomijeranje zuba u aksijalnom pravcu.

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

## Literatura

1. Gajić M, Tušek I, Lalić M, Tušek J. Preventivna stomatologija. Prvo izdanje. Pančevo: Stomatološki fakultet; 2014.
2. Marković i sar. Povrede zuba – vodič za svakodnevnu kliničku praksu. 2. Dopunjeno i izmenjeno izdanje. Beograd: Stomatološki fakultet; 2016.
3. Nik – Hussein NN. Traumatic injuries to anterior teeth among schoolchildren in Malaysia. *Dent Traumatol* 2001;17:149–52.
4. Borum MK, Andreasen JO. Sequelae of trauma to primary maxillary incisors. Part I. Complications in the primary dentition. *Endod Dent Traumatol* 1998;14:31–44.
5. Gungor CH. Management of crown-related fractures in children: an update review. *Dent Traumatol* 2014;30:88–99.
6. Bakland KL, Andreasen JO. Dental traumatology: essential diagnosis and treatment planning. *Endod Topics* 2004;7:14–34.
7. Olsburgh S, Jacoby T, Krejci I. Crown fractures in the permanent dentition: pulpal and restorative considerations. *Dent Traumatol* 2002;18:103–15.
8. Piccininni P, Clough A, Padilla R, Piccininni G. Dental and Orofacial injuries. *Clin Sports Med* 2017;36(2):369–405.
9. Andreasen JO, Bakland LK, Andreasen FM. Traumatic intrusion of permanent teeth. Part 3. A clinical study of the effect of treatment variables such as treatment delay, method of repositioning, type of splint, length of splinting and antibiotics on 140 teeth. *Dent Traumatol* 2006;22:99–111.
10. Faria G, Silva RA, Fiori-Junior M, Nelson-Filho P. Re-eruption of traumatically intruded mature permanent incisor: case report. *Dent Traumatol* 2004;20:229–32.
11. Flores MT, Andersson L, Andreasen JO, Bakland LK, Malmgren B, Barnett F, et al. Guidelines for the management of traumatic injuries. I. Fractures and luxations of permanent teeth. *Dent Traumatol* 2007;23:66–71.
12. Holan G, Yodko E. Radiographic evidence of traumatic injuries to primary incisors without accompanying clinical signs. *Dent Traumatol* 2017;33(2):133–6.
13. Piccininni P, Clough A, Padilla R, Piccininni G. Dental and Orofacial Injuries. *Clin Sports Med* 2017;36(2):369–405.
14. Dascălu IT, Manolea HO, Coleş E, Dăguci C, Bătăo-su M, Andrei CM, et al. The prevalence of crown injuries to frontal teeth at schoolchildren aged 6 to 14 and their effects on the periodontal tissue. *Rom J Morphol Embryol* 2016;57(2):729–35;
15. Vulović M, Beloica D, Gajić M, Stevanović R, Ivanović M, Carević M, Vulićević Z, Marković D. Preventivna stomatologija. Beograd: Naša knjiga; 2005.
16. Mendoza-Mendoza A, Iglesias-Linares A, Yanez-Vico R, Abalos-Labruzzi C. Prevalence and complications of trauma to the primary dentition in a subpopulation of Spanish children in southern Europe. *Dent Traumatol* 2015;31:144–9.
17. Emerich K, Wyszowski J. Clinical practice Dental trauma. *Eur J Pediatr* 2010;169:1045–50.
18. Hecova H, Tzigkounakis V, Merglova V, Netolicky J. A retrospective study of 889 injured permanent teeth. *Dent Traumatol* 2010;26(6):466–75.
19. Tsilingaridis G, Malmgren B, Andreasen JO, Wigen T I, Maseng Aas A, Malmgren O. Scandinavian multicenter study on the treatment of 168 patients with 230 intruded permanent teeth – a retrospective cohort study. *Dent Traumatol* 2016;32:353–60.
20. Colak I, Markovic D, Petrovic B, Peric T, Milenkovic A. A retrospective study of intrusive injuries in primary dentition. *Dent Traumatol* 2009;25:605–10.
21. Nazzal H, Dhaliwal HK, Littlewood SJ, Spencer RJ, Day PF. Interdisciplinary management of severe intrusion injuries in permanent incisors: a case series. *Br Dent J* 2014; 217(9):517–23.
22. Diangelis AJ, Andreasen JO, Ebeleseder KA, Kenny DJ, Trope M, Sigurdsson A, et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 1. Fractures and luxations of permanent teeth. *Dent Traumatol* 2012;28:2–12.

## Prilog 1.

## UPITNIK ZA TRAUME

IME I PREZIME PACIJENTA:

GODINE STAROSTI:

POL:

ADRESA STANOVANJA:

1. Datum pregleda:	11. Linija frakture:
2. Datum i vrijeme traume:	12. Luksacija:
3. Proteklo vrijeme od traume (dan i čas):	13. Klasifikacija:
4. Kako se trauma dogodila:	14. Boja:
5. Gdje se trauma dogodila:	15. Odgovor na perkusiju:
6. Ranije traume: DA NE	<b>RENDGENSKI NALAZ</b>
a) Ako jeste, datum ranijih povreda:	1. Veličina komore pulpe:
b) Ranije frakture, pokretljivost i ili pomjeranje položaja zuba:	2. Razvoj korijena:
c) Ranije neprijatnosti:	3. Fraktura korijena:
7. Subjektivni osjećaj pacijenta:	<b>POČETNA TERAPIJA</b>
a) Bol pri žvakanju: DA NE	1. Pulpotomija:
b) Reakcija na termičke nadražaje: DA NE	2. Prekrivanje pulpe:
c) Druge neprijatnosti (opisati)	3. Fiksacija (splint)
8. Izgled mekih tkiva:	<b>KONTROLNE POSETE:</b>
a) Laceracija: DA NE	1. Datum:
b) Otok: DA NE	2. Pulpina reakcija na električni test:
9. Okluzija po Angle-u:	3. Rendgenski nalaz

## Intrusion of deciduous and permanent teeth: causes, clinical characteristics and outcome

Milica Šipovac<sup>1</sup>, Jelena Galović<sup>2</sup>, Ljubica Pavlović Trifunović<sup>2</sup>, Mirjana Perin<sup>3</sup>, Bojan Petrović<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Novi Sad, Serbia

<sup>2</sup>Public Healthcare Center Novi Sad, Serbia

<sup>3</sup>Public Healthcare Center Nevesinje, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>4</sup>Dentistry Clinic of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

**Introduction.** Tooth injuries are very common in children. They occur during intense physical and mental development, which complicates the clinical presentation, diagnosis, therapy and prognosis of the injured teeth. Tooth intrusion (*Intrusion dentis*) is an injury to the surrounding tissue characterized by axial tooth movement towards the jawbone tissue followed by serious damage to the periodontium. The aim of the paper is to determine the etiological factors, clinical presentation and outcomes of tooth intrusion with the aim of making prognosis based on the previous data.

**Methods.** The examination was based on the medical records of patients diagnosed with tooth intrusion from 2006 to 2016. It included 17 females and 37 males, aged 1 to 15 years. Using clinical and radiographic data obtained from medical records, 51 deciduous and 35 permanent intruded teeth were analyzed. The degree of intrusion was estimated as the following: mild intrusion (less than 3mm), moderate intrusion (3-7 mm) and severe intrusion (greater than 7 mm). The medical records held data on complications and the outcome of tooth intrusion.

**Results.** In most cases, tooth intrusion occurred as a result of falling while running (45.59%). In addition to tooth intrusion, the injuries of dental hard tissue, the soft tissue of lip, cavity and maxilla, and, where the injuries to the adjacent teeth were concerned, crown fracture (15%), avulsion (13%) and luxation (13%) were diagnosed. There was a statistically significant difference in the time passed until complete re-eruption of both deciduous ( $p = 0.007$ ) and permanent ( $p = 0.001$ ) teeth occurred. The most favorable outcome was evaluated in mildly intruded teeth. Complications occurred irrespective of the degree of intrusion.

**Conclusion.** Spontaneous re-eruption without complications usually occurs in mildly intruded teeth. Complications arise as a result of mechanical trauma.

**Keywords:** tooth intrusion, mixed dentition, dental trauma

Originalni naučni rad

## Imunohistohemijski markeri: karcinoembrionalni antigen, p53, Ki 67 i proliferišući nuklearni antigen kao prognostički faktori karcinoma kolona i rektuma

**Siniša Maksimović<sup>1,2</sup>,  
Branislava Jakovljević<sup>2,3</sup>,  
Zdenka Gojković<sup>2,4</sup>,  
Zlatko Maksimović<sup>5,6</sup>**

<sup>1</sup>Javna zdravstvena ustanova bolnica „Sveti Vračevi“, Bijeljina, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup>Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>3</sup>Zdravstvena ustanova S-Tetik, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>4</sup>Univerzitetski klinički centar u Banjoj Luci, Klinika za onkologiju, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>5</sup>Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Medicinski fakultet, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>6</sup>Fond zdravstva Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Adresa autora:

Prof. dr Siniša Maksimović  
JZU Bolnica „Sveti Vračevi“  
76300 Bijeljina  
makss@telrad.net

Primljen – Received: 07/03/2018  
Prijet – Accepted: 10/05/2018

Copyright: ©2018 Maksimović S, et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Kratak sadržaj

**Uvod.** Učestalost karcinoma kolona i rektuma je u postupnom porastu posljednjih dvadeset godina. Da bi procjena ljekara o trajanju života pacijenata i/ili liječenju bila što preciznija, u onkologiji se koriste faktori prognoze i predikcije. Oni se mogu klasifikovati na: kliničko-hirurške, patološko-histološke i imunohistohemijske. Cilj rada je bio utvrditi značaj imunohistohemijskih markera – karcinoembrionalnog antigena (CEA), p53, Ki-67 i proliferišućeg nuklearnog antigena (PCNA) u predikciji preživljavanja pacijenata sa karcinomom kolona i rektuma.

**Metode.** Od 1. januara 2010. godine do 1. decembra 2017. godine u Javnoj zdravstvenoj ustanovi bolnici „Sveti Vračevi“ u Bijeljini liječeno je 484 pacijenata sa karcinomima kolona i rektuma kojima je u tkivu karcinoma imunohistohemijskom analizom ispitana ekspresija CEA, p53, Ki-67 i PCNA.

**Rezultati.** Imunohistohemijska analiza tkiva primarnog kolorektalnog adenokarcinoma ispitivanih pacijenata pokazala je jako pozitivnu ekspresiju CEA kod 301 (62%) pacijenta, p53 kod 329 (68%), PCNA kod 314 i Ki-67 kod 275 (56,8%) pacijenata. Pacijenti sa jako pozitivnom ekspresijom CEA, p53 i PCNA su imali statistički značajno lošije preživljavanje u odnosu na pacijente sa slabom ekspresijom ovih imunohistohemijskih markera. Nema statistički značajne razlike u preživljavanju pacijenata sa jako pozitivnim imunohistohemijskim skorom Ki-67 u odnosu na pacijente sa slabom pozitivnim vrijednostima skora.

**Zaključak.** Imunohistohemijska analiza se ne koristi u rutinskoj analizi karcinoma kolona i rektuma, iako imunohistohemijski markeri predstavljaju korisne prediktore preživljavanja pacijenata.

**Ključne riječi:** imunohistohemijski markeri, CEA, p53, Ki-67, PCNA, kolorektalni karcinom, preživljavanje

## Uvod

Imunohistohemijski markeri se mogu podijeliti na dijagnostičke, prognostičke i prediktivne, pri čemu se uloga pojedinih markera prepliće i jedan isti marker može imati i prognostičku i prediktivnu ulogu. Iako kliničko-patološki parametri još uvijek predstavljaju najznačajnije faktore pri određivanju terapije i praćenja bolesnika sa kolorektalnim karcinomom, oni ipak, nisu dovoljno pouzdani ni u prognostičkom smislu niti u predikciji odgovora na terapiju. Zbog toga postoji urgentna potreba za razvojem imunohistohemijskih markera koji bi bili specifičniji i senzitivniji u procjeni rizika i izboru terapije [1].

Razumijevanje molekularne osnove kolorektalnog karcinoma preduslov je za identifikaciju brojnih potencijalnih prognostičkih i prediktivnih imunohistohemijskih markera. Detaljnija analiza molekularne baze kolorektalnog karcinoma pokazala je da je kolorektalni karcinom heterogeno oboljenje koje može da nastane kroz nekoliko različitih genetskih puteva [2].

U našoj kliničkoj studiji smo analizirali ekspresiju sljedećih imunohistohemijskih markera: karcinoembrionalni antigen (CEA), p53, Ki-67 i proliferišući nuklearni antigen (PCNA).

*Karcinoembrionalni antigen* je glikoprotein koji je izolovan u debelom crijevu fetusa i u adenokarcinomu debelog crijeva, dok ga u debelom crijevu zdravih odraslih osoba praktički nema. Upravo zato što se nalazi u tkivu karcinoma i u embrionalnom tkivu dobio je naziv karcinoembrionalni antigen. Kao i kod većine ostalih tumorskih markera njegova ekspresija raste s povećanjem mase tumora. Tako je u najranijoj fazi karcinoma debelog crijeva (Dukes A) ekspresija CEA povišena kod oko 28% bolesnika, a rastom tumora se povećava procenat ovih bolesnika do 85% [3, 4].

*Gen p53* je lociran na kratkom kraku hromozoma 17, i 90% humanih karcinoma pokazuje tačkaste mutacije sa substitucijom jednog nukleotida, a rjeđe su delecije ili gubitak heterozigotnosti. Gen 53 kodira protein od 53 kDa poznat kao p53. Mutacije p53 gena stimulišu rast ćelija i učestvuju u razvoju i progresiji tumora zbog gubitka supresorne aktivnosti

p53 divljeg tipa gena i zbog kooperacije sa aktiviranim onkogenima. Ovaj protein ima vrlo kratak poluživot i zbog toga se nagomilava u ćelijama pa se ne može dijagnostikovati imunohistohemijskim tehnikama [5]. Nasuprot ovome, mutacije p53 rezultiraju u odgovarajućim izmjenama i nefunkcionalnom nuklearnom proteinu koji je stabilan. Ovaj protein se nagomilava u tumorskim ćelijama i može se dokazati imunohistohemijskim metodama. Kod bolesnika sa pozitivnim p53 preživljavanje je bilo statistički značajno lošije nego kod bolesnika sa negativnim p53 (52,5 % vs. 94,1%) [6-9].

*Antigen Ki-67*. Antitijelo IgG1 klase je napravljeno protiv Ki-67 nuklearnog antigena proliferišućih ćelija. Antigen Ki-67, koji se otkriva ovim antitijelom, je prisutan u G1, S, G2 i M fazi a jedino se ne vizualizuje u G0 fazi [10]. Određivanje Ki-67 kod bolesnika sa kolorektalnim karcinomom upotrebom monoklonskog antitijela je značajnije za prognozu bolesti u poređenju sa kliničkim i patološkim pokazateljima [10-13]. U radu Guzinske i saradnika [10] pokazano je da prisustva Ki-67 ukazuje na postojanje metastatske bolesti.

*Proliferišući nuklearni antigen (PCNA)* je ne-histaminski nuklearni protein, ima molekularnu masu od 36 kDa i specifičan je marker dijeljenja ćelija. Njegova akcija je povezana sa DNK polimerazom, sintetizacijom neposredno prije S-faze ćelijskog ciklusa [14]. Utvrđeno je da PCNA izraz korelira sa stepenom maligniteta, vaskularnom infiltracijom, udaljenim metastazama i preživljavanjem [14, 15]. Danas se može dobiti antitijelo na nuklearni protein koji se naziva proliferišući nuklearni antigen (PCNA) ili ciklin koji se javlja u jedru pri kraju S faze. Ovaj molekul je pomoćni protein DNA polimeraze enzima i identifikuje se imunohistohemijski [14].

## Metode rada

Od 1. januara 2010. do 1. decembra 2017. godine u Javnoj zdravstvenoj ustanovi bolnica "Sveti Vračevi" u Bijeljini liječeno je 484 pacijenata sa karcinomima kolona i rektuma kojima je urađena imunohistohemijska analiza

biomarkera CEA, p53, Ki 67 i PCNA. U istraživanje su uključeni pacijenti operisani zbog karcinoma kolona i rektuma, stadijuma B i C. Iz grupe su isključeni pacijenti sa stadijumom D po Dukes-u, kao i pacijenti koji su umrli u ranom postoperativnom toku.

Tkiva primarnog kolorektalnog adenokarcinoma obrađena su u histopatološkoj laboratoriji JZU bolnice "Sveti Vračevi" u Bijeļjini. Hematoksilin i eozin obojeni dijelovi su retrospektivno pregledani od strane dva patologa za detekciju, kvantifikaciju i lokalizaciju uzorka kolorektalnog adenokarcinoma. Preparati su imunohistohemijski obrađeni korišćenjem sljedećih antitijela: anti CEA monoklonalna antitijela CEA 102, anti-p53 klon DO-7, anti Ki-67 klon MIB-1, anti PCNA klon PC-25, i analizirani od strane dva iskusna patologa bez prethodnog poznavanje slučaja.

Standardizovana procjena za sve marke-re bazirana je na "Quick score":  $Q = P \times I$ , gdje je P procenat difuznih i ravnomjerno pozitivnih epitelnih ćelija, a I je intenzitet boje; stoga je analiza bila izvršena tako da je množenjem vrijednosti P i I dobijen rezultat. Ekspresija je smatrana slabo pozitivnom (1) u slučajevima sa ocjenom od 0-5, i jako pozitivnim (2) sa ocjenom od 6 ili više.

Statistička analiza koja upoređuje ekspresiju markera u odnosu na varijable starost, pol, stepen diferencijacije, venska invazija, perineuralna invazija, TNM i mortalitet izvedeni su korišćenjem testa chi-kvadrat ili, po potrebi Fisher-ovim test. Analiza ukupnog preživljavanja pacijenata u zavisnosti od pojedinog markera ili panela izvršena je korišćenjem Cox-ove regresione analize.

## Rezultati

U našoj kliničkoj studiji je bilo 484 pacijenata, od toga 266 (55%) muškaraca i 218 žena (45%) i njihove

kliničko-patološke karakteristike su prikazane u tabeli 1. Sto osamdeset devet pacijenata (39%) je imalo tumore lokalizovane u predjelu cekuma i lijenalne fleksure a 295 (61%) je imalo tumore od lijenalne fleksure do anokutane linije. Dvjesto četrdeset sedam pacijenata (51%) je imalo histološki gradus tumora I, 145 pacijenata (30%) je imalo histološki gradus tumora II i 92 pacijenata (19%) je imalo histološki gradus tumora III. Invazija tumora u zid crijeva analizirana je kod svih pacijenata u ovoj studiji: pT1 invazija je zabilježena kod 27 pacijenata (5,6%), pT2 kod 68 pacijenata (14%), pT3 kod 229 pacijenata (47,3%) i pT4 kod 160 pacijenata (33,1%). Zahvaćenost limfnih čvorova pN je analizirana i utvrdili smo sljedeće rezultate. Stodvadeset dva pacijenta (25,2%) je imalo zahvaćene limfne čvorove jedan do tri limfna čvora pN1 i 101 pacijent (20,8%) je imao zahvaćene više od četiri limfna čvora

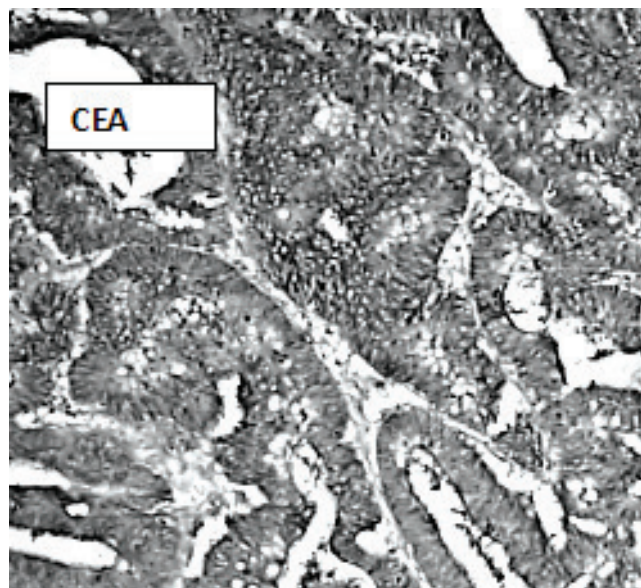
**Tabela 1.** Kliničko patološke karakteristike bolesnika sa kolorektalnim karcinomom

Varijable	Broj bolesnika n = 484	P
Pol		
Muškarci	266 (55%)	0,6289
Žene	218 (45%)	
Lokalizacija tumora		
Od cekuma do lijenalne fleksure	189 (39%)	0,563
Od lijenalne fleksure do anokutane linije	295 (61%)	
Histološki gradus		
HG1	247 (51%)	0,0019
HG2	145 (30%)	
HG3	92 (19%)	
Proširenost invazije (pT)		
pT1	27 (5,6%)	0,0005
pT2	68 (14%)	
pT3	229 (47,3%)	
pT4	160 (33,1%)	
Zahvaćenost limfnih čvorova (pN)		
N0	261 (54%)	0,00089
N1	122 (25,2%)	
N2	101 (20,8%)	
Metastaze (pM)		
Prisutne	44 (9%)	0,00346
Odsutne	440 (91%)	
Perineuralna invazija		
Prisutna	218 (45%)	6,33x 10 <sup>-6</sup>
Odsutna	266 (55%)	
Venska invazija		
Prisutna	113 (23%)	1,37x10 <sup>-5</sup>
Odsutna	371 (77%)	



**Tabela 2.** Raspodjela bolesnika prema ekspresiji imunohistohemijskih markera

Varijable	Broj bolesnika	p
CEA		
Jako pozitivan QS $\geq 6$	301 (62%)	0,002
Slabo pozitivan QS $< 6$	183 (38%)	
p 53		
Jako pozitivan QS $\geq 6$	329 (68%)	0,0045
Slabo pozitivan QS $< 6$	155 (32%)	
Ki 67		
Jako pozitivan QS $\geq 6$	275 (56,8%)	0,429
Slabo pozitivan QS $< 6$	209 (43,2%)	
PCNA		
Jako pozitivan QS $\geq 6$	314 (64,8%)	0,003
Slabo pozitivan QS $< 5$	170 (35,2%)	

**Slika 1.** Ekspresija karcinoembrionalnog antigena (CEA) u tkivu kolorektalnog karcinoma

pN2. Dvjesto šezdeset jedan pacijent (54%) nije imao zahvaćene limfne čvorove. Udaljene metastaze u jetri i peritoneumu su bile prisutne kod 44 pacijenta (9%). Perinuaralna invazija je bila prisutna kod 218 pacijenata (45%) i odsutna kod 266 pacijenata (55%). Zahvaćenost vena tumorskim tkivom je zabilježeno kod 113 pacijenata (23%) i odustvo zahvaćenosti vena kod 371 pacijenata (77%) (Tabela 1).

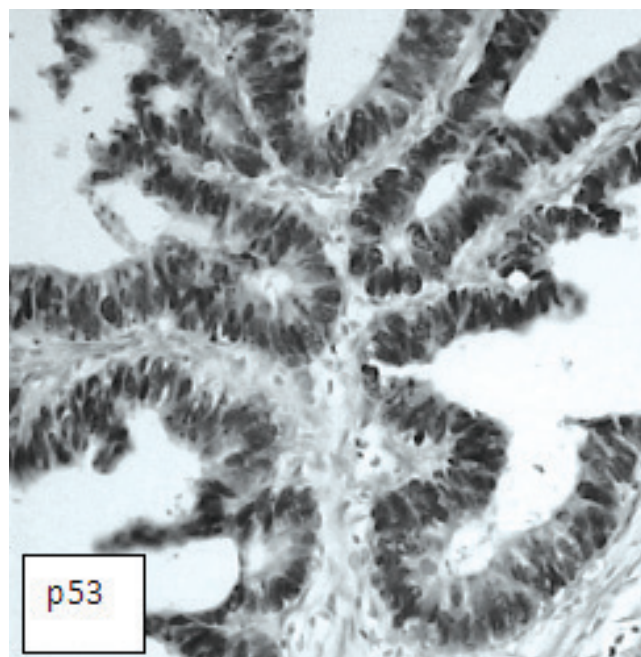
Imunohistochemijska analiza je rađena kod 484 pacijenata. Raspodjela bolesnika prema ekspresiji imunohistochemijskih markera prikazana je u tabeli 2.

Ekspresija CEA u ovoj kliničkoj analizi je bila jako pozitivna, Quick score 6 i veći od 6 ( $Q \geq 6$ ) kod 301 (62%) pacijenta, slabo pozitivan, Quick score ( $Q < 6$ ) kod 183 (38%) pacijenta. Ekspresija CEA prikazana je na slici 1.

Ekspresija p53 u ovoj kliničkoj studiji je otkrivena kao jako pozitivna, Quick score 6 i veći od 6 ( $Q \geq 6$ ) kod 329 (68%) pacijenata, slabo pozitivan Quick score (0-5) je otkriven kod 155 (32%) pacijenata. Ekspresija p53 prikazana je na slici 2.

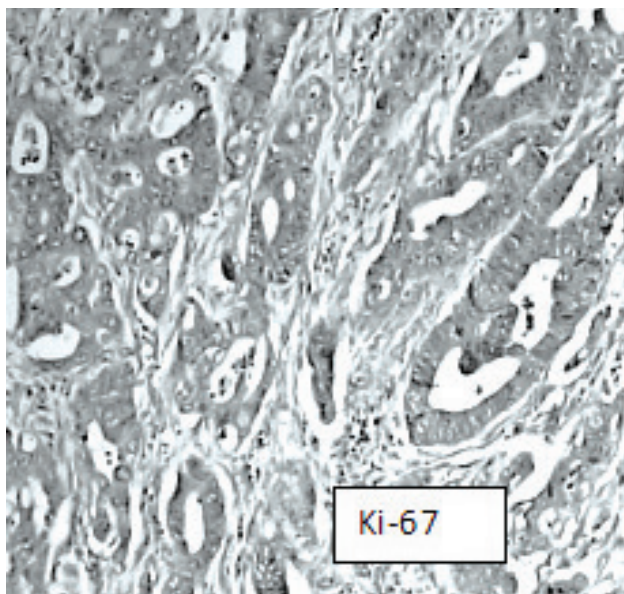
Proliferativna aktivnost Ki-67 označena kao jako pozitivno, Quick score 6 i veći od 6 ( $Q \geq 6$ ), je otkriven kod 275 (56,8%) pacijenata, slabo pozitivno, Quick score ( $Q < 6$ ) je otkriven kod 209 (43,2%) pacijenata. Ekspresija Ki/67 prikazana je na slici 3.

PCNA u ovoj kliničkoj analizi je otkriven

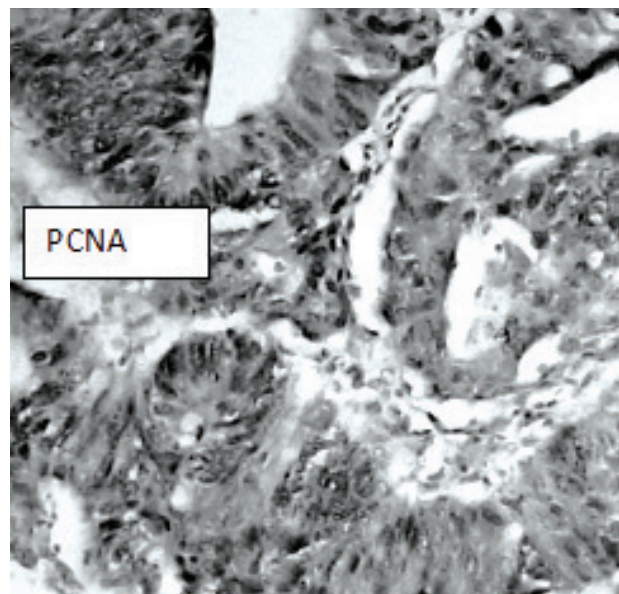
**Slika 2.** Ekspresija p53 u kolorektalnom karcinomu

kao jako pozitivan, Quick score 6 i veći od 6 ( $Q \geq 6$ ) kod 314 (64,8%) pacijenata, a slabo pozitivan Quick score ( $Q < 6$ ) je otkriven kod 170 (35,2%) pacijenata. Ekspresija PCNA prikazana je na slici 4.

Analizirajući preživljavanje pacijenata u odnosu na rezultate dobijene imunohistochemijskom analizom, utvrdili smo da pacijenti sa jako pozitivnim imunohistochemijskim vrijednostima CEA imaju statistički značajno lo-



Slika 3. Ekspresija Ki/67 u umjerenom diferentovanom kolorektalnom karcinomu



Slika 4. Ekspresija proliferišućeg nuklearnog antigena (PCNA)

šije preživljavanje u odnosu na pacijente koji su imali slabo pozitivne vrijednosti CEA (Test Log Rank,  $p < 0,05$ ).

Analizom preživljavanja pacijenata sa jako pozitivnim imunohistohemijskim vrijednostima p53 utvrđeno je da imaju statistički značajno lošije preživljavanje u odnosu na pacijente koji su imali slabo pozitivne vrijednosti p53 (Test Log Rank,  $p < 0,05$ ).

Pacijenti sa jako pozitivnim imunohistohemijskim vrijednostima PCNA su imali statistički značajno lošije preživljavanje u odnosu na pacijente sa slabo pozitivnim vrijednostima PCNA (Test Log Rank,  $p < 0,05$ ).

Nema statistički značajne razlike u preživljavanju pacijenata sa jako pozitivnim imunohistohemijskim vrijednostima Ki-67 u odnosu na pacijente sa slabo pozitivnim vrijednostima Ki-67 (Test Log Rank,  $p = 0,2449$ ).

## Diskusija

Naša retrospektivna studija značaja imunohistohemijskih biomarkera za prognozu preživljavanja pacijenata sa karcinomima kolona i rektuma sprovedena je na osnovu imunohistohemijske ekspresije proteina koja odgovaraju napredovanju i diseminaciji tumora. U izboru i strukturisanju imunohistohemijskih

markera posmatrali smo, ne samo njihov značaj, nego i njihovo ponašanje u kolorektalnoj karcinogenezi, kao i troškove praktične primjene u kliničkoj praksi. Dakle, fokus ovog istraživanja je hipoteza o dobijanju panela imunohistohemijskih markera koji se mogu koristiti u rutinskoj praksi.

Kliničko-patološki parametri još uvijek predstavljaju najznačajnije faktore pri određivanju terapije i praćenja pacijenata sa kolorektalnim karcinomom. Oni, ipak, nisu dovoljno pouzdani ni u prognostičkom smislu niti u predikciji odgovora na terapiji. Zbog toga danas postoji urgentna potreba za razvojem molekularnih markera koji bi bili specifičniji i precizniji u procesu rizika i izbora terapije.

Analizirajući prisustvo antitijela na CEA potvrđena je naša hipoteza, koju su dokazali i drugi autori, da odnos između ekspresije ili sadržaja CEA u tkivu karcinoma kolona i rektuma ima značaja za preživljavanje bolesnika. U radu Bilušića i saradnika [1] je prikazana serija pacijenata i dvogodišnje preživljavanje od 81% bolesnika koji su imali slabo pozitivnu ekspresiju CEA u tumoru, dok je dvogodišnje preživljavanje pacijenata koji su imali jako pozitivnu ekspresiju ovog biomarkera bili 21,4%. U radu Li-a i saradnika [2] je takođe prikazano dvogodišnje preživljavanje pacijenata bez ekspresije tkivnog CEA od 65,9% u odnosu

na pacijente sa visokom ekspresijom tkivnog CEA i dvogodišnjim preživljavanjem od 27%. Visoka ekspresija tkivnog CEA udružena je sa visokim stepenom diferencijacije tkiva kao i sa invazijom limfatika i vena u zidu crijeva. Studija Nakagoe i saradnika [3] analizirala je prognostički značaj ekspresije CEA u tumorskom tkivu i utvrdila da je visok nivo ekspresije CEA nezavisan prediktor prognoze karcinoma kolona i rektuma.

Nekoliko studija ispituje korelaciju između ekspresije proteina p53 i apoptoze kod kolorektalnih neoplazmi [5, 6]. U našoj studiji analiza preživljavanja pacijenata u periodu od 7 godina pokazala je statistički značajnu razliku u preživljavanju pacijenata sa jako pozitivnim vrijednostima p53 i slabo pozitivnim vrijednostima p53 ( $p < 0,001$ ). Naši podaci potvrđuju da je ekspresija proteina p53 nezavisan prediktor kraćeg preživljavanja. Iako je nekoliko kliničkih studija pokazalo rezultate koji su u skladu sa našom studijom, postojali su i drugačiji zaključci. Sillars-Hardebol i saradnici [8] pokazali su da nema značajne razlike u preživljavanju pacijenata u seriji 482/740 pacijenata (65%), ali je ekspresija p53 povezana sa distalnom lokacijom ( $p < 0,001$ ) i stadijumom III bolesti ( $p < 0,001$ ), što je slično rezultatima naše studije.

U radovima Jesusa i saradnika [9] se ističe da je kod pacijenata sa jako pozitivnim vrijednostima p53 preživljavanje bilo statistički značajno lošije nego kod pacijenata sa slabo pozitivnim vrijednostima p53 (52,5 % vs. 94,1%). Mutacija u p53 genu je rani događaj u karcinogenezi, jer se mutirani p53 otkriva i u pre-malignim promjenama. Mutacije p53 i prateća akumulacija p53 proteina potencijalno predstavlja vrlo koristan marker za grupu pacijenata koji zahtijevaju intenzivno liječenje. p53 je nezavisan od tumorske aneuploidije ali je u vezi sa DNA indeksom koji je veći od 1,3 i velikom S fazom. Analizom preživljavanja pacijenata sa jako pozitivnim imunohistohemijskim vrijednostima p53 utvrđeno je da oni imaju statistički značajno lošije preživljavanje u odnosu na pacijente koji su imali slabno pozitivne vrijednosti p53 što je predsvlajeno i u radovima drugih autora.

Jedan od prvih koraka u višestrukoj karci-

nogenezi kolona je povećana proliferacija ćelija, što se otkriva ekspresijom PCNA. Određivanje PCNA indeksa može igrati važnu ulogu u razumijevanju stanja nastajanja ćelije. Što je veća PCNA ekspresija veći je i trend maligniteta ćelije [14, 15]. PCNA igra veoma važnu ulogu u replikaciji DNK [14]. Zbog ove direktne veze sa ćelijskom proliferacijom, PCNA se smatra važnim faktorom u prognozi. Zapravo, opisan je kao značajan faktor u prognozi kolorektalnog karcinoma u nekoliko studija [14, 15]. Naši rezultati su u korelaciji sa radovima drugih autora, pošto su pacijenti sa jako pozitivnim imunohistohemijskim vrijednostima PCNA imali statistički značajno lošije preživljavanje u odnosu na pacijente sa slabo pozitivnim vrijednostima PCNA.

Jedna ranija studija Salminenena i saradnika [16], koja je analizirala pacijente koji su imali kolorektalni karcinom, je pokazala da je visoko proliferativna aktivnost mjerena Ki-67 povezana sa poboljšanjem preživljavanja u poređenju sa pacijentima sa niskim Ki-67. U radu Zhao i saradnika [11] prikazano je da je nizak indeks Ki67 na invazivnoj margini tumora povezan sa lošom prognozom kod pacijenata u Dukes-ovoj fazi B kolorektalnog karcinoma. Određivanje proliferativne aktivnosti kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom upotrebom monoklonskog antitijela Ki-67 je pokazalo da je ona značajnija u prognozi bolesti u poređenju sa kliničkim i patološkim pokazateljima. Ki-67 ekspresija u karcinomima kolona i rektuma odražava frakciju rasta tumora i korelira sa p53 pozitivnošću u tumoru. Opisano je da postoji korelacija između prisustva Ki-67 i razvoja metastaza [12,13]. Analizirajući preživljavanje pacijenata u našoj kliničkoj studiji nismo utvrdili statistički značajne razlike u preživljavanju pacijenata sa jako pozitivnim imunohistohemijskim vrijednostima Ki-67 u odnosu na pacijente sa slabo pozitivnim vrijednostima Ki-67.

## Zaključak

Broj pacijenata oboljelih od karcinoma kolona i rektuma je u porastu, a osobe ženskog i muškog pola oboljevaju podjednako. Imuno-

histohemijska analiza tkiva primarnog kolorektalnog adenokarcinoma 484 bolesnika pokazala je jako pozitivnu ekspresiju CEA kod 301 (62%) pacijenta, p53 kod 329 (68%) pacijenata, PCNA kod 314 i Ki-67 kod 275 (56,8%) pacijenata. Pacijenti sa jako pozitivnim imunohistohemijskim vrijednostima CEA, p53 i PCNA su imali statistički značajno lošije preživljavanje u odnosu na one sa slabo pozitivnim vrijedno-

stima ovih markera, dok za Ki-67 nije utvrđeno da je značajan prediktor preživljavanja pacijenata sa kolorektalnim adenokarcinomom. Imunohistohemijski parametri se mogu koristiti kao značajni faktori prognoze karcinoma kolona i rektuma.

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

## Literatura

1. Bilusic M, Heery CR, Arlen PM, Rauckhorst M, Apelian D, Tsang KY, et al. Phase I trial of a recombinant yeast-CEA vaccine (GI-6207) in adults with metastatic CEA-expressing carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2014;63(3):225–34.
2. Li M, Li JY, Zhao AL, He JS, Zhou LX, Li YA, Gu J. Comparison of carcinoembryonic antigen prognostic value in serum and tumour tissue of patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2014;11(3):276–81.
3. Nakagoe T, Sawai T, Ayabe H, Nakazaki T, Ishikawa H, Hatano K, et al. Prognostic value of carcinoembryonic antigen (CEA) in tumor tissue of patients with colorectal cancer. *Anticancer Res* 2013;21:3031–6.
4. Nazato DM, Matos LL, Waisberg DR, Souza JRM, Martins LC, Waisberg J. Prognostic value of carcinoembryonic antigen distribution in tumor tissue of colorectal carcinoma. *Arq Gastroenterol* 2009;46:26–31.
5. Zeestraten ECM, Bernard A, Reimers MS, Schouten PC, Liefers GJ, van de Velde CJH, et al. The prognostic Value of the Apoptosis pathway in colorectal Cancer: A Review of the Literature on Biomarkers Identified by Immunohistochemistry. *Biomark Cancer* 2013;5:13–29.
6. Suzuki K, Matsubara H. Recent advances in p53 research and cancer treatment. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:978312.
7. Ghiță C, Vilcea ID, Dumitrescu M, Vilcea AM, Mirea CS, Așchie M, et al. The prognostic value of the immunohistochemical aspects of tumor suppressor genes p53, bcl-2, PTEN and nuclear proliferative antigen Ki-67 in resected colorectal carcinoma. *Rom J Morphol Embryol* 2012;53:549–56.
8. Sillars-Hardebol AH, Carvalho B, Beliën JA, de Wit M, Delis-van Diemen PM, Tijssen M, et al. BCL2L1 has a functional role in colorectal cancer and its protein expression is associated with chromosome 20q gain. *J Pathol* 2012;226:442–50.
9. Jesus EC, Matos D, Artigiani R, Waitzberg AF, Goldenberg A, Saad SS. Assessment of staging, prognosis and mortality of colorectal cancer by tumor markers: p53, receptor erbB-2 and cadherins. *Acta Cir Bras* 2015;20:422–7.
10. Guzińska-Ustymowicz K, Pryczynicz A, Kemon A, Czyżewska J. Correlation between Proliferation Markers: PCNA, Ki-67, MCM-2 and Antiapoptotic Protein Bcl-2 in Colorectal Cancer. *Anticancer Res* 2009;29:3049–52.
11. Duchrow M, Ziemann T, Windhövel U, Bruch HP, Broll R. Colorectal carcinomas with high MIB-1 labelling indices but low p Ki 67 mRNA levels correlate with better prognostic outcome. *Histopathology* 2013;42:566–74.
12. Zhao WY, Xu J, Wang M, Zhang ZZ, Tu L, Wang CJ, et al. Prognostic value of Ki67 index in gastrointestinal stromal tumors. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:2298–304.
13. Yamaguchi T, Fujimori T, Tomita S, Ichikawa K, Mitomi H, Ohno K, et al. Clinical validation of the gastrointestinal NET grading system: Ki67 index criteria of the WHO 2010 classification is appropriate to predict metastasis or recurrence. *Diagn Pathol* 2013;8:65.
14. Kanazawa Y, Onda M, Tanaka N, Seya T. Proliferating cell nuclear antigen and p53 protein expression in submucosal invasive colorectal carcinoma. *J Nippon Med Sch* 2000;67(4):242–9.
15. Onodera H, Maetani S, Kawamoto K, Kan S, Konno S, Imamura M. Pathologic significance of tumor progression in locally recurrent rectal cancer: different nature from primary cancer. *Dis Colon Rectum* 2015;43(6):775–81.
16. Salminen E, Palmu S, Vahlberg T, Roberts PJ, Söderström KO. Increased proliferation activity measured by immunoreactive Ki67 is associated with survival improvement in rectal/recto sigmoid cancer. *World J Gastroenterol* 2005;11(21):3245–9.

## Immunohistochemical markers: carcinoembryonic antigen, p53, Ki-67, and proliferating cell nuclear antigen as prognostic factors for colorectal cancer

Siniša Maksimović<sup>1,2</sup>, Branislava Jakovljević<sup>2,3</sup>, Zdenka Gojković<sup>2,4</sup>, Zlatko Maksimović<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Public Hospital "St Vračevi", Bijeljina

<sup>2</sup>University of Banja Luka, The Faculty of Medicine, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>3</sup>Healthcare Institution "S-Tetik", Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>4</sup>University Clinical Center Banja Luka, Oncology Clinic, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>5</sup>University of East Sarajevo, The Faculty of Medicine, Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>6</sup>Health Insurance Fund of the Republic of Srpska, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

**Introduction.** There has been a progressive increase in the frequency of colorectal carcinoma for the last twenty years. In order for a doctor to estimate the life expectancy and/or the treatment of these patients, oncology makes use of prognostic and predictive factors. They are divided into: clinicosurgical, pathohistological and immunohistochemical markers. The aim of this study is to determine the significance of immunohistochemical markers such as carcinoembryonic antigen (CEA), p53, Ki-67 as well as proliferating cell nuclear antigen (PCNA) for predicting survival in patients with colorectal carcinoma.

**Methods.** From 1st January 2010 to 1st December 2017, 484 patients with colorectal carcinoma who underwent analysis of immunohistochemical markers in carcinoma tissue (CEA, p53, Ki-67 and PCNA) were treated in Public Hospital "St Vračevi" in Bijeljina.

**Results.** Immunohistochemical analysis of primary colorectal adenocarcinoma tissue showed a considerably high positive expression level of CEA in 301 (62%) patients, p53 in 329 (68%), PCNA in 314 and Ki-67 in 275 (56.8%) patients. Patients with a high positive expression of CEA, PCNA, and p53 had a statistically lower survival rate, compared to the patients with low CEA, PCNA and p53 expression score. There was no statistically significant difference in the survival of patients with a considerably high immunohistochemical Ki-67 expression score, compared to the ones with low score.

**Conclusion.** Although immunohistochemical markers are useful predictors of survival in these patients, immunohistochemical analysis is not used for the routine examination of colorectal carcinoma.

**Keywords:** immunohistochemical markers, CEA, p53, Ki-67, PCNA, colorectal carcinoma, survival

Originalni naučni rad

## Učestalost komponenti metaboličkog sindroma kod bolesnika sa ishemijskom bolesti srca

Žana Pećanac<sup>1</sup>,  
Kosana Stanetić<sup>2,3</sup>,  
Ljubomir Šormaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dom zdravlja "Dr Mladen Stojanović"  
Laktaši, Republika Srpska, Bosna i  
Hercegovina

<sup>2</sup>Dom zdravlja Banja Luka, Republika  
Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>3</sup>Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski  
fakultet, Banja Luka, Republika Srpska,  
Bosna i Hercegovina

Adresa autora:  
Dr Žana Pećanac  
Slobodana Kusturića 10  
78101 Banja Luka  
zana-marijana@teol.net

Primljen – Received: 01/02/2018  
Prihvaćen – Accepted: 22/05/2018

Copyright: ©2018 Pećanac Ž, et al. This is an  
Open Access article distributed under the  
terms of the Creative Commons Attribution  
4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Kratak sadržaj

**Uvod.** Metabolički sindrom predstavlja skup metaboličkih poremećaja koji povećavaju rizik za nastanak tipa 2 dijabetesa i kardiovaskularnih oboljenja. Cilj rada je bio utvrditi učestalost pojedinih komponenti metaboličkog sindroma korišćenjem IDF (*International Diabetes Federation*) kriterijuma prije i nakon postavljanja dijagnoze ishemijske bolesti srca.

**Metode.** Istraživanje je retrospektivna-prospektivna analiza prisustva komponenti metaboličkog sindroma prije i nakon obolijevanja od ishemijske bolesti srca. Uzorak za istraživanje činilo je 107 bolesnika oboljelih od ishemijske bolesti srca. Uključeni su svi pacijenti sa ishemijskom bolesti srca koji su liječeni u Domu zdravlja Laktaši u periodu od 1. 1. 2010. do 30. 11. 2015. godine kod kojih je dijagnoza postavljena nakon ergometrijskog testiranja, koronarografije i pregleda kardiologa. Svim pacijentima su izvršena antropometrijska mjerenja, izmjeren krvni pritisak i uzeti uzorci krvi nakon 12 sati gladovanja radi određivanja vrijednosti glikemije i lipidnog statusa.

**Rezultati.** Nakon kardiovaskularnog događaja došlo je do statistički značajnog smanjenja broja bolesnika sa povišenim indeksom tjelesne mase (46 vs. 38,  $p < 0,001$ ), povišenim vrijednostima triglicerida (53 vs. 37,  $p < 0,001$ ), povišenim sistolnim krvnim pritiskom (77 vs. 23,  $p = 0,004$ ). Istovremeno je zabilježeno statistički značajno povećanje broja bolesnika sa centralnim tipom gojaznosti (61 vs. 92,  $p < 0,001$ ), povišenim vrijednostima šećera u krvi (68 vs. 73,  $p < 0,001$ ), kao i onih kojima je uvedena farmakoterapija za liječenje hipertenzije (49 vs. 90,  $p = 0,002$ ) i šećerne bolesti (14 vs. 24,  $p < 0,001$ ).

**Zaključak.** Nakon postavljanja dijagnoze ishemijske bolesti srca kod ispitanih bolesnika je primjenom farmakoloških i nefarmakoloških mjera smanjena učestalost većine parametara metaboličkog sindroma. Porodični ljekari imaju značajnu ulogu u ranoj identifikaciji bolesnika sa metaboličkim sindromom i prevenciji ishemijske bolesti srca.

**Ključne riječi:** ishemijska bolest srca, faktori rizika, metabolički sindrom

## Uvod

Ishemija miokarda, patofiziološki supstrat ishemijske bolesti srca, nastaje usljed neadekvatnog odnosa potrebe i snabdjevenosti miokarda krvlju. Najčešći uzrok je ateroskleroza koronarnih arterija koja sužava lumen krvnog suda i smanjuje protok. Osnovni simptom ishemijske bolesti srca je anginozni bol [1], mada postoji i asimptomatska ishemija miokarda koja nije praćena bolom ili nekim drugim subjektivnim tegobama, a koja se može registrovati ergometrijskim ispitivanjem ili Holter monitoringom [2].

Prema pojednostavljenoj klasifikaciji Svjetske Zdravstvene organizacije, ishemijska bolest srca ima sljedeće kliničke oblike: nagla srčana smrt, stabilna angina pectoris (SAP), nestabilna angina pectoris (NAP), akutni infarkt miokarda (AIM) i ishemijska miokardiopatija [3]. Svaki klinički oblik ima odgovarajući patofiziološki mehanizam iz koga proističe tipična klinička slika, prognoza i potreba za odgovarajućom terapijom. Jedan klinički oblik može da pređe u drugi. Stabilna angina pectoris može da se pogorša i pređe u nestabilnu anginu pectoris ili akutni infarkt miokarda. Nestabilna angina pectoris ili akutni infarkt miokarda mogu da se završe naglom smrću [3]. Posljednjih nekoliko decenija ishemijska bolest srca je sve češća i predstavlja najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta u industrijalizovanim zemljama. Mortalitet se kreće od 30 do 50%. Ishemijska bolest srca je vodeći uzrok smrtnosti muškaraca poslije 35. godine starosti, a kod oba pola poslije 45. godine starosti. Između 35. i 55. godine smrtnost je pet puta veća kod muškaraca nego kod žena. Žene su prije menopauze relativno pošteđene ove bolesti, osim ukoliko imaju više faktora rizika. Sa godinama se postepeno gubi ta razlika, tako da se u osmoj deceniji bolest podjednako javlja kod oba pola [1].

Glavni nezavisni faktori rizika za pojavu ishemijske bolesti su: pušenje duvana, povišen krvni pritisak, povećan serumski (ukupni i LDL) holesterol, nizak HDL holesterol, diabetes mellitus, muškarci starosti preko 55 godina i žene poslije menopauze i starosti preko 65 godina, starija životna dob. Predisponiraju-

ći faktori rizika za nastanak ishemijske bolesti srca su: gojaznost, abdominalna gojaznost, nizak stepen fizičke aktivnosti, sedentarni način života, pozitivna porodična anamneza za ishemijsku bolest srca u ranijem životnom dobu (< 55 godina kod muškaraca; < 65 godina kod žena), etnička pripadnost, psihosocijalni faktori. Uslovni faktori rizika za nastanak ishemijske bolesti srca su: povišeni trigliceridi, povećane male LDL čestice, povišen homocistein, lipoprotein Lp (a), fibrinogen i inflamatorni markeri (C- reaktivni protein) [4].

Metabolički sindrom se opisuje kao skup faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja i dijabetesa [5]. Proširenost metaboličkog sindroma u svijetu poprima pandemijske razmjere [6]. Prevalencija metaboličkog sindroma u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), među odraslom populacijom, iznosi oko 15-25% [7]. U Evropskim zemljama učestalost metaboličkog sindroma je niža u odnosu na SAD. U Evropi, najveća učestalost metaboličkog sindroma je u Holandiji 46%, a zatim u Grčkoj 43,4% [8]. U okviru utvrđivanja prevalencije metaboličkog sindroma kod odraslih stanovnika Republike Srpske, ustanovljeno je da više od jedne trećine ispitanika ima metabolički sindrom: 38,4% prema kriterijumima Međunarodnog udruženja za dijabetes (engl. International Diabetes Federation-IDF) i 36,0% prema National Cholesterol Education Program (NCEP) i Adult Treatment Panel III (ATP III) kriterijumima. Utvrđeno je da je učestalost metaboličkog sindroma veća kod žena nego kod muškaraca, da raste sa starosnom dobi i da je veća kod osoba nižeg obrazovanja [9]. Korišćenjem različitih definicija metaboličkog sindroma mogu se dobiti vrlo različite stope prevalencije u istoj populaciji, što značajno otežava upoređivanje istraživanja iz različitih zemalja u kojima su korišćeni različiti kriterijumi za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma [10]. Međutim, uniformna definicija metaboličkog sindroma ne postoji. Grupa stručnjaka je u maju 2004. godine, u sklopu Međunarodnog udruženja za dijabetes (IDF), donijela zajedničku definiciju metaboličkog sindroma i utvrdila u kojem smjeru treba da idu buduća istraživanja ovog poremećaja [11].

Brojne studije ukazuju da metabolički sindrom povećava rizik nastanka kardiovaskularnih i drugih uzroka smrti. U Botnia studiji, koja je obuhvatila 4483 osobe sa normalnom tolerancijom glukoze, oštećenom tolerancijom na glukozu ili tipom 2 dijabetesa, koji su praćeni u prosjeku 6,9 godina, prisustvo metaboličkog sindroma je utrostručilo rizik za nastanak koronarne bolesti i moždanog udara [12]. Finska populaciona prospektivna kohortna studija je obuhvatila 1209 osoba starosti 42-60 godina bez kardiovaskularnih bolesti i tipa 2 dijabetesa na početku studije. Studija je pokazala da prisustvo metaboličkog sindroma povećava rizik za nastanak koronarne bolesti više od četiri puta, kao i da prisustvo metaboličkog sindroma udvostručuje nastanak ostalih uzroka smrti. Osobe koje su imale više komponenti metaboličkog sindroma bile su izložene i većem riziku [13]. Japanska studija, koja je obuhvatila 808 osoba, pokazala je da muškarci sa najmanje tri karakteristike metaboličkog sindroma imaju dva puta veću incidenciju nastanka koronarne bolesti [14]. U okviru istraživanja Poliklinike za prevenciju kardiovaskularnih bolesti i rehabilitaciju u Zagrebu u periodu od 2000. do 2004. godine praćeno je 1609 bolesnika uključenih u program ambulantne rehabilitacije. Svi pacijenti spadaju u grupu s nekomplikovanom koronarnom bolešću i svi su preboljeli AIM, 53,5% je imalo hipertenziju, 28,8% nizak HDL holesterol, 31% povećane trigliceride, 38% vrijednosti glukoze veće od 6,1 mmol/l, a 21,2% je imalo BMI veći od 30,0 kg/m<sup>2</sup>. Oko 28% pacijenata je ispunjavalo kriterijume za metabolički sindrom [15]. Mottilo i saradnici [16] su meta-analizom došli do rezultata da se metabolički sindrom povezuje sa dva puta većim rizikom za kardiovaskularne bolesti i 1,5 puta većom smrtnosti od svih uzroka. Relativni rizik za kardiovaskularne bolesti bio je 2,35, za smrtnost od kardiovaskularnih bolesti 2,40, za opštu smrtnost 1,58, infarkt miokarda 1,99 i moždani udar 2,27. Viši kardiovaskularni rizik u metaboličkom sindromu bi se mogao objasniti aterosklerotskim promjenama jer komponente metaboličkog sindroma djeluju na vaskularnu debljinu te tako promo-

višu supkliničku aterosklerozu koja je poznata kao nezavisni prediktor kardiovaskularnih događaja [17]. Novo i saradnici [18] su 2012. godine u 20-godišnjoj prospektivnoj studiji o prediktivnoj vrijednosti metaboličkog sindroma za kardio/ i cerebrovaskularne događaje pokazali da je grupa sa metaboličkim sindromom imala veću prevalenciju supkliničke ateroskleroze (definisane kao IMT-intima media thickness > 9 mm) i veću prevalenciju vaskularnih bolesti (49%) u odnosu na grupu bez metaboličkog sindroma (29%). To je još jedna studija koja kardiovaskularni rizik povezan sa metaboličkim sindromom objašnjava supkliničkom aterosklerozom tj. zadebljanjem intime-medije [18].

Kada se postavi dijagnoza metaboličkog sindroma, liječenje mora biti agresivno i bez kompromisa u cilju smanjenja rizika za nastanak kardiovaskularnih komplikacija i tipa 2 dijabetesa melitusa. Svi pacijenti sa ovim sindromom bi trebalo da prođu kompletnu procjenu prisustva kardiovaskularnog rizika, uključujući i pušački status.

Cilj rada bio je da se utvrdi učestalost metaboličkog sindroma korišćenjem IDF kriterijuma i učestalost parametara metaboličkog sindroma kod oboljelih od ishemijske bolesti srca prilikom postavljanja dijagnoze i nakon savjetovane promjene životnog stila i uvođenja farmakoterapije.

## Metode rada

Istraživanje je retrospektivna-prospektivna studija uticaja komponenti metaboličkog sindroma na obolijevanje od ishemijske bolesti srca. Istraživanje se sastoji iz dva dijela. Prvi dio je retrospektivna analiza kriterijuma metaboličkog sindroma, koji su bili faktori rizika za obolijevanje od ishemijske bolesti srca. Drugi dio studije je prospektivni u kom je kod preživjelih pacijenata najmanje šest mjeseci nakon kardiovaskularnog događaja i nakon uvođenja farmakološke terapije i sprovođenja mjera nefarmakoloških mjera ponovo ispitano postojanje komponenti metaboličkog sindroma. Za provođenje istraživanja dobijena je



saglasnost direktora i Etičkog odbora Doma zdravlja Laktaši, a od svih pacijenata je dobijen pismeni pristanak za dobrovoljno učešće u istraživanju. Svi ispitanici su informisani o ciljevima i metodama rada. Istraživanje je provedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom, revidiranom 2004. godine.

Uzorak za istraživanje činilo je 107 bolesnika oboljelih od ishemijske bolesti srca. Istraživanjem su obuhvaćeni svi pacijenti oboljeli od ishemijske bolesti srca u periodu od 1. 1. 2010. do 30. 11. 2015. godine koji su liječeni u 16 timova porodične medicine u JZU DZ „Dr Mladen Stojanović“ Laktaši. U studiju su uključeni bolesnici kod kojih je dijagnoza ishemijske bolesti srca postavljena nakon ergometrijskog testiranja, koronarografije i pregleda kardiologa, odnosno prisustva tegoba karakterističnih za ishemijsku bolest srca i promjena u elektrokardiogramu koji ukazuju na ishemiju miokarda. Uslov za isključivanje iz studije bilo je prethodno prisustvo ishemijske bolesti srca i odbijanje pacijenta da potpiše informisani pristanak. Nijedan pacijent nije isključen iz studije.

Svim pacijentima su izvršena antropometrijska mjerenja u cilju procjene stepena uhranjenosti, izmjerene su vrijednosti krvnog pritiska i uzeti uzorci krvi nakon 12 sati gladovanja radi određivanja vrijednosti glikemije i lipidnog statusa. Stepenu uhranjenosti procijenjen je na osnovu vrijednosti indeksa tjelesne mase (engl. Body Mass Index – BMI), koji je dobijen kao količnik vrijednosti tjelesne mase i kvadrata tjelesne visine izražene u metrima. Tjelesna masa mjerena je medicinskom decimalnom vagom sa pokretnim tegovima, sa preciznošću mjerenja od 0,1 kg. Ispitanici su mjereni u donjem rublju. Tjelesna visina izmjerena primjenom Harpenden antropometra sa preciznošću mjerenja od 0,1 cm. Svaki ispitanik je mjeran bez obuće, ruku opuštenih uz tijelo, skupljenih peta, sa položajem glave tako da frankfurtska ravan (zamišljena linija koja povezuje tragus ušne školjke i spoljašnji ugao oka) bude horizontalna. Specifična distribucija masnog tkiva, odnosno veličina abdominalnog masnog tkiva, procijenjena je na osnovu vrijednosti obima struka. Obim struka mjeran je Holtain mjernom trakom sa preciznošću mjerenja od

0,1 cm. Obim struka je mjeran na sredini linije koja spaja gornji greben ilijačne kosti i luk rebara na srednjoj aksilarnoj liniji pri ekspirijumu. Odnos obima struka i kukova izračunat je tako što se podijelio obim struka u centrimetrima sa obimom kukova u centrimetrima. Na osnovu podataka dobijenih mjerenjem obima struka utvrđeno je postojanje ili odsustvo abdominalnog tipa gojaznosti.

Vrijednosti krvnog pritiska mjerene su primjenom sfingomanometra po Rica-Rocci-u i po preporukama Američkog udruženja kardiologa (American Heart Association – AHA) u sjedećem stavu poslije 10-15 minuta mirovanja na obje ruke, a za analizu je upotrijebljena viša vrijednost. Dobijene vrijednosti su izražene u milimetrima živinog stuba (mmHg). Glikemija i lipidni status izmjereni su na aparatu COBAS-INTEGRA 400 plus (Roche).

Prisustvo metaboličkog sindroma je ustanovljeno na osnovu IDF kriterijuma [11]. Prema definiciji IDF, dijagnoza metaboličkog sindroma se postavlja na osnovu sljedećih kriterijuma: centralni tip gojaznosti (definisani kao obim struka na osnovu etnički specifičnih vrijednosti) udružen sa još dva od navedenih kriterijuma: povišena vrijednost triglicerida  $\geq$  (1,7 mmol/l), ili prethodno liječenje hipertrigliceridemije; snižena vrijednost HDL holesterola  $<$  1,03 mmol/l za muškarce i  $<$  1,29 mmol/l za žene; povišena vrijednost krvnog pritiska, sistolni krvni pritisak  $>$  130 ili dijastolni  $>$  85 mmHg ili prethodno liječenje hipertenzije; povišena vrijednost glikemije natašte (FPG  $\geq$  5,6 mmol/l) ili prethodno dijagnostikovani dijabetes tip 2. Ako je indeks tjelesne mase (BMI)  $>$  30 kg/m<sup>2</sup>, obim struka nije neophodan.

*Statističke metode.* Prilikom prikupljanja podataka korišćeni su programi Microsoft Excel i Microsoft Word, a za statističku obradu podataka SPSS-20 program. Kod obrade podataka koristili smo metode deskriptivne i inferencijalne statistike. Metode deskriptivne statistike korišćene su za dobijanje slike uzorka i prikaz istraživačkih rezultata. Metode inferencijalne statistike su korišćene za dobijanje zaključaka i dokazivanje istraživačkih hipoteza. Frekvenzijska analiza je korišćena za poređenje odgo-

varajućih demografskih entiteta (pol, starost) i odabranih istraživačkih parametara (faktori rizika, oblik metaboličkog sindroma) u odnosu na ostala istraživačka obilježja. Neparametarski statistički testovi (Hi-kvadrat-test) je korišćen za utvrđivanje razlike između istraživačkih parametara atributivnog karaktera unutar grupa i između grupa.

## Rezultati

Istraživanjem su obuhvaćena 73 pacijenta muškog i 34 pacijenta ženskog pola. Najveći broj osoba muškog (38 - 52,05%) i ženskog (13 - 38,24%) pola bio je starosne dobi od 60-69 godina. Najmanji broj ispitanika oba pola bio je u starosnoj dobi ispod 50 godina i to 5 (6,85%) muškaraca i 2 (5,88%) žene.

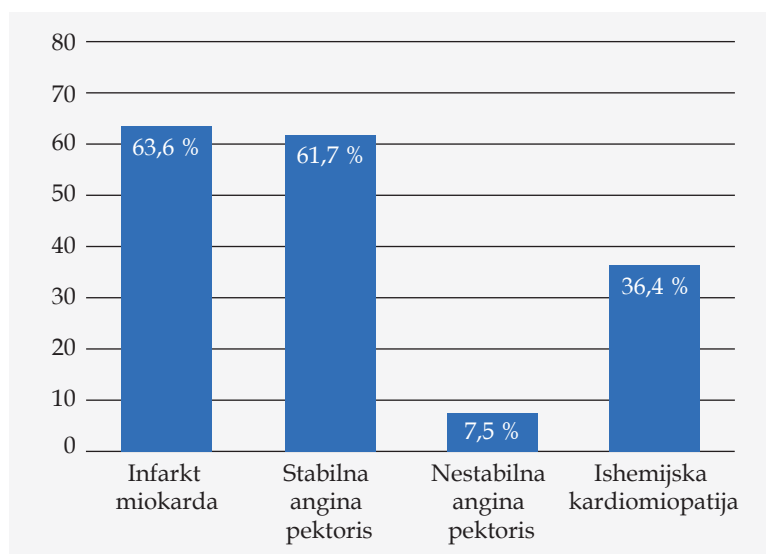
U ispitivanom uzorku, 68 (63,6%) bolesnika imalo je infarkt miokarda, 66 (61,7%) stabilnu anginu pektoris, 8 (7,5%) nestabilnu anginu pektoris i 39 (36,4%) bolesnika ishemijsku miokardiopatiju (Grafikon 1).

Prije kardiovaskularnog događaja dijagnoza metaboličkog sindroma na osnovu IDF kriterijuma postavljena je kod 76 (71%) bolesnika, a nakon događaja kod 86 (80,4%) bolesnika ( $p < 0,001$ ) (Grafikon 2). Nakon kardiovaskularnog događaja došlo je do statistički značajnog povećanja broja pacijenata sa dijagnozom metaboličkog sindroma koji su ispunjavali IDF kriterijume za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma, s obzirom na to da navedeni kriterijumi pored centralne gojaznosti, povećanog BMI, povišenih vrijednosti triglicerida, šećera u krvi, povišenog krvnog pritiska uključuju i terapiju hipertenzije, hiperglikemije i hiperlipidemije.

Prije postavljanja dijagnoze ishemijske bolesti srca kri-

terijume za centralni tip gojaznosti ispunjavao je 61 (57,0%) bolesnik, a nakon kardiovaskularnog događaja 92 (86,0%) bolesnika. Povišene vrijednosti BMI prije događaja imalo je 46 (61%) pacijenata, a nakon događaja 38 (35,5%) pacijenata. Prije kardiovaskularnog događaja povišen nivo triglicerida u krvi imalo je 53 (49,5%), niske vrijednosti HDL-holesterola 31 (29,0%), povišen sistolni krvni pritisak 77 (72,0%), povišen dijastolni krvni pritisak 59 (55,1%), povišen šećer u krvi 68 (63,6%) pacijenata. Nakon kardiovaskularnog događaja 37 (34,6%) pacijenata imalo je povišen nivo triglicerida u krvi, nizak nivo HDL-holesterola imalo je 30 (28,0%) pacijenata, povišen sistolni krvni pritisak 23 (21,5%), povišen dijastolni krvni pritisak 10 (9,3%), povišen nivo šećera u krvi 73 (68,2%) pacijenata (Tabela 1).

Na osnovu prikazanih rezultata, nakon kardiovaskularnog događaja, na ukupnom uzorku došlo je do statistički značajnog smanjenja broja ispitanika sa povišenim BMI ( $p < 0,001$ ), povišenim vrijednostima triglicerida ( $p < 0,001$ ), niskim vrijednostima HDL-holesterola ( $p = 0,001$ ), povišenim sistolnim krvnim pritiskom ( $p = 0,004$ ). Na ispitivanom uzorku došlo je do statistički značajnog povećanja broja pacijenata sa centralnim tipom gojaznosti



**Grafikon 1.** Raspodjela bolesnika prema pojedinim oblicima ishemijske bolesti srca

**Tabela 1.** Učestalost parametara metaboličkog sindroma po IDF kriterijumima prije i nakon kardiovaskularnog događaja

Metabolički sindrom (parametri)	Prije događaja		Nakon događaja		$\chi^2$	p
	Da	Ne	Da	Ne		
Centralni tip gojaznosti, obim struka $\geq 94$ cm za muškarce; $\geq 80$ cm za žene	61 (57,0)	15 (14,0)	92 (86,0)	13 (12,1)	51,388	p < 0,001
BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	46 (61,0)	61 (57,0)	38 (35,5)	69 (64,5)	40,85	p < 0,001
Trigliceridi (>1,7 mmol/l)	53 (49,5)	53 (49,5)	37 (34,6)	70 (65,4)	25,950	p < 0,001
HDL holesterol (<1,03 mmol/l za muškarce; <1,29 mmol/l žene)	31 (29,0)	75 (70,1)	30 (28,0)	77 (72,0)	11,73	p = 0,100
Povišen pritisak (S>130 mmHg)	77 (72,0)	30 (28,0)	23 (21,5)	84 (78,5)	8,149	p = 0,004
Povišen pritisak (D>85 mmHg)	59 (55,1)	48 (44,9)	10 (9,3)	97 (90,7)	0,105	p = 0,764
Povišena glikemija $\geq 5,6$ mmol/l	68 (63,6)	39 (36,4)	73 (68,2)	34 (31,8)	13,78	p = 0,000
Liječenje hipertrigliceridemije	8 (7,5)	99 (92,5)	85 (79,4)	22 (20,6)	2,238	p = 0,135
Liječenje hipertenzije	49 (45,8)	58 (54,2)	90 (84,1)	17 (15,)	9,452	p = 0,002
Prethodno dijagnostikovani T2DM	14 (13,1)	93 (86,9)	24 (22,4)	83 (77,6)	55,705	p < 0,001

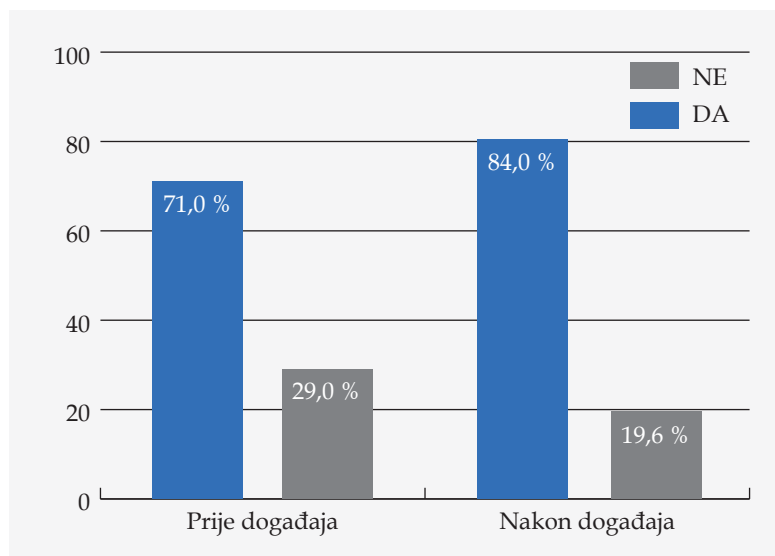
Podaci su prikazani kao broj (%).

(p < 0,001), povišenim vrijednostima šećera u krvi (p < 0,001), broja pacijenata kojima je uvedena farmakoterapija za liječenje hipertenzije (p = 0,002) i šećerne bolesti (p < 0,001). Nije se statistički značajno smanjio broj ispitanika sa povišenim dijastolnim krvnim pritiskom (p = 0,764) (Tabela 1).

Farmakoterapiju u liječenju poremećaja metabolizma masti prije kardiovaskularnog

događaja koristilo je 8 (7,5%) pacijenata, hipertenzije 49 (45,8%), a šećerne bolesti 14 (13,1%) pacijenata. Nakon kardiovaskularnog događaja lijekove za poremećaj metabolizma masti koristilo je 85 (79,4%) pacijenata, hipertenzije 90 (80,41%) i šećera u krvi 24 (22,4%) pacijenata (Tabela 1).

Prije dijagnoze ishemijske bolesti srca 40 (37,38%) bolesnika koristilo je ACE inhibitore, dva (20,56%) beta blokatore, 22 (20,65%) diuretike, 18 (16,82%) acetilsalicilnu kiselinu, 11 (10,28%) statine, jedan (0,93%) klopidogrel i 22 (28,97%) ostale lijekove. Nakon postavljanja dijagnoze ishemijske bolesti srca acetilsalicilnu kiselinu koristilo je 95 (88,79%) bolesnika, beta blokatore 89 (83,18%), statine 84 (78,50%), ACE inhibitore 83 (77,57%), diuretike 38 (55,51%), klopidogrel 50 (46,73%), kalcijumske antagoniste 19 (17,76%) i ostale lijekove 94 (87,85%) bolesnika. Dobijeni rezultati pokazuju da je nakon po-

**Grafikon 2.** Procenat bolesnika sa dijagnozom metaboličkog sindroma prije i nakon kardiovaskularnog događaja

**Tabela 2.** Upotreba lijekova prije i nakon postavljanja dijagnoze ishemijske bolesti srca

	Prije događaja		Nakon događaja		$\chi^2$	p
	Da	Ne	Da	Ne		
Beta blokatori	22 (20,56)	85 (79,44)	89 (83,18)	18 (16,82)	2,983	0,000
Ca antagonisti	9 (8,41)	98 (91,59)	19 (17,76)	88 (82,24)	1,633	0,011
ACE inhibitori	40 (37,38)	67 (62,62)	83 (77,57)	24 (22,43)	3,620	0,000
ASA	18 (16,82)	89 (83,18)	95 (88,79)	12 (11,21)	2,734	0,000
Klopidogrel	1 (0,93)	106 (99,97)	50 (46,73)	57 (53,27)	1,151	0,000
Statini	11 (10,28)	96 (89,72)	84 (78,59)	23 (21,50)	0,243	0,000
Diuretici	22 (20,56)	85 (79,44)	38 (35,51)	69 (64,49)	2,538	0,001
Ostali lijekovi	31 (28,79)	76 (71,03)	94 (87,85)	13 (12,15)	1,328	0,000

Ostali lijekovi: isisorb monohidrat, acenokumarol, kardiotonički glikozidi, lecotirolsin natrijum, gliceril, trinitrat, amiodaron, netformin i dr. Podaci su prikazani kao broj (%).

stavljanja dijagnoze ishemijske bolesti srca značajno veći broj bolesnika koristio ACE inhibitore ( $p < 0,001$ ) beta- blokatore ( $p < 0,001$ ), kalcijumske antagoniste ( $p = 0,011$ ), ASA ( $p < 0,001$ ), klopidogrel ( $p < 0,001$ ), statine ( $p < 0,001$ ), diuretike ( $p = 0,001$ ) i ostale lijekove ( $p < 0,001$ ) (Tabela 2).

## Diskusija

Rezultati našeg istraživanja, u retrospektivnom dijelu studije, su pokazali visoku prevalenciju (71%) metaboličkog sindroma kod ispitivanih pacijenata prije postavljanja dijagnoze ishemijske bolesti srca, dok je nakon kardiovaskularnog događaja kriterijume za metabolički sindrom zadovoljilo 92 (86,0%) pacijenata. Broj pacijenata koji su prema IDF kriterijumima imali metabolički sindrom se povećao poslije kardiovaskularnog događaja, pošto je uvedena farmakološka terapija (lijekovi za liječenje dijabetesa i hipertenzije), a među kriterijuma metaboličkog sindroma nalazi se i liječenje ovih poremećaja. Međutim, uvođenje ovih mjera dovelo je do smanjene učestalosti svih ostalih kriterijuma metaboličkog sindroma. Tako je nakon kardiovaskularnog događaja u ukupnom uzorku došlo do statistički značajnog smanjenja broja ispitanika sa povišenim BMI, povišenim vrijednostima triglicerida, i povišenim sistolnim krvnim pritiskom. Takođe, došlo je do statistički značajnog povećanja broja pacijenata sa centralnim tipom gojazno-

sti i povišenim vrijednostima šećera u krvi što predstavlja paradoks. Statistički je značajno povećan broj bolesnika kojima je uvedena farmakoterapija za hipertenziju i šećernu bolest. Ponovljeni kardiovaskularni događaj imalo je šest bolesnika.

Prema kriterijumima datim u IDF definiciji metaboličkog sindroma u ukupnom uzorku populacije Republike Srpske najučestalija pojedinačna komponenta metaboličkog sindroma je abdominalna gojaznost (60,4%), dok je kod muškaraca to hipertrigliceridemija (59,1%), a potom slijede hipertrigliceridemija, hipertenzija i hiperglikemija. Najučestalija kombinacija komponenti metaboličkog sindroma prema istraživanjima Stojisavljević [9] (u odsustvu HDL-holesterola) bila je kombinacija: hipertenzija, hipertrigliceridemija i abdominalna gojaznost

U istraživanju iz Hrvatske najučestalija komponenta metaboličkog sindroma na ostrvu Visu bila je hipertenzija, nezavisno od korišćene definicije, a najrjeđa hipertrigliceridemija prema IDF kriterijumima, odnosno hiperglikemija prema NCEP ATP III definiciji [19]. Hidrum i saradnici [20] su utvrdili da je hipertenzija najučestalija komponenta metaboličkog sindroma u Norveškoj. U više istraživanja hipertenzija je bila učestalija kod muškaraca nego kod žena [21-23] i češća je u starijoj dobi, kao i kod osoba sa nižim nivoom obrazovanja [21].

Hipertenzija je glavni faktor rizika za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet i zahti-

jeva veliku pažnju, kontrolu i nadzor [24-26]. Veza između arterijske hipertenzije i akutnih koronarnih sindroma je dvostruka: pojedini faktori rizika su zajednički za obje bolesti, kao što su genetski faktori, insulinska rezistencija, simpatička hiperaktivnost i vazoaktivne supstance (tipa angiotenzina-II). S druge strane, hipertenzija je povezana s razvojem ateroskleroze koja pak dovodi do koronarne bolesti srca i akutnog koronarnog sindroma [27].

Gojaznost u dvadeset prvom vijeku predstavlja bolest pandemijskih razmjera koja najviše pogađa razvijeni svijet, ali sve više i zemlje trećeg svijeta [28, 29]. Prevalencija gojaznosti je velika, ali se razlikuje s obzirom na razna geografska područja, etničke grupe, životne navike, naročito u pogledu ishrane i stepena fizičke aktivnosti. Smatra se da oko 50% Evropljana i 64,5% Amerikanaca ima prekomjernu tjelesnu težinu ili je gojazno [30]. U Republici Srbiji, prema podacima istraživanja iz 2006. godine, 36,2% stanovnika ima prekomjernu tjelesnu težinu, a 18,3% je gojazno, što nas dovodi do toga da 54,5% stanovnika Srbije ima visceralnu gojaznost koja je glavna odrednica metaboličkog sindroma [31].

Više studija pokazuje da šećerna bolest povećava četiri do šest puta rizik za cerebrovaskularni insult i infarkt miokarda [32]. Rizik za pojavu infarkta je naročito povišen kod žena sa šećernom bolešću [33], a čak i poremećena tolerancija glukoze je povezana sa povećanim rizikom za koronarnu bolest [34].

Više prospektivnih epidemioloških studija je ukazalo na pozitivnu povezanost između povišenih vrijednosti triglicerida i koronarne bolesti srca [35, 36]. Međutim, nisu identifikovani povišeni serumski trigliceridi kao nezavisni faktor rizika za koronarnu bolest srca [37]. Uzrok tome može biti u velikom broju varijabli povezanih sa povećanjem vrijednosti serumskih triglicerida. Metabolizam lipoproteina je međusobno povezan, te povišen nivo triglicerida može biti istovremeno povezan sa značajnom korelacijom sa ukupnim, LDL i HDL-holesterolom. Takođe, postoji značajna povezanost između niskog nivoa HDL-holesterola i povećanog rizika za koronarnu bolest

[38-40]. Dokazano je da hipertrigliceridemija predskazuje rizik koronarne bolesti nezavisno od ostalih faktora rizika, uključujući i LDL-holesterol i HDL-holesterol [41]. Treba posebno naglasiti da je učestalost hipertrigliceridemije kod bolesnika sa metaboličkim sindromom dva puta veća nego kod onih koji nemaju sindrom, kao i da tri četvrtine bolesnika sa metaboličkim sindromom ima hipertrigliceridemiju [42]. U opštoj populaciji SAD osobe s metaboličkim sindromom imale su dvostruko veći rizik za razvoj kardiovaskularnog oboljenja (angina pectoris, infarkt srca, moždani udar, prolazni ishemični atak, popuštanje srca ili intermitentna klaudikacija) u odnosu na osobe koje nisu imale metabolički sindrom [43].

Preko 50% bolesnika sa ishemijskom bolesti srca ima metabolički sindrom, dok je kod pacijenata mlađih od 45 godina ovaj procenat niži i iznosi 37%, s tim što je u mlađoj populaciji metabolički sindrom učestaliji kod žena. Sa adekvatnim terapijskim mjerama, primjenjenim kod bolesnika sa ishemijskom bolesti srca, ovaj broj se može smanjiti. Sveobuhvatne mjere liječenja obuhvataju primjenu kardiovaskularne rehabilitacije, promjenu načina života i ishrane, smanjenje tjelesne težine i medikamentoznu terapiju [44, 45]. Navedeni podaci ukazuju na neophodnost agresivnog terapijskog tretmana u cilju primarne i sekundarne prevencije aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti i metaboličkog sindroma [46].

## Zaključak

Korišćenjem IDF kriterijuma dokazana je visoka prevalencija metaboličkog sindroma kod bolesnika koji su razvili ishemijsku bolest srca. Primjenom farmakoloških i nefarmakoloških mjera nakon postavljanja dijagnoze ishemijske bolesti srca smanjena je učestalost većine parametara metaboličkog sindroma. Porodični ljekari imaju veliku ulogu u ranoj identifikaciji bolesnika sa metaboličkim sindromom i prevenciji ishemijske bolesti srca.

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

## Literatura

- Vasiljević Z. Stabilna angina pectoris i principi lečenja. U: Kažić T, Ostojić M. Klinička kardiovaskularna farmakologija. Beograd: Integra; 2009.
- Stožinić SP, Borizanović MD. Bezbolne i slabo izražene forme ishemijske bolesti srca. *Med Data Rev* 2010;2(2):139-147
- Treasure C, Wayne A. Angina pectoris, myocardial infarction and the biology of atherosclerosis. In: Califf R, Mark D, Wagner G, editors. *Acute coronary care*. Boston: Mobsy; 1994.
- Ishemijska bolest srca. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Beograd: Ministarstvo zdravlja, Republika Srbija; 2012.
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S10-S15.
- Grundey SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:629-36.
- Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-9.
- Scott MG. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:629-36.
- Stojisavljević D. Prevalencija metaboličkog sindroma kod odraslih stanovnika Republike Srpske. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, 2014.
- Prasad H, Ryan DA, Celzo MF, Stapleton D. Metabolic syndrome: definition and therapeutic implications. *Postgrad Med* 2012;124(1):21-30.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
- Takeuchi H, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Ohhata J, Isohe T, Shimamoto K. Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men. Applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III to Japanese men - the Tanno and Sobetsu Study. *Hypertens Res* 2005;28:203-8.
- Gostović JM, Heim I, Jonke V, Gostović M, Leontić KD. Metabolička insulinska rezistencija i kardiovaskularni sustav. *Medicus* 2004;13:68.
- Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-32.
- Stern MP, Williams K, Gonzalez-Willapando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004;27:2676-81.
- Novo S, Peritore A, Guarneri FP, Corrado E, Maccione F, Evola S, Novo G. Metabolic syndrome (MetS) predicts cardio and cerebrovascular events in a twenty years follow-up. A prospective study. *Atherosclerosis* 2012;223:468-72.
- Kolčić I. Populacijsko genetičke i okolišne odrednice metaboličkog sindroma u populaciji otoka Visa. Doktorska disertacija. Univerzitet u Zagrebu, Medicinski fakultet, 2009.
- Hildrum B, Mykletun A, Hole T, Midthjell K, Dahl A. Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT 2 study. *BMC Public Health* 2007;7:220.
- Sharma KS, Ghimire A, Radhakrishnan J, Thapa L, Shrestha RN Paudel N, et al. Prevalence of Hypertension, Obesity, Diabetes and Metabolic Syndrome in Nepal. *Int J Hypertens* 2011;2011:821971. doi: 10.4061/2011/821971.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome among US Adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Brief report. *JAMA* 2002;287(3):356-9.
- Kelliny C, William J, Reisen W, Paccaud F, Bovet P. Metabolic syndrome according to different definitions in a rapidly developing country of the African region. *Cardiovasc Diabetol* 2008;7:27.

24. National center for Cardiovascular Diseases, China. Annual Report on Cardiovascular diseases in 2005 in China. Beijing, China: Encyclopedia of China Publishing House; 2006.
25. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insight from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000;13:S3–S10.
26. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–13.
27. Picariello C, Lazzeri C, Attana P, Chiostrini M, Giensini GF, Valente S. The impact of hypertension on patients with acute coronary syndromes. *Int J Hypertens* 2011;2011:563657. doi: 10.4061/2011/563657
28. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, Rexorde KM, Glynn RJ, Buring JE. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation* 2001;104(4):393–8.
29. Ogden C, Carroll M, Kit B, Flegal K. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999–2010. *JAMA* 2012;307(5):483–90.
30. Wang YC, Colditz G, Kunzt K. Forecasting the Obesity, Epidemic in the Aging U.S. Population. *Obesity* 2007;15(11):2855–65.
31. Knežević T, urednik. Zdravlje stanovnika Srbije, analitička studija od 1997–2007. Beograd: Institut za javno zdravlje; 2008. Available from: [http://www.batut.org.rs/download/publikacije/Zdravlje\\_stanovnika\\_1997-2007.pdf](http://www.batut.org.rs/download/publikacije/Zdravlje_stanovnika_1997-2007.pdf) Accessed February 20 2018
32. Eliasson M, Lindhal B, Lundberg V, Stegmayr B. Diabetes and obesity in northern Sweden-occurrence and risk for stroke and myocardial infarction. *Scand J Publ Health* 2003;31:70–7.
33. Lundberg V, Stegmayr B, Asplund K, Eliasson M, Huhtasaari F. Diabetes as a risk factor for myocardial infarction: population and gender perspectives. *J Intern Med* 1997;241:485–92.
34. Blake DR, Meigs JB, Muller DC, Najjar SS, Andres R, Nathan DM. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors. *Diabetes* 2004;53(8):2095–100.
35. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998;19 (suppl):8–14.
36. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998;19(suppl. M):8–14.
37. Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD RJ. Epidemiology as a guide to clinical decisions: the association between triglyceride and coronary heart disease. *N Eng J Med* 1980;302:1383–9.
38. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factors or categories. *Circulation* 1998;97:1837–47.
39. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8–15.
40. Abbot RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: the Framingham Study. *JAMA* 1988;260:3456–60.
41. Alseikh-Ali AA, Lin JL, Abourjaily P, Ahearn D, Kuvin JT, Karas RH. Prevalence of low high-density lipoprotein cholesterol in patients with documented coronary heart disease or risk equivalent and controlled low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2007;100 (10):1499–501.
42. Reiner Ž. Metabolički sindrom i dislipidemija. *Medix* 2011;XVII (97):122–8.
43. Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD RJ. Epidemiology as a guide to clinical decisions: the association between triglyceride and coronary heart disease. *N Eng J Med* 1980;302:1383–89.
44. Loscalzo J. Harrison's cardiovascular medicine. New York: McGraw-Hill Medical; 2013.
45. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003;108(4):414–9.
46. Grundy S, Hansen B, Smith S, Cleeman J, Kahn R. Clinical management of metabolic syndrome. *Circulation* 2004;109:551–6.

## Frequency of metabolic syndrome components in patients with ischemic heart disease

Žana Pećanac<sup>1</sup>, Kosana Stanetić<sup>2,3</sup>, Ljubomir Šormaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Primary Healthcare Center "Dr Mladen Stojanović" Laktaši, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>2</sup>Primary Healthcare Center Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>3</sup>University of Banja Luka, Faculty of Medicine, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

**Introduction.** Metabolic syndrome is a cluster of metabolic disorders that increase the risk of type 2 diabetes and cardiovascular diseases. The aim of the study is to determine the frequency of certain metabolic syndrome components by applying International Diabetes Federation (IDF) criteria prior to and after diagnosing ischemic heart disease.

**Methods.** In a retrospective-prospective study, risk factors for metabolic syndrome prior to and after the ischemic heart disease were analyzed. The sample included 107 patients suffering from ischemic heart disease. All patients with ischemic heart disease treated in the Primary Healthcare Centre Laktaši (Bosnia and Herzegovina) from 1st January 2010 to 30th November 2015 were included in the study. The patients were diagnosed with the ischemic heart disease by cardiology examination, ergometric testing and coronagraphy. All patients were subjected to anthropometric and blood pressure measurement and their blood samples were taken after 12 hours of being famished in order to determine the glucose and lipid levels.

**Results.** After cardiovascular event a statistically significant decrease in the number of patients with increased body mass index (46 vs. 38,  $p < 0.001$ ), increased levels of triglycerides (53 vs. 37,  $p < 0.001$ ), low levels of HDL cholesterol (31 vs. 30,  $p = 0.100$ ), increased systolic blood pressure (77 vs. 73,  $p = 0.004$ ) was registered. Statistically significant increase in the number of patients with central obesity (61 vs. 92,  $p < 0.001$ ), increased fasting blood glucose (68 vs. 73,  $p < 0.001$ ), as well as those receiving pharmacotherapy for hypertension (49 vs. 90,  $p = 0.002$ ) and diabetes (14 vs. 24,  $p < 0.001$ ) was recorded.

**Conclusion.** After diagnosing ischemic heart disease, the majority of metabolic syndrome parameters were reduced by applying pharmacological and non-pharmacological measures. Family physicians have an important role in an early identification of patients with metabolic syndrome as well as in the prevention of ischemic heart disease.

**Keywords:** ischemic heart disease, risk factors, metabolic syndrome



Original article

## Oxidative stress and other risk factors associated with diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus

Snežana Mališ<sup>1</sup>,  
Ana Savić Radojević<sup>2</sup>,  
Marijana Kovačević<sup>1,3</sup>,  
Olivera Čančar<sup>1,3</sup>,  
Dragana Pavlović<sup>1</sup>,  
Ljubica Djukanović<sup>4</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Foča, Department of Internal Medicine, Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>2</sup>University of Belgrade, School of Medicine, Institute of Medical and Clinical Biochemistry, Belgrade, Serbia

<sup>3</sup>University of East Sarajevo, Faculty of Medicine, Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>4</sup>University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia

Corresponding author:  
Snežana Mališ, MD, Mr sc.  
Studentska 5  
73300 Foča  
snezamalis@yahoo.com

Primljen – Received: 25/04/2018  
Prihvaćen – Accepted: 21/05/2018

Copyright: ©2018 Mališ S, et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Summary

**Introduction.** The aim of the study was to examine whether biomarkers of oxidative stress and antioxidant enzyme activities are among other risk factors for diabetic nephropathy (DN).

**Methods.** The study involved 70 patients with type 2 diabetes (37 males, aged 41 to 81 years) allocated to two groups: one of 32 patients with DN and the other of 38 patients without DN. In the study of oxidative stress 15 healthy persons were included. All examined patients were interviewed and underwent objective examination. Their serum and urine samples were analyzed in order to estimate the quality of glycoregulation and kidney function. Protein thiol groups (P-SH), antioxidant enzyme activities [superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPX)] were determined in plasma spectrophotometrically and malondialdehyde-adducts (MDA) by enzyme immunoassay.

**Results.** No significant differences were found between the two groups for demographic characteristics, duration and treatment of diabetes, blood pressure, fasting glucose level and HbA1c. Patients with DN had a higher body mass index, lower estimated glomerular filtration rate (eGFR) and higher albuminuria and proteinuria. Plasma activity of GPX and SOD as well as levels of MDA adducts and P-SH groups were similar in patients with and without DN, but GPX and SOD plasma activities were significantly lower and plasma level of MDA significantly higher in all patients than in healthy controls. Patient gender, age, BMI, HbA1c and plasma level of P-SH and MDA were selected as significant predictors of DN. Patient age, duration of diabetes, serum phosphorus, uric acid levels and plasma SOD activity were negatively associated with eGFR. Patient age, serum levels of protein and albumin and plasma GPX activity were negatively, while systolic BP, serum levels of uric acid and cholesterol were positively associated with proteinuria.

**Conclusion.** Biomarkers of oxidative protein and lipid damage were selected as risk factors for DN, besides several other well known risk factors.

**Keywords:** diabetic nephropathy, antioxidant enzymes, oxidative damage biomarkers

## Introduction

The incidence of diabetes mellitus is rising all over the world and it is assumed that the number of patients with diabetes will increase from 382 million in 2013 to 592 million in 2035 [1]. The majority of these patients have type 2 diabetes and only about 6% of adults with diabetes have the type 1 diabetes [2]. Both types of diabetes are strongly associated with microvascular and macrovascular complications that significantly impair quality of life.

As one of the microvascular complications of diabetes, diabetic nephropathy (DN) became a serious health and economic problem in developed countries in the late nineties. Due to the steady increase in the number of patients with DN, especially among those with type 2 diabetes, this has become the most common cause of end-stage renal disease (ESRD) [3, 4]. Moreover, at the beginning of this century, increased incidence of ESRD caused by DN was observed all over the world. By 2015 DN had become the leading cause of ESRD in incident (30.4%) patients on renal replacement therapy in Bosnia and Herzegovina [5]. The increasing incidence of DN can only be addressed by persistent implementation of preventive measures. These should be directed towards the risk factors for development and progression of the disease. Although chronic hyperglycemia and glomerular hypertension are considered as the main initiators of DN, many other factors have been shown to contribute to its development [6, 7]. Despite numerous studies on the pathogenesis of and factors affecting DN, there are still not enough effective measures to prevent the occurrence and progression of the disease. Therefore, new risk factors and measures that could improve the outcome of DN by influencing these factors are still sought. Among the many investigated risk factors for DN, oxidative stress seems to mediate macrovascular and microvascular complications of diabetes. Chronic hyperglycemia in diabetic patients causes increased production of oxygen free radicals and depletion of antioxidants. This may lead to increased oxidant-derived tissue injury [8-10].

The aim of this study was to examine risk factors associated with DN in patients with type 2 diabetes, especially taking into account the oxidative status of these patients evaluated through plasma activities of antioxidant enzymes and biomarkers of oxidative damage.

## Methods

*Patients.* The cross-sectional study involved 70 patients with type 2 diabetes (37 males, aged 41 to 81 years) regularly controlled in the Center of Internal Medicine, University Hospital, Foča. Patients were allocated to two groups. Group 1 consisted of 32 patients with DN and group 2 comprised 38 patients without DN. Diagnosis of DN was based on the presence of albuminuria (urine albumin to creatinine ratio > 3.4 mg/mmol) and/or proteinuria (urine protein to creatinine ratio > 20 mg/mmol) with or without decreased estimated glomerular filtration rate (eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Patients with acute infections, existing urinary tract infection, other kidney diseases, other endocrine diseases and congestive heart failure were not included in the study. None of the examined participants used antioxidant supplements.

In the study of antioxidant enzymes and biomarkers of oxidative damage a third group of 15 healthy persons was included, all of whom had a negative history of diabetes, kidney disease and hypertension, while clinical, laboratory and sonographic examinations revealed no pathological finding.

The study was approved by the Ethical Committee of the Faculty of Medicine, Foča. Informed consent was obtained from all examined persons.

Data on demographic characteristics of the patients, duration and treatment of diabetes, together with family history, were obtained by interview and analysis of medical records. All examined patients underwent an objective examination including blood pressure measurement and calculation of body mass index (BMI).

*Laboratory analyses.* Blood and urine samples were collected and the following analy-

ses were performed using routine biochemical methods: peripheral blood cell counts, serum levels of fasting and 2-h postprandial glucose, HbA1c, cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, albumin, protein, urea, creatinine, uric acid, calcium and phosphorus, as well as urine creatinine level.

eGFR was estimated using the abbreviated MDRD study equation for non standardized creatinine [11]:

$$\text{eGFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Scr})^{-1.154} \times (\text{Age})^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female})$$

Urine protein was measured by a colorimetric method with pyrogallol red and expressed as mg protein/mmol creatinine and urine albumin by a photometric color method with bromcresol green on an Olympus AU 400 analyzer (Olympus Co. Ltd., Tokyo, Japan).

Superoxide dismutase (SOD) activity in plasma was measured by the method of Misra and Fridovich [12] based on the ability of SOD to inhibit auto-oxidation of epinephrine at an alkaline pH (pH 10.2). Plasma glutathione peroxidase (GPX) activity was assayed according to Gunzler et al. [13] with organic hydroperoxide as the substrate. Plasma protein thiol groups (P-SH) were determined using the method of Jocelyn [14] and expressed as mmol/g of protein. Plasma MDA-adducts were determined by ELISA using the Oxiselect MDA adduct ELISA kit (Cell Biolabs, San Diego, CA, USA) according to the manufacturer's protocol. MDA was expressed as pmol/mg of protein.

*Statistical analysis.* Descriptive statistics are reported as frequencies for categorical variables and as means with standard deviation for continuous variables. Comparison of the variables among the groups was made with Student's t test, the Chi<sup>2</sup>-test, Fisher's exact test, and one-way

analysis of variance (ANOVA) accompanied by Bonferroni multiple comparison tests depending on the variables compared. Univariate/multivariate logistic regression analysis was used to find out variables associated with "belonging to the group" as the dependent variable: belonging to the DN group was coded as 1 and belonging to the group without DN was coded as 0. Univariate/multivariate linear regression was used to detect variables associated with eGFR and urine protein excretion. Demographic, clinical and laboratory variables determined in the study were used as independent variables in both these analyses.

## Results

Table 1 shows no significant differences between patients with DN and those without DN for demographic characteristics, duration and treatment of diabetes, or systolic and diastolic blood pressure. The only significant difference was found for BMI, which was higher in patients with DN than in those without DN.

Laboratory analyses revealed that the examined groups differed significantly only for kid-

**Table 1.** Main characteristics of the patients

	Patients		p*
	with diabetic nephropathy	without diabetic nephropathy	
Number	32	38	
Gender, males	20 (62.5%)	17 (44.7%)	0.138
Age, years	63.5 ± 11.8	60.3 ± 11.5	0.255
Duration of DM, years	10.5 ± 7.2	8.7 ± 7.3	0.305
Therapy:			
medicamentous	14 (43.8%)	17 (44.7%)	0.966
insulin	7 (21.9%)	9 (23.7%)	
combined	11 (34.4%)	12 (31.6%)	
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29.4 ± 4.3	26.6 ± 3.8	<b>0.004</b>
Systolic BP, mmHg	147.9 ± 27.5	139.6 ± 19	0.200
Diastolic BP, mmHg	84.7 ± 10.5	85.3 ± 10.8	0.822

\*Statistical significance of differences was calculated by Chi<sup>2</sup> test and Student's t-test, as appropriate. DM - diabetes mellitus, BMI - body mass index, BP - blood pressure

ney function. Patients with DN had significantly higher serum creatinine and phosphorus levels, lower eGFR, and greater urinary excretion of albumin and protein than the patients without DN (Table 2). Analysis of the distribution of patients according to eGFR showed that 14/32 of those with DN had eGFR below 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> but only 4/38 participants without DN (p = 0.0081) Comparison of plasma antioxidant enzyme activities and oxidative damage biomarkers among the three groups examined showed similar values for patients with and without DN (Table 3). However, both patient groups had significantly lower plasma activities of GPX and SOD, but significantly higher levels of MDA adducts than the healthy controls. Although the plasma level of P-SH groups in our patients tended to be lower than in healthy persons, the differences did not reach statistical

**Tabela 2.** Results of laboratory analyses

	Patients		p
	with diabetic nephropathy n = 32	without diabetic nephropathy n = 38	
Hemoglobin, g/L	128.5 ± 20.4	135.5 ± 16.3	0.116
Leukocytes x 10 <sup>9</sup> /L	8.1 ± 2.7	6.7 ± 1.9	<b>0.01</b>
Fasting glucose, mmol/L	9.6 ± 2.9	9.2 ± 3.2	0.571
2-h postprandial glucose, mmol/L	11.5 ± 3.2	11.8 ± 3.6	0.718
HbA1c %	8.1 ± 1.5	8.3 ± 1.7	0.733
Cholesterol, mmol/L	5.9 ± 1.6	5.7 ± 1.1	0.541
Triglyceride, mmol/L	2.4 ± 0.9	2.3 ± 1.2	0.762
HDL-cholesterol, mmol/L	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.2	0.488
LDL-cholesterol, mmol/L	4.1 ± 1.5	4.0 ± 1.0	0.580
S-protein, g/L	63.3 ± 8.0	67.4 ± 7.0	0.028
S-albumin, g/L	36.5 ± 6.3	38.0 ± 4.7	0.274
S-creatinine, μmol/L	112.5 ± 83.8	81.3 ± 20.0	<b>0.026</b>
eGFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	63.6 ± 21.5	79.3 ± 20.7	<b>0.003</b>
S-uric acid, mmol/L	304 ± 107	273 ± 84	0.186
S-calcium, mmol/L	2.1 ± 0.1	2.2 ± 0.2	0.065
S-phosphorus, mmol/L	0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.2	<b>0.003</b>
U-albumin, mg/g	43.7 ± 10.8	3.0 ± 2.1	<b>&lt;0.001</b>
U-protein, mg/g	166.3 ± 183.2	19.4 ± 17.9	<b>&lt;0.001</b>

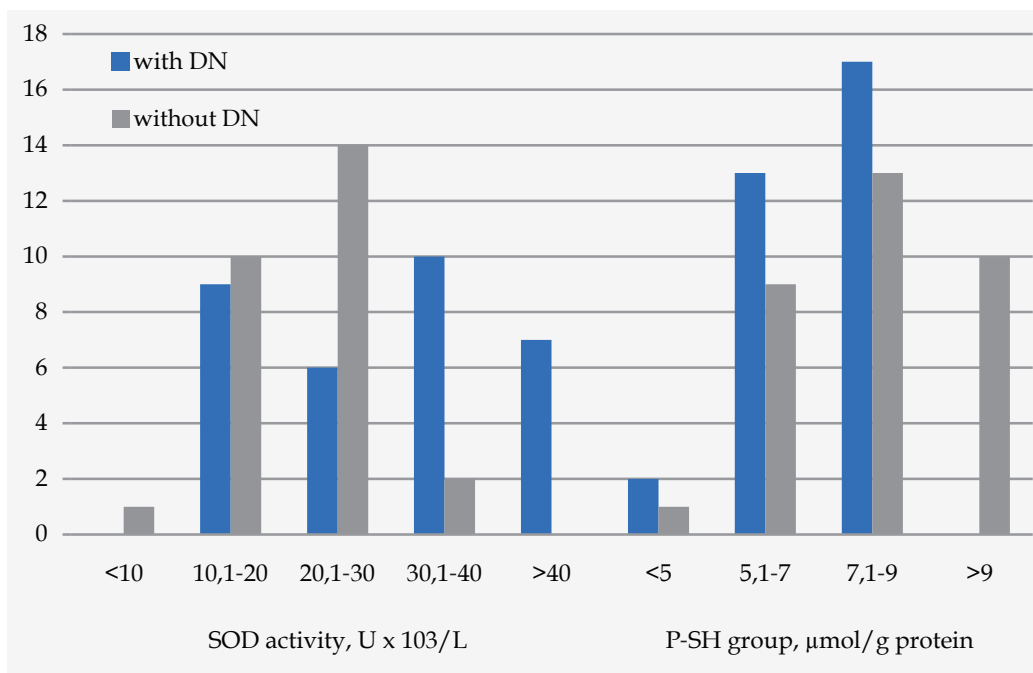
significance.

Although patients with and without DN had similar values for plasma SOD activity and P-SH levels, the distribution of these parameters differed between the groups with and without DN (Figure 1). While almost all patients without DN had SOD activity below 30 U x 10<sup>3</sup>/L, SOD activity was above this

**Table 3.** Antioxidant enzymes activities and oxidative damage biomarkers in plasma of patients with/without diabetic nephropathy (DN) and healthy controls

	GPX activity, U/L	SOD activity, Ux10 <sup>3</sup> /L	MDA adducts, pmol/mg protein	P-SH groups, μmol/g protein
1. Patients with DN (n=32)	304.3 ± 76.0	30.1 ± 13.3	81.2 ± 10.6	7.42 ± 1.24
2. Patients without DN (n=38)	302.5 ± 69.0	25.3 ± 9.7	81.0 ± 11.5	7.72 ± 1.86
3. Healthy controls (n=15)	410.6 ± 131.7	47.1 ± 7.57	65.3 ± 7.38	8.77 ± 2.15
p (ANOVA)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.020
p (Bonferroni)				
1 vs. 2	1.000	0.183	1.000	0.401
1 vs. 3	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.170
2 vs. 3	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.209

GPX - glutathione peroxidase, SOD - superoxide dismutase, P-SH - protein thiol groups, MDA - malondialdehyde-adducts



**Figure 1.** Distribution of patients with and without diabetic nephropathy (DN) according to plasma superoxide dismutase (SOD) activity and level of protein thiol groups (P-SH)

value in more than half of the patients with DN ( $p = 0.002$ ). Moreover, plasma P-SH levels were below  $9 \mu\text{mol/g protein}$  in all patients with DN, but 9/38 patients without DN had P-SH levels above  $9 \mu\text{mol/g protein}$ . This difference in distribution between the two groups of patients was near statistical significance.

In order to detect risk factors for DN, univariate/multivariate logistic regression analysis was used. The results presented in Table 4 show that males, older patients, those with

higher BMI and HbA1c had a greater risk for DN, as well as those with lower plasma P-SH levels and MDA adducts.

Univariate/multivariate linear regression was used to detect variables associated with eGFR and urine protein excretion. Combining variables of both patient groups showed that patient age, duration of diabetes, serum phosphorus and uric acid levels and plasma SOD activity were negatively associated with eGFR.

Patient age, serum levels of protein and

**Table 4.** Variables associated with belonging to the group of patients with diabetic nephropathy

	B	p	OR	95% CI
Gender, males	3.03	0.003	20.75	2.75-156.45
Age, years	0.09	0.045	1.09	1.00-1.18
BMI, kg/m <sup>2</sup>	0.41	0.002	1.51	1.17-1.95
HbA1c, %	0.65	0.063	1.91	0.97-1.09
P-SH, $\mu\text{mol/g protein}$	-0.86	0.006	0.42	0.23-0.79
MDA, pmol/mg protein	-0.78	0.021	0.92	0.85-0.99

P-SH - protein thiol groups, MDA - malondialdehyde-adducts  
BHI - Body mass index

**Table 5.** Variables associated with eGFR and urinary protein excretion

	eGFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup>			U-protein, mg/mmol		
	B	$\beta$	p	B	$\beta$	p
Age, years	-0.47	-0.25	0.038	-3.65	-0.025	0.042
Duration of DM, years	-0.83	-0.27	0.024			
Systolic BP, mmHg				2.93	0.40	0.001
S-phosphorus, mmol/L	-52.63	-0.54	<0.0001			
S-uric acid, mmol/L	-0.07	-0.03	0.03	0.48	0.26	0.030
S-protein, g/L				-9.32	-0.41	0.001
S-albumin, g/L				-10.01	-0.31	0.009
S-cholesterol, mmol/L				37.12	0.28	0.018
GPX activity, U/l				-0.23	-0.12	0.015
SOD activity, Ux103/l	-0.52	-0.28	0.021			

DM – diabetes mellitus, BP – blood pressure, GPX – glutathione peroxidase, SOD – superoxide dismutase

albumin and GPX plasma activity were negatively and systolic BP, serum uric acid and cholesterol concentrations positively associated with urine protein excretion.

## Discussion

In our cross sectional study two groups of patients with type 2 diabetes were examined, one with DN and the other without this microvascular complication. The gender, age, duration and treatment of diabetes, blood pressure, fasting glucose and HbA1c levels were similar in both groups. However, values for BMI, albuminuria and proteinuria were higher, while eGFR was lower in the group with DN when compared with the group without DN. While activities of the antioxidant enzymes, GPX and SOD, were similar in both groups with diabetes, they were markedly lower than in the group of healthy persons. In addition, plasma levels of MDA adducts were significantly higher in each group of patients with diabetes than in the healthy controls, whereas plasma P-SH levels tended to be lower. Multivariate logistic regression analysis selected patient gender, age, BMI, HbA1c and plasma levels of P-SH and MDA adducts as significant independent predictors of DN. Patient age, duration of diabetes, serum phosphorus and uric acid levels and plasma SOD activity were negatively associated with eGFR, but patient age, serum

levels of protein and albumin and GPX plasma activity were negatively associated with proteinuria, while systolic BP, and serum uric acid and cholesterol were positively associated with proteinuria.

Numerous studies have been devoted to discovering risk factors for DN with special attention to potentially modifiable risk factors as targets of preventive measures. In this context sustained hyperglycemia and hypertension were shown to be the main modifiable risk factors of DN [15, 16]. In the present study no significant differences were found in fasting serum glucose level and HbA1c between patients with and without DN, but mean values of these parameters were above those recommended by modern guidelines [17-19]. Analysis of the distribution of patients according to fasting serum glucose level and HbA1c showed differences between the two examined groups. Thus, 28/32 patients with DN had fasting glucose level above 8 mmol/L but only 17/38 patients without DN ( $p = 0.0034$ ), while HbA1c below 7% was recorded for 19/32 patients with DN but for 29/38 patients without DN ( $p = 0.196$ ; data not presented). This indicates that patients with DN had poorer glycoregulation than those in whom DN was not developed. Moreover, multivariate logistic regression selected HbA1c as a significant independent predictor of DN. This confirms numerous randomized control studies showing that intensive glucose control reduced the

rate of development of micro and macroalbuminuria [20-22].

The link between obesity and type 2 diabetes led to creation of the term „diabesity“ in order to underline that obesity is the main risk factor for type 2 diabetes and often precedes actual diabetes. However, the results concerning association of obesity and DN are controversial [23-25]. Both groups of patients presented here had mean BMI above the normal limit, but the mean value was significantly higher for those with DN than for those without DN. In addition, 14/32 patients with DN were obese (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), but that was the case for only 5/38 patients without DN (p = 0.0094). This indicated an association between obesity and DN, which was confirmed by logistic regression analysis that selected BMI as a significant predictor of DN.

Hypertension is common in diabetic patients, especially in those with type 2 diabetes. More than 70% of patients from both groups examined here had hypertension and similar percentages of diabetic patients with hypertension were reported earlier [26, 27]. Systolic blood pressure was higher in our patients with DN than in those without DN and those with DN had had hypertension for a slightly longer time than those without DN (10.4 ± 7.4 vs. 9.8 ± 5.9 years) but the difference was not significant. It may be noted that the duration of hypertension was similar to the reported duration of type 2 diabetes. In patients with this type of diabetes most often it cannot be established when the disease started. It commences asymptotically and is most often detected when microvascular complications already exist. That could partially explain the similar duration of diabetes in our groups with and without DN. Although the durations of diabetes and hypertension were similar in both our patient groups, duration of diabetes was selected as a significant predictor of eGFR and systolic blood pressure as a significant predictor of proteinuria. Altogether these results indicate the importance of close control of glycemia and blood pressure in patients with diabetes according to guideline recommendations.

While our results showed similar HbA1c

values and similar duration of diabetes in patients with and without DN, both these variables appeared as predictors of DN. Therefore, it could be assumed that there are still some disorders associated with hyperglycemia contributing to DN development. Among the many disorders associated with hyperglycemia is the generation of excessive intracellular reactive oxygen species (ROS) [28, 29]. Some cells are particularly susceptible to hyperglycemia due to their inability to decrease glucose transport and prevent large increases in intracellular glucose concentration. Among such cell populations are retinal capillary endothelial cells and some kidney cells, including glomerular epithelial cells, mesangial cells and proximal tubular epithelial cells [29]. In addition, increased ROS production, decreases in the activity of antioxidant enzymes as well as the activity of some antioxidants have been reported in DN [30-32], although studies on the activity of antioxidant enzymes in DN are scarce and show controversial results. Thus, Ozdemir et al. [33] found no significant difference in plasma activity of GPX between patients with microalbuminuria and those without microalbuminuria. On the contrary, Sedighi et al. [34] observed significantly lower plasma GPX activity in diabetic patients with microalbuminuria and an even greater decline in those with macroalbuminuria. Similarly, Kumawat et al. [35] reported significantly reduced plasma activity of GPX and SOD in type 2 diabetes cases with and without DN when compared to controls and also between patient groups with and without DN. These disparate results can be partially explained by the use of various methods to examine antioxidant enzymes, as well as differences in the characteristics of the patients. Our results showed no differences in plasma activity of GPX and SOD between patients with and without DN but they were significantly lower than in healthy controls. However, almost all patients without DN had SOD activity less than 30 U/L, while in the group of patients with DN over 50% of patients had SOD activity above this limit. It can be assumed that the difference in mean SOD activity between our groups of patients with or without DN was not statistically significant due to the

relatively small number of subjects involved. However, numerous studies have shown that GPX activity declines with decreasing kidney function in patients with chronic kidney disease, while for SOD such correlations are not proven [36, 37]. Mimić-Oka et al. [36] even noted that SOD activity in plasma increased with progression of kidney failure. As 41 % of our patients with DN had eGFR below 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, the influence of decreased kidney function on plasma SOD activity in patients with DN should be taken into account.

In this study mean plasma level of MDA adducts was significantly higher in patients with diabetes than in healthy controls but no difference was found between patients with and without DN. Some authors obtained similar results [38], but others found significantly higher plasma MDA levels in patients with DN than in those without DN [33, 35]. Examination of oxidative protein damage gave slightly different results from those for oxidative lipid damage. Both groups of our diabetics had lower plasma levels of P-SH groups than healthy persons but the differences did not attain statistical significance. Similar results were obtained earlier, including for patients with type 1 diabetes [39]. Nevertheless, all patients with DN had plasma P-SH levels below 9 μmol/g protein, which was not the case for our patients without DN. In addition, plasma level of P-SH groups appeared as a significant predictor of DN.

## References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2013.
2. Bullard KM, Cowie CC, Lessem SE, Saydah SH, Menke A, Geiss LS, et al. Prevalence of Diagnosed Diabetes in Adults by Diabetes Type - United States. 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(12):359-61.
3. Ritz E, Rychlík I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. Am J Kidney Dis 1999;34(5):795-808.
4. Van Dijk PC, Jager KJ, Stengel B, Grönhagen-Riska C, Feest TG, Briggs JD. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991-2000). Kidney Int 2005;67(4):1489-99.
5. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2015. Amsterdam: Academic Medical Center. Department of Medical Informatics; 2017. Available from: <https://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2015.pdf>. Accessed November 12, 2017
6. Djukanović Lj. Prevencija dijabetesne nefropatije. Biomedicinska istraživanja 2012;3(2):67-76.
7. Liang S, Cai GY, Chen XM. Clinical and pathological factors associated with progression of diabetic nephropathy. Nephrology (Carlton). 2017;22 Suppl 4:14-9.

## Conclusion

Two groups of patients with type 2 diabetes, one with and the other without DN, did not differ in demographic characteristics, duration and treatment of diabetes, blood pressure, fasting glucose level and HbA1c, while the group with DN had significantly higher mean BMI than that without DN. Patients with DN had also higher urine excretion of albumin and protein and lower eGFR when compared to those without DN. The activity of antioxidant enzymes, GPX and SOD, as well as plasma levels of MDA and P-SH groups were similar in patients with DN and those without DN. However, plasma level of MDA and P-SH groups appeared as significant predictors of DN, while plasma activity of GPX was significantly associated with eGFR and SOD with proteinuria. Male gender, age, BMI and HbA1c were also selected as significant predictors of DN. Age, duration of diabetes, serum phosphorus and uric acid levels and plasma SOD activity were significantly associated with eGFR, but age, systolic blood pressure, serum level of uric acid, protein and cholesterol and GPX plasma activity with proteinuria. All these results showed that, in addition to several other well known risk factors for DN, products of oxidative lipid and protein damage are significant independent predictors of DN.

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



8. Bondeva T, Wolf G. Reactive oxygen species in diabetic nephropathy: friend or foe? *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(11):1998-2003.
9. Arora MK, Singh UK. Oxidative stress: meeting multiple targets in pathogenesis of diabetic nephropathy. *Curr Drug Targets* 2014;15(5):531-8.
10. Sagoo MK, Gnudi L. Diabetic nephropathy: Is there a role for oxidative stress? *Free Radic Biol Med* 2018;116:50-63.
11. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
12. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autooxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem* 1972;247:3170-5.
13. Gunzler WA, Kremers H, Flohe L. An improved coupled test procedure for glutathione peroxidase in blood. *Zeits Klin Chem Klin Biochem* 1974;12:444-8.
14. Jocelyn PC. Spectrophotometric assay of thiols. *Methods Enzymol* 1987;143:44-61.
15. Van Buren PN, Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18(1):28-41.
16. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005;28(1):164-176.
17. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004;27:(Suppl. 1):S15-S35.
18. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje diabetes mellitusa. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2013.
19. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske. Bolesti žlijezda sa unutrašnjim luženjem, ishrane i metabolizma. Available from: [http://porodicanamedicina.com/download/klinicki\\_vodici/Bolesti-zlijezda-sa-unutrasnjim-lucenjem/Bolesti-zlijezda-sa-unutrasnjim-lucenjem.pdf](http://porodicanamedicina.com/download/klinicki_vodici/Bolesti-zlijezda-sa-unutrasnjim-lucenjem/Bolesti-zlijezda-sa-unutrasnjim-lucenjem.pdf) Accessed November 12, 2017
20. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl. 2):B21-B29.
21. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003;290(16):2159-67.
22. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;59(15):1577-89.
23. Radcliffe NJ, Seah JM, Clarke M, MacIsaac RJ, Jerums G, Ekinci EI. Clinical predictive factors in diabetic kidney disease progression. *J Diabetes Investig* 2017;8(1):6-18.
24. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, et al. Predictors of estimated GFR decline in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:401-8.
25. Altemtam N, Russell J, El Nahas M. A study of the natural history of diabetic kidney disease (DKD). *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1847-54.
26. Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 1994;17:1247-51.
27. Sternlicht H, Bakris GL. Management of hypertension in diabetic nephropathy: How low should we go? *Blood Purif* 2016;41(1-3):139-43.
28. Fakhruddin S, Alanazi W, Jackson KE. Diabetes-Induced Reactive Oxygen Species: Mechanism of Their Generation and Role in Renal Injury. *J Diabetes Res* 2017;2017:8379327. doi: 10.1155/2017/8379327.
29. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes* 2008;57(6):1446-54.
30. Lu Q, Zhai Y, Cheng Q, Liu Y, Gao X, Zhang T, et al. The Akt-FoxO3a-manganese superoxide dismutase pathway is involved in the regulation of oxidative stress in diabetic nephropathy. *Exper Physiol* 2013;98(4):934-45.
31. Miranda-Díaz AG, Pazarín-Villaseñor L, Yanowsky-Escatell FG, Andrade-Sierra J. Oxidative stress in diabetic nephropathy with early chronic kidney disease. *J Diabetes Res* 2016; 2016:7047238. doi: 10.1155/2016/7047238.
32. Mališ S. Faktori rizika za nastanak dijabetesne nefropatije kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa. Magistarska teza. Univerzitet u Istočnom Sarajevu. 2017.
33. Ozdemir G, Ozden M, Maral H, Kuskay S, Cetinalp P, Tarkun I. Malondialdehyde, glutathione, glutathione peroxidase and homocysteine levels in type 2 diabetic patients with and without microalbuminuria. *Ann Clin Biochem* 2005;42(Pt 2):99-104.
34. Sedighi O, Makhloogh A, Shokrzadeh M, Hoorshad S. Association between plasma selenium and glutathione peroxidase levels and severity of diabetic nephropathy in patients with type two diabetes mellitus. *Nephrourol Mon* 2014;6(5):e21355.
35. Kumawat M, Sharma TK, Singh I, Singh N, Ghalaut VS, Vardey SK, Shankar V. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus patients with and without nephropathy. *N Am J Med Sci* 2013;5(3):213-9.

36. Mimić-Oka J, Simić T, Djukanović Lj, Reljić Z, Davičević Z. Alteration in plasma antioxidant capacity in various degrees of chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1999; 4:233–41.
37. Günal SY, Ustündağ B, Günal Aİ. The assessment of oxidative stress on patients with chronic renal failure at different stages and on dialysis patients receiving different hypertensive treatment. *Indian J Clin Biochem* 2013; 28(4):390–5.
38. Bhatia S, Shukla R, Venkata Madhu S, Kaur Gambhir J, Madhava Prabhu K. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide end products in patients of type 2 diabetes mellitus with nephropathy. *Clin Biochem* 2003;36(7):557–62.
39. Telci A, Cakatay U, Salman S, Satman I, Sivas A. Oxidative protein damage in early stage type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 45(3):213–23.

## Oksidativni stres i drugi faktori rizika dijabetesne nefropatije u tipu 2 dijabetes melitusa

Snežana Mališ<sup>1</sup>, Ana Savić Radojević<sup>2</sup>, Marijana Kovačević<sup>1,3</sup>, Olivera Čančar<sup>1,3</sup>, Dragana Pavlović<sup>1</sup>, Ljubica Đukanović<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetska bolnica Foča, Interno odeljenje, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup>Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za medicinsku i kliničku biohemiju, Beograd, Srbija

<sup>3</sup>Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Medicinski fakultet, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>4</sup>Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

**Uvod.** Cilj rada je bio da se ispita da li su biomarkeri oksidativnog stresa i antioksidantni enzimi faktori rizika za nastanak dijabetesne nefropatije (DN).

**Metode.** Studija je obuhvatila 70 bolesnika sa tipom 2 dijabetesa (37 muškaraca, starosti 41-81 godina) svrstanih u dvije grupe: prva od 32 bolesnika sa DN i druga sa 38 bolesnika bez DN. U ispitivanje oksidativnog stresa uključeno je i 15 zdravih osoba. Svim bolesnicima uzeti su anamnestički podaci, urađen objektivni pregled i laboratorijske analize seruma i urina kojima je provjeren kvalitet glikoregulacije i funkcija bubrega. Proteinske tiol grupe (P-SH), antioksidantni enzimi [superoksid dizmutaza (SOD) i glutation peroksidasa (GPX)] određeni su u plazmi spektrofotometrijski, a malondialdehid (MDA) ELISA metodom.

**Rezultati.** Između dvije grupe bolesnika nije bilo razlike u demografskim karakteristikama, trajanju i metodama liječenja dijabetesa, krvnom pritisku, glikemiji našte i HbA1c. Bolesnici sa DN su imali veći indeks tjelesne mase (BMI), manju jačinu glomerulske filtracije (eGFR), a veću albuminuriju i proteinuriju. Aktivnost GPX i SOD u plazmi kao i koncentracija MDA i P-SH grupa nije se razlikovala između bolesnika dvije grupe, ali je aktivnost GPX i SOD bila značajno manja, a koncentracija MDA značajno veća kod bolesnika nego kod zdravih kontrola. Pol, starost, BMI, HbA1c i koncentracija P-SH i MDA u plazmi su izdvojeni kao značajni prediktori DN. Starost bolesnika, trajanje dijabetesa, koncentracija fosfora i mokraćne kiseline i aktivnost SOD u plazmi su negativno povezani sa eGFR. Starost bolesnika, koncentracija proteina i albumina u serumu, aktivnost GPX u plazmi su negativno, a sistolni krvni pritisak, koncentracija mokraćne kiseline i holesterola u serumu pozitivno povezani sa proteinurijom.

**Zaključak.** Biomarkeri oksidativnog oštećenja proteina i lipida izdvojeni su kao faktori rizika za DN pored nekoliko već dobro poznatih faktora rizika.

**Ključne riječi:** dijabetesna nefropatija, antioksidantni enzimi, biomarkeri oksidativnog stresa

Original article

## Effect of use of insulin pump with low glucose suspend feature on metabolic control in children with type 1 diabetes

Gordana Bukara-Radujković<sup>1,2</sup>,  
Vesna Miljković<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Pediatrics, University Clinical Centre of the Republic of Srpska, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>2</sup>University of Banja Luka, Faculty of Medicine, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Corresponding author:

Assoc. Prof. Gordana Bukara-Radujković, MD  
Children's Hospital Banja Luka,  
Department of Endocrinology  
Jovana Dučića 74A  
78 000 Banja Luka,  
gocabr@inecco.net

Primljen – Received: 21/03/2018

Prihvaćen – Accepted: 28/05/2018

Copyright: ©2018 Bukara-Radujković G & Miljković V. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Summary

**Introduction.** The automatic suspension of the insulin pump and discontinuation of insulin delivery in case of hypoglycemia is one of the features of Veo insulin pump when it is connected with the sensor used for continuous monitoring of glycemia (CGM). This type of therapy is currently considered to be the best one for achieving a good metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus. The objective of the study was to check whether the use of an option for automatic suspension in case of hypoglycemia and combined bolus affects the metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus using the insulin pump for a three-month period.

**Methods.** The study included 25 participants (13 girls and 12 boys), aged 7 to 15 years with average age  $11.88 \pm 3.15$  years and average diabetes duration of  $6.12 \pm 2.5$  years. On average, the participants have already been using the insulin pump Paradigm Veo TM MMT-754 for  $3.08 \pm 1.73$  years. The measurements of HbA1c were done at the beginning of the study, then after three and six months.

**Results.** The percentage of glucose serum levels above 7.8 mmol/L insignificantly increased, while the percentage of glucose serum levels below 3.9 mmol/L decreased during the three-month period of CGM wearing. The initial HbA1c was  $7.53 \pm 0.87\%$ . After three months of wearing, CGM HbA1c showed a slight decrease to  $7.48 \pm 0.73\%$ , while at the follow-up after another three months without CGM HbA1c increased to  $7.57 \pm 0.98\%$ .

**Conclusion.** This study shows that the use of an insulin pump with the option of automatic suspension in case of hypoglycemia and combined bolus is only associated with a certain improvement in the metabolic control after three months of continuous wearing without increasing the risk of hypoglycemia.

**Key words:** type 1 diabetes mellitus, children, Veo insulin pump, continuous glucose monitoring (CGM).

## Introduction

Insulin pump therapy is considered to be an optimal type of insulin therapy in children with type 1 diabetes mellitus, since it resembles the physiological need for insulin during 24 hours. The insulin pump Veo in the combination with a continuous glucose monitoring (CGM) is a particularly effective way to apply insulin therapy because it automatically suspends supply of basal insulin in case of hypoglycemia. This option significantly reduces the severity and duration of hypoglycemic events simultaneously enabling the metabolic control of children with diabetes [1]. With regard to this, it was important to note that although HbA1c measurement is an objective method of assessing the long-term metabolic control over three last months, common hypoglycemia events could cause lower HbA1c levels, which would give a false picture of a good metabolic control. On the other side, it is well-known that both hypoglycemia and fear of it represent obstacles to achieving good metabolic control.

CGM refers to the interstitial glucose measurement every five minutes, which provides a detailed set of information including glucose variability and trends, as well as estimates of HbA1c. There are studies confirming that a longer use of CGM is advantageous compared to shorter periods of use, because its continuous use provides patients with insights on the glycemic dynamics which consequently improves long-lasting glycemic control with or without effects on hypoglycemia [2, 3]. For instance, the STAR3 study showed that using CGM together with the insulin pump led to a significant reduction in HbA1c by 0.6% ( $p < 0.001$ ) compared with the group that used multiple insulin injections instead of pump during 12 to 18 months of following [3]. Moreover, in the SWITCH study the use of CGM control together with the insulin pump therapy resulted both in a decrease in HbA1c and a reduction in time spent in hypoglycemia [4, 5]. Ly and coworkers [6] compared standard insulin pump therapy with sensor augmented pump (SAP) therapy and low-glucose suspend (LGS) option on pumps, and found that this addition reduced severe and moderate hypo-

glycemia during 6 months of treatment. The first long-term study of efficacy and safety of insulin pump therapy with both SAP and LGS, which lasted for 47 months, showed a significant and sustained decrease in HbA1c and a reduction in hypoglycemic events [7]. Furthermore, in the ASPIRE study, using an option to automatically stop the delivery of insulin when close to hypoglycemia resulted in a decrease in the frequency and duration of nocturnal hypoglycemia without increasing HbA1c [8-10]. Also, several studies showed that safety and efficacy as well as satisfaction and tolerance of CGM were maintained at long-term follow up [11, 12].

The main aim of our study is to determine whether the capabilities of the VEO insulin pump, used together with the CGM device with automatic suspension in the event of hypoglycemia, affects the metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus wearing insulin pumps. In addition, our objectives were to investigate whether patients would adhere to the recommended protocol in case of a hypoglycemic event and whether they would use the combined boluses when consuming highly caloric and fatty meals, which make a significant proportion of the traditional cuisine of the area.

## Methods

The study was conducted at the Clinic for Children's Diseases, University Clinical Center in Banja Luka (The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina) from January to June 2017. The study was approved by the Ethics Committee of Human Experimentation in Bosnia and Herzegovina. The participants were 25 children with type 1 diabetes mellitus, 12 boys and 13 girls, aged 7 to 16 years (with average age  $11.88 \pm 3.15$  years and average diabetes duration  $6.12 \pm 2.5$  years). All patients were using the insulin pump Paradigm Veo TM MMT-754 for  $3.08 \pm 1.73$  years.

All participants and/or their parents or guardians had signed the consent for conducting research and they agreed to regularly come to check-ups to read the data from the insulin

pump and to discuss them with the researchers in order to improve the quality of the therapy. Each patient was equipped with CGM that included a glucose sensor (Enlite™ glucose sensor) with the Medtronic MiniLink transmitter, which sends data from the sensor to the screen at the pump. All participants used the Wizard option of the insulin pump Veo on the daily basis respecting the Dusseldorf model for carbohydrates calculation.

Prior to the beginning of the study the transmitter's mode of operation was explained to the participants and we explained the rules to be followed during wearing, which also included calibrating the sensor minimally four times daily. In addition, the meaning of the alarm and the procedures to be followed in the case of an alarm were explained to the patients. It is important to mention that all participants were able to see at any time the current value of glycemia, based on readings from the sensors. All participants had carried continuously CGM for three months during which we aimed to improve their glycemic profiles and reduce glycemic variability. At the regular monthly check-ups, we also tested whether the parameters of the pumps were correct.

In all patients on the insulin pump, hypoglycemia was defined as a blood glucose concentration of less than 3.9 mmol/L, while hyperglycemia was considered a blood glucose concentration higher than 7.8 mmol/L. The beginning of the study was marked by the measurement of HbA1c (done at the University Clinical Center Banja Luka on Cobas E601, the Roche apparatus) and installment of CGM for the period of three months. At the same day the demographical (age, sex, weight and height) and the clinical (basal and bolus insulin doses) data were collected.

After the first month, data were read from the insulin pump, the glycemic values were discussed, basal and bolus insulin doses and carbohydrate ratios were adjusted if needed. The same activity was repeated after the second and third month. During the whole time of the study, the patients were in constant contact with the doctor in case of nec-

essary consultations. After three months, the measurement of HbA1c was repeated. Afterwards children worn an insulin pump without the sensors for the next three months. We again measured HbA1c after three months.

*Statistical analysis.* Data were analyzed using descriptive (frequencies and percentages for categorical variables, and central tendency and variability measures for numerical variables) and inferential statistics. Nonparametric inferential techniques were used when significant distribution asymmetry or existence of extreme scores were observed: for instance, in such cases the Friedman test was used instead of a repeated measures analysis of variance which was a preferred technique for detecting a statistical change. All analyses were performed using the statistical software IBM Statistical Package for the Social Sciences (Version 21; SPSS).

## Results

The demographic characteristics of the participants are shown in Table 1. One can see that, based on age range, it consisted of two subgroups with a balanced gender ratio. All participants were examined for the time period of 2139 days out of which they were wearing CGMs for 1702 days, i.e. 79.6% of the time. In the first month this percentage was highest (around 85% of the time). These results indi-

**Table 1.** Demographic characteristics of the study participants.

Number of participants (n)	25
Girls (n)	12
Age, years	11.88±3.15
Number of participants age 7 - 11	13 (Girls: 5)
Number of participants age 12 - 16	12 (Girls: 7)
Years since the diagnosis of diabetes	6.12±2.5
Years on insulin pump therapy	3.08±1.73
BMI, kg/m <sup>2</sup>	19.88±3.74
HbA1c% at baseline	7.53±0.87
HbA1c% after 3 months	7.48±0.73
HbA1c% after 6 months	7.57±0.98

Data are presented as number and as mean ± SD.

BMI = Body mass index, HbA1c = glycated hemoglobin

**Table 2.** Description of general glucometer and sensor data.

Variable	Month 1	Month 2	Month 3	p
Days in the study	27.56±7.34	28.94±7.03	29.04±7.96	0.687
Days on CGM	23.60±6.60	22.24±5.50	22.24±6.34	0.679
Number of measures on glucometer per day	7.4 [5.7, 9.3]	6.6 [5.6, 8.8]	7.2 [6.3, 10.4]	0.722
Number of measures on glucometer	214.2±100.2	209.3±69.3	227.6±95.1	0.591
% of glucometer measured values above 7.8 mmol/l	56.15±18.85	58.38±17.42	59.56±16.03	0.430
% of glucometer measured values below 3.9 mmol/l	2.54±3.42	2.08±2.83	1.85±3.22	0.349
Glucose value from glucometer, mmol/L	9.55±1.97	9.65±1.88	9.55±1.63	0.893
Glucose value from sensor, mmol/L	8.71±1.34	8.70±1.22	8.72±1.06	0.995
AUC above 7.8 mmol/l	1.94±1.00	1.86±0.78	1.93±0.75	0.839
AUC below 3.9 mmol/l	0.03±0.03	0.04±0.04	0.04±0.03	0.455

CGM = Continuous glucose monitoring. AUC = Area under the curve. Results are presented as mean ± SD with respective p-values obtained through repeated measures analysis of variance, except for the number of measures of glucometer per day for which median values with lower and upper quartiles were presented accompanied by p-values obtained through the Friedman's test.

cate that our patients were largely willing and motivated to cooperate during the examination period.

As can be seen from Table 1, wearing CGM for three months resulted in only a slight decrease in HbA1c. After that period, not wearing CGM resulted in an increase in HbA1c to a negligibly higher level than what was observed at baseline. Overall, these changes did not reach the level of statistical significance (Friedman test,  $p = 0.603$ ).

Table 2 shows that the majority of participants made more than 6 measurements daily over the course of the study. The percentage of measures spent in glycemia above 7.8 mmol/L slightly increased over a three-month period during which the patients wore CGM, reaching a peak in the third month. This was not a statistically significant change ( $p = 0.430$ ). On the other hand, out of the total number of measures, the percentage of glycemic levels below 3.9 mmol/L decreased constantly, while wearing CGM: from 2.50% during the first month to 1.85% during the third month. Again this was not statistically significant ( $p = 0.430$ ). It is, however, important to stress that during the study neither a serious hypoglycemic episode nor a diabetic ketoacidosis case were reported. The area under the curve of serum glucose values (AUC) showed only a small variability throughout the study with the changes being far from either a statistical

or clinical significance.

Table 3 shows that the use of the low glucose suspend option increased both during the day and during the night over three months, with total number of uses being almost double during the day compared to during the night. The number of discontinued options during the day was twice as high compared to the low glucose suspend use overnight, resulting in increased recurrent hypoglycemia during the day. The number of reactive hyperglycemia during the day was more frequent than reactive hyperglycemia over night. Also, the number of recurrent hypoglycemia and the number of hypoglycemia due to bolus was visibly higher during daytime than overnight. We also observed that some children corrected their hypoglycemia with carbohydrates, after which they gave themselves an insulin bolus which created a new hypoglycemia. Furthermore, a greater number of suspension options were recorded during the day than during overnight, which could be explained by the fact that children did not wear their insulin pumps during their physical activities or when taking bath.

Table 3 also shows that the number of low glucose suspend options increased over the course of the study, whereas the number of suspensions excluding the low suspend option and the number of interrupted low suspend options decreased.

Through CareLink Pro software we ob-

**Table 3.** Characteristics of recorded hypoglycemic events.

Variable	Month 1	Month 2	Month 3	p
Number of LGS during day	9.72±9.77	10.20±10.01	10.08±8.88	0.840
Number of LGS during night	4.64±4.80	5.44±5.08	5.52±4.11	0.368
Number of suspend without LGS during day	2.52±3.34	1.80±2.18	1.48±2.00	0.174
Number of suspend without LGS during night	0.48±0.77	0.32±0.90	0.52±1.05	0.223
Number of times when LGS event was interrupted by participant by day	9.44±9.66	9.64±9.95	8.72±7.77	0.660
Number of times when LGS event was interrupted by participant by night	3.52±4.11	4.20±4.72	3.88±2.95	0.729
Number of hyperglycemic events after hypoglycemic events by day	2.72±2.03	2.64±2.33	2.52±3.57	0.220
Number of hyperglycemic events after hypoglycemic events by night	0.80±1.04	0.76±1.03	0.92±1.73	0.455
Total number of hypoglycemic events	17.36±13.22	18.04±12.57	17.24±12.12	0.424
Repeated hypoglycemic events by day	1.28±1.81	0.92±1.26	1.24±1.64	0.768
Repeated hypoglycemic events by night	0.40±1.00	0.72±1.28	0.80±1.35	0.068
Hypoglycemic events caused by bolus by day	3.48±3.70	4.00±7.05	3.68±3.59	0.952
Hypoglycemic event caused by bolus by night	0.80±1.08	1.20±1.66	1.04±1.40	0.591
Number of hours when pump was suspended per participant	31.56±27.65	26.03±16.12	28.05±18.30	.852

Results are presented as mean ± SD. P-values were obtained through Friedman's test.

LGS = low glucose suspend

tained a record of glycemic variability of eight critical periods of the day. These periods were defined as follows: an hour before a regular meal and two hours after a meal, with breakfast being defined as time between 06:00 - 10:00, lunch 11:00 - 15:00, dinner 16:00 - 22:00, awakening time 05:00 - 09:00, and bedtime period 20:00 - 00:00. For these time periods the average values were calculated by the software.

Table 4 shows that there were no noticeable systemic trends in change of glucose values over the course of the study (all p-values > 0.10). Overall, this finding suggests that our patients did not change much their nutrition

habits and that they probably retained their eating habits from the period before baseline. The lack of changes in carbohydrate intake further supports this assumption (Table 5).

Table 5 shows that the total insulin dosage did not change significantly over the course of the study. However, basal-bolus insulin ratio changed somewhat with the increase in basal insulin (39.6% to 42.5%,  $p < 0.10$ ) and the decrease of bolus insulin (from 60.1% to 58.7%). All participants tended to use a bolus Wizard option, and only rarely gave themselves bolus insulin manually. It can be said that they adhered well to the recommendations from the

**Table 4.** Mean glucose levels (mmol/L) disaggregated by a critical period of the day

Measurement period	Month 1	Month 2	Month 3	p
Waking up	9.25±1.89	9.22±1.84	9.16±1.53	0.960
Before breakfast	8.17±2.01	8.53±2.24	8.29±1.58	0.524
After breakfast	9.88±2.78	10.15±2.83	10.18±2.09	0.780
Before lunch	8.04±1.89	8.40±1.94	8.00±1.24	0.276
After lunch	9.65±2.54	8.72±2.02	9.34±2.14	0.135
Before dinner	8.42±2.42	8.87±2.04	9.16±2.33	0.651
After dinner	9.40±2.23	9.02±1.76	9.06±1.95	0.605
Bedtime	9.56±2.21	9.93±2.35	9.87±2.29	0.633

Results are presented as mean ± SD. P-values were obtained through repeated measures analysis of variance.

**Table 5.** Insulin dosage, basal and bolus events during the study

Variable	Month 1	Month 2	Month 3	p
Total insulin, IU	40.13±15.91	40.46±16.71	39.87±15.37	0.818
Basal insulin, IU	15.78±7.55	16.39±7.65	16.62±7.54	0.010
Basal, %	39.60±9.19	41.43±8.67	42.54±12.52	0.091
Bolus insulin, IU	24.28±10.32	23.52±10.63	23.55±10.00	0.556
Bolus, %	60.12±9.12	59.13±9.33	58.67±9.00	0.215
Carbohydrate intake, g	221.52±99.92	210.68±81.12	218.34±80.50	0.535
Insulin to CH ratio, IU/g	10.02±4.48	9.73±4.36	10.04±3.70	0.780
Bolus Wizard event (per day)	7.04±2.84	6.90±2.85	6.71±2.63	0.444
Manual bolus event (per day)	0.42±1.25	0.42±1.29	0.38±1.24	0.216
Dual/Square bolus (total number)	12.36±17.57	14.88±26.71	15.40±23.57	0.422

CH = Carbohydrates. Results are presented as mean ± SD. P-values were obtained through repeated measures analysis of variance or Friedman's test where appropriate.

wizard program, because they accepted the insulin dosage in more than 95% of the cases. The use of dual-square bolus constantly increased over the course of the study (from 12.4% to 15.4%), which actually was aimed to happen. On the other side, the insulin-carbohydrates ratio did not change significantly, thus suggesting that initial settings were appropriate for the patients.

## Discussion

This is the first study conducted on the territory of Bosnia and Herzegovina in patients with type 1 diabetes mellitus who had used the insulin pump Veo together with the CGM for the time period of three months. The study had multiple aims. First of all, we wanted to examine whether the use of the VEO insulin pump, used together with the CGM device with automatic suspension in the event of hypoglycemia, affects the metabolic control in children with type 1 diabetes. We measured this not only via HbA1c, but also considering hypoglycemic data. Although we found only a negligible and insignificant decrease in HbA1c, the results are still encouraging. Namely, during the period of the study the

number of hypoglycemia did not increase. On the contrary, there was a small, albeit insignificant, decrease in hypoglycemic events over the course of the study, without any serious hypoglycemic episode or diabetic ketoacidosis events. When it comes to HbA1c levels, in a study conducted by Battelino et al. [5], the use of CGM for 6 months led to a reduction in HbA1c, and a period without CGM led to the increase in HbA1c. It might be the case that the period of wearing CGM was too short in our study to establish the needed habits to improve metabolic control. Another explanation for the lower reduction in HbA1c in our subjects compared to other studies is possibly due to an average lower HbA1c that our respondents had at the beginning of the study.

In addition, we wanted to examine to which degree the patients accepted wearing the pump and adhered to hypoglycemia algorithms. We also wanted to determine the use of dual/square bolus, particularly when consuming traditional meals of our region which are known to be highly caloric with simultaneously high levels of fat, protein and carbohydrates (i.e. pies, pizzas). With regard to this, we found that our participants used CGM for over 79.6% of time during three months which suggests that they accepted wearing it very well. Still,



when it comes to hypoglycemia algorithms, it is important to note that our participants sometimes interrupted the low glucose suspend option before the period without insulin ended. The patients then decided on their own to return to basal insulin, because they feared that they would enter hyperglycemia. This happened somewhat more often during the first two months of the study, and it is obvious that users did not allow the algorithm to work as intended, even though the researchers educated the patients to let the low suspend glucose option of the pump in function.

We must also add that, as clinicians, we observed several more advantages of using CGM: for example, bolus insulin was used more frequently and basal rates were more often modified in accordance to glucose levels. Also, we gained significantly more insight into patients' habits. For example, our patients often violated our advice and guidelines by correcting hypoglycemia both with carbohydrates ingestion and simultaneously with a certain dose of insulin. We can also confirm the findings of the SWITCH study that when the patients are provided with both a pump and a sensor, they are more involved in metabolic control by more frequently measuring their glycemia and by using more advanced options given in their pumps [5].

On the whole, the results of our study resembled to what was found in the ASPIRE in home study which examined the effectiveness of the added threshold-suspend feature compared to a standard sensor-augmented insulin-pump therapy [8]. The ASPIRE study was similar both in length and with regard to the results to our study since it showed reduction in nocturnal hypoglycemia without improving the HbA1c values compared to the control group. Nevertheless, we must state that the ASPIRE study had a better methodological design with a control group and better statis-

tical power (in total 247 patients participated in it). Still, we believe that our study makes a contribution to regional research on the effectiveness of metabolic control via threshold-suspend feature in insulin pumps.

## Conclusion

To summarize, the use of an insulin pump with CGM for three months only negligibly improved metabolic control after three months, but importantly, we have not observed increase in hypoglycemic events. At the same time, the use of CGM made it possible to use insulin pump more efficiently, with more boluses given throughout the day, more frequent use of temporary basal option, use of the low glucose suspend option, the use of combined bolus, but also more frequent self-control of glycemia compared to the usual numbers. We also observed that children with CGM were more involved around the insulin pump than in the absence of CGM. Interestingly, patients relied on the Wizard option, but we also noticed their frequent manual suspensions of the pump. This decision was motivated by the fear of later hyperglycemia stemming from the habitual reliance on provided measures. Finally, we should be reminded that the subsequent use of an insulin pump without CGM resulted in a negligible deterioration of metabolic control, but also in less frequent relevant self-adjustments to the insulin pump. In sum, we may conclude that although wearing CGM for three months might not dramatically improve usual measures of metabolic control, it seems that it contributes to better acceptance of the pumps, better adherence to algorithms for hypoglycemia and more frequent use of combined bolus.

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

## References

1. Agrawal P, Welsh JB, Kannard B, Askari S, Yang Q, Kaufman FR. Usage and effectiveness of the low glucose suspend feature of the Medtronic Paradigm Veo insulin pump. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5:1137-41.
2. Choudhary P, Shin J, Wang Y, Evans MI, Hammol PJ, Kerr D, et al. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk. *Diabetes Care* 2011;34: 2023-5.
3. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:311-20.
4. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1947-53.
5. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schutz - Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomized controlled trial. *Diabetologia* 2012;55:3155-62.
6. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor - augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1240-7.
7. Gomez AM, Carrillo LFM, Velandia OMM, Sepulveda MAR, Correa CMA, Garzon EM, et al. Long-term efficacy and safety of sensor augmented insulin pump therapy with low-glucose suspend feature in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2017;19:2.
8. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. ASPIRE In home Study Group: Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369:224-32.
9. Agrawal P, Zhong A, Welsh JB, Shah R, Kaufman FR. Retrospective analysis of the real-world use of the threshold suspend feature of sensor-augmented insulin pumps. *Diabetes Technol Ther* 2015;17: 5.
10. Clements M, Matuleviciene V, Atvall S, Ekelund M, Pivodic A, Dahlqvist S, et al. Predicting the effectiveness of insulin pump therapy on glycemic control in clinical practice: retrospective study of patients with type 1 diabetes from 10 outpatient diabetes clinics in Sweden over 5 years. *Diabetes Technol Ther* 2015;17:21-8.
11. Joubert M, Morera J, Vicente A, Rod A, Parienti JJ, Reznik Y. Cross-sectional survey and retrospective analysis of a large cohort of adults with type 1 diabetes with long-term continuous subcutaneous insulin infusion treatment. *J Diabetes Sci Technol* 2014;8:1005-10.
12. Youssef JEL, Ward KW. Treatment challenges for the young patient with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2015;17:6.

## Efekat upotrebe insulinske pumpe sa opcijom prekida rada u slučaju hipoglikemije na metaboličku kontrolu djece sa tipom 1 dijabetes melitusa

Gordana Bukara-Radujković<sup>1,2</sup>, Vesna Miljković<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za dječje bolesti, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup>Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

**Uvod.** Automatsko isključenje insulinske pumpe i prekidanje isporuke insulina u slučaju hipoglikemije je karakteristika insulinske pumpe Veo kada je povezana sa sistemom za kontinuirano mjerenje glikemije. Takva vrsta terapije je najbolji vid za postizanje dobre metaboličke kontrole djece oboljele od tipa 1 dijabetes melitusa. Cilj je provjeriti da li je moguće korišćenjem opcije automatskog isključenja insulinske pumpe, u slučaju hipoglikemije, i kombinovanih bolusa za obroke, uticati na metaboličku kontrolu djece oboljele od tipa 1 dijabetesa melitusa.

**Metode.** Studija je obuhvatila 25 učesnika (13 djevojčica i 12 dječaka) uzrasta od 7 do 15 godina, prosječne starosti  $11,88 \pm 3,15$  godina i prosječnog trajanja dijabetesa  $6,12 \pm 2,5$  godina. U prosjeku, učesnici studije su već koristili insulinsku pumpu Paradigm Veo TM MMT-754 tokom  $3,08 \pm 1,73$  godine. HbA1c je mjereno na početku studije, nakon tri i šest mjeseci.

**Rezultati.** Procenat registrovanih vrednosti glikemije iznad 7,8 mmol/L je neznajno porastao, dok je procenat glikemije ispod 3,9 mmol/L smanjen tokom tromjesečnog nošenja sistema za kontinuirano mjerenje glikemije. Početni HbA1c je iznosio  $7,53 \pm 0,87\%$ . Nakon tri mjeseca nošenja glukoznog senzora HbA1c se neznatno smanjio na  $7,48 \pm 0,73\%$ , dok je nakon sljedeća tri mjeseca bez glukoznog senzora HbA1c porastao na  $7,57 \pm 0,98\%$ .

**Zaključak.** Ova studija pokazuje da upotreba insulinske pumpe sa opcijom automatskog isključenja u slučaju hipoglikemije i kombinovanih bolusa je povezana sa blagim poboljšanjem metaboličke kontrole nakon tri mjeseca kontinuiranog nošenja bez porasta rizika od hipoglikemije.

**Ključne riječi:** dijabetes melitus tip 1, djeca, insilinska pumpa Veo, kontinuirani monitoring glikemije

Originalni naučni rad

## Faktori povezani sa gubitkom prohodnosti arteriovenske fistule za hemodijalizu

Zlatko Maksimović<sup>1,2</sup>,  
Nebojša Tasić<sup>3,4</sup>,  
Siniša Maksimović<sup>5,6</sup>,  
Nikola Gavrić<sup>5,7</sup>

<sup>1</sup>Univerzitet u Istočnom Sarajevu,  
Medicinski fakultet, Foča, Republika  
Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup>Fond zdravstvenog osiguranja  
Republike Srpske, Banja Luka,  
Republika Srpska, Bosna i  
Hercegovina

<sup>3</sup>Univerzitet u Beogradu, Medicinski  
fakultet, Beograd, Srbija

<sup>4</sup>Institut za kardiovaskularne bolesti  
Dedinje, Beograd, Srbija

<sup>5</sup>Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski  
fakultet, Banja Luka, Republika Srpska,  
Bosna i Hercegovina

<sup>6</sup>Opšta bolnica „Sveti Vračevi“,  
Bijeljina, Republika Srpska, Bosna i  
Hercegovina,

<sup>7</sup>Opšta bolnica „Sveti apostol Luka“,  
Doboj, Republika Srpska, Bosna i  
Hercegovina

Adresa autora:

Prof. dr Zlatko Maksimović  
Ul. Patrijarha Pavla 5/10,  
76300 Bijeljina  
zlatko.maksimovic@gmail.com

Primljen – Received: 05/03/2018  
Prihvaćen – Accepted: 15/04/2018

Copyright: ©2018 Maksimović Z, et al. This is  
an Open Access article distributed under the  
terms of the Creative Commons Attribution  
4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Kratak sadržaj

**Uvod.** Cilj rada je da se ispita učestalost ranih i kasnih postoperativnih komplikacija arteriovenske fistule (AVF) i utvrde faktori povezani sa gubitkom prohodnosti AVF.

**Metode.** Ispitivanje je obuhvatilo 250 bolesnika kojima je kreirana nativna podlaktična AVF za hemodijalizu, a potom su praćeni najmanje šest mjeseci. Bolesnici su podijeljeni u dvije grupe: *grupa 1*, 50 bolesnika (30 muškaraca,  $65,9 \pm 11,9$  godina) kod koje je došlo do gubitka prohodnosti AVF poslije  $31,8 \pm 38,8$  mjeseci; *grupa 2*, 200 bolesnika (106 muškaraca,  $67,6 \pm 9,5$  godina) sa funkcionalnom AVF praćena  $57,5 \pm 40,1$  mjeseci. Bolesnicima su pored kliničkog stanja, funkcionalnosti AVF, redovno kontrolisani biohemijski parametri preporučeni za bolesnike na hemodijalizi.

**Rezultati.** U prvoj grupi bio je značajno veći procenat bolesnika sa dijabetesom (42% vs. 12%), hipotenzijom (42% vs. 2%) i anemijom (100% vs. 83,5%) u odnosu na drugu grupu, dok nije bilo razlike u demografskim, kliničkim i laboratorijskim parametrima. Bolesnici prve grupe imali su značajno manji dijametar vene ( $2,4 \pm 0,25$  mm vs.  $2,7 \pm 0,31$  mm;  $p = 0,0001$ ), češće zadebljan zid vene (32% vs. 8%), kao i lošiji kvalitet arterije korišćene za AVF u odnosu na bolesnike druge grupe. Vrijeme od operacije AVF do njene eksploatacije bilo je značajno kraće kod bolesnika sa okluzijom AVF ( $28,9 \pm 6,6$  dana vs.  $95,0 \pm 152,6$  dana;  $p = 0,0025$ ). Broj intraoperativnih, kao i ranih i kasnih postoperativnih komplikacija bio je značajno veći u prvoj nego u drugoj grupi. Multivarijantna logistička regresiona analiza je izdvojila kao nezavisne faktore povezane sa gubitkom prohodnosti AVF hipotenziju, korišćenje AVF za hemodijalizu poslije manje od 45 dana od kreiranja, broj intraoperativnih komplikacija, dijabetes, anemiju, prethodnu kanulaciju vene korišćene za AVF, kvalitet arterije i vene i broj postoperativnih komplikacija.

**Zaključak.** Bolesnici sa gubitkom prohodnosti AVF imali su značajno veći broj intraoperativnih i postoperativnih komplikacija. Gubitak prohodnosti AVF povezan je sa nizom promjenljivih faktora rizika čije prepoznavanje i eliminisanje može da poboljša funkcionisanja AVF i produži vrijeme njene eksploatacije.

**Gljučne riječi:** nativna podlaktična arteriovenska fistula, komplikacije, prohodnost fistule, faktori rizika

## Uvod

Vaskularni pristup je preduslov za provođenje hemodijalize, a idealan vaskularni pristup treba da omogući ponavljani i dugotrajni pristup cirkulaciji, visok protok krvi i minimalan broj komplikacija [1]. Iako je hemodijaliza počela da se koristi u liječenju akutne, a zatim i hronične insuficijencije bubrega prije više od 70 godina [2], neprekidno se traga za najpogodnijim vaskularnim pristupom. Komplikacije povezane sa vaskularnim pristupom su vodeći uzrok morbiditeta i najčešći uzrok hospitalizacija bolesnika u terminalnoj insuficijenciji bubrega koji se liječe hemodijalizama, što je povezano i sa visokim troškovima liječenja [1, 3].

Nativna arteriovenska fistula (AVF), koju su originalno opisali Brescia i Cimino prije oko 40 godina [4], i danas je prvi izbor vaskularnog pristupa, jer je odlikuje najduže preživljavanje i najniža stopa komplikacija u odnosu na druge tipove vaskularnog pristupa [5-7]. Ipak, i AVF prate intraoperativne, kao i rane i kasne postoperativne komplikacije [3, 8]. Gubitak prohodnosti AVF i faktori koji bi mogli da budu povezani sa njenom prohodnošću bili su predmet brojnih istraživanja. Iako postoje neslaganja u rezultatima ovih istraživanja, ona su pokazala da pored nepromjenjivih faktora postoje i promjenljivi na koje bi se moglo uticati i tako spriječiti disfunkcija i gubitak AVF [7, 8].

Semberija, sa centrom u Bijeljini, je područje najopterećenije endemskom nefropatijom u Bosni i Hercegovini, a centar za hemodijalizu u Bijeljini je centar sa najvećim brojem bolesnika na hroničnoj hemodijalizi u zemlji [9]. U ovom centru sada se dijalizira oko 300 bolesnika, a u Opštoj bolnici u Bijeljini godišnje se učini oko 50 vaskularnih pristupa (oko 30 novih nativnih AVF i 20 revizija ranije učinjenih AVF). Zbog toga je analiza faktora koji su povezani sa komplikacijama i insuficijencijom AVF od posebnog značaja, jer otkrivanje promjenljivih faktora i njihova prevencija može značajno da poboljša preživljavanje fistule.

Cilj rada je bio da se ispita učestalost ranih i kasnih postoperativnih komplikacija nativne podlaktične AVF za hemodijalizu i utvrde faktori povezani sa gubitkom prohodnosti AVF.

## Metode rada

Istraživanje je sprovedeno kao retrospektivno-prospektivna kohortna studija i obuhvatilo je 250 bolesnika kojima je u periodu od januara 2002. godine do juna 2010. godine kreirana nativna podlaktična AVF za hemodijalizu i koji su potom praćeni najmanje šest mjeseci. Bolesnici za koje nisu postojali potpuni podaci za period duži od šest mjeseci nisu bili uključeni u studiju. Sve AVF je uradio isti hirurški tim na hirurškom odjeljenju Opšte bolnice „Sveti Vračevi“ u Bijeljini, a konstruisane su kreiranjem direktne latero-terminalne arteriovenske anastomoze. Bolesnici uključeni u studiju su liječeni redovnim hemodijalizama u Internacionalnom dijaliznom centru u Bijeljini i praćeni su od 6 do 102 mjeseca ( $48,1 \pm 41,3$  mjeseca).

Svi bolesnici su podijeljeni u dvije grupe: (1) grupa kod koje je došlo do gubitka prohodnosti podlaktične AVF fistule koju je činilo 50 bolesnika (30 muškaraca) prosječne starosti od 65,9 godina i (2) grupa sa funkcionalnom podlaktičnom AVF od 200 bolesnika (106 muškaraca) prosječne starosti od 67,6 godina.

Koristeći podatke iz medicinske dokumentacije za retrospektivnu sudiju i redovnim potonjim praćenjem bolesnika registrovane su sljedeće varijable: demografski podaci (pol, starost, mjesto stanovanja), uzrok bubrežne insuficijencije, komorbidna stanja, trajanje bubrežne bolesti, dijametar arterije i vene korišćene za kreiranje fistule, trajanje operacije kreiranja arteriovenske fistule, intraoperativne komplikacije, rane i kasne postoperativne komplikacije, vrijeme proteklo od konstrukcije do eksploatacije fistule, vrijeme eksploatacije fistule. Pored toga, bolesnicima su redovno vršene laboratorijske analize prema preporukama za kontrolu bolesnika sa terminalnom insuficijencijom bubrega [10]. Laboratorijske analize rađene su u laboratoriji bolnice „Sveti Vračevi“ u Bijeljini rutinskim laboratorijskim metodama.

AVF je najčešće formirana u donjoj trećini podlaktice nedominantne ruke. Ostale pozicije (središnji ili gornji dio podlaktice) su korišćene samo kad nisu mogli da se koriste krvni sudovi pomenute regije, najčešće nezadovoljavajući kvalitet vene, što je dijagnosti-

kovano prethodnim ultrazvučnim pregledom. Operacija se izvodila u lokalnoj anesteziji, korišćen je standardni pristup arteriji radialis i veni cephalica, a AVF konstruisana kreiranjem direktne latero-terminalne arteriovenske anastomoze. Tokom operacije, izmjereno je dijametar vene i arterije, procijenjeno njihovo stanje, izmjerena debljina zida vene i arterije, provjereno prisustvo inflamacije, zabilježeno vrijeme trajanja operacije i komplikacije tokom operacije. Postoperativne komplikacije podijelili smo na rane, koje su se javile prvih 30 dana poslije operacije, i kasne, koje su se javile poslije ovog perioda, a bile su to: edem ruke, slab protok kroz AVF, hematoma, infekcije, krvarenje i tromboza.

Statistička analiza podataka urađena je primjenom metoda deskriptivne statistike, a poređenje rezultata dvije ispitivane grupe primjenom Student-ovog t-testa,  $\chi^2$  testa, Wilcoxon-ovog testa. Za utvrđivanje činilaca po-

vezanih sa gubitkom prohodnosti AVF korišćena je multivarijantna logistička regresiona analiza. Zavisna varijabla je bila pripadnost grupi, a nezavisne varijable svi pomenuti demografski, klinički i laboratorijski parametri. Vrijednost  $p < 0,05$  smatrala se statistički značajnom. Za izračunavanja korišćeni su statistički paket programa SPSS Version 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) i Med Calc for Windows, version 12.5 (Med Calc Software, Ostend, Belgium).

## Rezultati

Tabela 1 prikazuje osnovne karakteristike bolesnika dvije ispitivane grupe koje su se razlikovale samo po učestalosti komorbidnih stanja. Značajno veći procenat bolesnika kod kojih se izgubila prohodnost AVF imao je dijabetes

**Tabela 1.** Osnovne karakteristike bolesnika dvije ispitivane grupe

	Grupa		p
	sa gubitkom prohodnosti AVF	sa funkcionalnom AVF	
Broj	50	200	
Pol, muški	30 (60%)	106 (53)	> 0,05
Starost u vrijeme operacije, godine	65,9 ± 11,9	67,6 ± 9,5	> 0,05
Indeks tjelesne mase, kg/m <sup>2</sup>	23,2 ± 3,9	23,6 ± 3,2	> 0,05
Osnovna bolest:			
Endemska nefropatija	32 (64)	124 (62)	
Nefroskleroza	4 (8)	24 (12)	
Dijabetesna nefropatija	5 (10)	16 (8)	> 0,05
Glomerulonefritis	5 (10)	16 (8)	
Ostalo	4 (8)	20 (10)	
Komorbiditeti:			
Dijabetes melitus	12 (24)	20 (10)	0,016
Hipertenzija	25 (50)	71 (65,5)	> 0,05
Hipotenzija	21 (42)	4 (2)	0,001
Miokardiopatija	20 (40)	53 (26,5)	> 0,05
Flebotromboza	2 (4)	8 (4)	> 0,05
Tromboflebitis	5 (10)	33 (16,5)	> 0,05
Anemija	50 (100)	167 (83,5)	0,044
Prethodna kanulacija vene, da*	28 (56)	78 (39)	0,0438

Rezultati su prikazani kao broj (%) ili kao aritmetička sredina ± standardna devijacija p- statistička značajnost razlike izračunata  $\chi^2$  testom ili Studentovim - t testom

\*Prethodna kanulacija vene na ruci na kojoj je kreirana arteriovenska fistula

**Tabela 2.** Rezultati laboratorijskih analiza dvije ispitivane grupe

	Grupa	
	sa gubitkom prohodnosti AVF	sa funkcionalnom AVF
Hemoglobin, g/l	101 ± 21,2	101,2 ± 16,2
Urea, mmol/l	22,7 ± 5,4	23,4 ± 4,0
Kreatinin, μmol/l	816,1 ± 141,6	799,9 ± 143,8
Mokraćna kiselina, μmol/l	352,1 ± 78,8	343,6 ± 67,1
Glukoza, mmol/l	7,2 ± 4,8	5,8 ± 1,3
Ukupni holesterol, mmol/l	5,5 ± 0,9	5,7 ± 1,3
LDL holesterol, mmol/l	3,1 ± 0,8	3,2 ± 1,0
HDL holesterol, mmol/l	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,4
Trigliceridi, mmol/l	2,5 ± 1,0	2,9 ± 1,7
Kalcijum, mmol/l	2,2 ± 0,2	2,2 ± 0,1
Fosfor, mmol/l	1,5 ± 0,5	1,3 ± 0,3
Paratiroidni hormon, pg/ml	212,3 ± 165	162,2 ± 143
Gvožđe, μmol/l	12,4 ± 4,2	13,3 ± 3,9
ALT, U/L	17,3 ± 6,3	18,7 ± 6,7
AST, U/L	18,9 ± 10,1	21,3 ± 9,1

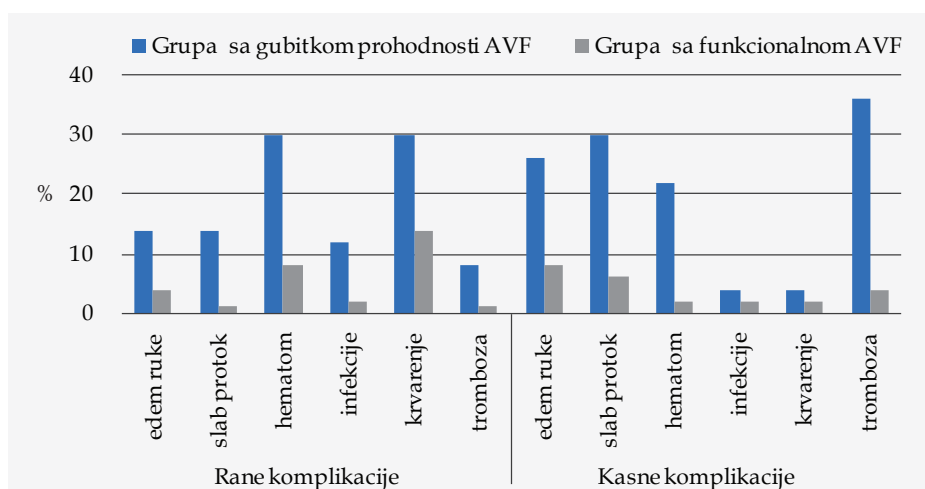
(42% vs. 12%), hipotenziju (42% vs. 2%) i anemiju (100% vs. 83,5%) u odnosu na bolesnika sa funkcionalnom AVF. Podaci o tromboflebitisu i flebotrombozi su zbirni, i za gornje i za donje ekstremitete, mada je tromboflebitis bio češći na rukama, dok je flebotromboza bila zastupljenija na nogama. Laboratorijskim ispitivanjem nije otkrivena statistički značajna razlika između grupa ni u jednom od ispitivanih parametara (Tabela 2).

Tabela 3 pokazuje da je kod bolesnika sa gubitkom prohodnosti AVF značajno rjeđe urađena fistula na desnoj ruci u odnosu na bolesnike sa funkcionalnom AVF (36% vs. 75,5%), ali je lokalizacija AVF na podlaktici bila podjednaka u obje grupe. Bolesnici sa gubitkom pro-

**Tabela 3.** Karakteristike vene i arterije korišćene za kreiranje arteriovenske fistule procjenjene na operaciji

	Grupa		P
	sa gubitkom prohodnosti AVF	sa funkcionalnom AVF	
Ruka korišćena za kreiranje AV fistule, desna	18 (36)	151 (75,5)	0,001
Nivo anastomoze:			
Distalno	29 (58)	86 (43)	
Srednja trećina	15 (32)	102 (51)	> 0,05
Proksimalno	5 (10)	12 (6)	
Dijametar vene, mm	2,4 ± 0,25	2,7 ± 0,31	0,0001
Dijametar arterije, mm	3,1 ± 0,28	3,1 ± 0,24	> 0,05
Kvalitet vene:			
Zadovoljavajući	20 (40)	142 (71)	
Dijametar < 2,5 mm	12 (24)	34 (17)	
Zadebljan zid*	16 (32)	16 (8)	0,001
Znaci zapaljenja	2 (4)	2 (4)	
Kvalitet arterije:			
Zadovoljavajući	28 (56)	160 (80)	
Dijametar < 3,0 mm	2 (4)	(0)	0,0009
Zadebljan zid*	20 (40)	40 (20)	
Trajanje operacije, minute	58,4 ± 25,6	58,4 ± 16,3	> 0,05
Vrijeme od operacije do korišćenja AVF za HD, dani	28,9 ± 6,6	95,0 ± 152,6	0,0025
Vrijeme eksploatacije AVF, mjeseci	31,8 ± 38,8	57,5 ± 40,1	0,0001

\*Zadebljan zid krvnog suda označava da je lumen ≤ 50% prečnika krvnog suda, AVF - arteriovenska fistula, HD- hemodijaliza



**Slika 1.** Učestalost ranih i kasnih postoperativnih komplikacija kod bolesnika sa gubitkom prohodnosti arteriovenske fistule (AVF) za hemodijalizu i bolesnika sa funkcionalnom fistulom

hodnosti AVF imali su značajno manji dijametar vene koja je korišćena za AVF ( $t = -3,876$ ;  $p < 0,01$ ) u odnosu na bolesnike bez okluzije AVF, a kod 24% bolesnika sa okluzijom AVF dijametar vene je bio manji od 2,5 mm. Značajno veći procenat ovih bolesnika je imao zadebljan zid vene u odnosu na bolesnike kod kojih nije došlo do gubitka prohodnosti AVF (32% vs. 8%). Takođe je postojala i statistički značajna razlika u kvalitetu arterije korišćene za AVF između dvije ispitivane grupe ( $\chi^2 = 6,613$ ;  $p < 0,05$ ). Posebno treba istaći značajnu razliku između grupa u odnosu na vrijeme

maturacije AVF, a koje je bilo značajno kraće kod bolesnika sa gubitkom prohodnosti AVF ( $t = -3,026$ ;  $p < 0,01$ ).

Pri kreiranju AVF registrovali smo sljedeće intraoperativne komplikacije i kod bolesnika sa gubitkom prohodnosti AVF i onih sa funkcionalnom fistulom: intraoperativno krvarenje (26% vs. 4%), disrupcija anastomoze (26% vs. 6%), otežana preparacija (4% u obje grupe) i otežano postizanje hemostaze na kraju zahvata (30% vs. 12%). Kod bolesnika kod kojih se kasnije razvila okluzija AVF zabilježene su 62 intraoperativne komplikacije, dok je u kon-

**Tabela 4.** Varijable izdvojene multivarijantnom logističkom regresionom analizom kao prediktori za gubitak prohodnosti arteriovenske fistule za hemodijalizu

Varijable	OR	95% CI	p
Hipotenzija	36,21	6,72-192,32	<0,0001
Diabetes mellitus	5,4	2,81-13,48	<0,0001
Anemija	5,3	2,11-12,58	<0,0001
Prethodno kanulisana vena	1,98	0,92-3,61	0,022
Dijametar vene < 2,5 mm	5,5	2,48-11,74	<0,0001
Nezadovoljavajući IO nalaz arterije	2,9	1,03-10,87	0,047
Broj intraoperativnih komplikacija	9,3	3,98 - 18,99	<0,0001
Broj ranih postoperativnih komplikacija	4,8	2,21 , 10,98	0,012
Broj kasnih postoperativnih komplikacija	3,8	1,21 -12,81	0,041
Vrijeme od kreiranja do korišćenja AVF <45 dana	23,9	8,98-56,70	<0,0001

IO - intraoperativni, AVF - arteriovenska fistula



trojnoj grupi bilo samo 14 intraoperativnih komplikacija što je statistički značajno manje ( $\chi^2 = 17,903$ ;  $p < 0,001$ ).

Postoperativne komplikacije podijelili smo na rane, koje su se javile prvih 30 dana poslije operacije, i kasne (Slika 1). Postojala je statistički značajna razlika u distribuciji bolesnika dvije grupe prema učestalosti ranih ( $\chi^2 = 8,815$ ;  $p < 0,01$ ) i kasnih ( $\chi^2 = 16,400$ ;  $p < 0,01$ ) postoperativnih komplikacija i svaka od navedenih komplikacija je značajno češće registrovana kod bolesnika sa gubitkom prohodnosti AVF u odnosu na bolesnike sa funkcionalnom AVF.

Koristeći multivarijantnu logističku regresionu analizu izdvojene su varijable koje su značajno povezane sa gubitkom prohodnosti AVF. Tabela 4 pokazuje da su najsnažnije povezani sa gubitkom prohodnosti AVF hipotenzija, korišćenje AVF za hemodijalizu poslije manje od 45 dana od kreiranja fistule i broj intraoperativnih komplikacija. Od intraoperativnih komplikacija najveći odnos šansi (OR) za pojavu neprohodnosti AVF utvrđen je za intraoperativno krvarenje (OR: 7,8) i intraoperativnu disrupciju anastomoze (OR: 5,1). Među ranim postoperativnim komplikacijama najsnažnije su povezane sa pojavom gubitka prohodnosti AVF slab protok (OR: 8,0) i hematoma (OR: 4,5), a od kasnih postoperativnih komplikacija tromboza (OR: 13,1) i hematoma (OR: 13,0).

## Diskusija

Kod 50 od 250 bolesnika, kojima je kreirana nativna podlaktična AVF i koji su praćeni od 6 do 102 mjeseca, nastao je gubitak prohodnosti AVF poslije  $31,8 \pm 38,8$  mjeseci. Ova grupa je upoređena sa grupom od 200 bolesnika sa funkcionalnom AVF tokom perioda praćenja od  $57,5 \pm 40,1$  mjeseci. U grupi bolesnika kod kojih je došlo do gubitka prohodnosti AVF značajno veći procenat je imao dijabetes, hipotenziju i anemiju u odnosu na grupu sa funkcionalnom AVF, ali se grupe nisu razlikovale ni po kojoj drugoj demografskoj i kliničkoj karakteristici, kao ni po distribuciji bolesnika prema osnovnom oboljenju i drugim komorbid-

nim stanjima, a ni po nalazima laboratorijskih analiza. Međutim, postojala je značajna razlika između grupa po kvalitetu i vene i arterije korišćene za AVF koji je kod značajno većeg procenta bolesnika sa gubitkom prohodnosti AVF bio nezadovoljavajući. Broj ranih i kasnih postoperativnih komplikacija bio je značajno veći u grupi bolesnika sa gubitkom prohodnosti AVF, a period maturacije fistule značajno kraći u odnosu na grupu sa funkcionalnom AVF. Multivarijantna logistička regresiona analiza je kao najsnažnije nezavisne faktore povezane sa gubitkom prohodnosti AVF izdvojila hipotenziju, korišćenje AVF za hemodijalizu poslije manje od 45 dana od kreiranja fistule i broj intraoperativnih komplikacija, ali su značajni nezavisni prediktori gubitka prohodnosti AVF bili i dijabetes, anemija, prethodno kanulisana vena koja je korišćena za kreiranje AVF, kvalitet arterije i vene procenjen tokom operacije i broj postoperativnih komplikacija.

Kreiranje efikasnog i dugotrajnog vaskularnog pristupa za hemodijalizu je glavni cilj svakog hirurga koji se bavi ovom vrstom operacija. Dok je, s jedne strane, vaskularni pristup preduslov za liječenje hemodijalizama pa ga nazivaju i "linijom života", s druge strane, to je i "slaba karika" zbog različitih komplikacija i česte insuficijencije AVF. Objavljene su brojne preporuke za kreiranje, korišćenje i čuvanje AVF [1, 11, 12]. Nacionalna fondacija za bubrege SAD (National Kidney Foundation - NKF) pokrenula je inicijativu the National Vascular Access Improvement Initiative (NAVII) i u okviru nje kampanju Fistula First Campaign [13] prema kojoj svim bolesnicima u IV ili V stadijumu hronične bolesti bubrega treba kreirati AVF. Kao prvu i najbolju opciju oni predlažu radiocefaličnu AVF koja ima najdužu prohodnost, najmanje komplikacija i reintervencija i samim tim pozitivno utiče na kvalitet života i preživljavanje bolesnika. Ova inicijativa je dovela da značajnog porasta kreiranja AVF [6, 14, 15], a cilj pomenute inicijative je da prevalenca AVF dostigne 65% svih vaskularnih pristupa [16]. U našoj studiji su prikazane isključivo nativne AVF za hemodijalizu, jer se takve fistule samo i kreiraju u Opštoj bolnici u Bijeljini, pošto Fond zdravstvenog osiguranja Republike Srpske ne refundira

troškove za vaskularni graft opštim bolnicama. Iz tog razloga se bolesnici kojima se ne može uraditi nativna AVF upućuju u ustanove višeg ranga za koje je predviđena mogućnost nabavke vaskularnog grafta.

Svi vaskularni pristupi, uključujući i AVF, povezani su sa različitim komplikacijama koje predstavljaju najčešći uzrok hospitalizacije bolesnika liječenih hroničnom hemodijalizom. Sve te komplikacije mogu se podijeliti na intraoperativne i postoperativne, koje mogu biti rane i kasne [3, 8]. Komplikacije u toku same operacije mogu nastati zbog disproporcije između lumena arterije i vene, dugačkog ili kratkog anastomozirajućeg luka, zbog oštećenja intime medije, zbog interpozicije adventicije na mjestu anastomoze, ili zbog rest kolaterala [3, 17]. Najčešće intraoperativne komplikacije opisane u našem radu su bile disrupciju anastomoze, otežana preparacija i otežano postizanje hemostaze na kraju zahvata. Kao postoperativne komplikacije registrovali smo edem ruke, slab protok kroz AVF, hematoma, infekcije, krvarenje i trombozu. Učestalost ovih komplikacija kretala se od 8% do 30% u ranom postoperativnom toku (do 30 dana), a u kasnijem od 4% do 36%. Dok su među ranim postoperativnim komplikacijama bili najčešće krvarenje i hematoma, među kasnim komplikacijama to su bili slab protok i tromboza. Sličnu učestalost ranih komplikacija opisali su Iyem i sar. [18], a Greenberg i sar. [19] prikazuju sličnu učestalost infekcija i tromboza AVF, dok su Derakhshanfar i sar. [20] opisali manje infekcija i tromboza, ali visok procenat aneurizmi. Shinstock i sar. [21] navode sličan procenat krvarenja i tromboza, ali veći procenat infekcija pored kojih opisuju i "steal" sindrom i aneurizme. Da bi se smanjila učestalost i intraoperativnih i postoperativnih komplikacija insistira se na preciznoj hirurškoj tehnici, a posebna pažnja se obraća atraumatskoj preparaciji krvnih sudova, jer je iskustvo pokazalo da ekscesivna manipulacija venom ili arterijom može da predisponira vaskularnu hiperplaziju i endotelnu disfunkciju. Nastoji se takođe sačuvati što je moguće više adventicije u cilju prezervacije vasa vasorum [8, 22].

Glavni cilj ovog rada je bio da se ispituju faktori povezani sa gubitkom prohodnosti AVF koji je danas česta komplikacija i uzrok

neprijatnosti za bolesnika, čestih hospitalizacija i povećanja troškove liječenja. Upravo zbog toga su se mnogi autori bavili faktorima koji su povezani sa gubitkom prohodnosti AVF, a cilj tih istraživanja je bio da se pronađu oni promjenljivi faktori na koje bi se moglo uticati i tako poboljšati preživljavanje AVF [8, 23]. Od 250 bolesnika kojima je urađena podlaktična AVF i koji su potom praćeni preko 6 mjeseci kod 50 (20%) je došlo do gubitka prohodnosti AVF. To je znatno manji procenat od onog koji su opisali drugi autori [24, 25]. Najveći procenat bolesnika u našoj studiji činili su bolesnici sa endemskom nefropatijom koju odlikuje ili odsustvo ili blaga hipertenzija, a i vaskularne kalcifikacije u predijaliznom stadijumu terminalne insuficijencije bubrega su značajno rjeđe kod ovih bolesnika nego kod bolesnika sa drugim bolestima bubrega [26]. Poređenje grupe bolesnika sa gubitkom prohodnosti AVF i onih sa funkcionalnom fistulom pokazalo je da su prvi češće imali dijabetes i hipotenziju, kao i da je kvalitet njihovih vena i arterija korišćenih za kreiranje AVF bio lošiji, a period od kreiranja AVF do njenog korišćenja značajno kraći. Pored toga, broj intraoperativnih, kao i ranih i kasnih postoperativnih komplikacija bio je značajno veći kod bolesnika sa gubitkom prohodnosti AVF u odnosu na one sa funkcionalnom AVF. Značaj ovih razlika potvrdila je multivarijantna logistička regresiona analiza koja je izdvojila hipotenziju, korišćenje AVF za hemodijalizu poslije manje od 45 dana od kreiranja fistule, broj intraoperativnih i postoperativnih komplikacija, dijabetes, anemiju, kvalitet arterije i vene procijenjen tokom operacije kao nezavisne faktore povezane sa gubitkom prohodnosti AVF. Na ove prediktore gubitka prohodnosti AVF ukazali su i mnogi drugi autori, iako se od studije do studije razlikuju kako faktori uključeni u analizu tako i oni izdvojeni kao prediktori. Smith i sar. [27] su na osnovu analize studija objavljenih između 1966. i 2010. godine pokazali da se najčešće navode kao faktori povezani sa gubitkom prohodnosti AVF starost bolesnika, dijabetes, pušenje, periferna vaskularna bolest, hipotenzija, karakteristike krvnih sudova. Većina ovih faktora izdvojena je i u našoj studiji koja je kao faktore koji su najsnažnije povezani sa

gubitkom prohodnosti AVF izdvojila hipotenziju i korišćenje AVF poslije manje od 45 dana od njenog kreiranja. Hipotenziju kao značajan faktor ističu i drugi autori [28, 29], dok o značaju dužine perioda od kreiranja AVF do njen prve kanulacije postoje dijametralno različiti rezultati [30, 31]. Naši rezultati su pokazali vrlo jaku korelaciju između nastanka okluzije AVF i vremena kraćeg od 45 dana od konstrukcije do uključivanja fistule ( $R = 0,474$ ;  $p < 0,001$ ). Odnos šansi ukazuje da je vjerovatnoća gubitka prohodnosti AVF oko 24 puta veća ukoliko je ovo vrijeme bilo kraće od 45 dana. Zbog toga je naš stav da sa eksploataciom AVF ne treba početi prije isteka 45 dana, kao i da je neophodno primijeniti sve mjere da bi se izbjegla hipotenzija kako tokom hemodijalize tako i van hemodijalize. To su dva promjenjiva faktora na koja se može uticati, a time doprinijeti boljem preživljavanju AVF. Kvalitet krvnih sudova, koji je i u našoj i u drugim studijama pokazan kao značajan prediktor gubitka prohodnosti AVF [21, 24], može se smatrati nepromjenljivim faktorom, pri čemu se prije svega misli na dijametar krvnih sudova. Međutim, od izuzetnog je značaja da se kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega predviđenih za liječenje hemodijalizama preduzimaju mjere za očuvanje kvaliteta venskih krvnih sudova, naročito podlaktice nedominantne ruke. Treba, takođe, izbjegavati i privremeni hemodijalizni pristup preko v. subclaviae, s obzirom da potencijalna stenoza ove vene učini sve ipsilateralne vene neupotrebljivim za kasnije kreiranje pristupa.

U prevenciji mogućih komplikacija koje prate kreiranje AVF hirurškoj tehnici pripada centralna uloga. Iako se može steći utisak da se pretjerano insistira na pojedinim tehničkim detaljima operacije, činjenica je da se jedino rigoroznom primjenom svih tih detalja može da osigura optimalan rezultat zahvata. Atraumatsko tupo preparisanje krvnih sudova, resekcija kraja vene koji je bio kanuliran vrhom šprica prilikom ispiranja vene rastvorom heparina, primjena manje doze heparina nego što je uo-

bičajeno u vaskularnim operacijama, izbjegavanje angulacije i uvrtnja sudova zbog predispozicije za trombozu, pedantna hemostaza, prevencija kompresije i pedantno zatvaranje kože iznad fistule na kraju operativnog zahvata su mjere koje, na osnovu iskustva drugih autora i našeg ličnog, strogo primjenjujemo pri kreiranju svake AVF [3, 8, 22].

Posljednjih godina neprekidno se uvode precizniji preoperativni postupci za procjenu funkcionisanja arterija i vena, istražuju se mehanizmi koji utiču na maturaciju fistule, kao i nove strategije za prevenciju i liječenje disfunkcije vaskularnih pristupa[3]. Može se očekivati da će sve to doprinijeti smanjenju stope i komplikacija i gubitka prohodnosti AVF.

## Zaključak

Od 250 praćenih bolesnika u terminalnoj insuficijenciji bubrega, kojima je tokom osam i po godina kreirana nativna podlaktična AVF, kod 50 je došlo do gubitka prohodnosti fistule. Bolesnici sa gubitkom prohodnosti AVF imali su značajno češće hipotenziju i dijabetes, lošiji kvalitet vene i arterije korišćene za kreiranje AVF i veći broj intraoperativnih i postoperativnih komplikacija. Multivarijantna logistička regresiona analiza izdvojila je više nepromjenljivih i promjenljivih faktora povezanih sa gubitkom prohodnosti AVF. Među nepromjenljivim faktorima su dijabetes i kvalitet krvnih sudova, a promjenljivi su hipotenzija, anemija, prethodna kanulacija vene koja se koristi za kreiranje AVF, intraoperativne i postoperativne komplikacije i vrijeme od kreiranje do korišćenja AVF kraće od 45 dana. Njihovim ranim prepoznavanjem i eliminisanjem moguće je uticati na poboljšanje funkcionisanja fistule i produženje vremena njene eksploatacije.

**Napomena.** Autori zahvaljuju prof. dr Ljubici Đukanović na pomoći u prikazu rezultata ovog istraživanja.

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

## Literatura

- National Kidney Foundation. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for vascular access: update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006;48(Suppl 1):S176-276.
- Kolff W, Berk H, Welle NM, van der Ley A, van Dijk E, van Noordwijk J. The Artificial Kidney: a dialyser with a great area. *Acta Med Scand* 1944;117(2):121-34.
- Stolic R. Most important chronic complications of arteriovenous fistulas for hemodialysis. *Med Princ Pract* 2013;22(3):220-8.
- Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwich BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 1966;275(20):1089-92.
- Astor BC, Eustace JA, Powe NR, Klag MJ, Fink NE, Coresh J. CHOICE Study. Type of vascular access and survival among incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) Study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1449-55.
- Jemcov T, Milinković M, Končar I, Kuzmanović I, Jakovljević N, Dragaš M, i sar. Visok procenat nativnih arteriovenskih fistula – kako dostići taj cilj? *Srp Arh Celok Lek* 2015;143(3-4):226-9.
- Bahadi A, Hamzi MA, Farouki MR, Montasser D, Zajjari Y, Arache W, et al. Predictors of early vascular-access failure in patients on hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23(1):83-7.
- Maksimović Z. Prognostički faktori rane i kasne prohodnosti nativnih hemodijaliznih arteriovenskih fistula. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu, Medicinsko fakultet, 2011.
- Resić H, Mešić E. Nadomještanje bubrežne funkcije u Bosni i Hercegovini 2001 – 2009. Sarajevo: Udruženje ljekara za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega Bosne i Hercegovine; 2011.
- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis* 2015;66(5):884-930.
- Tordoir J, Canaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D, et al. European best practice guidelines (EBPG) on vascular access. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(Suppl 2):ii88-ii117
- Resić H, Mašnić F, Čengić Roljić B. Šta treba da znam o vaskularnim pristupima za hemodijalizu? Sarajevo: Udruženje ljekara za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega u Bosni i Hercegovini; 2017.
- Fistula First National Vascular Access Improvements Initiative. Available from: <http://www.fistulafirst.org/> Accessed 16 October, 2017
- Ascher E, Gade P, Hingorani A, Mazzariol F, Gunduz Y, Fodera M, et al. Changes in the practice of angioaccess surgery: impact of dialysis outcome and quality initiative recommendations. *J Vasc Surg* 2000;31:84-92.
- Ethier J, Mendelssohn DC, Elder SJ, Hasegawa T, Akizawa T, Akiba T, et al. Vascular access use and outcomes: an international perspective from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(10):3219-26.
- Lee T. Fistula First Initiative: Historical Impact on Vascular Access Practice Patterns and Influence on Future Vascular Access Care. *Cardiovasc Eng Technol* 2017;8(3):244-54.
- Van Tricht I, De Wachter D, Tordoir J, Verdonck P. Hemodynamics and complications encountered with arteriovenous fistulas and grafts as vascular access for hemodialysis: a review. *Ann Biomed Eng* 2005;9:1142-57.
- Iyem H. Early follow-up results of arteriovenous fistulae created for hemodialysis. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:321-5.
- Greenberg J, Jayarajan S, Reddy S, Schmieder FA, Roberts AB, van Bemmelen PS, et al. Long-Term Outcomes of Fistula First Initiative in an Urban University Hospital-Is It Still Relevant? *Vasc Endovascular Surg* 2017;51(3):125-30.
- Derakhshanfar A, Gholyaf M, Niayesh A, Bahraii S. Assessment of frequency of complications of arterio venous fistula in patients on dialysis: a two-year single center study from Iran. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20(5):872-5.
- Schinstock CA, Albright RC, Williams AW, Dillon JJ, Bergstralh EJ, Jenson BM, et al. Outcomes of arteriovenous fistula creation after the Fistula First Initiative. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(8):1996-2002.
- Achneck HE, Sileshi B, Li M, Partington EJ, Peterson DA, Lawson JH. Surgical aspects and biological considerations of arteriovenous fistula placement. *Semin Dial* 2010;23(1):25-33.
- Monroy-Cuadros M, Yilmaz S, Salazar-Bañuelos A, Doig C. Risk factors associated with patency loss of hemodialysis vascular access within 6 months. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(10):1787-92.
- Biuckians A, Scott EC, Meier GH, Panneton JM, Glickman MH. The natural history of autologous fistulas as first-time dialysis access in the KDOQI era. *J Vasc Surg* 2008;47(2):415-21.
- Stolić R, Trajković G, Perić V, Jovanović A, Subarić-Gorgieva G. Uticaj arterioskleroze na funkcionisanje arteriovenske fistule zahemodijalizu. *Vojnosanit Pregl* 2007;64(1):13-8.
- Petković N, Marić R, Gajanin R, Batinić D, Čuk M, Ristić S, Djukanović, et al. Prevalence and risk factors of vascular calcification in pre-dialysis patients with Balkan endemic nephropathy. *Srp Arh Celok Lek* 2016;144(11-12):608-14.
- Smith GE, Gohil R, Chetter IC. Factors affecting the patency of arteriovenous fistulas for dialysis access. *J Vasc Surg* 2012;55(3):849-55.
- Chang TI, Paik J, Greene T, Desai M, Bech F, Cheung AK, et al. Intradialytic hypotension and vascular access thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1526-33.

29. Manne V, Vaddi SP, Reddy VB, Dayapule S. Factors influencing patency of Brescia-Cimino arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017;28(2):313–7.
30. Ravani P, Brunori G, Mandolfo S, Cancarini G, Imbasciati E, Marcelli D, et al. Cardiovascular comorbidity and late referral impact arteriovenous fistula survival: a prospective multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(1):204–9.
31. Wilminck T, Powers S, Hollingworth L, Stevenson T. Effect of first cannulation time and dialysis machine blood flows on survival of arteriovenous fistulas. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(5):841–6.

## Factors associated with the patency loss of arteriovenous fistula for hemodialysis

Zlatko Maksimović<sup>1,2</sup>, Nebojša Tasić<sup>3,4</sup>, Siniša Maksimović<sup>5,6</sup>, Nikola Gavrić<sup>5,7</sup>

<sup>1</sup>University of East Sarajevo, The Faculty of Medicine, Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>2</sup>Health Insurance Fund of the Republic of Srpska, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>3</sup>University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia

<sup>4</sup>Institute for Cardiovascular Diseases Dedinje, Belgrade, Serbia

<sup>5</sup>University of Banja Luka, The Faculty of Medicine, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina,

<sup>6</sup>Public Hospital „Sveti Vračevi“, Bijeljina, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>7</sup>Public Hospital „St. Luke the Apostle“, Doboj, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

**Introduction.** The aim of the study is to examine the frequency of both early and later postoperative complications of arteriovenous fistula (AVF), as well as to determine the factors associated with the patency loss of AVF.

**Methods.** The examination included 250 patients underwent native lower-arm AVF for hemodialysis creation, after which they had been monitored for at least six months. The patients were divided into two groups: *group 1*, consisting of 50 patients (30 males, aged  $65.9 \pm 11.9$  years), in which there was the patency loss of AVF after  $31.8 \pm 38.8$  months; *group 2*, consisted of 200 patients (106 males, aged  $67.6 \pm 9.5$  years) with functional AVF that was followed for  $57.5 \pm 40.1$  months. Apart from clinical state and AVF functionality, the biochemical parameters recommended for the hemodialysis patients were regularly checked.

**Results.** There was significantly greater percentage of diabetes (42% vs. 12%), hypertension (42% vs. 2%) and anaemia (100% vs. 83.5%) found among the patients belonging to the first group, in comparison with the second one. On the other hand, there was no significant difference in the demographic, clinical and laboratory parameters. The patients from the first group had a significantly smaller diameter of the vein used for AVF ( $2.4 \pm 0.25$  mm vs.  $2.7 \pm 0.31$  mm;  $p = 0.0001$ ), frequently thickened venous walls (32% vs. 8%), as well as the lower quality of the artery used for AVF, in comparison with the second group. Time passed from the operation of AVF to its exploitation was significantly shorter in patients with than in those without occlusion of AVF ( $28.9 \pm 6.6$  days vs.  $95.0 \pm 52.6$  days;  $p = 0.0025$ ). The number of intraoperative, as well as early and later postoperative complications was significantly larger in the first group than in the second one. Hypotension, the use of AVF for hemodialysis less than 45 days after the creation, number of intraoperative complications, diabetes, anaemia, the previous cannulation of the vein used for AVF, quality of artery and vein and the number of postoperative complications were selected by multivariate logistic regression analysis as independent factors associated with the patency loss of AVF.

**Conclusion.** The patients with the patency loss of AVF had a significantly greater number of both intraoperative and postoperative complications. The patency loss of AVF is associated with the range of changeable risk factors the recognition and elimination of which can improve the AVF functionality status, as well as prolong the time of its exploitation.

**Keywords:** native lower-arm arteriovenous fistula, complications, fistula patency, risk factors

Originalni naučni rad

## Rezultati bakterijske analize namirnica i briseva radnih površina u objektima za proizvodnju i promet namirnica na području Bosansko-podrinjskog kantona Goražde

**Medina Bičo,  
Erna Dardagan**

Zavod za javno zdravstvo Bosansko-podrinjskog kantona, Goražde, Bosna i Hercegovina

Adresa autora:  
Dr Medina Bičo  
Višegradska bb  
73000 Goražde  
bico.medina@gmail.com

Primljen – Received: 02/04/2018  
Prihvaćen – Accepted: 14/05/2018

Copyright: ©2018 Bičo M & Dardagan E.. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Kratak sadržaj

**Uvod.** Prema Zakonu o zdravstvenoj ispravnosti životnih namirnica i predmeta opšte upotrebe, pod životnim namirnicama podrazumijeva se sve što se upotrebljava za hranu ili piće u prerađenom ili neprerađenom obliku. Pod zdravstvenom ispravnošću namirnica podrazumijeva se: higijenska ispravnost namirnica i ispravnost njihovog sastava (energetskih materija, gradivnih materija, zaštitnih materija). Cilj rada je istražiti bakteriološku ispravnost uzoraka namirnica i briseva površina koje dolaze u kontakt sa namirnicama u objektima sa područja Bosansko-podrinjskog kantona u periodu 2011-2015. godine i provjeriti da li učestaliji nadzor doprinosi smanjenju broja neispravnih uzoraka.

**Metode.** Ispitivanjem su bile obuhvaćene tri opštine u sastavu Bosansko-podrinjskog kantona: Goražde, Prača, Ustikolina. Mikrobiološka ispravnost uzoraka ispitivana je u akreditiranoj mikrobiološkoj laboratoriji Zavoda za javno zdravstvo Kantona Sarajevo, i jednim dijelom u laboratorijama Zavoda za javno zdravstvo Bosansko-podrinjskog kantona. Za retrospektivni prikaz dobivenih podataka korišteni su Centralni protokoli laboratorija u posljednjih pet godina.

**Rezultati.** Najviše uzoraka hrane i briseva površina pregledano je iz ugostiteljskih objekata na području opštine Goražde. Broj uzoraka uzetih za bakteriološku analizu povećavao se u petogodišnjem periodu: 2011.godine 51 uzorak hrane i 69 briseva površine, a 2015.godine 150 uzoraka hrane i 270 briseva površine. Istovremeno se procenat neodgovarajuće uzetih uzoraka smanjivao od 7,27% do 3,33%. U najvećem broju uzoraka izolovane su aerobno mezofilne bakterije (37) i saprofitne koke (25), a u najmanjem broju uzoraka izolovan je *Streptococcus faecalis* i sulfitedredukujuće Clostridiae (po jedan uzorak). Broj uzoraka u kojima su izolovane bakterije smanjivao se u petogodišnjem periodu: 2011.godine 38 uzoraka, a 2015.godine 15 uzoraka.

**Zaključak.** Učestalija kontrola nad objektima koji se bave proizvodnjom i stavljanjem u promet hrane i namirnica vodi boljim rezultatima, odnosno smanjenju broja bakteriološki neispravnih uzoraka. Zdravstvena ispravnost namirnica na području Bosansko-podrinjskog kantona nije zabrinjavajuća.

**Ključne riječi:** mikrobiološka kontrola, zdravstveno ispravne namirnice, javno zdravstvo

## Uvod

Jedan od glavnih uvjeta zdravlja i radne sposobnosti populacije je adekvatna prehrana u smislu biološke vrijednosti i zdravstvene ispravnosti hrane [1]. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) procjenjuje da će 2050. godine u svijetu živjeti skoro 10 milijardi ljudi, te da će problem ishrane postati još teži. Na osnovu podataka Svjetske zdravstvene organizacije koji su iznijeti u junu 2005. godine na Međunarodnoj konferenciji o bezbjednosti hrane u Ženevi, od dijareje izazvane kontaminiranom hranom godišnje oboli oko 1,5 milijarda ljudi širom svijeta. To je najčešći uzrok smrti djece do pet godina ali i čest uzrok smrti omladine u nerazvijenim zemljama. Samo u jugoistočnoj Aziji od dijareje umre oko milion djece, a oko 2,1 miliona djece mlađe od pet godina oboli godišnje u svijetu od posljedica konzumiranja vode i hrane inficirane patogenim bakterijama i parazitima [2].

*Streptococcus pyogenes* uzrokuje septičku grlobolju milionima Amerikanaca godišnje, a može se prenijeti od ljudi koji rukuju hranom do površina koje dodiruju hranu, kao i do hrane i potrošača. Studija Ingham-a i saradnika [3] je ispitivala individualni opstanak šest sojeva *S. pyogenes* na površinama za dodavanje hrane (plastične i keramičke ploče, plastične čaše i posuđe od nerđajućeg čelika) i pokazala značaj sprečavanja kontaminacije hrane i kontaktnih površina sa *S. pyogenesom* zaraženih radnika. Oko 800 miliona ljudi nema osiguran pristup kvalitetnoj i zdravstveno ispravnoj hrani [4]. Da bi se ispravno procijenila sigurnost proizvoda nužno je obaviti analize određenih parametara relevantnih za pojedine kategorije hrane. Procjena zdravstvene ispravnosti hrane ne ovisi samo o tehnikama određivanja moguće prisutnosti štetnih i dugih sastojaka u hrani, nego i stručnosti i poznavanja metoda procjene svake vrste hrane posebno. Primjene različitih zakonskih odredbi o ispravnosti hrane u zemljama Evropske unije dovele su do značajnog porasta cijena hrane i uticaja na industriju hrane [5, 6].

Da bismo imali mikrobiološki ispravnu namirnicu neophodan je kontinuirani sistem nadzora i kontrole njene zdravstvene ispravnosti.

Prema Zakonu o zdravstvenoj ispravnosti životnih namirnica i predmeta opšte upotrebe, pod životnim namirnicama podrazumijeva se sve što se upotrebljava za hranu ili piće u prerađenom ili neprerađenom obliku [7]. Presudan značaj za organizam ima biološka vrijednost namirnica pa je neophodno poznavanje njihovog sastava, dijetetske vrijednosti, kao i higijensko-epidemiološke ispravnosti. Pod zdravstvenom ispravnošću namirnica podrazumijeva se higijenska ispravnost namirnica i ispravnost njihovog sastava (energetskih materija, gradivnih materija, zaštitnih materija) [6]. Pri ispitivanju životnih namirnica radi ocjene kvaliteta, hemijskog i bakteriološkog zagađenja vrši se:

1. Organoleptički pregled – pregled pomoću čula (određuje se izgled, konzistencija, boje, prisustvo karakterističnog mirisa, prisustvo gljivica...) može sam po sebi da bude dovoljan da se namirnica proglasi neispravnom.
2. Hemijski pregled – utvrđuje da namirnica odgovara po svom sastavu deklaraciji koja je određena za tu namirnicu i naznačena na omotu, kao i da namirnica odgovara po sastavu pravilniku o sastavu životnih namirnica.
3. Bakteriološki pregled – utvrđuje prisustvo i broj bakterija koje su određene pravilnikom i pomoću standardnih propisanih metoda. Dokazuju se sljedeći mikroorganizmi: bakterije vrste *Salmonella*, koagula za pozitivni *Staphylococcus*, sulforedukujuće *Clostridiae*, *Proteus* vrste, *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*.

Cilj rada je istražiti bakteriološku ispravnost uzoraka namirnica i briseva površina koje dolaze u kontakt sa namirnicama u objektima sa područja Bosansko-podrinjskog kantona u periodu 2011. do 2015. godine i provjeriti da li učestaliji nadzor doprinosi smanjenju broja neispravnih uzoraka.

## Metode rada

Ispitivanjem su bile obuhvaćene tri opštine: opština Goražde, opština Prača, opština

Ustikolina, odnosno opštine u sastavu Bosansko-podrinjskog kantona. Mikrobiološka ispravnost/neispravnost uzoraka ispitivana je u akreditiranoj mikrobiološkoj laboratoriji Zavoda za javno zdravstvo Kantona Sarajevo, i jednim dijelom u laboratorijama Zavoda za javno zdravstvo Bosansko-podrinjskog kantona. Za retrospektivni prikaz dobivenih podataka korišteni su Centralni protokoli laboratorija u posljednjih pet godina. Rezultati su prikazani tabelarno prema procentualnoj zastupljenosti i putem grafikona.

Uzorke hrane i briseva sa površina koje dolaze u kontakt sa namirnicama uzimao je sanitarni tehničar u prisustvu lica koje učestvuje u proizvodnji ili prometu namirnica, metodom slučajnog uzorka. Obuhvaćene su bile ugostiteljske radnje, bolničke kuhinje, školske kuhinje te mesare. Svi objekti koji su bili predmet analize svrstani su u tri kategorije: objekti sa planom samokontrole, objekti obrađeni u sklopu inspeksijskog nadzora, te objekti obrađeni na individualni zahtjev. Uzorkovanje je bilo ciljano, specifično usmjereno na podatke koji treba da se dobiju. Pregled se organizuje u ograničenom vremenskom periodu i uključuje jedan specifičan proizvod ili tip proizvoda iz određenog tipa prodavnica ili od isporučilaca gotovih jela, a koriste se standardne tehnike. Nakon uzimanja, uzorci su dostavljani u akreditiranu mikrobiološku laboratoriju Zavoda za javno zdravstvo, u ručnim frižiderima, pri temperaturi od 1-4 °C, gdje se analizirala zdravstvena ispravnost istih, prema BAS EN ISO 6579:2002 i BAS EN ISO 11290-1:2005. Uzorci su testirani na: *Staphylococcus koagulaza* pozitivan, *Proteus spp*, *Escherichia coli*, sulfitoreducirajuće bakterije, *Salmonella spp*, *Enterobacteriaceae*, aerobne mezofilne bakterije i dr. Dokazivanje patogenih mikroorganizama se obavlja kroz "Plan dvije klase" – prisustvo ili od-

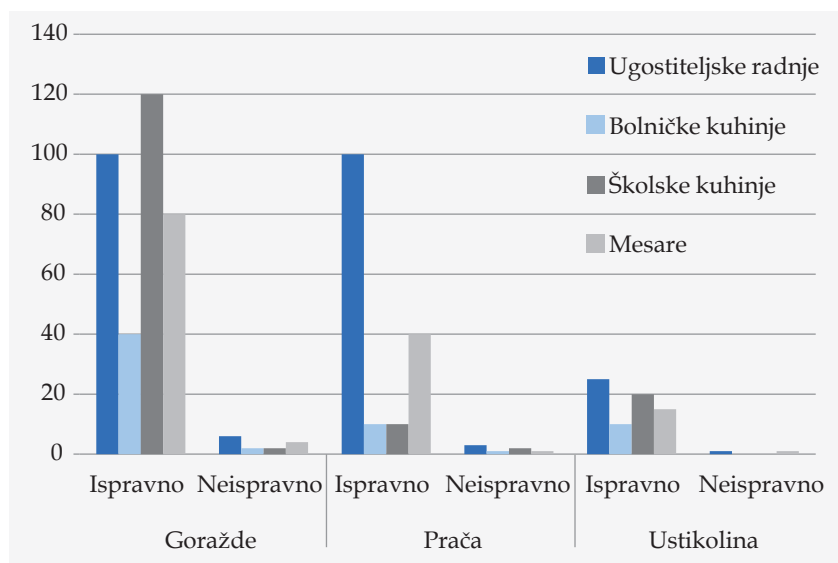
sustvo patogenih mikroorganizama u određenoj količini proizvoda i Plana "tri klase", gje je 1. n - broj jedinica uzorka koje predstavlja uzorak; 2. m - granična vrijednost za broj bakterija (rezultat se smatra zadovoljavajućim ako je broj bakterija u svim jedinicama uzorka ispod granične vrijednosti, 3. M - maksimalna vrijednost broja bakterija (rezultat se smatra neprihvatljivim ako je broj bakterija u jednoj ili više jedinica uzorka isti ili veći od te vrijednosti).

Analize su rađene prema Pravilniku o uslovima u pogledu mikrobiološke ispravnosti kojima moraju odgovarati životne namirnice u prometu (Sl. list BiH, br. 45/83, 2/92, 13/94).

## Rezultati

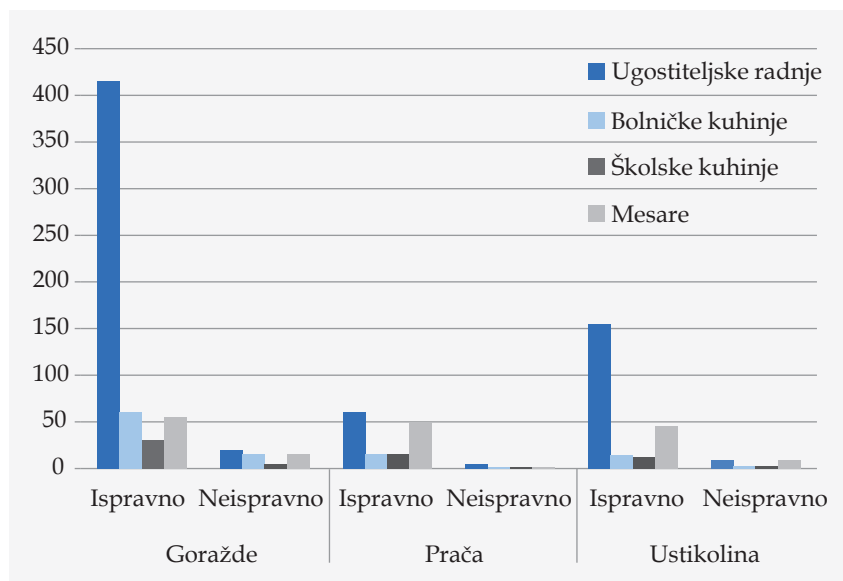
U grafikonu 1 je prikazan broj mikrobiološki ispravnih i neispravnih uzoraka u ugostiteljskim radnjama, bolničkim kuhinjama, školskim kuhinjama i mesarama iz tri opštine kantona. Najviše uzoraka je pregledano na području opštine Goražde, a najmanji broj neispravnih uzoraka bio je u opštini Ustikolina.

U grafikonu 2 su prikazani mikrobiološki ispravni i neispravni brisevi površina koje dolaze u kontakt sa namirnicama uključujući i ruke radnika. Najviše ispravnih briseva površina bilo je u ugostiteljskim radnjama na po-



**Grafikon 1.** Broj mikrobiološki ispravnih i mikrobiološki neispravnih uzoraka hrane analiziran u različitim objektima na području Bosansko-podrinjskog kantona





**Grafikon 2.** Broj mikrobiološki ispravnih i mikrobiološki neispravnih briseva površina u kontrolisanim objektima iz tri opštine u sastavu Bosansko-podrinjskog kantona

dručiju opštine Goražde i u opštini Ustikolina.

Tabela 1 prikazuje broj uzoraka uzetih za bakteriološku analizu. Vidi se da je mali broj uzoraka uzet u 2011. godini (51), a da je procenat neodgovarajućih uzoraka hrane bio 7,27% za razliku od 2015. godine u kojoj je analiziran trostruko veći broj uzoraka (150) a od toga neodgovarajućih je bilo 3,33%.

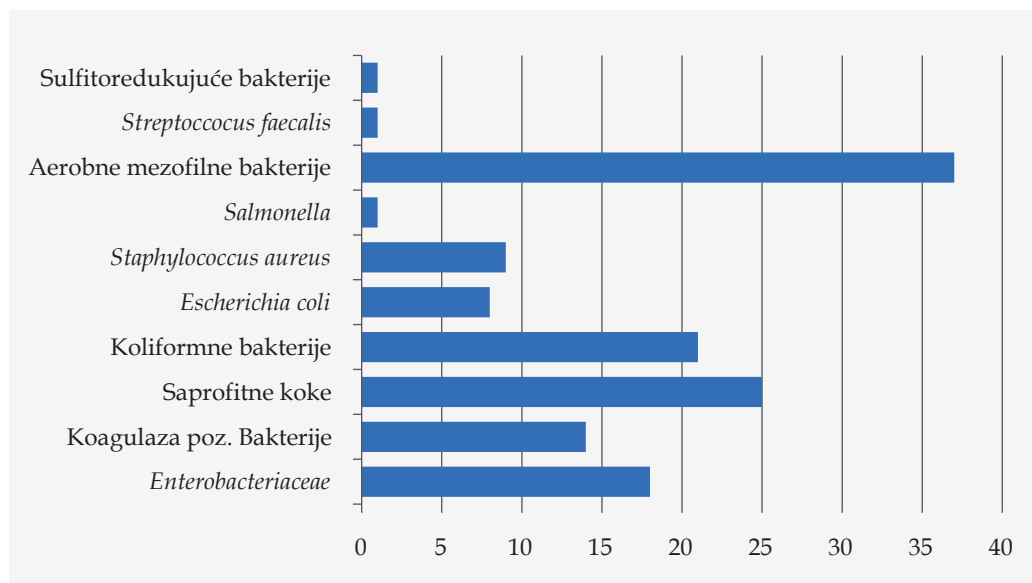
U grafikonu 3 prikazan je broj uzoraka u kojima su izolovane pojedine vrste bakterija. Analizirani su uzorci hrane i brisevi površi-

na, a u najvećem broju uzoraka izolovane su aerobno mezofilne bakterije (37 uzoraka), a u najmanjem broju uzoraka izolovan je *Streptococcus faecalis* i sulfitoredukujuće *Clostridiae*.

U tabeli 2 prikazan je broj i vrsta uzoraka hrane i broj briseva različitih površina u kojima su pronađene bakterije, a koji su uzeti u objektima iz tri opštine Bosansko-podrinjskog kantona. Broj uzoraka u kojima su izolovane bakterije bio je veći u 2011. i 2012. godini nego u narednim godinama.

**Tabela 1.** Broj (%) uzoraka hrane i briseva površina koje dolaze u kontakt sa hranom uzetih za bakteriološku analizu u periodu od 2011. do 2015. godine

Godina	Uzorci	Odgovarajući uzorci	Neodgovarajući uzorci	Ukupno
2011	Uzorci hrane	51(92,72%)	4(7,27%)	55(100%)
	Bris površine	65(94,20%)	4(5,79%)	69(100%)
2012	Uzorci hrane	113(95,76%)	5(4,23%)	118(100%)
	Bris površine	213(88,01%)	29(11,98%)	242(100%)
2013	Uzorci hrane	125(96,89%)	4(3,10%)	129(100%)
	Bris površine	230(88,80%)	29(11,19%)	259(100%)
2014	Uzorci hrane	137(96,47%)	5(3,52%)	142(100%)
	Bris površine	258(95,20%)	13(4,79%)	261(100%)
2015	Uzorci hrane	150(96,77%)	5(3,22%)	155(100%)
	Bris površine	261(96,66%)	9(3,33%)	270(100%)



Grafikon 3. Broj uzoraka u kojima su identifikovane navedene bakterijske vrste

Tabela 2. Uzorci hrane i brisevi u kojima su nađene navedene bakterijske vrste

Godina	Uzorci hrane		Brisevi površine		Opština	Bakterijska vrsta
	Vrsta hrane	Broj uzoraka u kojima su pronađene bakterije	Površina sa koje je uzet bris	Broj briseva u kojima su pronađene bakterije		
2011	Gulaš	3	tacna	8	Goražde	<i>Enterobacteriaceae</i>
	Sirovo meso	1	radna površina	3	Ustikolina	<i>Escherichia coli</i>
	Smjesa za pitu	1	sto za tjestenin	7	Prača	Koliformne bakterije
	Salama	4	sto za tjestenin	7	Goražde	Saprofitne koke
	-		daska za sječenje	4	Prača	<i>Staphylococcus aureus</i>
2012	Lešo teletina	5	bris metalnog tanjira	11	Goražde	Aerobne mezofilne bakterije
	Pileći doner	1	daska za sendviče	2	Prača	Koliformne bakterije
	Gotova musaka	1	bris tanjira	9	Ustikolina	Koagulaza pozitivne stafilokoke
	Gotova hrenovka	1	bris stola	7	Goražde	Aerobne mezofilne bakterije
	Burek	1	bris roštilja	2	Ustikolina	Koliformne bakterije
2013	Roštiljska kobasica	-	bris radne površine	4	Prača	<i>Enterobacteriaceae</i>
	Čorba teleća	4	stol za pripremu hrane	3	Goražde	Koliformne bakterije
	Sirov ćevap	2	daska za sječenje mesa	2	Prača	<i>Escherichia coli</i>
	Zeljanica	2	bris ruku	4	Ustikolina	Saprofitne koke
2014	Juneće faširano meso	2	bris tepsije za hljeb	1	Ustikolina	<i>Enterobacteriaceae</i>
	Juneća džigarica	1	bris radne površine	3	Goražde	Koagulaza pozitivne stafilokoke
	Svježa jaja	1	-		Prača	<i>Salmonella</i>
	Pileća čorba	3	bris ruku	3	Goražde	Saprofitne koke
	Sirova pita	3	bris miksera	5	Goražde	Aerobne mezofilne
	Pileći file	-	ruke	1	Prača	<i>Staphylococcus faecalis</i>
2015	Svježi sir	1	-		Ustikolina	Sulfitoredukujuće klostridije
	Sirova teletina	2	bris sjeckalice	3	Goražde	Aerobne mezofilne
	Kuhana riža	1	mašina za mljevenje mesa	1	Prača	Saprofitne koke
	Kolač	2	lavabo	2	Ustikolina	<i>Staphylococcus aureus</i>

## Diskusija

Kriteriji zdravstvene ispravnosti hrane ovise o vrsti hrane, rizicima koje nosi okolina, upotrebi agrotehničkih mjera, uslovima skladištenja, tehnologiji proizvodnje, čuvanja prije i nakon isporuke kupcu, kao i domaćinstvu. U periodu od pet godina (2011. do 2015) za mikrobiološku analizu je dostavljeno ukupno 599 uzoraka hrane i 1111 briseva površine sa područja Bosansko-podrinjskog kantona Goražde. Najviše odgovarajućih ispravnih uzoraka hrane bilo je u 2015. godini. Studija provedena u Engleskoj pokazala je da je veliki procenat oboljelih usljed konzumacije hrane posljedica nehygienjskih navika osobe i nehygienjskih prostorija [8]. Uzorci u našem radu su pokazali da je najveći broj briseva iz kojih su izolovane patogene bakterije bio uzet sa radnih površina i ruku radnika, i to najviše u 2012. i 2013. godini (11,98%).

U Sjedinjenim američkim državama je prosječan broj od oko 76 miliona registrovanih slučajeva trovanja hranom godišnje, 350 hiljada hospitalizovanih, 5000 smrtnih slučajeva, što utiče na troškove [9]. Infekcije u zemaljama članicama Evropske unije uzrokuju najčešće bakterije iz roda *Salmonella*, najčešće *Salmonella enteritidis* u proizvodima koji sadrže jaja i ova bakterija je dominantan serotip (37,5%) [10]. Tokom pregleda rezultata u našem radu pronađen je samo jedan slučaj *Salmonellae*, čime se pokazuje dobra praksa nadzora i rad objekata u kojima se pravi ili distribuira hrana.

BIH još uvijek nema jedinstven nadzor nad namirnicama. Pristupajući u Evropsku uniju Republika Hrvatska preuzela je obaveze usaglašavanja legislative i propisa vezanih za zdravstvenu ispravnost, sigurnost i higijenu hrane [11]. U Republici Hrvatskoj od bolesti koje se prenose hranom i onih koje bi mogle biti u vezi sa konzumacijom hrane na prvom mjestu se našao Enterocolitis u 2002. godini, zatim slijedi Toxinfectio alimentaris – Salmonela [11]. Na području Bosansko-podrinjskog kantona najviše registrovanih slučajeva enterokolitisa registrovano je u 2009. godini, 464 slučajeva [12].

Od izolovanih bakterijskih vrsta u ovom radu najviše je bilo aerobno mezofilnih bakte-

rija. Povećan broj aerobnih mezofilnih bakterija u hrani indikator je starosti i lošije mikrobiološke kakvoće (kontaminacije i/ili početka kvarenja). Kod mikrobioloških briseva broj aerobnih mezofilnih bakterija predstavlja količinu bakterija koje se nalaze na površinama, rukama i priboru, koja ako je povećana ukazuje na nedovoljno čišćenje, pranje i dezinfekciju.

U Hrvatskoj je u 2002. godini bilo ukupno 3156 neispravnih namirnica prema statističkom ljetopisu za 2002. godinu [13]. U ovom radu na području Bosansko-podrinjskog kantona najviše je bilo ispravnih uzoraka u 2015. godini, njih 150. Ukoliko poredimo Zeničko-dobojski kanton najmanje mikrobioloških neispravnih namirnica (2,84%) bilo je za 2005. godinu (period 1997-2005) [14], a na području Bosansko-podrinjskog kantona u periodu posmatranja (2011-2015) najmanje neispravnih uzoraka hrane bilo je u 2013. godini, njih 3,10%. U Tuzlanskom kantonu najviše je bilo ispravnih uzoraka hrane u 2010. godini (1416), dok je u Bosansko-podrinjskom kantonu najviše ispravnih uzoraka u 2015. godini (150). *Escherichia coli* je najčešće izolovano u 2012. godini u Tuzlanskom kantonu [15], a u našem radu, koji se odnosi na Bosansko-podrinjski kanton, najviše je izolovano aerobno mezofilnih bakterija 37 slučajeva.

Nastojanjem da uđe u Evropsku uniju Bosna i Hercegovina mora primjenjivati nove načine nadzora hrane, što će uticati ne samo na bolju i sigurniju zdravstvenu situaciju stanovništva nego će novi pristupi nadzora pomoći distribuciju namirnica na tržište čime se jača ekonomija same zemlje. Mada ni u SAD regulatorni sistem ispravnosti hrane nije održao korak sa napredovanjem naučnih saznanja, izvršene su sljedeće promjene: smanjenje kontaminacije patogenim mikroorganizmima, uveden sistem analize HACCP (Hazard analysis critical control points), sistem bezbjednosti hrane, uveden je pravilnik o mesu i peradi. Ovi koraci su rezultirali uspostavljanjem FOODNet-a (mreža hrane) sistema nadzora za aktivno prikupljanje podatak o nadzoru nad bolestima izazavanim hranom [16]. Najskoriji podaci FOODNeta pokazuju smanjenje incidence glavnih bakterijskih bolesti nakon provođenja novih propisa. Slični pokazatelji su u ovom radu gdje se sma-

njila incidenca neispravnih briseva i uzoraka hrane učestalijim nadzorom.

## Zaključak

Rizik po zdravlje stanovništva može se najefikasnije smanjiti ako je rizik u svakoj fazi proizvodnje, prerade, skladištenja i distribucije hrane smanjen na minimum, primjenom adekvatnih mjera higijenske kontrole i zaštite koja obezbjeđuje zdravstvenu ispravnost i kvalitet hrane od sirovine do gotovog proizvoda.

Na području Bosansko-podrinjskog kantona procenat mikrobiološki kontaminiranih

uzoraka namirnica bio je viši u periodu 2011-2012. godine u odnosu na 2015. godinu kada je zabilježen pad mikrobiološki kontaminiranih uzoraka. Program sistematske i kontinuirane kontrole namirnica koje provodi Zavod za javno zdravstvo Bosansko-podrinjskog kantona u saradnji sa inspekcijom rezultirao je poboljšanjem higijenskog kvaliteta namirnica i smanjenjem rizika obolijevanja od hranom prenosivih oboljenja među stanovništvom Bosansko-podrinjskog kantona što pokazuje da zdravstvena ispravnost namirnica nije zabrinjavajuća.

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

## Literatura

1. Čatović S, Kendić S, Kasumović M. Sanitarna zdravstvena zaštita. Bihać: Visoka zdravstvena škola Univerziteta u Bihaću; 2006. p. 149-82.
2. FAO/WHO Regional Conference on Food Safety or Africa, 3-6 October 2005. Available from: <http://www.fao.org/docrep/meeting/010/a0215e/A0215E00.htm> Accessed March 10, 2018
3. Ingham SC, Wadhwa RK, Chu CH, DeVita MD. Survival of *Streptococcus pyogenes* on foods and food contact surfaces. *J Food Prot* 2006;69 (5):1159-63.
4. Lupien JR. Hunger after the millennium: Perspectives and Demands. *Nutr Today* 2002;37(3):96-102.
5. Tabeau A, Van Leeuwen M, Importance of cap reforms for the Dutch Agricultural Sector in 2000-2020 Wageningen University & Research. 2008: [homepage on internet] Available from: [https://www.researchgate.net/publication/23509078\\_Importance\\_Of\\_Cap\\_Reforms\\_For\\_The\\_Dutch\\_Agricultural\\_Sector\\_In\\_2000-2020](https://www.researchgate.net/publication/23509078_Importance_Of_Cap_Reforms_For_The_Dutch_Agricultural_Sector_In_2000-2020). Accessed February 10, 2018.
6. Coppens P, da Silva MF, Pettman S. European regulations on nutraceuticals, dietary supplements and functional foods: a framework based on safety. *Toxicology*. 2006;221(1):59-74.
7. Zakon o zdravstvenoj ispravnosti životnih namirnica i predmeta opće upotrebe. Službeni list RBiH, br. 2/92 i 13/94.
8. Coleman P, Roberts A. Food hygiene training in the UK: A time for change. *J Food Sci* 2005;5:17-22.
9. Ninković J. Proizvodnja zdravstveno bezbjedne hrane u Srbiji, analiza uočenih problema i prijedlozi za njihovo prevazilaženje. Završni specijalistički rad. Visoka tehnička škola strukovnih studija, Zrenjanin, 2009.
10. de Jong B, Ekdahl K. The comparative burden of salmonellosis in the European Union member states, associated and candidate countries. *BMC Public Health* 2006;6:4.
11. Hadžiosmanović M, Kočinski L, Cvrtila Ž. Zdravstvena ispravnost, sigurnost i higijena hrane. *Meso* 2004; 6(3):58-63.
12. Zdravstveno statistički godišnjak Federacije Bosne i Hercegovine 2010. godinaw broj IX Sarajevo, 2011. Available from: <http://www.zzzfzbih.ba/wp-content/uploads/2009/02/Zdravstveno-statisticki-godisnjak-FBiH-2010.pdf> Accessed February 10, 2018.
13. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2002. godinu. Zagreb: Državni zavod za javno zdravstvo; 2003. Available from: [https://www.dzs.hr/hrv/publication/stat\\_year.htm](https://www.dzs.hr/hrv/publication/stat_year.htm) Accessed February 10, 2018.
14. Durmišević S, Durmišević-Serdarević J. Uticaj redovne kontrole na mikrobiološku ispravnost namirnica. Naučno - stručni skup sa međunarodnim učešćem. „Kvalitet 2007“. 2007, Neum, B&H. Zbornik rezimea. 2007; p. 695-700.
15. Karakaš S, Paklarčić M, Kukić E, Ždralović N. Značaj redovne mikrobiološke kontrole namirnica. Osmi međunarodni simpozijum "Hranom do zdravlja". 2015, Tuzla, Osijek, Trontheim, Novi Sad. Zbornik sažetaka i radova. Tuzla: Farmaceutski fakultet Univerziteta u Tuzli; 2015; p. 52-57.
16. Morris JG Jr. The color of hamburger: slow steps toward the development of a science-based food safety system in the United States. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2003;114:191-201.

## Results of bacterial analysis of foodstuffs and swabs from working surfaces in food manufacturing and marketing facilities in Bosnian-Podrinje Canton Goražde

Medina Bičo, Erna Dardagan

Public Health Institute of Bosnian-Podrinje Canton, Goražde, Bosnia and Herzegovina

**Introduction.** According to the Consumer and Food Safety Act, the term foodstuffs is referred to as any substance used for food or drink, either processed or unprocessed. Food safety is referred to as hygiene food safety as well as the safety of food composition (energy giving, body building and protective food components). The aim of the study is to examine the bacteriological quality of samples of foodstuffs and swabs from working surfaces in food manufacturing and marketing facilities in Bosnian-Podrinje Canton (BPC) from 2011 to 2015, as well as to determine whether the increase in the frequency of supervision leads to the decrease in the number of defective samples.

**Methods.** The study encompassed three municipalities of BPC: Goražde, Prača and Ustikolina. Microbiological quality of samples was tested in the accredited microbiology laboratory of the Public Health Institute of the Sarajevo Canton, and partly in the laboratories of the Public Health Institute of BPC. For a retrospective view of the obtained data, Central laboratory protocols from the last five years were used.

**Results.** The greatest number of samples was collected in catering establishments in Goražde Municipality. The number of analyzed samples increased during five-year period: from 51 food and 69 swab samples in 2011 to 150 food and 270 surface swab samples in 2015. The number of inadequate samples decreased simultaneously from 7.27% to 3.33%. In the majority of samples, aerobic mesophilic bacteria (37) and saprophytic cocci (25) were isolated, while *Streptococcus faecalis* and sulphitoreducing *Clostridiae* were found only in one sample. The number of samples in which bacteria were isolated decreased in five-year period: from 38 samples in 2011 to 15 samples in 2015.

**Conclusion.** It has been shown that the more frequent control of the food manufacturing and marketing facilities leads to better results, that is to the reduction in the number of bacteriological defective samples. Food safety is not alarming in BPC.

**Keywords:** microbiological control, safe food, public health

Originalni naučni rad

## Korelacija između stresogenih faktora radnog mjesta i sociodemografskih karakteristika zaposlenih u primarnoj i sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti na području Doboja

**Dragana Božić**

Medicinska škola, Doboj, Republika  
Srpska, Bosna i Hercegovina

Adresa autora:  
Mr Dragana Božić  
Ul. Kolona "15. maj" 21/5,  
74317 Petrovo  
dragana.p.bozic@gmail.com

Primljen – Received: 11/12/2017  
Prihvaćen – Accepted: 30/01/2018

Copyright: ©2018 Božić D. This is an Open  
Access article distributed under the terms of  
the Creative Commons Attribution 4.0 Interna-  
tional (CC BY 4.0) license.

### Kratak sadržaj

**Uvod.** U radu je prikazana komparativna analiza sociodemografskih karakteristika zaposlenih i stresogenih faktora na radnom mjestu u primarnoj i sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti. Izvršena je procjena povezanosti stresogenih faktora, kao i povezanosti subjektivnog osjećaja zdravstvenih radnika prema radnom mjestu.

**Metode.** Istraživanjem je obuhvaćeno 300 ispitanika, od kojih je 42,33% iz primarne i 57,67% iz sekundarne zdravstvene zaštite. Podaci su prikupljeni od maja do juna 2016. godine metodom anketiranja u zdravstvenim ustanovama na području Doboja.

**Rezultati.** Poređenje zaposlenih u primarnoj i sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti pokazalo je da između njih ne postoji statistički značajna razlika u polu, dobnoj starosti i radnom stažu u ustanovi, dok su razlike u stepenu obrazovanju ( $p = 0,044$ ), sektoru u kome je zasnovan radni odnos ( $p < 0,001$ ), ukupnom radnom stažu ( $p = 0,002$ ) i poziciju radnog mjesta ( $p = 0,020$ ) statistički značajne. Analiza odgovora ispitanika primarnog i sekundarnog nivoa zdravstvene zaštite pokazala je statistički značajnu razliku u distribuciji ispitanika iz dva nivoa zdravstvene zaštite prema odgovorima na 76% pitanja koja se odnose na stresore radnog mjesta, 86% pitanja o uticaju radnog mjesta na zdravlje i 40% pitanja kojima se izražava stav o radnom mjestu. Korelaciona analiza između sociodemografskih karakteristika ispitanika i njihovih odgovora na pitanja o stresogenim faktorima radnog mjesta pokazala je da sektor zaposlenja (privatni ili javni) značajno korelira sa većinom stresogenih faktora, a zatim slijede ukupni radni staž, radni staž u trenutnoj zdravstvenoj ustanovi, starosna dob i bračno stanje. Sektor zaposlenja i radni staž ima najviše ostvarenih korelacionih veza sa odgovorima na pitanja o uticaju radnog mjesta na zdravlje.

**Zaključak.** Stresori radnog mjesta imaju različit intenzitet i uticaj na zaposlene u primarnoj i sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti. Ispitanici iz sekundarne zdravstvene zaštite osjećaju veći stepen stresa i procjenjuju da posao ima veći negativan uticaj na njihovo zdravlje u odnosu na ispitanike iz primarne zdravstvene zaštite.

**Ključne riječi:** stres na radu, sociodemografske karakteristike, primarna zdravstvena zaštita, sekundarna zdravstvena zaštita

## Uvod

Brojna istraživanja u svijetu pokazala su da profesija zdravstvenih radnika spada među najugroženije sa aspekta izloženosti stresu na radnom mjestu. Međutim, izloženosti stresogenim faktorima zaposlenih zavisi od nivoa zdravstvene zaštite, odnosno, postoji različit uticaj stresogenih faktora u primarnoj u odnosu na sekundarnu zdravstvenu zaštitu. Ovaj rad se bavi analizom povezanosti sociodemografskih karakteristika zaposlenih (pol, starost, profil, radno mjesto, radno iskustvo i dr.) i stresogenih faktora na radnom mjestu u različitim nivoima zdravstvene zaštite na području Doboja. Rad predstavlja nadgradnju obavljenih istraživanja u okviru Završnog rada autora na drugom ciklusu studija na Fakultetu zdravstvenih studija u Sarajevu [1]. Izvršena je komparativna analiza i utvrđena korelaciona povezanost stresogenih faktora radnog mjesta i uticaja radnog mjesta na zdravlje zaposlenih u različitim nivoima zdravstvene zaštite.

Cilj rada je da se kroz identifikaciju i analizu prediktora stresa na radnom mjestu u odnosu na sociodemografske karakteristike zaposlenih utvrdi postojanje razlike između primarnog i sekundarnog nivoa zdravstvene zaštite. Faktori radnog mjesta, obuhvaćeni analizom, odnose se na karakteristike ličnosti, stepen obrazovanja, sektor zaposlenja (javni, privatni), radni staž (ukupni i staž u trenutnoj radnoj ustanovi), poziciju radnog mjesta i članstvo u profesionalnim/strukovnim udruženjima. Analiziran je uticaj svakog pojedinačnog faktora radnog mjesta na stres zaposlenih, a kroz odgovarajuća statistička testiranja utvrđena je značajnost razlike ovih faktora u različitim nivoima zdravstvene zaštite na području Doboja.

## Metode rada

Istraživanjem je obuhvaćeno 300 zdravstvenih radnika, od kojih je 127 (42,33%) iz sektora primarne zdravstvene zaštite i 173 (57,67%) iz sektora sekundarne zdravstvene zaštite na području Doboja. Starosna struktura ispitanika bila je između 18 i 65 godina. Podaci su, u periodu maj – juni 2016. godine, prikupljeni metodom anketiranja u kojoj je korišćen

anketni upitnik, adaptiran prema referalnim istraživačkim instrumentima iz oblasti stresa na radnom mjestu, na prvom mjestu "Maslach Burnout Inventory" [2] i "Occupational Stress Questionnaire" [3], koji su korišćeni u sličnim istraživanjima (Milošević i sar. [4], Knežević i sar. [5], Selmanović i sar. [6], Pavlović i sar. [7], i dr.). Upitnik se sastoji od dva dijela, prvi dio obuhvata opšte podatke dok drugi dio upitnika uključuje odabrane stresogene faktore na radnom mjestu.

Upitnikom je obuhvaćeno 38 stresogenih faktora koje su ispitanici ocjenjivali u skladu sa Likertovom skalom: 1 – Nimalo stresno; 2 – Rijetko stresno; 3 – Ni jedno ni drugo; 4 – Često stresno i 5 – Uvijek stresno. Procjenu svog radnog mjesta i uticaja radnog mjesta na njihovo zdravlje ispitanici su dali odgovorima na 7 odabranih stavova (CP1 do CP7) koji su ocjenjivani Likertovom skalom: 1 – Nimalo se ne slažem; 2 – Ne slažem se; 3 – Djelimično se slažem; 4 – Slažem se i 5 – Izrazito se slažem.

Unos, obrada i statistička analiza prikupljenih podataka obavljena je statističkom aplikacijom prilagođenom za društvena istraživanja (SPSS ver. 22.0), dok je dodatna obrada i izrada tabela urađena pomoću MS Excel 2007. Za utvrđivanje razlika korišćen je Pearsonov  $\chi^2$  test, dok je za korelacionu analizu korišćen Pearsonov koeficijent korelacije. Statistička značajnost je utvrđena na nivou 0,05.

## Rezultati

U tabeli 1 su prikazane karakteristike ispitanika iz različitih nivoa zdravstvene zaštite. Pearsonov  $\chi^2$  test je potvrdio da ne postoji statistički značajna međusobna razlika u distribuciji socio-demografskih faktora - pol, dob, bračno stanje, radni staž u ustanovi zaposlenja, članstvo u strukovnim udruženjima, između zaposlenih u primarnoj i sekundatnoj zdravstvenoj zaštiti ( $p > 0,05$ ). Međutim,  $\chi^2$  test je pokazao da postoji statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika iz dva nivoa zdravstvene zaštite u stepenu obrazovanja ( $p=0,044$ ), sektoru u kome je zasnovan radni odnos ( $p < 0,001$ ), ukupnom radnom stažu ( $p = 0,002$ ) i poziciji radnog mjesta u zdravstvenoj ustanovi ( $p = 0,020$ ).

Tabela 1. Osnovne karakteristike dvije grupe ispitanika

Karakteristike ispitanika		Nivo zdravstvene zaštite			$\chi^2$
		Primarni	Sekundarni	Ukupno	p
Pol	Ženski	101 (33,7)	141 (47,0)	242 (80,7)	0,669
	Muški	26 (8,7)	32 (10,7)	58 (19,3)	
Dob, godine	19-29	19 (6,3)	29 (9,7)	48 (16,0)	0,242
	30-39	52 (17,3)	57 (19,03)	109 (36,3)	
	40-49	21 (7,0)	28 (9,3)	49 (16,4)	
	50-59	33 (11,0)	57 (19,0)	90 (30,0)	
	≥60	2 (0,7)	2 (0,7)	4 (1,3)	
Bračno stanje	Neudata/neoženjen	22 (7,3)	28 (9,3)	50 (16,7)	0,598
	Udana/oženjen	96 (32,0)	124 (41,3)	220 (73,3)	
	Vanbračna zajednica	2 (0,7)	3 (1,0)	5 (1,7)	
	Rastavljen/a	5 (1,7)	10 (3,3)	15 (5,0)	
	Udovica/udovac	2 (0,7)	8 (2,7)	10(3,3)	
Stepen obrazovanja	SSS	83 (27,7)	128 (42,7)	211 (70,3)	0,044
	VŠS	2 (0,7)	8 (2,7)	10 (3,3)	
	Fakultet	21 (7,0)	22 (7,3)	43 (14,3)	
	Specijalizacija	15 (5,0)	8 (2,7)	23 (7,7)	
	Magisterij	2 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,7)	
	Ostalo	4 (1,3)	7 (2,3)	11 (3,7)	
Radni odnos (Sektor)	Isključivo javni sektor	103 (34,3)	171 (57,0)	274 (91,3)	< 0,001
	Isključivo privatni sektor	19 (6,3)	0 (0,0)	19 (6,3)	
	Javni i privatni sektor	5 (1,7)	2 (0,7)	7 (2,3)	
Ukupan radni staž, godine	do 5	30 (10,0)	51 (17,0)	81 (27,0)	0,002
	6-9	23 (7,7)	18 (6,0)	41 (13,7)	
	10-15	17 (5,7)	10 (3,3)	27 (9,0)	
	16-19	12 (4,0)	11 (3,7)	23 (7,7)	
	20-25	17 (5,7)	34 (11,3)	51 (17,0)	
	26-29	4 (1,3)	23 (7,7)	27 (9,0)	
	≥30	24 (8,0)	26 (8,7)	50 (16,7)	
Radni staž u zdravstvenoj ustanovi zaposlenja, godine	do 5	38 (12,7)	53 (17,7)	91 (30,3)	0,115
	6-9	27 (9,0)	21 (7,0)	48 (16,0)	
	10-15	10 (3,3)	12 (4,0)	22 (7,3)	
	16-19	13 (4,3)	12 (4,0)	25 (8,3)	
	20-25	19 (6,3)	36 (12,0)	55 (18,3)	
	26-29	5 (1,7)	18 (6,0)	23 (7,7)	
	≥30	15 (5,0)	21 (7,0)	36 (12,0)	
Pozicija u radnoj ustanovi	Direktor	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,3)	0,02
	Rukovodilac sektora/sluzbe/odjela	7 (2,3)	2 (0,7)	9 (3,0)	
	Glav. med.sestra/ tehničar Zdravstvene ustanove/klinike/odjela	7 (2,3)	14 (4,7)	21 (7,0)	
	Stručni saradnik	2 (0,7)	1 (0,3)	3 (1,0)	
	Med.sestra/tehničar	86 (28,7)	139 (46,3)	225 (75,0)	
	Ostalo	24 (8,0)	17 (5,7)	41 (13,7)	
Član prof. /struk. udruženja	Ne	86 28,7%	104 34,7%	190 (63,3)	0,177
	Da	41 13,7%	69 23,0%	110 (36,7)	

Prikazan je broj (%) ispitanika koji pripadaju određenoj kategoriji  
SSS- srednja stručna sprema; VŠS - viša stručna sprema



Tabela 2a. Odgovori ispitanika na pitanja o stresogenim faktorima radnog mjesta (P01 - P30)

	Nivo zdravstvene zaštite					Sekundarna zdravstvena zaštita					$\chi^2$ p
	Primarna zdravstvena zaštita					Sekundarna zdravstvena zaštita					
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
P01 – Smatrate li da je rad u zdravstvenom sektoru izložen stresu?	0 (0,0)	13 (10,2)	6 (4,7)	67 (52,8)	41 (32,3)	1 (0,6)	4 (2,3)	4 (2,3)	68 (39,3)	96 (55,5)	0,000
P02 – Smatrate li da je rad sa pacijentima stresna profesija?	1 (0,8)	12 (9,4)	10 (7,9)	67 (52,8)	37 (29,1)	2 (1,2)	5 (2,9)	7 (4,0)	82 (47,4)	77 (44,5)	0,014
P03 – Noćni rad	11 (8,7)	7 (5,5)	25 (19,7)	31 (24,4)	53 (41,7)	3 (1,7)	11 (6,4)	5 (2,9)	41 (23,7)	113 (65,3)	0,000
P04 – Smijski rad	9 (7,1)	21 (16,5)	27 (21,3)	40 (31,5)	30 (23,6)	4 (2,3)	13 (7,5)	6 (3,5)	63 (36,4)	87 (50,3)	0,000
P05 – Prekovremeni rad	10 (7,9)	23 (18,1)	19 (15,0)	40 (31,5)	35 (27,6)	2 (1,2)	9 (5,2)	15 (8,7)	52 (30,1)	95 (54,9)	0,000
P06 – Dežurstva (24 sata)	7 (5,5)	8 (6,3)	36 (28,3)	28 (22,0)	48 (37,8)	3 (1,7)	9 (5,2)	11 (6,4)	45 (26,0)	105 (60,7)	0,000
P07 – Vaša dnevna opterećenost poslom	3 (2,4)	20 (15,7)	25 (19,7)	55 (43,3)	24 (18,9)	3 (1,7)	12 (6,9)	14 (8,1)	80 (46,2)	64 (37,0)	0,000
P08 – Mogućnost korišćenja pauze tokom radnog vremena	32 (25,2)	27 (21,3)	34 (26,8)	19 (15,0)	15 (11,8)	25 (14,5)	23 (13,3)	27 (15,6)	33 (19,1)	65 (37,6)	0,000
P09 – Dogovori oko korišćenja godišnjih odmora	49 (38,6)	36 (28,3)	15 (11,8)	15 (11,8)	12 (9,4)	54 (31,2)	39 (22,5)	25 (14,5)	33 (19,1)	22 (12,7)	0,228
P10 – Pritisak vremenskih rokova za izvršenje zadataka	14 (11,0)	32 (25,2)	16 (12,6)	43 (33,9)	22 (17,3)	13 (7,5)	21 (12,1)	20 (11,6)	53 (30,6)	66 (38,2)	0,001
P11 – Vremensko ograničenje za pregled ili rad sa pacijentom	15 (11,8)	26 (20,5)	16 (12,6)	44 (34,6)	26 (20,5)	12 (6,9)	23 (13,3)	24 (13,9)	51 (29,5)	63 (36,4)	0,024
P12 – Dostupnost stručne literature	41 (32,3)	25 (19,7)	40 (31,5)	11 (8,7)	10 (7,9)	40 (23,1)	30 (17,3)	50 (28,9)	20 (11,6)	33 (19,1)	0,046
P13 – Dostupnost odgovarajuće trajne edukacije	37 (29,1)	25 (19,7)	37 (29,1)	16 (12,6)	12 (9,4)	34 (19,7)	26 (15,0)	35 (20,2)	23 (13,3)	55 (31,8)	0,000
P14 – Mogućnost napredovanja i unapređenja	25 (19,7)	20 (15,7)	41 (32,3)	22 (17,3)	19 (15,0)	27 (15,6)	23 (13,3)	44 (25,4)	31 (17,9)	48 (27,7)	0,107
P15 – Podjela stručnih i administrativnih poslova	20 (15,7)	31 (24,4)	29 (22,8)	28 (22,0)	19 (15,0)	23 (13,3)	18 (10,4)	45 (26,0)	33 (19,1)	54 (31,2)	0,001
P16 – Trenutni broj zaposlenih u Vašoj ustanovi u odnosu na poslove	16 (12,6)	24 (18,9)	35 (27,6)	32 (25,2)	20 (15,7)	19 (11,0)	14 (8,1)	22 (12,7)	46 (26,6)	72 (41,6)	0,000
P17 – Visina Vaših trenutnih mjesečnih primanja	12 (9,4)	17 (13,4)	30 (23,6)	34 (26,8)	34 (26,8)	12 (6,9)	15 (8,7)	32 (18,5)	43 (24,9)	71 (41,0)	0,116
P18 – Uopšteno zadovoljstvo radnim mjestom	24 (18,9)	29 (22,8)	42 (33,1)	17 (13,4)	15 (11,8)	28 (16,2)	25 (14,5)	46 (26,6)	41 (23,7)	33 (19,1)	0,031
P19 – Adekvatnost radnog prostora	26 (20,5)	24 (18,9)	33 (26,0)	25 (19,7)	19 (15,0)	28 (16,2)	25 (14,5)	37 (21,4)	34 (19,7)	49 (28,3)	0,089
P20 – Adekvatnost opreme i pomagala u praksi	29 (22,8)	23 (18,1)	32 (25,2)	27 (21,3)	16 (12,6)	24 (13,9)	25 (14,5)	30 (17,3)	41 (23,7)	53 (30,6)	0,002
P21 – Organizacija posla	24 (18,9)	28 (22,0)	25 (19,7)	37 (29,1)	13 (10,2)	25 (14,5)	29 (16,8)	37 (21,4)	45 (26,0)	37 (21,4)	0,100
P22 – Podjela posla između profila uposlenih	21 (16,5)	32 (25,2)	29 (22,8)	32 (25,2)	13 (10,2)	24 (13,9)	24 (13,9)	43 (24,9)	46 (26,6)	36 (20,8)	0,032
P23 – Timski rad	48 (37,8)	30 (23,6)	19 (15,0)	17 (13,4)	13 (10,2)	37 (21,4)	25 (14,5)	46 (26,6)	39 (22,5)	26 (15,0)	0,001
P24 – Samostalnost u obavljanju posla i donošenju odluka	24 (18,9)	33 (26,0)	32 (25,2)	26 (20,5)	12 (9,4)	34 (19,7)	28 (16,2)	42 (24,3)	40 (23,1)	29 (16,8)	0,158
P25 – Mogućnost utješka u donošenju odluka	29 (22,8)	31 (24,4)	31 (24,4)	22 (17,3)	14 (11,0)	24 (13,9)	31 (17,9)	50 (28,9)	40 (23,1)	28 (16,2)	0,093
P26 – Mogućnost vlastitog uticaja na promjene u radnoj ustanovi	14 (11,0)	26 (20,5)	45 (35,4)	17 (13,4)	25 (19,7)	26 (15,0)	16 (9,2)	49 (28,3)	31 (17,9)	51 (29,5)	0,015
P27 – Mogućnost izražavanja nezadovoljstva određenim segmentom rada	16 (12,6)	24 (18,9)	34 (26,8)	30 (23,6)	23 (18,1)	19 (11,0)	22 (12,7)	51 (29,5)	36 (20,8)	45 (26,0)	0,347
P28 – Kontrola nepredviđenih ili neplaniranih situacija tokom radnog vremena	14 (11,0)	29 (22,8)	27 (21,3)	33 (26,0)	24 (18,9)	13 (7,5)	21 (12,1)	46 (26,6)	52 (30,1)	41 (23,7)	0,088
P29 – Uopšteno međuljudski odnosi na radnom mjestu	21 (16,5)	36 (28,3)	29 (22,8)	21 (16,5)	20 (15,7)	31 (17,9)	32 (18,5)	23 (13,3)	43 (24,9)	44 (25,4)	0,013
P30 – Poštovanje Vaše stručnosti i kompetencija od strane kolega/ica	37 (29,1)	27 (21,3)	43 (33,9)	12 (9,4)	8 (6,3)	38 (22,0)	36 (20,8)	43 (24,9)	32 (18,5)	24 (13,9)	0,021

Prkazani je broj (%) ispitanika koji su dali navedeni odgovor na postavljeno pitanje

Odgovori: 1 - nimalo stresno; 2 - rijetko stresno; 3 - ni jedno ni drugo; 4 - često stresno i 5 - uvijek stresno

U tabelama 2a i 2b dati su odgovori ispitanika primarnog i sekundarnog nivoa zdravstvene zaštite na 38 pitanja o stresogenim faktorima radnog mjesta (P01 do P38). Pearsonov  $\chi^2$  test je pokazao da postoji statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika sa primarnog i sekundarnog nivoa zdravstvene zaštite prema odgovorima na 27 pitanja.

U tabeli 3 su dati odgovori ispitanika primarne i sekundarne zdravstvene zaštite na pitanja o uticaju radnog mjesta na njihovo zdravlje. Pearsonov  $\chi^2$  test je pokazao da postoji statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika primarne i sekundarne zdravstvene zaštite prema odgovorima na 6 pitanja, dok razlika nije utvrđena prema odgovoru samo na jedno pitanje (CP5).

**Tabela 2b.** Odgovori ispitanika na pitanja o stresogenim faktorima radnog mjesta (P31 - P38)

	Nivo zdravstvene zaštite										$\chi^2$
	Sekundarna zdravstvena zaštita					Sekundarna zdravstvena zaštita					
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	p
P31 - Odnosi s nadređenim	43 (33,9)	39 (30,7)	22 (17,3)	13 (10,2)	10 (7,9)	61 (35,3)	36 (20,8)	35 (20,2)	19 (11,0)	22 (12,7)	0,229
P32 - Odnosi s kolegama/kolegicama	48 (37,8)	44 (34,6)	22 (17,3)	7 (5,5)	6 (4,7)	52 (30,1)	44 (25,4)	42 (24,3)	12 (6,9)	23 (13,3)	0,028
P33 - Odnosi s drugim uposlenicima (administrativno-tehničko osoblje i dr.)	49 (38,6)	45 (35,4)	24 (18,9)	7 (5,5)	2 (1,6)	43 (24,9)	40 (23,1)	42 (24,3)	27 (15,6)	21 (12,1)	0,000
P34 - Odnosi s pacijentom ili članovima njegove/njene porodice	26 (20,5)	49 (38,6)	24 (18,9)	20 (15,7)	8 (6,3)	41 (23,7)	37 (21,4)	41 (23,7)	29 (16,8)	25 (14,5)	0,011
P35 - Izloženost neprimjerenoj javnoj kritici	34 (26,8)	27 (21,3)	36 (28,3)	16 (12,6)	14 (11,0)	34 (19,7)	32 (18,5)	39 (22,5)	34 (19,7)	34 (19,7)	0,075
P36 - Prijetnja sudske tužbe i parničenja	55 (43,3)	19 (15,0)	29 (22,8)	13 (10,2)	11 (8,7)	65 (37,6)	12 (6,9)	39 (22,5)	20 (11,6)	37 (21,4)	0,013
P37 - Stalna odgovornost u poslu	18 (14,2)	12 (9,4)	16 (12,6)	42 (33,1)	39 (30,7)	18 (10,4)	17 (9,8)	17 (9,8)	29 (16,8)	92 (53,2)	0,001
P38 - Neadekvatna očekivanja od strane bolesnika i porodice	18 (14,2)	34 (26,8)	29 (22,8)	28 (22,0)	18 (14,2)	15 (8,7)	27 (15,6)	43 (24,9)	43 (24,9)	45 (26,0)	0,019

Prikazan je broj (%) ispitanika koji su dali navedeni odgovor na postavljeno pitanje

Odgovori: 1 - nimalo stresno; 2 - rijetko stresno; 3 - ni jedno ni drugo; 4 - često stresno i 5 - uvijek stresno

**Tabela 3.** Odgovori ispitanika primarne i sekundarne zdravstvene zaštite na pitanja o uticaju radnog mjesta na njihovo zdravlje

	Nivo zdravstvene zaštite										$\chi^2$
	Primarna zdr.zaštita					Sekundarna zdr.zaštita					
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	p
CP1 - Moj posao značajno utiče na moje zdravlje	7 (5,5)	12 (9,4)	47 (37,0)	36 (28,3)	25 (19,7)	9 (5,2)	14 (8,1)	37 (21,4)	59 (34,1)	54 (31,2)	0,026
CP2 - Svaki dan radim pod velikim pritiskom	6 (4,7)	28 (22,0)	49 (38,6)	23 (18,1)	21 (16,5)	10 (5,8)	20 (11,6)	46 (26,6)	36 (20,8)	61 (35,3)	0,001
CP3 - Osjećam stalnu nervozu zbog posla koji radim	18 (14,2)	40 (31,5)	42 (33,1)	18 (14,2)	9 (7,1)	21 (12,1)	43 (24,9)	43 (24,9)	31 (17,9)	35 (20,2)	0,015
CP4 - Osjećam stalnu fizičku iscrpljenost zbog posla koji radim	15 (11,8)	28 (22,0)	50 (39,4)	20 (15,7)	14 (11,0)	10 (5,8)	23 (13,3)	59 (34,1)	36 (20,8)	45 (26,0)	0,002
CP5 - Često sam zabrinut/a nakon donošenja neke odluke u poslu koji radim	14 (11,0)	34 (26,8)	52 (40,9)	18 (14,2)	9 (7,1)	26 (15,0)	43 (24,9)	48 (27,7)	32 (18,5)	24 (13,9)	0,069
CP6 - Često „nosim svoj posao sa sobom“ u mislima izvan radnog vremena	23 (18,1)	25 (19,7)	44 (34,6)	18 (14,2)	17 (13,4)	21 (12,1)	31 (17,9)	39 (22,5)	46 (26,6)	36 (20,8)	0,010
CP7 - Često slabo spavam i tokom noći razmišljam o poslu koji radim.	39 (30,7)	34 (26,8)	30 (23,6)	12 (9,4)	12 (9,4)	40 (23,1)	44 (25,4)	35 (20,2)	23 (13,3)	31 (17,9)	0,157

Prikazan je broj (%) ispitanika koji su dali navedeni odgovor na postavljeno pitanje

Odgovori: 1-nimalo se ne slažem; 2-ne slažem se; 3-djelimično se slažem; 4-slažem se i 5-izrazito se slažem

U tabelama 4a i 4b prezentirani su rezultati korelacione analize između sociodemografskih karakteristika ispitanika i njihovih odgovora na 38 pitanja o stresogenim faktorima radnog

mjesta. Iz prezentovanih podataka može se uočiti da sektor zaposlenja (privatni ili javni) ima najviše ostvarenih korelacionih veza sa stresogenim faktorima radnog mjesta. Po bro-

**Tabela 4a.** Korelacija sociodemografskih faktora ispitanika i odgovora na pitanja koja se odnose na stresogene faktore radnog mjesta

(N=300)	Pol	Dob	Bracno stanje	Stepen obrazovanja	Nivo zdrav. zaštite	Radni odnos	Rad.staž (ukupno)	Rad. staž (ZU zapos)	Pozicija u ZU	Član prof./str. udr.	
P01	r	-0,12	0,09	0,04	-0,03	-0,13	-0,16	0,06	0,09	0,06	0,15
	p	0,04	0,118	0,465	0,566	0,026	0,005	0,265	0,109	0,338	0,012
P02	r	-0,14	0,13	0,09	-0,01	-0,06	-0,10	0,13	0,16	-0,04	0,11
	p	0,013	0,023	0,132	0,887	0,29	0,076	0,023	0,006	0,51	0,063
P03	r	-0,08	0,14	0,09	0,06	-0,01	-0,12	0,11	0,08	0,05	0,06
	p	0,148	0,013	0,107	0,278	0,866	0,039	0,068	0,155	0,416	0,303
P04	r	-0,10	0,23	0,14	0,06	-0,04	-0,19	0,20	0,18	0,05	0,10
	p	0,087	0,000	0,018	0,33	0,466	0,001	0,001	0,002	0,356	0,071
P05	r	-0,05	0,07	0,04	0,03	0,01	-0,13	0,05	0,04	0,06	0,04
	p	0,362	0,259	0,499	0,650	0,862	0,021	0,426	0,466	0,266	0,440
P06	r	-0,09	0,11	0,07	0,07	0,01	-0,18	0,08	0,06	0,10	0,07
	p	0,134	0,055	0,200	0,218	0,817	0,001	0,171	0,331	0,088	0,201
P07	r	-0,21	0,18	0,11	-0,01	-0,12	-0,24	0,16	0,19	0,11	0,17
	p	0,000	0,001	0,065	0,822	0,032	0,000	0,005	0,001	0,058	0,003
P08	r	-0,08	0,14	0,19	-0,08	0,00	-0,15	0,13	0,14	0,03	0,05
	p	0,186	0,018	0,001	0,171	0,939	0,012	0,020	0,016	0,597	0,352
P09	r	0,03	0,12	0,14	0,03	-0,02	-0,03	0,12	0,12	-0,04	-0,15
	p	0,608	0,037	0,015	0,658	0,693	0,598	0,032	0,038	0,455	0,011
P10	r	-0,10	0,10	0,11	-0,06	-0,02	-0,20	0,07	0,07	0,12	0,03
	p	0,077	0,094	0,065	0,269	0,749	0,000	0,207	0,214	0,046	0,618
P11	r	-0,12	0,12	0,11	0,03	-0,13	-0,17	0,10	0,14	0,14	0,07
	p	0,046	0,033	0,051	0,635	0,028	0,004	0,072	0,014	0,012	0,247
P12	r	-0,02	0,06	0,15	-0,01	-0,09	-0,13	0,08	0,09	0,14	-0,01
	p	0,774	0,334	0,010	0,852	0,139	0,025	0,184	0,122	0,013	0,906
P13	r	0,03	0,03	0,11	0,05	-0,06	-0,15	0,01	0,03	0,13	0,10
	p	0,559	0,641	0,062	0,384	0,311	0,007	0,867	0,586	0,028	0,081
P14	r	0,03	0,01	0,14	0,10	-0,08	-0,10	0,00	0,03	0,12	0,12
	p	0,577	0,858	0,019	0,086	0,168	0,07	0,941	0,666	0,045	0,034
P15	r	-0,03	0,00	0,06	-0,06	-0,04	-0,13	0,00	0,05	0,08	0,06
	p	0,599	0,946	0,273	0,262	0,512	0,02	0,951	0,425	0,166	0,309
P16	r	-0,05	0,06	0,10	0,07	-0,02	-0,14	0,06	0,06	0,04	0,09
	p	0,401	0,283	0,084	0,2	0,794	0,018	0,313	0,264	0,45	0,12
P17	r	-0,03	0,09	0,09	0,00	-0,07	-0,07	0,12	0,14	0,09	-0,03
	p	0,564	0,116	0,102	0,948	0,217	0,198	0,046	0,016	0,121	0,645
P18	r	0,01	0,13	0,07	-0,08	-0,07	-0,09	0,15	0,17	0,09	-0,06
	p	0,843	0,023	0,236	0,145	0,215	0,116	0,010	0,003	0,137	0,336
P19	r	0,00	0,01	0,03	-0,10	-0,18	-0,21	0,10	0,13	0,11	0,04
	p	0,946	0,085	0,616	0,087	0,002	0,000	0,097	0,024	0,051	0,493

ju korelacionih veza sa stresogenim faktorima radnog mjesta slijede: ukupni radni staž, radni staž u trenutnoj zdravstvenoj ustanovi, starosna dob i bračno stanje. Stepenn obrazovanja nije u korelaciji ni sa jednim stresogenim fak-

torom, dok pol, pozicija radnog mjesta, članstvo u profesionalnim/strukovnim udruženjima imaju manji broj slabih korelacionih veza sa stresogenim faktorima radnog mjesta.

**Tabela 4b.** Korelacija sociodemografskih faktora ispitanika i odgovora na pitanja koja se odnose na stresogene faktore radnog mjesta

Korelacija (N=300)	Pol	Dob	Bracno stanje	Stepen obrazovanja	Nivo zdrav. zaštite	Radni odnos	Rad.staž (ukupno)	Rad. staž (ZU zapos)	Pozicija u ZU	Član prof./str. udr.	
P20	r	0,07	0,06	0,01	-0,01	-0,19	-0,15	0,05	0,08	0,15	0,01
	p	0,257	0,332	0,905	0,834	0,001	0,008	0,343	0,169	0,007	0,804
P21	r	-0,05	0,09	0,09	-0,06	-0,10	-0,12	0,05	0,10	0,20	-0,02
	p	0,430	0,110	0,120	0,331	0,080	0,041	0,356	0,094	0,001	0,795
P22	r	-0,12	0,10	0,13	-0,04	-0,12	-0,15	0,10	0,13	0,11	0,04
	p	0,035	0,083	0,022	0,483	0,045	0,009	0,089	0,021	0,050	0,520
P23	r	-0,04	0,18	0,16	-0,01	-0,02	-0,21	0,14	0,14	0,09	-0,16
	p	0,502	0,002	0,007	0,875	0,712	0,000	0,018	0,016	0,106	0,005
P24	r	-0,08	0,08	0,10	-0,05	-0,09	-0,10	0,11	0,13	0,09	-0,11
	p	0,170	0,147	0,095	0,350	0,118	0,088	0,067	0,029	0,104	0,064
P25	r	0,00	0,05	0,14	-0,06	-0,01	-0,22	0,07	0,10	0,05	-0,09
	p	0,933	0,379	0,013	0,303	0,824	0,000	0,196	0,088	0,351	0,141
P26	r	0,03	0,02	0,12	0,05	-0,04	-0,12	0,04	0,04	0,07	0,03
	p	0,591	0,704	0,046	0,406	0,475	0,046	0,485	0,505	0,230	0,567
P27	r	0,01	0,04	0,08	0,03	-0,13	-0,08	0,06	0,09	0,09	-0,06
	p	0,877	0,444	0,149	0,633	0,020	0,143	0,283	0,110	0,110	0,330
P28	r	-0,07	0,10	0,11	0,01	-0,06	-0,16	0,08	0,11	0,06	0,08
	p	0,219	0,095	0,060	0,858	0,302	0,006	0,185	0,054	0,306	0,168
P29	r	-0,04	0,10	0,06	-0,11	-0,06	-0,14	0,12	0,14	0,03	-0,08
	p	0,544	0,077	0,298	0,062	0,310	0,012	0,033	0,014	0,563	0,166
P30	r	0,00	0,05	0,15	0,00	-0,02	-0,15	0,07	0,09	0,06	-0,17
	p	0,937	0,361	0,010	0,942	0,677	0,008	0,207	0,128	0,275	0,003
P31	r	-0,01	0,08	0,10	-0,04	-0,03	-0,14	0,06	0,06	0,07	-0,16
	p	0,840	0,144	0,081	0,438	0,593	0,015	0,284	0,275	0,246	0,005
P32	r	0,00	0,14	0,13	-0,01	-0,02	-0,14	0,13	0,12	0,03	-0,18
	p	0,981	0,015	0,024	0,852	0,741	0,012	0,027	0,033	0,613	0,001
P33	r	0,05	0,04	0,16	-0,09	0,08	-0,11	0,03	0,04	0,06	-0,04
	p	0,375	0,467	0,004	0,104	0,172	0,047	0,562	0,446	0,305	0,518
P34	r	-0,03	0,04	0,05	-0,01	-0,01	-0,1	0,05	0,05	0,09	-0,08
	p	0,595	0,452	0,409	0,893	0,82	0,089	0,368	0,359	0,12	0,151
P35	r	-0,05	0,06	0,09	-0,04	-0,05	-0,12	0,11	0,13	0,06	-0,02
	p	0,365	0,282	0,110	0,524	0,346	0,040	0,060	0,020	0,335	0,726
P36	r	0,08	-0,06	-0,01	-0,01	-0,07	-0,10	-0,01	0,00	0,07	-0,04
	p	0,189	0,318	0,819	0,918	0,221	0,096	0,864	0,984	0,202	0,475
P37	r	-0,07	0,05	0,01	0,04	-0,05	-0,05	0,04	0,03	0,10	0,00
	p	0,217	0,371	0,866	0,440	0,374	0,357	0,485	0,597	0,092	0,937
P38	r	-0,04	-0,07	0,01	0,08	-0,01	-0,09	-0,08	-0,06	0,05	0,03
	p	0,532	0,236	0,893	0,163	0,921	0,136	0,179	0,296	0,375	0,622

U tabeli 5 prikazana je korelacija između sociodemografskih karakteristika ispitanika i odgovora o uticaju radnog mjesta na njihovo zdravlje. Vidi se da postoji značajna korelacija između sektora u kom su zaposleni ispitanici

lazi se na poziciji medicinske sestre ili tehničara 225 (75,0%), zatim glavnih medicinski sestara/tehničara zdravstvene ustanove (klinike, odjela) 21 (7,0%). Članstvo u profesionalnim/strukovnim udruženjima ima 110 (36,7%) ispi-

**Tabela 5.** Korelacija sociodemografskih karakteristika ispitanika i odgovora o uticaju radnog mjesta na njihovo zdravlje (CP1-CP7)

(N=300)	Pol	Dob	Bracno stanje	Stepen obrazovanja	Nivo zdrav. zaštite	Radni odnos	Rad.staž (ukupno)	Rad. staž (ZU zapos)	Pozicija u ZU	Član prof./str. udr.	
CP1	r	-0,08	0,07	0,09	0,03	-0,07	-0,11	0,12	0,11	0,09	0,05
	p	0,162	0,223	0,101	0,652	0,215	0,05	0,044	0,061	0,12	0,364
CP2	r	-0,05	0,10	0,10	-0,05	-0,04	-0,14	0,13	0,13	0,08	0,00
	p	0,353	0,069	0,072	0,408	0,521	0,012	0,029	0,024	0,151	0,966
CP3	r	-0,11	0,09	0,13	-0,04	-0,05	-0,19	0,10	0,12	0,11	-0,02
	p	0,054	0,129	0,027	0,503	0,432	0,001	0,084	0,042	0,062	0,758
CP4	r	-0,09	0,14	0,13	-0,05	-0,08	-0,26	0,15	0,16	0,14	-0,02
	p	0,108	0,015	0,021	0,346	0,192	0,000	0,010	0,005	0,015	0,706
CP5	r	-0,14	0,13	0,10	-0,07	-0,09	-0,09	0,16	0,17	0,07	-0,05
	p	0,017	0,022	0,074	0,205	0,134	0,107	0,005	0,004	0,237	0,362
CP6	r	-0,16	0,04	0,11	-0,03	-0,10	-0,13	0,05	0,06	0,05	0,02
	p	0,005	0,462	0,048	0,566	0,087	0,020	0,389	0,278	0,359	0,750
CP7	r	-0,08	0,10	0,14	-0,04	-0,03	-0,16	0,13	0,14	0,09	-0,04
	p	0,172	0,074	0,016	0,458	0,608	0,007	0,025	0,016	0,132	0,493

i njihovog radnog staža i odgovora o uticaju radnog mesta na zdravlje ispitanika.

## Diskusija

Uzorak je sastavljen od 242 (80,7%) ispitanika ženskog pola, od toga u primarnoj zdravstvenoj zaštiti 101 (33,7%) i 141 (47,0%) u sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti i 58 (19,3%) ispitanika muškog pola, od kojih je 26 (8,7%) u primarnoj i 32 (10,7%) u sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti (Tabela 1). Dob ispitanika se kreće između 19 i 65 godina života. Odabrani uzorak je u najvećoj mjeri sačinjen od ispitanika koji su udani/oženjeni 220 (73,3%), dok je neudatih/neoženjenih 50 (16,7%). Najveći dio ispitanika ima srednju stručnu spremu 211 (70,3%), zatim fakultet 43 (14,3%), specijalizaciju 23 (7,7%) itd. Kao sektor zaposlenja prevladava isključivo javni sektor u kojem je zaposleno 274 (91,3%) ispitanika. Najveći dio ispitanika u uzorku na-

tanika dok 190 (63,3%) ispitanika nije član ni jednog profesionalnog/strukovnog udruženja.

Analiza odgovora ispitanika na pitanja o stresogenim faktorima radnog mjesta (P01 do P38) pokazuje da ispitanici sekundarne zdravstvene zaštite izražavaju veći intenzitet stresa, jer su na većinu pitanja odgovorili sa "uvijek stresno" i "često stresno". Statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika primarne u odnosu na sekundarnu zdravstvenu zaštitu utvrđena je prema odgovorima na 27 pitanja, dok na 11 pitanja ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika.

Iz odgovora ispitanika primarne i sekundarne zdravstvene zaštite na pitanja o uticaju radnog mjesta na njihovo zdravlje (Tabela 3), može se uočiti da je na pitanje CP1 (Moj posao značajno utiče na moje zdravlje) 59 (34,1%) ispitanika sekundarne zdravstvene zaštite se izjasnilo sa "slažem se" a 54 (31,2%) "izrazito se slažem", dok je nešto manji udio ispitanika primarne zdravstvene zaštite, 36 (28,3%),

okvalifikovao uticaj posla na njihovo zdravlje sa "slažem se" i 25 (19,7%) sa "izrazito se slažem". Najveći dio ispitanika primarne zaštite 47 (37,0%) se izjasnio "djelimično se slažem". Dakle, u primarnoj zdravstvenoj zaštiti veći dio ispitanika je odgovorio sa "nimalo se ne slažem"; "ne slažem se" i "djelimično se slažem", dok u sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti preovladavaju odgovori "slažem se" i "izrazito se slažem". Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika primarne i sekundarne zdravstvene zaštite prema odgovorima na ovo pitanje ( $p = 0,026$ ). Statistički značajna razlika postoji i kada se radi o distribuciji odgovora na pitanja CP2 (Svaki dan radim pod velikim pritiskom;  $p = 0,001$ ); CP3 (Osjećam stalnu nervozu zbog posla koji radim;  $p = 0,015$ ) i CP6 (Često "nosim svoj posao sa sobom" u mislima izvan radnog vremena;  $p = 0,010$ ). Distribucija ispitanika primarne i sekundarne zdravstvene zaštite ne razlikuje se značajno u odgovorima na pitanje CP5 (Često sam zabrinut/a nakon donošenja neke odluke u poslu koji radim;  $p = 0,069$ ) i CP7 (Često slabo spavam i tokom noći razmišljam o poslu koji radim;  $p = 0,157$ ).

Nije utvrđena povezanost odgovora ispitanika o uticaju radnog mjesta na njihovo zdravlje sa: stepenom obrazovanja, nivoom zdravstvene zaštite, članstvom u profesionalnim/strukovnim udruženjima (Tabele 4a i 4b). Pozicija radnog mjesta u zdravstvenoj ustanovi u slaboj je korelacionoj vezi sa osjećajem stalne fizičke iscrpljenosti (CP4). Pol ispitanika je u slaboj korelacionoj povezanosti sa zabrinutošću nakon donošenja neke odluke u poslu koju obavljaju (CP5) i "nošenjem" posla u mislima izvan radnog mjesta. Ova povezanost je više na strani ispitanika ženskog pola. Starosna dob ispitanika je slabo povezana sa CP4 i CP5 (fizička iscrpljenost i zabrinutost zbog donošenja odluka u poslu). Bračno stanje je u slaboj korelacionoj vezi sa stavovima: CP3 (stalna nervoza), CP4 (fizička iscrpljenost), CP6 ("nošenje" posla u mislima izvan radnog vremena) i CP7 (slabo spavanje i razmišljanje o poslu u toku noći). Sektor u kojem je zasnovan radni odnos ima slabu korelacionu povezanost sa svim fak-

torima koji utiču na zdravlje ispitanika, osim stava CP5. Jači uticaj ima zaposlenje u privatnom sektoru u odnosu na javni sektor. Ukupni radni staž je u slaboj pozitivnoj korelaciji sa stavovima: CP1, CP2, CP4, CP6 i CP7, dok je radni staž u trenutnoj zdravstvenoj ustanovi u slaboj korelacionoj vezi sa stavovima: CP2, CP3, CP4, CP5 i CP7.

Poredeći dobijene rezultate sa rezultatima sličnih istraživanja sprovedenih u: Foči [7], Kliničko bolničkom centru „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu [8], Hrvatskoj [9, 10, 12], Tuzli [11], Kliničkoj bolnici „Dubrave“ [8], Mostaru [14], Sjevernoj Italiji [15], tri Portugalske bolnice [16], Đakovu [17] i Saudijskoj Arabiji (Dammam) [18, 19], može se u većini slučajeva uočiti sličnost u osjećajima stresa na radnom mjestu ispitanika ukupnog uzorka, ali i određene razlike po pojedinim stresorima. Razlike u doživljavanju stresogenih faktora na radnom mjestu proizilaze iz različitog stepena društveno-ekonomskog razvoja države, načina organizovanja i razvijenosti zdravstvenog sektora, finansiranja, dostupnosti stručne literature i mogućnosti usavršavanja i napredovanja, kao i efikasnosti u suzbijanju negativnih efekata stresogenih faktora na zaposlene [20].

## Zaključak

Rezultati sprovedenih istraživanja na području Doboja ukazuju na postojanje stresogenih faktora radnog mjesta različitog intenziteta, s tim da postoje značajne razlike između primarnog i sekundarnog nivoa zdravstvene zaštite.

Istraživanje je potvrdilo da se uticaj socio-demografskih karakteristika ispitanika ne razlikuje s obzirom na nivo zdravstvene zaštite, dok je utvrđeno da postoji razlika u uticaju stepena obrazovanja, sektora zaposlenja, ukupnog radnog staža i pozicije radnog mjesta u primarnom u odnosu na sekundarni nivo zdravstvene zaštite. Pojedini stresogeni faktori imaju izraženiji intenzitet, kao što su: rad sa pacijentima, noćni rad, rad u smjenama i prekovremeni rad. Utvrđen je jači intenzitet većine (27) stresogenih faktora i uticaj na za-

poslene u sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti u odnosu na primarnu zdravstvenu zaštitu. Razlika u stavovima ne postoji u odgovorima za 11 pitanja: dogovori oko korištenja godišnjih odmora; mogućnost napredovanja i unapređenja; visina trenutnih mjesečnih primanja; adekvatnost radnog prostora; organizacija posla; samostalnost u obavljanju posla i donošenju odluka; mogućnost izražavanja nezadovoljstva određenim segmentom rada; kontrola nepredviđenih ili neplaniranih situacija tokom radnog vremena; odnosi s nadređenima i izloženost neprimjerenoj javnoj kritici.

Radno mjesto ima značajniji negativan uticaj na zdravlje zaposlenih u sekundarnom nivou zdravstvene zaštite, posebno kroz: svakodnevni rad pod velikim pritiskom; osjećaj stalne nervoze; osjećaj stalne fizičke iscrpljenosti; često svoj posao "nose kući" ili izvan radnog vremena; imaju česte nesаницe jer tokom noći razmišljaju o poslu koji rade.

Postoji slaba pozitivna korelacija većine stresogenih faktora radnog mjesta primarnog

u odnosu na sekundarni nivo zdravstvene zaštite. Statistički značajna korelacija nije utvrđena za 5 od 38 stresogenih faktora. U oba nivoa zdravstvene zaštite kao značajniji stresogeni faktori smatraju se: prekovremeni rad, smjenski rad, dežurstva, noćni rad i korišćenje pauze.

Slaba korelaciona povezanost stresogenih faktora radnog mjesta P01 do P38 prisutna je kod sociodemografskih faktora: pol, stepen obrazovanja, nivoa zdravstvene zaštite i radnog odnosa. Isto se odnosi i na stavove zaposlenih o uticaju radnog mjesta na njihovo zdravlje. Iako su uočene korelacione veze statistički značajne, one su po intenzitetu veoma slabe.

Dakle, ispitanici iz sekundarnog nivoa zdravstvene zaštite osjećaju veći stepen (intenzitet) stresa u odnosu na zaposlene u primarnom nivou i procjenjuju da njihov posao ima veći negativan uticaj na njihovo zdravlje, u odnosu na zaposlene u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

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

## Literatura

- Božić D. Prevencija i kontrola stresa na radnom mjestu kod zdravstvenih radnika na području Doboja. Završni rad. Drugi ciklus studija. Fakultet zdravstvenih studija, Sarajevo, 2016
- Maslach C, Jackson SE, Leiter MP. Maslach burnout inventory manual. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1996.
- Elo AL, Leppanen A, Lindstrom K. Occupational Stress Questionnaire: User's instruction. Helsinki: Finnish Institute for Occupational Health; 1992.
- Milošević M, Golubić R, Mustajbegović J, Knežević B, Juras K, Bubaš M. Validacija upitnika o stresu na radnom mjestu bolničkih zdravstvenih djelatnika. Sigurnost 2009;51(2):75–84.
- Knežević B, Golubić R, Milošević M, Matec L, Mustajbegović J. Zdravstveni djelatnici u bolnicama i stres na radu: istraživanje u Zagrebu. Sigurnost 2009;51(2):85–92.
- Selmanović S, Pranjić N, Brekalo Lazarević S, Pašić Z, Bošnjak J, Grbović M. Organizacije rada kao prediktori sindroma izgaranja bolničkih liječnika. Sigurnost 2012;54(1):1–9.
- Pavlović J, Joksimović BN, Joković S, Hadživuković N, Vidojević VR. Izloženost stresu medicinskih sestara i tehničara u Kliničkom centru Foča. Biomedicinska istraživanja 2013;4(1):40–7.
- Dušak M. Procjena emocionalne kompetencije i razine stresa kod medicinskih sestara u jedinici intenzivnog liječenja. Available from: URL:<http://www.hcjz.hr/index.php/hcjz/article/viewFile/77/68> Accessed Jul 9, 2017
- Buljubašić A. Sindrom sagorijevanja među zdravstvenim djelatnicima. Diplomski rad. Sveučilišta u Splitu, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, 2015.
- Strapajević D. Procena uticaja rada u integriranoj bolničkoj hitnoj službi na zdravlje i radnu sposobnost djelatnika. Sestrinski glasnik 2015;20 (3):231–9.
- Ćurčić M. Profesionalno sagorevanje. Magistarski rad. Evropski univerzitet Brčko distrikta, Fakultet zdravstvenih nauka, 2015.
- Krajnović F, Šimić N, Franković S. Identifikacija, opis i analiza uzroka nekih negativnih ponašanja u radnom okružju medicinskih sestara. Med Jad 2007;37(3–4):63–72.
- Ekić S, Primorac A, Vučić B. Profesionalni stres kod medicinskih sestara i tehničara. JAHS 2016;2(1):39–46.
- Ćesir-Škoro I, Obradović Z, Smajkić R. Medicinske sestre i sagorijevanje na poslu. Rauché : zdravstveni

- časopis 2012. Available from: <http://www.rauche.net/izdanja/broj-1/medicinske-sestre-i-sagorijevanje-na-poslu/> Accessed Jul 9, 2017
15. Conway PM, Campaninia P, Sartoria S, Dottib R, Costaa G. Main and interactive effects of shifwork, age and work stress on health in an Italian sample of healthcare workers. *Applied Ergon* 2008;39:630-9.
  16. Laranjeira CA. The effects of perceived stress and ways of coping in a sample of Portuguese health workers. *J Clin Nurs* 2012;21:1755-62.
  17. Bardhi N. Stress at work among health professionals in primary and secondary health care in Gjakova. *European Journal of Research in Medical Sciences* 2016;4:17-23.
  18. Huda M, Al-Makhaita, Sabra AA, Hafez AS. Predictors of work-related stress among nurses working in primary and secondary health care levels in Dammam, Eastern Saudi Arabia. *J Family Community Med* 2014;21:79-84.
  19. Huda M, Al-Makhaita, Sabra AA, Hafez AS. Job performance among nurses working in two different health care levels, Eastern Saudi Arabia: A comparative study. *Int J Med Sci Public Health* 2014;3:832-7.
  20. Bhui K, Dinos S, Galant-Miecznikowska M, Jongh de B. Perceptions of work stress causes and effective interventions in employees working in public, private and non-governmental organisations: a qualitative study. *B J Psych Bull* 2016;40:318-25.

## Correlation between workplace stressogenic factors and sociodemographic characteristics of employees in primary and secondary health care in Doboj region

Dragana Božić

Medical School, Doboj, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

**Introduction.** This paper is concerned with a comparative analysis of sociodemographic characteristics of the employees and workplace stressogenic factors in both primary and secondary health care. The assessment of the connection of stress factors, as well as subjective feelings of health workers, to their workplace was carried out.

**Methods.** The study included 300 respondents, out of which 42.33% worked in primary and 57.67% in secondary health care. The data were collected from May to June 2016 by means of the survey conducted in the health care institutions in Doboj region.

**Results.** The comparison of employees in primary and secondary health care, respectively, showed that there was no statistically significant difference in gender, age and total work experience in the health care institutions, while the differences in levels of education ( $p=0.044$ ); the sector in which the working status is based ( $p<0.000$ ); total work experience ( $p=0.002$ ) and job positions ( $p=0.020$ ) were statistically significant. The analysis of answers provided by the respondents showed a statistically significant difference in the distribution of respondents working in primary and secondary health care according to the answers to 76% of questions related to workplace stressors, 86% of questions related to the impact of workplace on the health status, and 40% of questions related to workplace position issues. The correlational analysis between sociodemographic characteristics of respondents and their answers concerning workplace stressogenic factors demonstrated that the employment sector (public/private sector jobs) correlated highly with the majority of stressogenic factors, followed by total work experience, total work experience in the current health care institution, age and marital status. There was the highest correlation between employment sector, as well as work experience, and the answers to the questions concerning the effect of workplace on the health status.

**Conclusion.** Workplace stressors have varying intensity and influence on the employees in primary and secondary health care. Secondary health care respondents experience a higher degree of stress and estimate that the job has a greater negative impact on their health in comparison with primary health care respondents.

**Keywords:** workplace stress, sociodemographic characteristics, primary health care, secondary health care



Originalni naučni rad

## Pušačke navike zdravstvenih radnika u porodičnoj medicini u Republici Srpskoj

**Slađana Šiljak,  
Jelena Niškanović,  
Marin Kvaternik**

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

Adresa autora:

Doc. dr sc. med. Slađana Šiljak  
Jovana Dučića 1, 78 000 Banja Luka  
sladjanaps@gmail.com

Primljen – Received: 11/12/2017

Prihvaćen – Accepted: 12/03/2018

Copyright: ©2018 Šiljak S, et al. This is an Open  
Access article distributed under the terms of  
the Creative Commons Attribution 4.0 Interna-  
tional (CC BY 4.0) license.

### Kratak sadržaj

**Uvod.** Prevalenca pušača među zdravstvenim radnicima u zemljama Evrope je visoka, a podaci istraživanja sprovedenih u protekloj deceniji u Republici Srpskoj potvrđuju ovaj javno zdravstveni problem. Cilj rada je ispitivanje pušačkih navika i spremnosti za odvikavanje od pušenja duvana u službi porodične medicine u Republici Srpskoj .

**Metode.** Istraživanje je sprovedeno u sedam domova zdravlja Republike Srpske na slučajno odabranom dvoetapnom stratifikovanom uzorku.

**Rezultati.** U službama porodične medicine sedam izabranih domova zdravlja u Republici Srpskoj je 22,7% svakodnevnih i 8% povremenih pušača, značajno više među medicinskim tehničarima u odnosu na doktore medicine. Bivših pušača je 10,5%, značajno više među doktorima medicine. Približno četvrtina pušača (25,3%) zapali prvu cigaretu do pola sata nakon buđenja. Najveći procenat zdravstvenih radnika (61,5%) planira prestanak pušenja, a više od četvrtine zdravstvenih radnika (27,1%) je spremno prestati pušiti u narednih 30 dana, bez značajne razlike prema profilu zdravstvenih radnika. Mali procenat zdravstvenih radnika je koristio stručnu pomoć (3,11%) i farmakoterapijski pristup u procesu odvikavanja od pušenja duvana (3,9%). Približno četvrtina zdravstvenih radnika (24,6%) je spremna da učestvuje u programu odvikavanja od pušenja duvana, a za više od dvije trećine zdravstvenih radnika je potrebna dodatna motivacija za učešće u programu.

**Zaključak.** Ova studija je pokazala da više od petine zdravstvenih radnika u porodičnoj medicini svakodnevno puši, a svaki deseti zdravstveni radnik je bivši pušač. Iako polovina zdravstvenih radnika planira prestanak pušenja duvana, zabrinjava činjenica što je mnogo manje onih koji su spremni da započnu proces odvikavanja od pušenja.

**Ključne riječi:** pušačke navike, porodična medicina, odvikavanje od pušenja duvana

## Uvod

Prevalenca konzumiranja duvana među stanovništvom je prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije procenat osoba koje svakodnevno ili povremeno konzumiraju duvan [1]. Približno trećina stanovnika Republike Srpske povremeno ili stalno puši (31,0%) a među njima je veći procenat muškaraca nego žena. Prosječan broj godina pušačkog staža je 20,2 godine i raste sa starosnom dobi. Bivših pušača ima 15,3% [2].

Istraživanje višestrukih pokazatelja u Republici Srpskoj koje je sprovedeno tokom 2011. je obuhvatilo ispitivanje upotrebe duvana i duvanskih proizvoda među stanovništvom starosne dobi od 15 do 49 godina života. Rezultati istraživanja su pokazali da je konzumiranje duvanskih proizvoda bilo učestalije među muškarcima (58%), nego ženama (51%). Približno trećina muškaraca (34%) i četvrtina žena (26%) u Republici Srpskoj je konzumirala cigarete ili druge duvanske proizvode tokom jednog ili više dana u posljednjih mjesec dana prije istraživanja [3].

Prema istraživanju sprovedenom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u Republici Srpskoj u 2006. godini na uzorku od 266 doktora, odnosno 91,7% od svih doktora u službi porodične medicine domova zdravlja područja Banjaluke, njih 55,1% je koristilo duvan u toku života [4]. Prosječan pušački staž je 11,9 godina, a svakodnevnih pušača je 21,8% doktora medicine, dok njih 5,3% konzumira duvan povremeno.

Prevalenca pušača među zdravstvenim radnicima je visoka i u drugim zemljama [5, 6]. U bolnicama u Italiji iznosi 44% i značajno je veća među medicinskim sestrama u odnosu na doktore medicine. Više od dvije trećine zdravstvenih radnika smatra da predstavljaju model ponašanja za pacijente, odnosno da se njihove pušačke navike odražavaju negativno na pacijente [6].

Zakonski osnov u Republici Srpskoj zabranjuje upotrebu duvanskih proizvoda u zdravstvenim ustanovama i obavezuje ih da sprovedu nadzor nad primjenom ovog zakona [7].

S obzirom da su zdravstveni radnici nosioci svih zdravstvenih usluga koje se pružaju u sistemu zdravstvene zaštite, adekvatna uloga

i model ponašanja zdravstvenih radnika su od presudnog značaja u sprovođenju preventivnih mjera i kontrole upotrebe duvana. Vjerovatnoća da se pacijenti pitaju o konzumiranju duvana i da im se savjetuje odvikavanje od pušenja duvana je veća među doktorima koji su obučeni za odvikavanje od pušenja duvana [8]. Potreba sprovođenja programa odvikavanja od pušenja u zdravstvenim ustanovama i među zdravstvenim radnicima je iskazana rezultatima studija sprovedenim u različitim dijelovima svijeta [9, 10]. Više od 90% mladih zdravstvenih profesionalaca smatra da je potrebno organizovati specifične treninge za odvikavanje od pušenja duvana, jer samo petina njih je imala neki vid takve obuke tokom perioda studija [11].

Cilj rada je ispitati pušačke navike i spremnost za odvikavanje od pušenja duvana među zdravstvenim radnicima u službi porodične medicine u sedam izabranih domova zdravlja u Republici Srpskoj.

## Metode rada

*Tip studije i uzorak.* Istraživanje je provedeno u sedam domova zdravlja u Republici Srpskoj (Banja Luka, Bijeljina, Doboj, Gradiška, Prijedor, Istočno Sarajevo i Zvornik) u kojima se ostvaruje zdravstvena zaštita za 47,6% stanovnika. U službi porodične medicine izabranih domova zdravlja radi 880 zdravstvenih radnika ili 46,3% svih zdravstvenih radnika u porodičnoj medicini u Republici Srpskoj.

Uzorak je dvoetajni, stratifikovani, pri čemu su jedinice prve etape domovi zdravlja, a jedinice druge etape su timovi porodične medicine izabranih domova zdravlja u Republici Srpskoj. Uzorak je činilo 313 zdravstvenih radnika. Među njima je bilo 122 doktora medicine i 191 zdravstveni tehničari.

Istraživanje je sprovedeno u periodu od 13. 03. do 19. 03. 2017. godine u službi porodične medicine izabranih domova zdravlja. Obuhvaćeni su zdravstveni radnici koji su bili na radnom mjestu u periodu od 13 do 15 sati i koji su pristali da popune upitnik namijenjen za potrebe istraživanja. U svakoj zdravstvenoj ustanovi određene su osobe koje su u navedenom periodu obezbjedile da svi radnici koji su

na radnom mjestu dobiju kovertirane upitnike i popune ih u što kraćem vremenskom intervalu. Kompletirani upitnici su dostavljeni članovima istraživačkog tima za dalju proceduru logičke kontrole i obrade upitnika.

*Instrument istraživanja.* Instrument korišćen u istraživanju je posebno dizajniran upitnik, po uzoru na upitnik Svjetske zdravstvene organizacije o procjeni Globalnog pušačkog statusa među odraslima (GATS), koji sadrži procjenu osnovnih pušačkih navika i motivaciju za prestanak pušenja duvana. Tri od sedam domova zdravlja obuhvaćenih istraživanjem (Banja Luka, Doboj i Bijeljina) imaju u službi porodične medicine edukativne centre u kojima se obavlja stručna obuka iz oblasti promocije zdravlja, prevencije bolesti, dijagnostike, tretmana i kontrole vodećih oboljenja na primarnom nivou zdravstvene zaštite.

Nezavisne varijable u istraživanju su pol, profil zdravstvenog radnika (doktori medicine/ medicinski tehničari) i rad u edukativnom centru doma zdravlja (da/ne), a zavisne varijable su pušački status (pušač, nepušač i biv-

ši pušač), dužina pušačkog statusa (godine), vrijeme od jutarnjeg buđenja do prve cigarete (minute) i dužina apstinencije od duvana (godine). Zavisne varijable koje se odnose na proces odvikavanja od pušenja duvana su planiranje prestanka pušenja (da/ne), spremnost za prestanak pušenja (da/ne), broj pokušaja prestanka pušenja, način prestanka pušenja (samostalno/ uz stručnu pomoć/ farmakoterapija) i motivacija za učešće u programu.

*Statistička analiza.* Obrada rezultata je vršena u SPSS 16.0 verziji statističkog programa. Podaci su analizirani metodama deskriptivne statistike, a od statističkih testova su korišćeni  $\chi^2$  i Fišerov egzaktni test. Vjerovatnoća  $p < 0,05$  je vrijednost koja je uzeta kao statistički značajna.

## Rezultati

Istraživanjem je obuhvaćeno 313 zdravstvenih radnika u službi porodične medicine, među kojima je 38,8% doktora medicine i 61,1% medicinskih tehničara. Među zdravstvenim radnicima je 22,7% svakodnevnih pušača, a značajno

**Tabela 1.** Karakteristike pušačkog statusa prema profilu zdravstvenih radnika

Varijable	Obilježja	Doktor medicine	Medicinska sestra/ tehničar	Ukupno	$\chi^2$	p
		Broj (%)	Broj (%)	Broj (%)		
Ukupno		122 (38,8)	191 (61,1)	313 (100)		
Pol	Muški	12 (9,8)	5 (2,6)	17 (5,4)	7,619	0,006
	Ženski	110 (90,2)	186 (97,4)	296 (94,6)		
Rad u edukativnom centru	Da	76 (62,3)	118 (61,8)	194 (62,0)	0,022	0,882
	Ne	46 (37,7)	73 (38,2)	119 (38,0)		
Pušački status	Svakodnevno	11 (9,1)	60 (31,2)	71 (22,7)	26,198	0,000
	Povremeno	6 (5,0)	19 (9,9)	25 (8,0)		
	Bivši pušač	16 (13,2)	17 (8,9)	33 (10,5)		
	Ne	88 (72,7)	96 (50,0)	184 (58,8)		
Dužina pušačkog statusa (godine)	1-9	4 (23,5)	15 (19,0)	19 (19,8)	1,220	0,748
	10-19	4 (23,5)	20 (25,3)	24 (25,0)		
	20-29	6 (35,3)	21 (26,6)	27 (28,1)		
	$\geq 30$	3 (17,7)	23 (29,1)	26 (27,1)		
Vrijeme od jutarnjeg buđenja do prve cigarete (minute)	< 5	0 (0)	4 (5,1)	4 (4,2)	1,314	0,726
	5-29	4 (23,5)	20 (25,6)	24 (25,3)		
	30-59	4 (23,5)	21 (26,9)	25 (26,3)		
	$\geq 60$	9 (52,9)	33 (42,3)	42 (44,2)		
Dužina apstinencije od duvana (godine)	1-9	8 (53,3)	8 (50,0)	16 (51,6)	6,575	0,087
	10-19	7 (46,7)	3 (18,7)	10 (32,3)		
	20-29	0 (0)	4 (25,0)	4 (12,9)		
	$\geq 30$	0 (0)	1 (6,3)	1 (3,2)		

više među medicinskim tehničarima (31,2%) u odnosu na doktore medicine (9,1%). Najveći procenat (28,1%), puši 20-29 godina, a približno jedna četvrtina (25,3%) zapali cigaretu do pola sata nakon buđenja. Povremenih pušača je takođe značajno više među medicinskim tehničarima (9,9%) nego među doktorima (5,0%). Svaki deseti zdravstveni radnik je bivši pušač, među kojima je značajno veći procenat doktora medicine (13,2%) nego medicinskih tehničara (8,9%), a period apstinencije je kod 51,6% bivših pušača bio od jedne do devet godina. Nije bilo statistički značajne razlike u dužini pušačkog staža, vremenu koje protekne od buđenja do prve cigarete kao ni u periodu apstinencije između doktora medicine i medicinskih tehničara (Tabela 1).

Najveći procenat zdravstvenih radnika (61,5%) planira prestanak pušenja, a 64,3% je pokušalo prestati pušiti 1-8 puta, među njima značajno veći procenat doktora medicine nego medicinskih tehničara. Više od četvrtine zdravstvenih radnika koji konzumiraju duvan nije nikada pokušalo prestati sa ovom lošom navikom (28,6%). U pogledu načina prestanka

pušenja duvana, najveći procenat zdravstvenih radnika (66,7%) je samostalno radio na odvikavanju od pušenja, mali procenat je koristio stručnu pomoć (3,1%) i farmakoterapijski pristup (3,9%) u procesu odvikavanja od pušenja duvana. Približno četvrtina zdravstvenih radnika (24,6%) je spremna da učestvuje u programu odvikavanja od pušenja duvana koju organizuje Institut za javno zdravstvo (Tabela 2).

Nije bilo statistički značajne razlike u pušačkom statusu, dužini pušačkog staža, te planu za prestanak pušenja među zdravstvenim radnicima koji su radili u edukativnom centru doma zdravlja u odnosu na ostale (Tabela 3).

Razlike prema polu u pogledu pušačkog statusa i godina konzumiranja duvana nisu statistički značajne, mada je nešto veći procenat žena svakodnevnih pušača (23,0%) u odnosu na muškarce (17,6%), a povremenih i bivših pušača je više među zdravstvenim radnicima muškog pola (17,6%). Veći procenat muškaraca (83,3%) planira prestanak pušenja i spremno je na prestanak pušenja u narednih 30 dana (Tabela 4).

**Tabela 2.** Odvikavanje od pušenja duvana među zdravstvenim radnicima

Varijable	Obilježja	Doktor medicine	Medicinska sestra/tehničar	Ukupno	$\chi^2$	p	
		Broj (%)	Broj (%)	Broj (%)			
Planiranje prestanka pušenja	Da	14 (82,4)	45 (57,0)	59 (61,5)	3,808	0,051	
	Ne	3 (17,6)	34 (43,0)	37 (38,5)			
Spremnost na prestanak pušenja u narednih 30 dana	Da	7 (41,2)	19 (24,1)	26 (27,1)	2,078	0,149	
	Ne	10 (58,8)	60 (75,9)	70 (72,9)			
Broj pokušaja prestanka pušenja	Nijedan	3 (9,4)	33 (35,1)	36 (28,6)	0,009*		
	1-8	27 (84,4)	54 (57,5)	81 (64,3)			
	9 i više	2 (6,2)	7 (7,4)	9 (7,1)			
Način prestanka pušenja	Samostalno	Da	27 (81,8)	59 (61,5)	86 (66,7)	4,581	0,032
		Ne	6 (18,2)	37 (38,5)			
	Uz stručnu pomoć	Da	2 (6,1)	2 (2,1)	4 (3,1)	1,293	0,256
		Ne	31 (93,9)	94 (97,9)	125 (96,9)		
	Farmakoterapija	Da	1 (3,0)	4 (4,2)	5 (3,9)	0,085	0,770
		Ne	32 (97,0)	92 (95,8)	124 (96,1)		
Učestvovanje u programu Instituta	Da	7 (21,2)	23 (25,8)	30 (24,6)	5,184	0,075	
	Ne	18 (54,5)	29 (32,6)	47 (38,5)			
	Ne sada	8 (24,3)	37 (41,6)	45 (36,9)			

\*Fisher-ov test

**Tabela 3.** Karakteristike pušačkog statusa i motivacije za prestanak pušenja u odnosu na rad u edukativnom centru

Varijable	Obilježja	Rad u edukativnom centru doma zdravlja		Ukupno Broj (%)	$\chi^2$	P
		Da	Ne			
		Broj (%)	Broj (%)			
Pušački status	Svakodnevno	46 (23,7)	25 (21,0)	71 (22,7)	6,956	0,073
	Povremeno	10 (5,2)	15 (12,6)	25 (8,0)		
	Bivši pušač	18 (9,3)	15 (12,6)	33 (10,5)		
	Ne	120 (61,9)	64 (53,8)	184 (58,8)		
	Ukupno	194 (100,0)	119 (100,0)	313 (100,0)		
Dužina pušačkog statusa (godine)	1-9	7 (12,5)	12 (30,0)	19 (19,8)	4,838	0,184
	10-19	16 (28,6)	8 (20,0)	24 (25,0)		
	20-29	16 (28,6)	11 (27,5)	27 (28,1)		
	30 i više	17 (30,4)	9 (22,5)	26 (27,1)		
	Ukupno	56 (100,0)	40 (100,0)	96 (100,0)		
Planiranje prestanka pušenja	Da	33 (58,9)	26 (65,0)	59 (61,5)	0,363	0,547
	Ne	23 (41,1)	14 (35,0)	37 (38,5)		
	Ukupno	56 (100)	40 (100)	96 (100)		
Spremnost za prestanak pušenja u narednih 30 dana	Da	14 (25,0)	12 (30,0)	26 (27,1)	0,295	0,587
	Ne	42 (75,0)	28 (70,0)	70 (72,9)		
	Ukupno	56 (100,0)	40 (100,0)	96 (100,0)		

**Tabela 4.** Karakteristike pušačkog statusa i motivacije za prestanak pušenja u odnosu na pol

Varijable	Obilježja	Muškarci	Žene	$\chi^2$	P
		Broj (%)	Broj (%)		
Pušački status	Svakodnevno	3 (17,6)	68 (23,0)	3,582	0,310
	Povremeno	3 (17,6)	22 (7,4)		
	Bivši pušač	3 (17,6)	30 (10,1)		
	Ne	8 (47,1)	176 (59,5)		
	Ukupno	17 (100,0)	296 (100,0)		
Dužina pušačkog statusa (godine)	1-9	2 (33,3)	17 (18,9)	4,249	0,236
	10-19	3 (50,0)	21 (23,3)		
	20-29	0 (0)	27 (30,0)		
	30 i više	1 (16,7)	25 (27,8)		
	Ukupno	6 (100,0)	90 (100,0)		
Planiranje prestanka pušenja	Da	5 (83,3)	54 (60,0)	1,293	0,256
	Ne	1 (16,7)	36 (40,0)		
	Ukupno	6 (100,0)	90 (100,0)		
Spremnost za prestanak pušenja u narednih 30 dana	Da	5 (83,3)	21 (23,3)	0,001*	
	Ne	1 (16,7)	69 (76,7)		
	Ukupno	6 (100,0)	90 (100,0)		

\*Fisher-ov test

## Diskusija

Prema rezultatima naše studije prevalenca svakodnevnih pušača među zdravstvenim radnicima u službi porodične medicine je niža za 5,9% u odnosu na istraživanje provedeno u službi porodične medicine u domovima zdravlja Republike Srpske u 2014. godini (22,7% vs. 28,6%) a za 2,5% je smanjen broj bivših pušača (10,5% vs. 13,0%) [12]. Prevalenca pušača je značajno veća među medicinskim tehničarima nego među doktorima medicine, što se ne razlikuje od rezultata studije sprovedene 2014. godine.

Prema rezultatima studije sprovedene među zdravstvenim radnicima u Španiji, prevalenca pušača 2008. godine je bila 36,2% a 2011. godine 29,4%, pri čemu je značajno veća među medicinskim tehničarima (25,6%) u odnosu na doktore medicine (18,8%) [13]. Poredeći sa studijom u Španiji, naši podaci ukazuju na dvostruko nižu prevalencu pušača među doktorima medicine, a za 5,6% nižu prevalencu među medicinskim tehničarima.

Istraživanja širom svijeta ukazuju na visoku prevalencu pušenja među zdravstvenim radnicima: u Jordanu (65%), Čileu (40,7%), dok je u susjednoj Italiji (39%) i Hrvatskoj (31%) prevalenca pušača među zdravstvenim radnicima značajno manja i odgovara našim rezultatima [14-18].

Najveći procenat doktora medicine (35,3%) ima pušački staž između 20 i 29 godina dok 29,1% medicinskih tehničara puši više od 30 godina. Slični nalazi sa dugim pušačkim stažom zdravstvenih radnika su potvrđeni i u svjetskim studijama [19-21].

Približno četvrtina zdravstvenih radnika (25,3%) ima značajnu zavisnost od duvana koja se ispoljava uzimanjem prve cigarete do pola sata nakon buđenja, dok rezultati drugih studija ukazuju na veći procenat zavisnosti od duvanskog dima [15, 20].

Više od polovine zdravstvenih radnika u službi porodične medicine u Republici Srpskoj planira prestanak pušenja, što odgovara nalazima studije sprovedene među doktorima zaposlenim u privatnim bolnicama u Brazilu, gdje 73,7% planira prestanak pušenja duvana [21]. Prema našim rezultatima 64,3% zdrav-

stvenih radnika je pokušalo prestati pušiti 1-8 puta, dok je u Francuskoj studiji [22] 75,9% zdravstvenih radnika pokušalo prestati pušiti najmanje tri puta, a u studiji sprovedenoj među bolničkim zdravstvenim radnicima u Srbiji ovaj procenat je niži (59%) [19].

Više od polovine zdravstvenih radnika u Republici Srpskoj je samostalno radilo na odvikavanju od pušenja duvana, a značajno manji procenat je tražio stručnu pomoć (3,11%) ili farmakoterapijski pristup (3,9%). U španskoj studiji sprovedenoj među zdravstvenim radnicima primarnog nivoa zdravstvene zaštite, više od polovine njih (54,6%) smatra efektivnim kombinaciju medicinskog i psihološkog tretmana, dok je mali procenat zdravstvenih radnika (4,2%) u fazi odvikavanja od pušenja duvana [20]. Potreba za osvježavanjem znanja u oblasti odvikavanja od pušenja duvana i značajna uloga zdravstvenih radnika kao modela ponašanja za pacijente je prikazana u studiji provedenoj u Iraku, gdje preko 80% ljekara pušača izražava navedene stavove i to u značajno većem procentu u odnosu na nepušače [23]. U kanadskoj studiji pušači su značajnije zainteresovani za učenje metoda podrške odvikavanja od pušenja duvana u poređenju sa nepušačima i onima koji su prestali pušiti ali i rjeđe savjetuju pacijente o procesu odvikavanja od pušenja duvana u odnosu na nepušače [24].

U našoj studiji više od četvrtine zdravstvenih radnika ima potrebu za učešćem u programu odvikavanja od pušenja duvana, što odgovara nalazima studija sprovedenim među zdravstvenim radnicima u drugim zemljama [16-18, 21]. Studija sprovedena među porodičnim doktorima u edukativnom trening centru u Južnoj Floridi prikazuje da nije bilo značajne razlike u ponašanju i stavovima prema odvikavanju od pušenja duvana među ljekarima koji su završili trening program, ali su svakako familijarnost sa vodičima i nivo znanja značajno veći nakon treninga, što ukazuje na potrebu provođenja ovakvih edukaciju u praksi zdravstvenih radnika [25].

Najznačajniji nedostatak ove studije je što je sprovedena samo u sedam većih domova zdravlja, kao i relativno mali broj zdravstvenih radnika zbog čega je za ispitivanje statističke značajnosti razlike korišćen test za male uzor-

ke (Fisher-ov egzaktni test). Studija ima i svoje prednosti, jer je sprovedena unutar domova zdravlja koji predstavljaju bazu za edukaciju iz oblasti porodične medicine, što je dio specijalističke i kontinuirane edukacije zdravstvenih radnika. Takođe, korišćen je instrument prethodno validiran u međunarodnim studijama tako da je omogućen zadovoljavajući obuhvat zdravstvenih radnika i kompletiranje upitnika u zakazanim terminima u periodu od 2 sata. U ispitivanju pušačkih navika su korišćena samo osnovna pitanja vezano za procjenu pušačkog statusa i motivacije za sprovođenje programa odvikavanja od pušenja duvana, pa su istraživanjem dobijeni ulazni indikatori za sprovođenje programa odvikavanja od pušenja duvana među zdravstvenim radnicima.

## Zaključak

Među zdravstvenim radnicima u službi porodične medicine sedam domova zdravlja Repu-

blike Srpske je 22,7% svakodnevnih pušača, 8,0% povremenih i 10,5% bivših pušača. Svakodnevnih i povremenih pušača je značajno više među medicinskim tehničarima u odnosu na doktore medicine, dok je bivših pušača značajno veći procenat među doktorima medicine.

Približno četvrtina pušača (25,3%) zapali prvu cigaretu do pola sata nakon buđenja. Više od polovine zdravstvenih radnika (61,5%) planira prestanak pušenja, značajno više doktori medicine nego medicinski tehničari. U narednih 30 dana je spremno za prestanak pušenja 27,1% zdravstvenih radnika a 24,6% je spremno da učestvuje u programu odvikavanja od pušenja duvana koji provodi Institut za javno zdravlje.

**Napomena.** Istraživanje je finansirano sredstvima pilot projekta "Odvikavanje od pušenja duvana za profesionalce u porodičnoj medicini u Republici Srpskoj i Brčko Distriktu Bosne i Hercegovine", 2017. (Broj 2017/695481-D)

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

## Literatura

1. World Health Organization. Guidelines for Controlling and Monitoring Tobacco Epidemic. Geneva: WHO; 1998.
2. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske. Istraživanje zdravlja stanovništva Republike Srpske. Izvještaj o rezultatima istraživanja. Banja Luka: Institut za zaštitu zdravlja Republike Srpske; 2011.
3. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske. Istraživanje višestrukih pokazatelja u Republici Srpskoj, 2011-2012 godina, Finalni izvještaj. Banja Luka: Unicef; 2012.
4. Šiljak S. Istraživanje prediktora profesionalne satisfakcije ljekara u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Magistarska teza. Univerzitet u Beogradu, 2008.
5. Sarna L, Aguinaga Bialous S, Nandy K. Changes in Smoking Prevalences Among Health Care Professionals from 2003 to 2010-2011. JAMA 2014;311(2):197-9.
6. Ficarra MG, Gualano MR, Capizzi S, Siliquini R, Liguori G, Manzoli L, et al. Tobacco use prevalence, knowledge and attitudes among Italian hospital healthcare professionals. Eur J Public Health 2011;21(1):29-34.
7. Zakon o zabrani pušenja duvanskih proizvoda na javnim mjestima („Službeni Glasnik Republike Srpske“, br: 46/04, 74/04, 96/05 i 92/09)
8. Gong J, Zhang Z, Zhu Z, Wan J, Yang N, Li F, et al. Cigarette smoking and anti-smoking counseling practices among physicians in Wuhan, China. Health Education 2012;112(4):319-32
9. Halpern SD, French B, Small DS, Saulsgiver K, Harhay MO, Audrain-McGovern J, et al. Randomized trial of four financial-incentive programs for smoking cessation. N Engl J Med 2015;372(22):2108-17.
10. Chan-Siu chee S, leung Yin-ping D, chan Ching-han H, Lam Tai-hing. Evaluative Study of the Integrated Smoking Cessation Services of Tung Wah Group of Hospitals. Hong Kong: Tung Wah Group of Hospitals; 2011. Available from: file:///C:/Users/Ljubica/Downloads/An%20Evaluative%20Study%20of%20the%20Integrated%20Smoking%20Cessation%20Services%20of%20Tung%20Wah%20Group%20of%20Hospitals.pdf Accessed June 15, 2017.
11. Ferrante M, Saulle R, Ledda C, Pappalardo R, Fallico R, La Torre G, Fiore M. Prevalence of smoking habits, attitudes, knowledge and beliefs among Health Professional School students: a cross-sectional study. Ann Ist Super Sanità 2013;49(2):143-9.
12. Kvaternik M. Faktori koji utiču na rad porodične medicine na prevenciji nezaraznih bolesti. Banja Luka: Apeiron; 2014
13. Reyes Urueña JM, Burón Pust A, Sala Serra M, Serra Pujadas C, Diaconu A, Macià Guilà F. Temporal evolution of tobacco consumption among health care workers in a Catalonia hospital, Spain. Rev Esp Salud Publica 2013;87(4):407-17.
14. El-Khushman HM, Sharara AM, Al-Laham YM, Hijazi MA. Cigarette smoking among health care workers at King Hussein Medical Center. J Hosp Med 2008;3(3):281-4.

15. Bello S, Soto M, Michalland S, Salinas J. A national survey on smoking habit among health care workers in Chile. *Rev Med Chil* 2004;132(2):223-32.
16. Duaso MJ, Bakhshi S, Mujika A, Pursell E, While AE. Nurses' smoking habits and their professional smoking cessation practices. A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2017;67:3-11.
17. La Torre G, Saulle R, Unim B, Angelillo IF, Baldo V, Bergomi M, et al. Knowledge, attitudes, and smoking behaviours among physicians specializing in public health: a multicentre study. *Biomed Res Int* 2014;2014:516734. doi: 10.1155/2014/516734.
18. Gazdek D, Kovacic L. Navika pušenja djelatnika u zdravstvu Koprivničko Križevačke županije - usporedna studija 1998. i 2002. *Liječ Vjesn* 2004;126(1-2):6-10
19. Pesut D. Health care workers smoke as well-who, how much and why? *Pneumologia* 2010;59(1):19-22
20. Jiménez-Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Ramos Pinedo A, de Higes Martínez E, Marquez FL, Palomo Cobos L. Prevalence of and Attitudes towards Smoking among Spanish Health Professionals. *Respiration* 2015;90:474-80.
21. Julia AM, Camargo ALLS, de Albuquerque Cíte-ro V, Maranhão MF, Neto AM, Tavares Paes A. Physicians' attitude towards tobacco dependence in a private hospital in the city of Sao Paolo, Brazil. *Einstein (Sao Paolo)* 2013;11(2):158-62.
22. Touré NO, Dia Kane Y, Diatta A, Ndiaye EH, Niang A, Thiam K, et al. Preliminary study of smoking in medical and paramedical staff at the Centre Hospitalier National de Fann Dakar. *Revue des maladies respiratoires* 2006;23(1):59-67.
23. Abdulateef DS, Ali AJ, Abdulateef DS, Mohesh MI. Smoking Knowledge, Attitude, and Practices Among Health Care Professionals from Sulaymaniyah City/ Iraq. *Tob Use Insights* 2016;9:1-6.
24. Meshefedjian GA, Gervais A, Tremblay M, Ville-neuve D, O'Loughlin J. Physician Smoking Status May Influence Cessation Counseling Practices. *Can J Public Health* 2010;101(4):290-3.
25. Johns TL, Lawrence E, Martini LE, Dunn GE, Thompson ZJ, Zwygart K. Smoking cessation in family medicine: effects of an area health education center training program. *J Grad Med Educ* 2010;2(2):283-8.

## Smoking habits among healthcare professionals in family medicine in Republic of Srpska

Sladjana Šiljak, Jelena Niškanović, Marin Kvaternik

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

**Introduction.** Smoking prevalence among healthcare professionals is high in European countries and the surveys conducted in the past decade have confirmed the existence of this public health problem in the Republic of Srpska (RS) as well. The aim of this study is to investigate smoking habits, as well as the readiness for smoking cessation in family medicine services in RS.

**Methods.** The study was conducted on randomly selected two-stage stratified sample in seven health centers in RS.

**Results.** In family medicine services belonging to seven healthcare centers of RS, there were 22.7% of daily and 8% of occasional smokers. There were significantly higher percentage of smokers among nurses, compared to medical doctors. There were 10.5% of former smokers, mostly found among medical doctors. Approximately a quarter of smokers (25.3%) lit their first cigarette half an hour after waking up. The highest percent of health professionals (61.5%) intended to quit smoking, while more than a quarter (27.1%) were ready to quit smoking in the following 30 days, without any significant difference according to the healthcare professional profile. A small percentage of respondents used professional assistance (3.11%), as well as pharmacotherapeutic approach to the smoking cessation process (3.9%). Approximately one quarter of healthcare professionals (24.6%) were willing to participate in smoking cessation programs, but more than two-thirds of respondents needed additional motivation for it.

**Conclusion.** This study has shown that more than a fifth of healthcare professionals in family medicine are daily smokers, and every one in ten individuals is a former smoker. Although half of healthcare professionals intend to quit smoking, it is a source of concern that the majority of respondents are reluctant to start the process of smoking cessation.

**Keywords:** smoking habits, family medicine, smoking cessation



Pregledni rad

## Značaj neoadjuvantnog pristupa u lečenju lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma

**Ljiljana Vasić**

Klinički centar Kragujevac, Centar za onkologiju i radiologiju, Odeljenje radioterapije, Kragujevac, Srbija

*Adresa autora:*

*Mr sc. med. dr Ljiljana Vasić  
Klinički Centar Kragujevac  
Centar za onkologiju i radiologiju,  
Ul. Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac  
dr.ljiljana.vasic@gmail.com*

Primljen – Received: 26/02/2017  
Prihvaćen – Accepted: 13/04/2018

**Copyright:** ©2018 Vasić Lj. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Kratak sadržaj

Neoadjuvantni pristup (preoperativna primena terapije zračenjem i hemioterapije) u lečenju lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma doveo je do značajnog poboljšanja lokalne kontrole bolesti smanjenjem procenta lokalnih recidiva i poboljšanja kvaliteta života jer je povećan broj sfinkter poštednih resekcija, ali nije uticao na promenu ukupnog preživljavanja bolesnika. U lečenju lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma preporuke u izboru bolesnika za ovaj vid lečenja zasnivaju se na nezavisnim prognostičkim faktorima: stadijum bolesti (veličina tumora, limfni nodusi, infiltracija mezorektalne fascije) i lokalizacija tumora u odnosu na anokutanu liniju. Navedeni prognostički faktori ukazuju na rizik od razvoja lokalnog recidiva čiju verovatnoću smanjuje neoadjuvantno lečenje uz sfinkter poštednu resekciju sa ciljem poboljšanja kvaliteta života. Uspeh neoadjuvantnog lečenja uslovljen je: modalitetom i tehnikom radioterapijskog tretmana, vremenom izvođenja resekcije primarnog tumora i biologijom tumora. Otkrića mehanizama kancerogeneze kolorektalnih karcinoma pruža nadu da će molekularna terapija uz nove tehnike zračenja obezbediti bolji odgovor na preoperativno lečenje i time odrediti izbor adjuvantne terapije u cilju postizanja dužeg preživljavanja bolesnika. Kliničke studije koje su u toku pružiće odgovore na ova pitanja.

**Ključne reči:** karcinom rektuma, lokalno uznapredovali stadijum, preoperativno lečenje, lokalni recidiv, preživljavanje

### Uvod

Kolorektalni karcinom je prema podacima GLOBOCAN jedan od vodećih uzroka mortaliteta među onkološkim bolesnicima širom sveta [1, 2].

Prema TNM klasifikaciji, karcinom rektuma je podeljen u četiri stadijuma: lokalno ograničena bo-

lest (I i II stadijum), lokalno uznapredovala bolest (III stadijum) i udaljene metastaze bez obzira na stadijum lokalne bolesti (IV stadijum). Lokalno uznapredovala bolest (III stadijum) podeljen je na tri supkategorije: IIIa (T1-2 N1 M0), IIIb (T3-4 N1 M0) i IIIc (T1-4 N2 M0). Podela lokalno uznapredovale bolesti izvršena je prema

dubini zahvaćenosti zida creva tumorom (T) i statusu regionalnih limfnih nodusa (N) koji se smatraju ključnim faktorima rizika za progresiju bolesti – razvoj lokalnog recidiva ili udaljenog relapsa.

Petogodišnje preživljavanje bolesnika u prvom stadijumu je 90%, kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim stadijumom 69,2%, za razliku od bolesnika u IV stadijumu čije je preživljavanje 10% [3, 4, 5].

Glavni ciljevi lečenja bolesnika sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma su: (1) optimalna lokoregionalna kontrola bolesti, (2) poboljšavanje preživljavanja i (3) očuvanje kvaliteta života. Dva važna momenta su uslovia značajno poboljšanje u lokalnoj kontroli bolesti: uvođenje principa totalne mezorektalne ekzizije (TME) i primena neoadjuvantne hemio-radioterapije. Na ovaj način je procenat lokalnih recidiva smanjen sa 15-65% na oko 8% [6].

### Preporuke za selekciju bolesnika za primenu neoadjuvantne terapije

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) preporuke za primenu neoadjuvantne terapije zasnivaju se na stadijumu bolesti prema TNM klasifikaciji kojom se ističu tumorska infiltracija zida creva i status limfnih nodusa kao nezavisni prognostički faktori lokoregionalnog recidiva: stadijum II (T3-4, nodus negativni, invazija tumora kroz intestinalni mišićni zid) i stadijum III (pozitivni limfni nodusi, bez udaljenih metastaza). Neoadjuvantna konkomitantna hemioradioterapija uključuje: zračenje (protrahovano ili kratkotrajno frakcionisano, tehnikom većeg broja polja) i hemioterapiju u tri ciklusa, a nakon intervala od 5 do 10 nedelja izvođenje hiruške intervencije [7].

Prve preporuke za neoadjuvantno lečenje karcinoma rektuma objavilo je European Society for Medical Oncology (ESMO) 2013. godine. Prema njima, izbor u lečenju karcinoma rektuma treba da bude zasnovan na riziku za razvoj recidiva koji se procenjuje pomoću parametara dobijenih na inicijalnom MR pregledu: dubina tumorske invazije (T stadijum), broj metastatski izmenjenih limfnih nodusa (N sta-

dijum), udaljenost tumora od anusa, infiltracija mezorektalne fascije (MRF) i ekstramuralna vaskularna invazija [8]. Na osnovu ovih podataka bolesnici se svrstavaju u grupe kojima se preporučuju sledeće metode lečenja:

1. Grupa ultra niskog rizika (T1 N0) – operacija može biti odmah izvedena bez neoadjuvantnog lečenja bez obzira na lokalizaciju tumora.
2. Nisko rizična grupa (T1-2 i rani T3N0, dubina tumorske invazije manja od 5 mm prema MR pregledu, nezahvaćena MRF i bez ekstramuralne limfo-vaskularne invazije, lokalizacija tumora iznad m. levator ani ili u srednjoj i donjoj trećini) – operacija može biti izvedena odmah, a ako postoperativni patohistološki (PH) nalaz ukazuje na metastatsku infiltraciju limfnih nodusa ili resekcioni margini, lečenje se nastavlja hemio- i terapijom zračenjem.
3. Umereno rizična grupa (T2-3 i deo T4a – samo deo peritoneuma infiltrisan, dubina tumorske invazije manja od 5 mm prema MR pregledu, nezahvaćena MRF, i/ili metastatski izmenjeni limfni nodusi) – neoadjuvantna hemioradioterapija značajno snižava verovatnoću lokalnog recidiva.
4. Visoko rizična grupa (T3-T4b sa infiltrisanim ili ijačnim limfnim nodusima) – neoadjuvantna terapija koja podrazumeva protrahovano zračenje i hemioterapiju u nekoliko ciklusa, a nakon 6-8 nedelja izvođenje TME. Za starije pacijente ili pacijente koji ne mogu da tolerišu hemioterapiju u nekoliko ciklusa, savetuje se kratkotrajna zračna terapija (5x5Gy) kao vid neoadjuvantnog lečenja.

### Uspeh neoadjuvantnog lečenja

Faktori koji određuju uspeh neoadjuvantnog lečenja uslovljeni su:

1. izborom modaliteta i tehnike radioterapijskog lečenja
2. vremenom izvođenja resekcije primarnog tumora
3. biologijom tumora

**Modalitet i tehnika radioterapijskog lečenja.** U planiranju preoperativne terapije zračenjem postoje dva pristupa:

- kratkotrajni ili hipofrakcionisani režimi (tumorska doza – TD 25 Gy u 5 frakcija)
- konvencionalni, protražovani, standardno frakcionisani režimi (TD 45-50, 4 Gy u 25-28 frakcija).

Postoje zagovornici i protivnici svakog od ova dva režima, te nema jasnog stava, ali postoji konsenzus da je potrebna minimalna TD 30 Gy da bi procenat lokalnih recidiva bio smanjen, kao i da se preoperativna terapija zračenjem primenjuje isključivo u kombinaciji sa hemioterapijom. Hiruška intervencija sledi, u slučaju primene kratkotrajnog režima, u sledećoj nedelji posle zračenja, a kod protražovanog, 8 nedelja nakon završenog zračenja. Primenom kratkotrajnog režima nije primećen zadovoljavajući “down-staging” i “down-sizing”, s obzirom da smanjivanje tumora direktno zavisi od vremena između sprovedene radioterapije i operacije [8].

Dva radioterapijska pristupa planiranja preoperativne terapije zračenjem (koji se razlikuju, ne samo u ukupnom vremenu trajanja, već i aplikovanoj TD) proistekla su iz eksperimentalnih nalaza reakcije malignog i normalnog (zdravog) tkiva na jonizujuće zračenje u zavisnosti od pojedinačno aplikovane doze. Naime, ista ukupna doza zračenja, aplikovana u jednoj seansi (frakciji) ili podeljena u nekoliko seansi (frakcija) sa vremenskim pauzama od jednog ili više dana između dve uzastopne frakcije, ne daje isti radiobiološki efekat – efekat je veći ako se ukupna doza aplikuje u jednoj frakciji (seansi). Što je vreme (u danima) zračenja duže, potrebna je veća ukupna doza (TD) zračenja za isti radiobiološki efekat koji se dobija kod kratkotrajnih režima. Sa povećanjem doze zračenja u jednoj seansi (kod kratkotrajnih ili hipofrakcionisanih režima), akutne komplikacije zračne terapije su izrazitije za razliku od protražovanih režima, standardno frakcionisanih, kod kojih je pojedinačna (dnevna) doza manja. Međutim, kod protražovanih režima ukupna (TD) doza je veća čime su i izraženije kasnije radioterapijske komplikacije u odnosu na one kod kratkotrajnih režima [9].

Uzimajući u obzir da se zračna terapija izvodi konkomitantno, najčešće sa hemioterapijom koja, takođe, ima neželjene efekte na zdravo tkivo, treba biti obazriv pri odabiru modaliteta radioterapijskog lečenja i prilagoditi ga, individualno, svakom bolesniku.

U toku izvođenja kratkotrajnog radioterapijskog režima preoperativne zračne terapije karlice dolazi do razvoja akutnih, radijacionih, neželjenih efekata ranoodzivnih tkiva – gastrointestinalnog i urinarnog trakta, hematopoeznog tkiva i kože, i to u stepenu koji je veći u odnosu na standardno frakcionisani režim. Klinička manifestacija akutnih komplikacija se sastoji od: radiodermatitisa, dijareje, dizurije, mučnine i povraćanja, koji su gradusa III i zahtevaju klinički i biohemijski nadzor kako bi se pravovremeno aplikovala simptomatska terapija te sanirale akutne komplikacije koje mogu biti uzrok mortaliteta [9].

S obzirom na to da se nakon kratkotrajnog režima zračenja, hiruški zahvat planira sledeće nedelje od završetka zračne terapije, treba imati u vidu da su moguće akutne hirurške komplikacije – dehiscencije šavova, inflamacije operativne površine, protražovano zarastanje rana, ileus i sl.

Kod pacijenata koji su zračeni kratkotrajnim režimom, uočen je značajno niži procenat kompletnog odgovora (pCR) u poređenju sa bolesnicima koji su zračeni protražovanim režimom. To se može objasniti na sledeći način:

- protražovani režimi zračenja uključuju i hemioterapiju
- tumorske ćelije oštećene zračenjem zahtevaju vreme da bi podlegle nekrozi.

Međutim, ni NCCN ni ESMO preporuke, ne favorizuju kratkotrajni režim zračne terapije u odnosu na protražovani [7, 8]

Potencira se primena tehnike intezitet modulirane radioterapije (IMRT-Intensity Modulated Radiotherapy) u odnosu na konvencionalnu ili 3D konformalnu tehniku planiranja terapije zračenjem, jer IMRT omogućava značajno smanjenje apsorbovane doze okolnog normalnog tkiva, posebno tankocrevnih vijuga. Da je primena veće tumorske doze fokusirane na tumor moguća uz minimalno ozračivanje okolnih normalnih struktura, dokazala je i

meta analiza Hartley-a i saradnika [10] u kojoj je analizirano 3157 bolesnika. Značaj ove meta analize je i u činjenici da povećanje tumorske doze dovodi do poboljšanja odgovora tumora na lečenje [11]. U poboljšanju odgovora na preoperativno lečenje značajno mesto zauzima i brahiterapija u HDR (high-dose rate) režimu kao dodatak nakon transkutane zračne terapije, ali redosled njene primene u odnosu na transkutanu kao i ukupnu aplikovanu terapijsku dozu nisu potvrdile randomizovane kliničke studije već se o njenom značaju govori u okviru meta analiza praćenja dužine preživljavanja bolesnika [12].

Novi pravac u istraživanju predstavlja studija Wen-a i sar. [13] u kojoj se poredi efekat primene volumetrijski modulirane lučne terapije (VMAT – Volumetric Modulated Arc Therapy) u odnosu na IMRT. VMAT tehnika obezbeđuje sličnu homogenost u ozračivanju zračnog volumena, ali je superiornija u zaštiti normalnog okolnog tkiva u odnosu na IMRT. Smatra se da će odgovor na pitanje da li VMAT tehniku treba koristiti u neadjuvantnom pristupu lečenja dati buduće studije sa većim brojem bolesnika [13].

Značaj hemioterapije nije samo u većoj verovatnoći postizanja pCR već i u poboljšanju lokalne kontrole (manji procenat lokalnih recidiva), manjem broju metastatski infiltriranih limfnih nodusa kao i manjoj verovatnoći venske invazije [14, 15].

Stokholmska studija je prva publikovala rezultate preoperativne zračne terapije kratkotrajnim režimom nakon čega je sledila operacija nedelju dana od završetka zračenja. Ovi rezultati ukazali su na značajno poboljšanje dužine perioda bez bolesti (disease-free survival, DFI), ali sa većim perioperativnim morbiditetom i mortalitetom. To je navelo učesnike studije da se promeni radioterapijski plan te je studija istog dizajna izvedena, ali umesto radioterapijske tehnike sa dva suprotna polja, planirana je terapija istog režima tehnikom sa tri ili četiri polja. Međutim, rezultati su pokazali da se perioperativni mortalitet i morbiditet nije promenio [16, 17].

Dve velike studije, jedna u Danskoj i druga u Holandiji u kojima je primenjen protrahovani režim preoperativne standardno frakcio-

nisane terapije zračenjem pokazale su značajno smanjenje lokalnog recidiva u odnosu na kontrolnu grupu bolesnika kod kojih je lečenje bilo isključivo hirurško, uz značajno produženje DFI intervala i s neznatno manjim procentom perioperativnog mortaliteta i morbiditeta, u odnosu na prethodno prijavljene [18, 19].

**Značaj primene hemioterapije u neoadjuvantnom lečenju lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma.** Dizajn navedenih studija podrazumevao je isključivo preoperativnu radioterapiju. Međutim, 2001. godine publikovani su rezultati holandske studije koja je, pored preoperativne radioterapije, uključila i neoadjuvantnu hemioterapiju uz izvođenje TME kao hirurške tehnike. Publikovani rezultati pokazali su značajno smanjenje lokalnog recidiva, a najveću korist u kontroli bolesti imali su bolesnici sa III stadijumom bolesti [20].

EORTC studija 22921 koja je uključila 1011 pacijenata T3-4 karcinoma rektuma je dokazala, takođe, pozitivan efekat kombinovanog terapijskog pristupa [21]. Rezultati studije su ukazali na statistički značajno smanjenje procenta lokalnog recidiva u grupama koje su primale hemioterapiju uz preoperativnu terapiju zračenjem u odnosu na grupu koja je samo preoperativno zračena. Značajno veći broj patohistološki kompletnih regresija zabeležen je u grupi bolesnika koji su imali kombinovani pristup u odnosu na grupu koja je imala samo preoperativnu radioterapiju (14% : 5%) kao i operacija pošteđenih po sfinkter (56% : 52%). Podnošljivost preoperativnog tretmana je bila dobra u obe grupe (95,5% : 98,5%), osim što je u grupi sa kombinovanom radiohemioterapijom dijagnostikovano statistički više dijareja gradusa 2 u odnosu na grupu koja je imala samo preoperativnu radioterapiju (34,3% : 17,1%) [21].

Studije, koje su usledile, ukazale su da konkomitantna primena preoperativne radioterapije i hemioterapije postiže veći procenat smanjenja tumora III stadijuma (down-staging) uz redukovanje udaljenih metastaza i postizanje kompletne resekcije (R0 status).

Primena 5-FU kao citostatika u preoperativnom lečenju karcinoma rektuma prihvaćena je kao standard. Studije su pokazale da je bolja efikasnost ukoliko se 5-FU primeni u kontinuiranoj infuziji nego u bolusu. Takođe,

kontinuiranom primenom 5-FU u toku celog radioterapijskog tretmana postižu se bolji rezultati patohistološki kompletne regresije nego ako se 5-FU primeni u toku prve i pete nedelje radioterapije, dok je toksičnost gradusa 3-4 reda nego kod aplikacije 5-FU u bolusu [21].

NCCN preporuke još od 2009. godine potenciraju capecitabin, radioterapijski sensitizer, u konkurentnom režimu preoperativnog lečenja karcinoma rektuma hemioterapijom, s obzirom na mogućnost njegove kontinuirane oralne primene što odgovara kontinuiranoj infuziji 5-FU) [7]. American Society of Clinical Oncology (ASCO) je na osnovu NASBP R-04 studije potvrdilo adekvatnost primene capecitabina u preoperativnom lečenju. Ova je studija, naime, pokazala poređenjem capecitabina i 5FU da nema značajne razlike u postizanju efekta pCR i stepena neželjenih efekata [22].

Citostatici irinotekan i oxaliplatin predstavljaju, zbog svog značajnog citoreduktivnog kapaciteta, predmet istraživanja mogućnosti njihove primene u preoperativnom lečenju lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma u konkomitantnoj primeni sa terapijom zračenjem. Međutim, četiri prospektivne, randomizovane studije u III fazi (STAR -01, ACCORD12/0405, NASBP R-04, PETACC 6) pokazale su da u konkurentnom režimu neoadjuvantnog lečenja, oxaliplatin u poređenju sa 5-FU značajno doprinosi postizanju efekta pCR ili smanjenju (downstage) primarnog tumora, ali je dramatično visok procenat neželjenih reakcija 3 i 4 gradusa [22-25]. ACCORD 12/0405 studija pokazala je da nema značajne razlike u stopi lokalnog recidiva, DFS (disease-free survival) i ukupnog preživljavanja pri primeni capecitabina u odnosu na capecitabin sa oxaliplatinom [25, 26]. Zbog toga, NCCN preporučuje monoterapiju capecitabinom ili 5-FU u neoadjuvantnom lečenju [7].

**Vreme izvođenja resekcije primarnog tumora.** Procena odgovora nakon sprovedenog neoadjuvantnog lečenja je krucijalna i još uvek je pravi izazov za većinu iskusnih kolo-rektalnih hirurga. Kada je optimalno vreme za resekciju tumora predmet je brojnih debata.

Prvo istraživanje – Lyon Trial, koje je sprovedeno sa ciljem određivanja perioda kada treba nastaviti sa hiruškim lečenjem, izvedeno je

1999. godine, a na osnovu dobijenih rezultata je prihvaćeno da taj period bude 6 nedelja od završetka neoadjuvantnog lečenja [27, 28]. Međutim, iskustva iz kliničke prakse ukazivala su da se u osmoj nedelji može videti veći efekat neoadjuvantnog lečenja na smanjivanje tumora. Zato su i izvedene studije koje su to i potvrdile [29].

Izvedene su i studije u kojima su bolesnici radikalno operisani nakon 8 do 12 nedelja od završetka neoadjuvantne terapije. Iako ove studije nisu bile randomizovane, uočen je veći procenat bolesnika sa odgovorom pCR, ali koji nije bio statistički značajan. Takođe, autori nisu uočili veći broj postoperativnih hiruških komplikacija bez obzira na duži interval (12 nedelja) [30]. Ovi rezultati se objašnjavaju činjenicom da tumorske ćelije i nakon 8 nedelja podležu apoptozi uzrokovanoj jonizujućim zračenjem, ali tako dugo održavanje primarnog tumora povećava verovatnoću metastatskog širenja čime se operacija nakon perioda od 8 nedelja ne smatra opravdanom.

Glavni problem u kliničkom radu predstavlja situacija kada je neoadjuvantnim lečenjem postignut potpuni odgovor primarnog tumora (ypT0), ali se dijagnostičkim pregledima uočavaju regionalni limfni nodusi (N1) u mezorektumu. Pitanje koje se postavlja je odabir daljeg tretmana – radikalna hiruška intervencija ili opcija “wait and watch”, posebno ako se ima u vidu da uočene metastaze u limfnim nodusima mogu biti u fazi radijaciono indukovane apoptoze. Nastavak lečenja zasnovan je na iskustvu kompletnog onkološkog tima, ali je smernica u donošenju odluke nalaz primarnog tumora, jer su pojedinačne studije pokazale da se u 27% slučajeva kod kojih je postignut odgovor primarnog tumora ypT0, u klinički viđenim uvećanim limfnim nodusima, patohistološki potvrđeno prisustvo acelularnog mucina što predstavlja dokaz tumorske sterilizacije i u rektumu i u limfnim nodusima [31].

**Biologija tumora.** Kao prediktivni faktori lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma na neoadjuvantnu terapiju tradicionalno se smatraju: klinički određen T stadijum tumora, cirkumferentna ekstenzija tumora, ekstramuralna venska invazija i udaljenost tumora od anokutane (AK) linije. Verovatnoća da će

se neoadjuvantnim pristupom ostvariti pCR je veća: ako je niži T stadijum, cirkumferentna ekstenzija tumora manja od 60% i udaljenost od AK veća od 5 cm [32]. Međutim, postoji nada da će molekularna citogenetika novim saznanjima karcinogeneze kolorektalnih karcinoma obezbediti prediktivne faktore odgovora na neoadjuvantno lečenje.

Kolorektalnu kancerogenezu karakterišu:

1. *Nestabilnost mikrosatelita - MSI-H* (nefunkcionisanje enzima DNK polimeraze koja učestvuje u popravci DNK). Mikrosateliti su sekvence DNK koje ne postoje u lancu DNK majke ćelije koja služi kao model za sintezu DNK ćerke ćelije. Kada ovaj enzim funkcioniše ispravno, doći će do isecanja ovog viška. U slučaju izostanka njegove funkcije, u DNK lancu ćerke ćelije postoje ovi mikrosateliti (ponovci) što ćeliju čini karcinomski mutiranom.
2. *Nestabilnost hromozoma - CIN* (chromosomal instability). Mutacija APC onkogena je početni događaj kancerogeneze kolorektalnih adenoma koji vodi u razvoj kolorektalnog karcinoma, a nastava kancerogeneze je aktivacija mutacije K-RAS onkogena i inaktivacija p53 tumor supresor gena uz hromozomsku nestabilnost – promene u broju i strukturi hromozoma.
3. *CpG metilovani fenotip*. Metilacija CpG sekvenci u promotorskim regionima tumor supresor gena je poremećaj otpočinjanja transkripcije koji uvodi ćeliju u nekontrolisanu proliferaciju.

Različiti mehanizmi kolorektalne kancerogeneze uslovljavaju da se kao novi prediktivni faktori navode biomarkeri: (1) mutacije onkogena p53 i K-RAS, (2) hiperekspresija receptora faktora rasta EFGR (epidermal growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor). Ipak, još uvek ne postoji konsenzus koja se to grupa gena može proglasiti pouzdanim prediktivnim faktorima odgovora za neoadjuvantnu terapiju [34, 35]. Međutim, lokalno uznapredovali karcinomi rektuma sa istovremenom mutacijom K-RAS gena i hi-

perekspresijom VEGF pokazuju izrazito invazivne karakteristike što treba da bude jedna od budućih smernica u selekciji bolesnika kojima treba predložiti početak lečenja neoadjuvantnom terapijom na osnovu biomolekularnog profila tumora [35].

### Primena biološke terapije u neoadjuvantnom lečenju

Tokom poslednjih nekoliko dekada, dužina preživljavanja bolesnika sa udaljenim metastazama je produžena zahvaljujući uvođenju novih protokola lečenja i biološke (target) terapije uz standardne modalitete (hirurgija, radio- i hemioterapija) [36, 37]. To je bila osnova da se razmišlja o primeni biološke terapije u lečenju lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma i ova opcija lečenja je još uvek u domenu istraživanja. Klinička ispitivanja odnose se na primenu cetuksimaba (monoklonsko antitelo koje se vezuje za receptor EGFR) i bevacizumaba (monoklonsko antitelo inhibitora VEGF).

Cetuksimab je, za sada, u preoperativnoj hemioterapiji pokazao malu stopu kompletnih remisija, s obzirom na to da se od ovog agensa ne očekuje brzo smanjenje tumorske mase, već pre svega, zaustavljanje progresije tumora. Takođe, postavlja se pitanje da li buduće studije treba da izvrše selektovanje bolesnika prema KRAS statusu [38, 39]. Slično je i sa bevacizumabom, čiji delovanja je usmereno ka inhibiciji tumorske vaskulature pa je njegova primena racionalna u preoperativnom lečenju karcinoma rektuma, naročito u kombinaciji sa radioterapijom [40].

Jedan od uslova primene biološke terapije je etabliranje molekularnih biomarkera koji obezbeđuju prognostičke i prediktivne informacije u smislu personalizovane primene novih generacija monoklonskih antitela u skladu sa mehanizmom kancerogeneze karcinoma rektuma svakog bolesnika pojedinačno čime se isključuje mogućnost da neadekvatna primena dovede do razvoja neželjenih efekata terapije koji bi ubrzali biološki tok bolesti [41, 42].

## Zaključak

Neprihvatljivo veliki procenat lokalnih recidiva karcinoma rektuma u lokalno uznapredovalom stadijumu, bez obzira na primenjenu TME kao hirušku tehniku uz postoperativnu radio- i hemioterapiju, zahtevao je novi pristup u lečenju. EORTC studija 22921 je etablirala neoadjuvantni pristup terapije zračenjem i hemioterapijom u ovom stadijumu bolesti, što je smanjilo procenat lokalnih recidiva, ali se nije postiglo poboljšanje u preživljavanja bolesnika.

Biološka terapija je nova nada, ali njena primena zahteva usvajanje molekularnih biomarkera kao prediktivnih faktora personalizovane medicine, jer je odgovor na preoperativno lečenje ključni prognostički faktor u određivanju adjuvantnih režima lečenja čiji je osnovni cilj da se produži vreme preživljavanja bolesnika sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma.

U cilju postizanja što boljeg odgovora na preoperativno lečenje, kao tehnike terapije

zračenjem izdvajaju se IMRT i VMAT, jer se tako postiže značajna zaštita organa u riziku a time omogućava aplikacija veće ukupne tumorske doze.

U budućnosti se od kliničkih studija očekuju odgovori na pitanja kako da se poveća efikasnost neoadjuvantnog lečenja lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma personalizovanim pristupom u planiranju lečenja:

1. Da li se lokoregionalna kontrola bolesti može postići povećanjem apsorbirane tumorske doze novim radioterapijskim tehnikama?
2. Da li se uvođenjem novih hemioterapijskih protokola može postići povećanje ukupnog preživljavanja?
3. Da li je moguće odabrati bolesnike koji će odgovoriti na primenjenu neoadjuvantno lečenje na osnovu molekularnih prediktivnih faktora?

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

## Literatura

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012 [homepage on the Internet]. Colorectal Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx?cancer=colorectal](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=colorectal). Accessed October 31, 2017
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893–917.
3. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014;383(9927):1490–502.
4. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(4):220–41.
5. Vasić Lj. Osteolysis of hand bones due to metastatic deposits from colon cancer case report. *Med Pregl* 2010; 63(9-10):719–22.
6. Ilić M. Maligni tumori debelog creva. U: Ilić M, urednik. Maligni tumori-odabrana poglavlja. Kragujevac: Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu; 2012. str. 54–9.
7. National Comprehensive Cancer Network [homepage on the Internet]. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) Rectal Cancer Version 1.2018 – March 14. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf) Accessed January 31, 2018
8. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brow G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl 4):iv22–iv40.
9. Stojanović Rundić S, Krivokapić Z, Radosavljević D. Preoperativna hemio-radioterapija karcinoma rektuma U: Krivokapić Z, urednik. Karcinom rektuma. Beograd: Zavod za udžbenike; 2012, str. 471–4.
10. Hartley A, Ho KF, Macconey C, Geh JI. Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. *Br J Radiol* 2005;78(934):934–8.
11. Vasić Lj. Prognostički faktori lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma koji utiču na razvoj lokalnog recidiva I tok bolesti. Rad uže specijalizacije. Univerzitet u Beogradu, 2017.
12. Buckley H, Wilson C, Ajithkumar T. High-Dose-Rate brachytherapy in the management of operable rectal cancer: A systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(1):111–27.
13. Wen G, Zhang J, Chi F, Chen L, Huang S, Niu S, et al. Dosimetric Comparison of Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT), 5F Intensity Modulated

- Radiotherapy (IMRT) and 3D Conformal Radiotherapy (3DCRT) in Rectal Carcinoma Receiving Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Int J Med Phys Clin Eng Radiat Oncol* 2015;4:54-63.
14. Rupinski M, Szczepkowski M, Malinowska M, Mroz A, Pietrzak L, Wyrwicz L, et al. Watch and wait policy after preoperative radiotherapy for rectal cancer; management of residual lesions that appear clinically benign. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(2):288-96.
  15. Trakarnsanga A, Gönen M, Shia J, Nash GM, Temple LK, Guillem JG, et al. Comparison of tumor regression grade systems for locally advanced rectal cancer after multimodality treatment. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(10).
  16. Beppu N, Matsubara N, Noda M, Yamano T, Kakuno A, SOi H, et al. Short-course radiotherapy with delayed surgery versus conventional chemoradiotherapy: A comparison of the short- and long-term outcomes in patients with T3 rectal cancer. *Surgery* 2015;158(1):225-35.
  17. Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1990;66(1):49-55.
  18. Sparso BH, Von der Maase H, Kristensen D, Christiansen J, Damagaard Nielsen SA, Hebjorn M, et al. Complications following postoperative combined radiation and chemotherapy in adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid. A randomized trial that failed. *Cancer* 1984;54(11):2363-6.
  19. Treurniet-Donker AD, van Putten WLJ, Wereldsma JC, Bruggink ED, Hoogenraad WJ, Roukema JA, et al. Postoperative radiation therapy for rectal cancer. An interim analysis of a prospective randomized multicenter trial in The Netherlands. *Cancer* 1991;67(8):2042-8.
  20. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345(9):638-46.
  21. Booset JE, Calais G, Daban A, Berger C, Radosevic-Jelic L, Maingon P, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomized trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group. *Eur J Cancer* 2004;40(2):219-24.
  22. Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ, Beart RW, Pitot HC, Shields AF, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin intake in preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2011;29(suppl):abstract3503.
  23. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2773-80.
  24. Gormly KL, Coscia C, Wells T, Tebbutt N, Harvey JA, Wilson K, et al. MRI rectal cancer in Australia and New Zealand: An audit from the PETACC-6 trial. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2016;60(5):607-15.
  25. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1638-44.
  26. Rödel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(7):679-87.
  27. Videtic GM, Fisher BJ, Perera FE, Bauman GS, Kocha WI, Taylor M, et al. Preoperative radiation with concurrent 5-fluorouracil continuous infusion for locally advanced unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(2):319-24.
  28. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2396.
  29. Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD, Wong D, Paty PB, Weiser M, et al. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum* 2004;47(3):279-86.
  30. Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, Klausner JM, Rabau M. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15(10):2661-7.
  31. Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ, Heijnen LA, MArtens MH, Leijtens JW, et al. Assessment of clinical complete response after chemoradiation for rectal cancer with digital rectal examination, endoscopy, and MRI: Selection for organ-saving treatment. *Ann Surg Oncol* 2015;22(12):3873-80.
  32. Smith FM, Waldron D, Winter DC. Rectum-conserving surgery in the era of chemoradiotherapy. *Br J Surg* 2010;97(12):1752-64.
  33. Das P, Skibber J, Roriguez-Bigas M, Feig BW, Chang GJ, Wolff RA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer* 2007;109(9):1750-5.
  34. Chand M, Swift RI, Tekkis PP, Chau I, Brown G. Extramural venous invasion is a potential imaging predictive biomarker of neoadjuvant treatment in rectal cancer. *Br J Cancer* 2014;110(1):19-25.
  35. Kim NK, Hur H. New Perspectives on predictive biomarkers of tumor response and their clinical



- application in preoperative chemoradiation therapy for rectal cancer. *Yonsei Med J* 2015;56(6):1461-77.
36. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2009;59(6):366-78.
  37. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90.
  38. Glynne-Jones R, Mawdsley S, Harrison M. Cetuximab and chemoradiation for rectal cancer--is the water getting muddy? *Acta Oncol* 2010;49(3):278-86.
  39. Richter I, Dvořák J, Urbanec M, Bluml A, Čermáková E, Bartoš J, et al. The prognostic significance of tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) expression change after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal adenocarcinoma. *Contemp Oncol (Pozn)* 2015;19(1):48-53.
  40. Nussbaum N, Altomare I. The neoadjuvant treatment of rectal cancer: a review. *Curr Oncol Rep* 2015;17(3):434.
  41. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, Innocenti F, Mahoney MR, O'Neil BH, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *J Clin Oncol* 2014;32(suppl 15s):4s. abstract LBA3.
  42. Chan DL, Pavlakis N, Shapiro J, Price TJ, Karapetis CS, Tebbutt NC, et al. Does the chemotherapy backbone impact on the efficacy of targeted agents in metastatic colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis of the literature. *PloS One* 2015;10(8):e0135599.

## Importance of neoadjuvant treatment in management of locally advanced rectal cancer

Ljiljana Vasić

Clinical Center of Kragujevac, Center for Oncology and Radiology,  
Radiotherapy Department, Kragujevac, Serbia

Neoadjuvant approach or preoperative use of radiotherapy and chemotherapy in the treatment of locally advanced rectal cancer has led to a significant improvement in local control of the disease by reducing the percentage of local recidives. Furthermore, it has improved the quality of life since the number of sphincter sparing resections has been increased, while it has not affected the overall survival of patients. In the treatment of locally advanced rectal cancer, recommendations for selecting appropriate patients for this kind of treatment are based on independent prognostic factors: the stage of disease (tumor size, lymph nodes, infiltration of the mesorectal fascia) and localization of the tumor in relation to anal verge. These prognostic factors indicate the risk of local relapse the likelihood of which is reduced by neoadjuvant treatment with sphincter sparing resection with the aim of improving the quality of life. The success of neoadjuvant treatment depends on: modality and radiotherapy treatment technique, the time at which primary tumor resection occurs, as well as tumor biology. The findings of colorectal carcinogenesis mechanisms have raised hope that molecular therapy together with new radiation techniques will provide a better response to preoperative treatment, thereby determining the choice of adjuvant therapy in order to achieve better overall survival of patients. The ongoing clinical studies will provide answers to these questions.

**Keywords:** rectal cancer, locally advanced stage, preoperative treatment, local relapse, overall survival

Pregledni rad

## Karakteristike urinarnih infekcija u djece do 7 godina

**Biljana Milinković<sup>1</sup>,  
Dejan Bokonjić<sup>1,2</sup>,  
Bojan N. Joksimović<sup>2</sup>,  
Vojo Kulić<sup>1</sup>,  
Veselinka Šupić<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Univerzitetska bolnica Foča,  
Republika Srpska, Bosna i  
Hercegovina

<sup>2</sup>Univerzitet Istočno Sarajevo,  
Medicinski fakultet, Foča, Republika  
Srpska, Bosna i Hercegovina

*Adresa autora:  
Dr Bojan Joksimović  
Svetosavska 11,  
73 300 Foča, BiH;  
joksimovic\_bojan@yahoo.com*

Primljen – Received: 07/04/2017  
Prihvaćen – Accepted: 20/03/2018

Copyright: ©2018 Milinković B, et al. This is  
an Open Access article distributed under the  
terms of the Creative Commons Attribution  
4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Kratak sadržaj

Infekcija urinarnog trakta (IUT) definiše se kao prisustvo signifikantne bakteriurije u propisno prikupljenom uzorku urina uz postojanje niza kliničkih poremećaja ili stanja – od asimptomatske bakteriurije do akutnog pijelonefritisa. Najčešće se javlja u dojenačkoj dobi i među ženskom djecom. Rizik od nastanka IUT veći je u djece sa prisutnim anomalijama urinarnog trakta, disfunkcionalnim mokrenjem i opstipacijom. U djece sa recidivnim pijelonefritisom uslijed razvoja ožiljavanja bubrega moguće su kasnije komplikacije, kao što su hipertenzija i hronična bubrežna insuficijencija. Blagovremena i ispravna dijagnoza IUT bazira se na prepoznavanju kliničkih karakteristika IUT, mikroskopskom ispitivanju sedimenta urina, urinokulturi i radiološkim pretragama. Cilj radioloških pretraga, kao što su ultrazvuk bubrega i mokraćne bešike, mikciona cistouretrografija i scinitigrafija bubrega s tehnicijumom 99 m-dimerkaptosukcinilne kiseline, je da se provjeri postojanje anomalija urinarnog trakta i faktora rizika koji pogoduju recidivnim IUT. Dijagnostikovana IUT zahtjeva antibiotsko liječenje u trajanju od 7 do 14 dana u simptomatske, a posebno febrilne djece. U većine djece, važno je na vrijeme prepoznati i liječiti recidive IUT i tako spriječiti pojavu trajnog oštećenja bubrega i razvoj trajnih posljedica.

**Ključne riječi:** infekcije urinarnog trakta, djeca, dijagnoza, liječenje

### Uvod

Infekcija urinarnog trakta (IUT) definiše se kao prisustvo signifikantne bakteriurije u propisno prikupljenom uzorku urina uz postojanje niza kliničkih poremećaja ili stanja – od asimptomatske bakteriurije do akutnog pijelonefritisa. U praksi se nazivom IUT označava simptomatska infekcija, dok se postojanje asimp-

tomske bakteriurije posebno naglašava [1]. Najčešći uzročnici su bakterije, pa se u praksi IUT odnosi na sva ona stanja kod kojih se nađe signifikantan broj bakterija u jednom mililitru svježeg urina. Pojam bakteriurija označava nalaz bakterija u urinu iz mokraćne bešike. Izvor bakterija može biti nesterilni prikupljač urina, periuretralno tkivo, uretra (muška je uretra sterilna iznad vanjskog

sfinktera, a ženska iznad unutrašnjeg), vagina ili anus. U tim slučajevima smatramo da je uzorak urina kontaminiran. Izrazom signifikantna bakteriurija razlikujemo stvarnu bakteriuriju, kod koje se bakterije razmnožavaju unutar urinarnog trakta, od bakteriurije koja je nastala kao posljedica kontaminiranog urina [2]. Definicija signifikantnog broja bakterija zavisi od metode prikupljanja uzorka urina i kliničkog stanja djeteta. O IUT se može govoriti ako dijete sa signifikantnom bakteriurijom ispoljava inflamacionu reakciju tj. ako se dokaže piurija mikroskopskim pregledom ili pomoću hemijskog testa [3].

Poslije respiratornih infekcija, IUT su najčešće bakterijske infekcije u dječijoj dobi, a dugoročne posljedice mogu biti vrlo ozbiljne tj. trajno oštećenje bubrega sa kasnijim razvojem arterijske hipertenzije i hronične bubrežne insuficijencije [4]. Simptomatologija IUT je manje specifična što je dijete mlađe. Najkonstantniji simptom je povišena tjelesna temperatura (> 38.5°C), nerijetko i jedini znak bolesti. Na moguću dijagnozu IUT upozorava saznanje da 5% sve dojenčadi s povišenom temperaturom ima IUT [4, 5]. Dijagnoza IUT temelji se na kulturi urina nekontaminiranoj bakterijama iz pernealne regije [6].

Osnova prevencije je pravovremena i tačna dijagnoza po mogućnosti prve IUT, odgovarajuće antimikrobno liječenje i dijagnostička obrada urotrakta, koja je indikovana u sve djece nakon dokazane IUT. Prema novijoj literaturi dijagnoza febrilne IUT utvrđene unutar prva 24 sata uz odmah započeto antimikrobno liječenje smanjuje mogućnost trajnog oštećenja bubrega, posebno u najmlađe djece, što bitno utiče na konačnu prognozu bolesti [7]. Prognoza bolesti u većine djece je dobra. Trajno oštećenje bubrega posljedica je recidivnog pijelonefritisa i glavni je uzrok dugotrajnog morbiditeta i pojave kasnije hipertenzije i hronične bubrežne insuficijencije [8, 9]. Hipertenzija kao komplikacija umjerenog do teškog oštećenja (ožiljavanja) nalazi se u 10 – 20% mladih odraslih osoba s tendencijom porasta učestalosti u trećoj i četvrtoj deceniji života [9].

Cilj ovog preglednog rada je da se naglasi važnost pravovremene i ispravne dijagnoze, određivanja lokalizacije i traženja uzroka na-

stale IUT uz potrebu za rano započetim liječenjem kako prve tako i recidivne febrilne IUT, sve u cilju prevencije trajnog oštećenja bubrega, posebno značajnog u najmlađe djece.

### Klasifikacija infekcija urinarnog trakta

IUT predstavljaju heterogenu skupinu bolesti koje se mogu klasifikovati na osnovu: kliničkih simptoma (simptomatska, asimptomatska, perzistentna); lokalizacije (akutni pijelonefritis i akutni cistitis); prema uzrastu (infekcije novorođenčeta, dojenčeta i djeteta do dvije godine, predškolske i školske dobi); prisustva anomalija urinarnog sistema na komplikovane i nekomplikovane, kliničkim karakteristikama od značaja za liječenje (prva infekcija, reinfekcija, relaps, neiskorijenjena bakteriurija), kao i prema učestalosti pojavljivanja IUT (akutne i recidivne) [4-6]. Klinički se IUT ispoljavaju sa i bez simptoma, a ispoljavanje simptomatske bakteriurije zavisi od uzrasta djeteta. Kada infekcija zahvati bubreg i njegov kanalni sistem, govori se o pijelonefritisu, dok su cistitis i uretritis infekcije mokraćne bešike i uretre [3-7]. IUT u mlađih od dvije godine uvijek tretiramo kao akutni pijelonefritis. Asimptomatska bakteriurija je nalaz signifikantne bakteriurije u najmanje dva uzorka urina kod djeteta bez simptoma IUT. Kada se javi IUT bez prisustva funkcionalnih i morfoloških anomalija naziva se primarnom ili nekomplikovanom, dok se ona sa prisutnim anomalijama, kamencem, poremećenom funkcijom bubrega označava sekundarnom, odnosno komplikovanom i povezana je sa većim rizikom za nastanak komplikacija i nereagovanjem na terapiju [8]. Prva IUT u uzrastu do dvije godine se može uvijek smatrati komplikovanom dok se ne završi dijagnostička obrada. Klinički je naročito važno razlikovanje prve od ponovljene IUT. Prva infekcija je najčešće osjetljiva na većinu antimikrobnih lijekova. Ponovljena može predstavljati relaps ili reinfekciju, što je u praksi veoma značajno. Relaps predstavlja ponovljenu infekciju izazvanu istom vrstom mikroorganizma koji je prvobitno izolovan, dok je reinfekcija izazvana novom vrstom mikroorganizma [10-12]. Neiskorijenjena ili perzistentna bakteriuri-

ja je posljedica neuspješnog liječenja, a znak je razvoja rezistencije na primijenjeni antibiotik, postojanja staze mokraće zbog opstrukcije ili hronične bubrežne insuficijencije koja onemogućava da se postigne dovoljna koncentracija antibiotika u urinu [5, 6].

Tokom 2007. godine objavljene su smjernice Nacionalnog instituta za zdravlje i zaštitu – NICE smjernice (engl. National Institute for Health and Care Excellence) u kojima je istaknuta važnost selekcije djece sa rizikom u kojih je indikovana dijagnostička obrada. Prema NICE smjernicama rizičnu grupu čine djeca s atipičnom prezentacijom IUT i djeca s recidivnom IUT. Atipična prezentacija podrazumijeva težu kliničku sliku bolesti, nalaz palpabilnog bubrega, oslabljen mlaz urina, infekciju uzrokovanu netipičnim uzročnicima (*ne-E. coli* uzročnici), djeca sa dokazanom bakterijemijom i djeca u koje izostane terapijski odgovor unutar 48-72 sata od započetog antimikrobnog liječenja [13].

## Epidemiologija

Incidenca i prevalenca IUT u djece nije u potpunosti poznata jer ona često ostaje neprepoznata zbog nespecificnosti simptoma ili se pogrešno dijagnostikuje kao oboljenje drugih sistema, a često je teško na vrijeme dobiti pouzdan uzorak urina za analizu u dojenčadi i male djece. Učestalost IUT je promjenljiva u odnosu na uzrast i pol djeteta. Smatra se da 8% djevojčica i 2% dječaka ima najmanje jednu IUT do sedme godine života koja je simptomatska i potvrđena kulturom. Incidenca urinarne infekcije je niža kod dojenčadi koja su na prirodnoj ishrani u odnosu na dojenčad koja su na vještačkoj ishrani [6]. Osim u prvim mjesecima života, kada češće oboljevaju dječaci, IUT su do deset puta češće u djevojčica sa stalnom tendencijom porasta do školske dobi [4, 8]. U djevojčica, prva infekcija se obično javlja u uzrastu do pete godine života. Nakon prve infekcije, 60-80% djevojčica će ponovo imati infekciju unutar narednih 18 mjeseci, a 50% do kraja sljedeće četiri godine ima simptomatske ili asimptomatske recidive IUT. Kada su u pitanju dječaci, reinfekcija se javlja kod 23% dječaka i to uglavnom u prvoj

godini, nakon prve infekcije [12]. Kod febrilne djece uzrasta do dvije godine ukupna prevalenca IUT je oko 5% a odnos djevojčice - dječaci je 2:1 i smatra se da je to posljedica veće sklonosti muške djece sepsi i veće učestalosti kongenitalnih anomalija urinarnog trakta u muške djece [10]. U prvoj godini taj odnos je 2-3:1, a u drugoj 4:1. Hoberman i saradnici [11] sa Medicinskog fakulteta u Pittsburgu su ispitali prevalencu IUT kod febrilne dojenčadi. Dijagnostikovali su IUT kod 5,3% febrilne djece. Rekurentna IUT se češće ispoljava po tipu reinfekcije. Asimptomatska bakteriurija se javlja kod 2,5% muške i kod 0,9% ženske novorođenčadi, oko pet puta češće kod djece rođene prije termina. Učestalost asimptomatske bakteriurije veća je kod dječaka tokom cijele prve godine života (2,5:0,9%) ali se u predškolskom i školskom uzrastu ovaj odnos značajno mijenja u korist djevojčica (1,9:0,04%) [14]. Treba istaći da asimptomatska bakteriurija, za razliku od simptomatske, ima benigni karakter i ne zahtjeva liječenje, što je u praksi uglavnom neprepoznato.

## Etiopatogeneza

Uzročnici IUT pretežno su gram-negativne bakterije. U više od 60 do 80% djece izolovana je uropatogena *Escherichia coli*. Na drugom mjestu po učestalosti su *Klebsiella species* i *Proteus mirabilis*, a slijede *Enterobacter* i *Pseudomonas aeruginosa* koji se izoluju u 2% djece sa IUT. *Streptococcus* grupe B i *Enterococcus* izoluju se rijetko s izuzetkom novorođenačke dobi [6]. Ostali patogeni mikroorganizmi kao *Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter* sp., ili *Candida albicans* češći su u djece s komplikovanim ili recidivnim IUT [15]. Ključnu ulogu u patogenezi IUT ima ascendentno kretanje bakterija uzduž urinarnog trakta. Najčešći uzročnici IUT su bakterije iz crijevne flore, koje kolonizuju perineum i spoljašnje ušće uretre i ascendentno ulaze u uretru, mokraćnu bešiku, a ponekad i u gornje djelove urinarnog trakta. Uropatogeni soj bakterije *Escherichia coli* je soj koji posjeduje brojna virulentna svojstva, od kojih se posebno ističe sposobnost prijanjanja na specifične uroepitelne receptore koji u bu-

bregu pogoduju razvoju pijelonefritisa. Ovaj soj posjeduje filamentozne organele, tzv. fimbrije, koje joj omogućavaju da se pričvrsti na uroepitel čime bude onemogućeno mehaničko odstranjivanje strujom mokraće i ujedno olakšana ascenzija iz bešike u gornji dio urinarnog trakta [16, 17]. U necirkumciziranih dječaka, patogeni dolaze iz bakterijske flore ispod prepucijuma. U novorođenčadi, posebno muške, IUT najčešće nastaje hematogeno u vezi sa gram-negativnom septikemijom. Hematogene IUT su moguće i u starije djece u sistemskim bakterijskim infekcijama.

Najvažnija zaštita protiv IUT je normalna urodinamika, a njen poremećaj dovodi do zastoja mokraće i stvaranja rezidualnog urina u kojem se bakterije neometano množe. Do ovoga poremećaja dovode opstrukcije urotrakta, u prvom redu vezikoureteralni refluks (VUR), a zatim morfološki i funkcionalni poremećaji urodinamike donjeg dijela urinarnog trakta usljed različitih anomalija. Ostali pogodujući faktori su fimioza u muške djece, disfunkcionalno mokrenje, opstipacija te razni jatrogeni uzroci (prethodna antimikrobna terapija, instrumentalizacija organa urinarnog trakta) [17-19]. Patofiziologija pijelonefritisa i oštećenje bubrega koje dovodi do ožiljavanja predmeti su od posebnog interesa. Prodorom u parenhim bubrega bakterije izazivaju upalu i edem, što zbog kompresije parenhima i mikrovaskulature dovodi do ishemije, formiranja mikroapscesa i konačno nekroze tkiva. Pri tome, ako je infekcija parenhima bubrega manjeg obima i kraćeg trajanja, na vrijeme započeto antimikrobno liječenje dovodi do potpunog oporavka. No, u manjeg broja djece s opsežnijom upalom dužeg trajanja, može nastati ožiljavanje, pri čemu je prosječan procenat ožiljavanja parenhima posle prve IUT kod djece sa prethodno zdravim bubrezima 15% [19-21]. Činioci koji pogoduju na-

stanku uroinfekcije su najmlađa dob, pol, otpornost domaćina, sklonost kolonizaciji, jatrogeni uzroci (kateterizacija, antibiotici, hemoterapija), crijevni paraziti i opstipacija [22]. Ispitivanja uloge polimorfizma gena za pojedine faktore rasta kao i ispitivanje učestalosti IUT u različitim etničkim grupama nisu dokazala da su genetski činioci od značaja za nastanak ovih infekcija [23].

### Kliničke karakteristike i dijagnoza infekcija urinarnog trakta

Postupak za dijagnozu IUT u djece sastoji se iz prepoznavanja kliničkih karakteristika IUT, laboratorijskog dokazivanja mikroskopskim ispitivanjem sedimenta urina i urinokulturom i radioloških pretraga.

**Kliničke karakteristike infekcija urinarnog trakta.** U postavljanju dijagnoze IUT u djece važi pravilo da što je dijete mlađe to su simptomi manje specifični. Bez obzira na uzrast najkonstantniji simptom je povišena tjelesna temperature preko 38,5°C, koja uvijek upozorava na akutni pijelonefritis [22, 24-28]. U novorođenačkom periodu uzrasta djeteta simptomatologija IUT je naročito nespecifična pa dominiraju probavne tegobe, blago povišena tjelesna temperature (37,8-38°C) koja suviše dugo traje i loše opšte stanje. Od prvog mjeseca do dvije godine urinarnu infekciju često

**Tabela 1.** Poređenje kliničkih i laboratorijskih karakteristika pijelonefritisa i cistitisa [37]

Kriterijum	Tip infekcije	
	Pijelonefritis	Cistitis
Febrilnost	>38,5°C	<38,5°C
Sistemski poremećaji	da	ne
Bolna osjetljivost kostovertebralnog ugla	da	ne
Sedimentacija eritrocita, mm	>30	<30
CRP, mg/l	>15	<25
Leukocitoza sa neutrofilijom	da	ne
Leukocitni cilindri	da	ne
Volumen bubrega na UZ pregledu	Povećan ≥ 30%	Nije povećan
Defekti na statičkoj scintigrafiji bubrega	da	ne
Smanjena sposobnost koncentrisanja urina	da	ne

UZ - ultrazvuk

prati visoka temperatura, povraćanje, proliv, meteorizam, blijeda ili sivkasta boja kože, nemir, plač pri mokrenju, nenapredovanje na težini, urin neugodnog mirisa. Djeca od dvije do šest godina sa febrilnom IUT obično imaju znake sistemske bolesti uz gubitak apetita, iritabilnost, bol u abdomen i slabinama, sa ili bez poremećaja mokrenja. Djeca sa akutnim cistitisom mogu imati simptome poremećaja mokrenja kao hitno i učestalo mokrenje, dizuriju, inkontinenciju [29-36]. U djece iznad šest godina klasični simptomi IUT su izraziti. Tegobe pri mokrenju u vidu boli i pečenja, učestalo mokrenje, enureza i suprapubična bol ukazuju na akutni cistitis. Akutni pijelonefritis se ispoljava visokom temperaturom, ponekad praćenom drhtavicom, povraćanjem, suprapubičnim ili abdominalnim bolom i osjetljivošću lumbalnih loža. Kriterijumi za diferencijalnu dijagnozu IUT (akutni cistitis i pijelonefritis) prikazani su u tabeli 1 [36]. Kada je IUT povezana sa urođenim anomalijama urinarnog trakta klinička slika je teža sa izraženim opštim simptomima bez obzira na uzrast djeteta.

Fizikalnim pregledom se uobičajeno nalazi kod mlađe djece temperatura i znaci dehidracije, iritabilnost, kod starije djece se može naći palpatorna osjetljivost suprapubično, ili lumbalno. Ponekad se mogu naći i palpabilne mase u abdomenu, a fizikalnim pregledom obavezno treba pregledati genitalije i lumbo-sakralni predio [14, 25-27].

**Laboratorijsko dokazivanje infekcije urinarnog trakta.** Jedan od osnovnih uslova za pravilno postavljanje dijagnoze je pravilno prikupljanje uzorka urina u kojem se dokazuje postojanje signifikantne bakteriurije urinkulturom uz određivanje osjetljivosti nađenog uzročnika na antimikrobne lijekove [20]. Neosporno je da lažno pozitivan nalaz usljed kontaminacije urina, posebno u dojenčadi, dovodi do nepotrebnog liječenja, kao i bezrazložne primjene nerijetko invazivnih radioloških metoda. Suprotno tome, lažno negativan nalaz, zbog neodgovarajućeg liječenja, značajno povećava rizik od trajnog oštećenja bubrega i pratećih komplikacija [21, 27].

Za dijagnostiku IUT najbolje je koristiti prvi jutarnji urin, ali svaki ljekar koji liječi dijete sa IUT treba imati na umu da je svaki

uzorak urina upotrebljiv. Uspješna dijagnoza, prije svega, zavisi od metode kojom se prikuplja uzorak urina. U pedijatrijskoj populaciji se koriste četiri osnovne metode prikupljanja uzorka urina: srednji mlaz urina pri spontanom mokrenju, prikupljanje pomoću sterilne plastične kesice, transuretralnom kateterizacijom i suprapubičnom punkcijom mokraćne bešike. Primjena određene metode zavisi od uzrasta djeteta, kliničkih simptoma i hitnosti pregleda. Srednji mlaz urina je najčešća metoda za prikupljanje urina i koristi se kod djece koja kontrolišu mokrenje. Nakon pranja spoljašnjih genitalija uzima se srednji mlaz najbolje prvog jutarnjeg urina. Sterilne plastične kesice se koriste kod dojenčadi i djece koja nisu uspostavila kontrolu mokrenja. Ivce vrećice se zalijepe na kožu oko polnog organa, a preporučuje se da se sterilna kesica mijenja na svakih 30 minuta kako bi se smanjila stopa kontaminacije. Transuretralna kateterizacija mokraćne bešike je pouzdana metoda za dobijanje nekontaminiranog urina, ali je ona invazivna i rjeđe se koristi. Najpouzdanija metoda je suprapubična punkcija kojom se dobija nekontaminirani urin, ali je takođe invazivna metoda pa se u praksi rijetko koristi [25, 28, 29].

Standardnom urinkulturom može se odrediti broj, vrsta bakterija i antibiogram [20, 21, 28, 29]. Definicija signifikantne bakteriurije zavisi od metode prikupljanja uzorka urina. Ako je urin prikupljen uzimanjem srednjeg mlaza urina, dogovorena vrijednost za signifikantnu bakteriuriju je 100.000 ili više bakterija u 1 ml svježeg urina, od 10.000 do 100.000 se smatra suspektnom bakteriurijom, a broj bakterija manji od 10.000 nesignifikantnom bakteriurijom. Ako je uzorak urina prikupljen uz pomoć plastične sterilne kesice, kod dječaka se nalaz veći od 10.000 smatra sumnjivim za IUT, a kod djevojčica više od 100.000. Broj bakterija veći od 10.000 u 1 ml urina prikupljenog transuretralnom kateterizacijom smatra se značajnim za IUT, a bilo koji broj bakterija u uzorku urina prikupljenom suprapubičnom punkcijom ukazuje na IUT [21, 29].

Pored mikrobiološkog pregleda neophodno je ispitivanje urina test trakama za urin i mikroskopski pregled sedimenta. Normalno se u urinu ženskog djeteta može naći do 10 leu-

**Tabela 2.** Smjernice za radiološku obradu djeteta sa infekcijom urinarnog trakta [21].

Uzrast djeteta	Infekcija urinarnog trakta		
	Tipična	Atipična	Recidivna
< 6 mjeseci	UZ*	UZ, DMSA i MCUG	UZ, DMSA i MCUG
6 mjeseci – 3godine	Obrada nije potrebna	UZ i DMSA**	UZ i DMSA**
>3 godine	Obrada nije potrebna	UZ	UZ i DMSA

UZ – ultrazvuk

MCUG – mikciona cistouretrografija

DMSA – scintigrafija bubrega sa tehnicijum 99m-dimerkaptosukcinilnom kiselinom

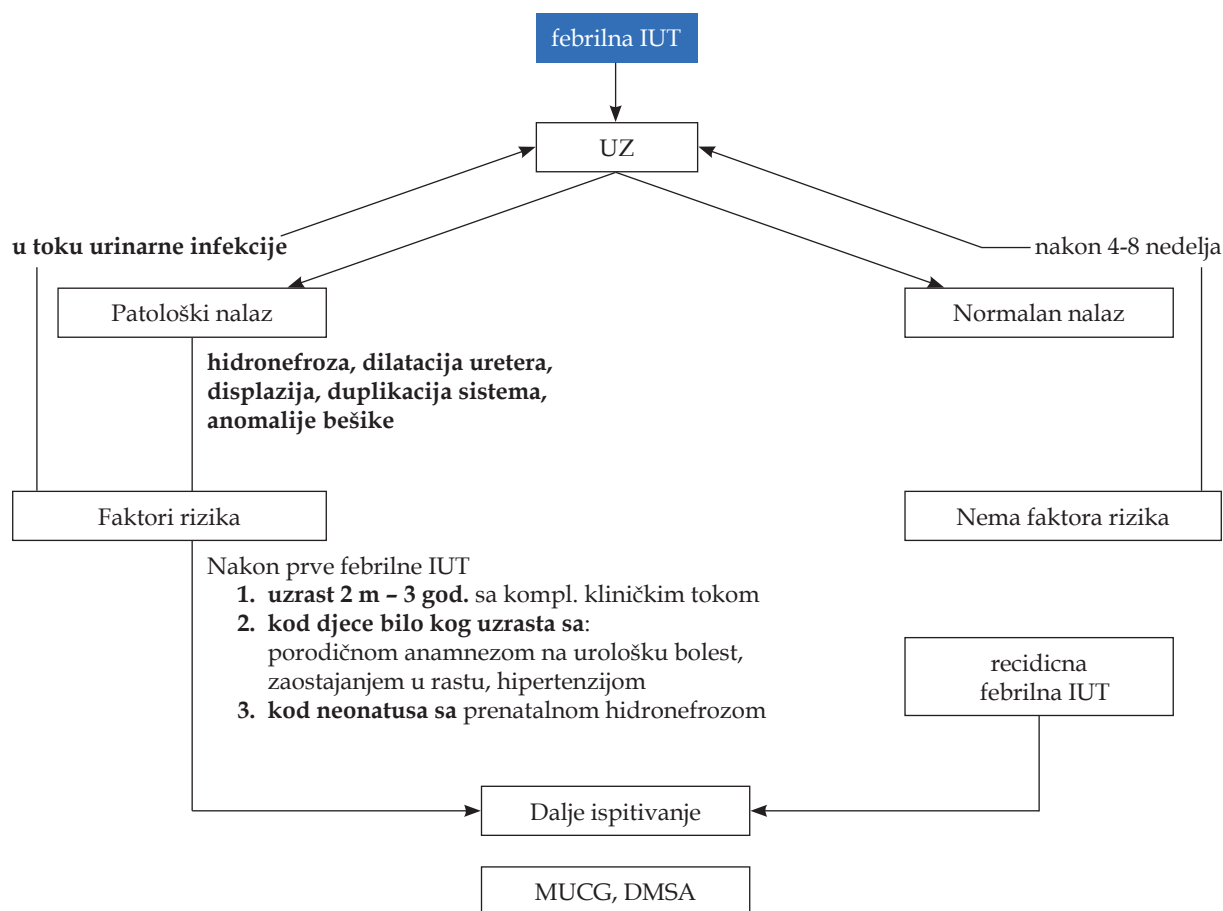
\*Ako je UZ patološki razmisliti o primjeni MCUG

\*\*Razmisliti o primjeni MCUG u slučaju dilatacije otkrivene UZ, slabog protoka urina, infekcije urinarnog trakta koja nije izazvana sa *E. coli* i pozitivne porodične anamneze o vezikoureteralnom refluksu.

kocita, a kod muškog djeteta do 5 leukocita po vidnom polju pri velikom uvećanju mikroskopa (uvećanje 400x). Vrijednosti iznad toga se smatraju patološkim. Za skrining bakteriurije koristi se nitritni test. On se zasniva na sposobnosti bakterija da u urinu bešike vrše konverziju nitrata u nitrite. Naročito je pogodan kada nije moguć mikroskopski pregled urina, jer se ovaj test može uraditi test trakama. Test ima visoku specifičnost (98%) ali skromnu senzitivnosti (53%) [12]. Takođe, test trakama se može uraditi i test leukocitne esteraze. Leukocitnu esterazu otpuštaju lizirani neutrofil i njen dokaz u mokraći ukazuje na piuriju. Test je visoko senzitivna (prosečno 93%) i umjereno specifičan (prosječno 72%) [12]. Za ispitivanje bakterija u sedminetu urina potrebno je uzorak urina centrifugirati, a zatim sediment mikroskopski pregledati. Nalaz bakterija u vidnom polju pri uvećanju od 400 puta izražava se prema radnoj skali kao nešto, dosta i masa.

**Radiološke pretrage** su obavezni dio obrade svakog djeteta sa dokazanom IUT, ali se opseg pretraga, kao i redosljed razlikuju zavisno od uzrasta djeteta i kliničke prakse koja se razlikuje u pojedinim zemljama. Cilj radioloških pretraga je otkriti eventualne anomalije urinarnog sistema i procijeniti postojanje oštećenja parenhima bubrega, odnosno procijeniti opasnost od postupalnog ožiljavanja bubrega. U djece mlađe od pet godina s dokazanom prvom IUT radiološke pretrage u zavisnosti od težine kliničke slike mogu uključivati UZ, mikcionu cistouretrografiju (MCUG) ili direktnu radionuklidnu cistografiju i renalnu kortikalnu scintigrafiju sa 99mTcDMSA (DMSA) [30]. U djece starije od 5 godina, a u nekim zemljama

i u djece starije od 2 godine, radiološka obrada obuhvata UZ i DMSA scintigrafiju, a MCUG se izvodi samo u djece s patološkim nalazom scintigrafije [10, 30]. UZ je u procjeni anatomije urinarnog trakta u cijelosti zamijenio intravensku urografiju, a danas se smatra metodom izbora u otkrivanju opstrukcionih anomalija. UZ, međutim, nije dovoljno pouzdan u procjeni ima li dijete sa IUT i VUR, a senzitivnost UZ u procjeni postojanja VUR iznosi manje od 20%. MCUG još je uvijek metoda izbora za dokazivanje VUR, iako se može zamijeniti radionuklidnom cistografijom, a u posljednje vrijeme i UZ cistografijom [31, 32]. Prednost MCUG je jasniji morfološki prikaz uretre, mokraćne bešike, te mogućnost procjene stepena VUR, što je važno pri donošenju konačne terapijske odluke [30, 33]. Radionuklidna cistografija ima lošiju rezoluciju anatomskih detalja i prednost joj se daje u praćenju djece s ranije dijagnostikovanim VUR [1]. Osnovna prednost radionuklidne cistografije je manja količina zračenja. DMSA scintigrafija zlatni je standard u dijagnostici akutnih upalnih promjena bubrežnog parenhima i postupalnog bubrežnog ožiljavanja. Posljednjih se godina sve veće značenje u dijagnostici akutnih upalnih bolesti bubrega pridaje magnetnoj rezonanci (MR) [34]. MR je naročito vrijedna u dijagnostici akutnog pijelonefritisa i bubrežnog ožiljavanja, a u situacijama u kojima je ožiljak manji pa ne postoji izmjena spoljašnje konture bubrega, MR je uspješnija od DMSA scintigrafije u razlikovanju akutnog pijelonefritisa od ranije nastalog ožiljka [34-37]. U direktnom poređenju MR sa DMSA scintigrafijom kao zlatnim standardom, osjetljivost MR u procjeni postojanja ožiljavanja



**Slika 1.** Algoritam za ispitivanje djece sa febrilnom infekcijom urinarnog trakta  
IUT - infekcija urinarnog trakta; UZ - ultrazvučni pregled; MCUG - mikciona cistouretrografija;  
DMSA - renalna kortikalna scintigrafija sa  $^{99m}\text{TcDMSA}$  [40]

nja kreće se od 77 do 100%, a specifičnost od 78 do 87%. Iako mogućnosti MR dijagnostike bubrega obećavaju, ne samo u prikazu akutnog pijelonefritisa i ožiljavanja, a uz to ne postoji ni radioaktivno zračenje, širu primjenu MR za sada ograničava skupoća pretrage i potreba sedacije/opšte anestezije za izvođenje pretrage u manje djece [34, 35-40]. U tabeli 2 mogu se vidjeti smjernice za radiološku obradu djeteta sa IUT [21]. Na slici 1 prikazan je algoritam za ispitivanje djece sa febrilnom infekcijom urinarnog trakta [40].

## Liječenje

Cilj liječenja djeteta sa IUT je eliminisati akutnu infekciju, prevenirati nastanak sepse i spriječiti oštećenje bubrega. U sve djece do 2 godine života, sa povišenom tjelesnom temperaturom i u slučaju postojanja nejasnih simptoma

i znakova, antibiotska terapija se mora započeti odmah nakon uzimanja urinokulture [36]. Budući da je, naročito u manje djece, teško na osnovu kliničke slike i rutinskih nalaza isključiti akutni pijelonefritis u toku IUT, indikovano je, u sve febrilne djece sa IUT, odmah nakon uzimanja materijala za bakteriološku pretragu, započeti antimikrobno liječenje. Rano antimikrobno liječenje odlučujuće je u prevenciji ožiljavanja bubrega u djece sa akutnim pijelonefritismom [37, 38].

Inicijalna empirijska antibiotska terapija se bazira na poznavanju lokalne rezistencije najčešćih uzročnika, a nakon dobijanja rezultata urinokulture i antibiograma antibiotska terapija se koriguje. Djecu sa kliničkim znakovima dehidracije i djecu koja ne podnose oralnu terapiju potrebno je liječiti parenteralnim antibioticima. To posebno vrijedi za novorođenčad i mlađu dojenčad te djecu sa težom kliničkom slikom koju po pravilu treba hospitalizovati



**Tabela 3.** Antimikrobna sredstva za oralni tretman cistitisa – preporuke kliničkih vodiča za primarnu zdravstvenu zaštitu Republike Srpske [37]

Antimikrobno sredstvo	Doziranje	Trajanje terapije
Trimetoprim/ sulfametoksazol*	Po trimetoprimu: 5-7 mg/kg/dan, podijeljeno u 2 doze, ili Po sulfametoksazolu: 20 mg/kg/dan, podijeljeno u 2 doze	5 dana
Cefaleksin	25 -50 mg/kg/d u 2-3 doze	5 dana
Nitrofurantoin	5-7 mg/kg/dan podijeljeno u 4 doze. Preko 12 god: 4x50 mg	5 dana
Amoksicilin	30-50 mg/kg/dan podijeljeno u 3 doze	5 dana

\*Trimetoprim/sulfametoksazol često se propisuje, ali se ne preporučuje kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega.

[21]. Većina djece se može liječiti oralnim antibioticima. Početna terapija obuhvata upotrebu jednog od antibiotika širokog spektra koji djeluje na gram negativne bakterije koje su najčešći uzročnici IUT. Od oralnih antibiotika za liječenje IUT preporučuju se cefalosporini treće generacije i amoksicilin sa klavulanskom kiselinom, trimetoprim-sulfametoksazol. Ako je dijete ozbiljno bolesno preporučuje se parenteralno liječenje u trajanju od najmanje tri dana, a da se potom, ako stanje bolesnika omogućava, može nastaviti peroralna primjena. Za inicijalno parenteralno liječenje preporučuju se cefalosporini treće generacije (ceftriakson, cefiksime) ili aminoglikozidi (gentamicin). U neonatalnoj dobi inicijalna terapija se sastoji od kombinacije jednog aminoglikozida (gentamicin ili amikacin) i ampicilina ili cefalosporina treće generacije [21]. Prema retrospektivnoj studiji vršenoj u KBC Foča na uzorku od 200 djece, ispitivanjem osjetljivosti najčešćih bakterija uzročnika IUT, ustanovljena je najveća procentualna osjetljivost na amikacin i ceftriakson. Zapažena je visoka senzitivnost bakterija na gentamicin (91%) što ukazuje na opravdanost uvođenja ovog antibiotika u inicijalnoj terapiji APN [39]. Tabela 2 pokazuje najčešće antibiotike koji se primjenjuju oralno za liječenje akutnog cistitisa u djece na osnovu smjernica datih u Kliničkim vodičima za primarnu zdravstvenu zaštitu Republike Srpske [37]. Kliničko poboljšanje je obično evidentno u roku od 24 do 48 sati, a ponovna kultura urina se uzima nakon 48 sati od započinjanja liječenja, kako bi se osigurala sterilizacija urina. Ako klinički odgovor na terapiju izostane nakon 24 do 48 sati potrebno je ponoviti urinokulturu drugi ili treći dan liječenja i sedmi dan po završetku liječenja.

Trajanje antibiotske terapije zavisi od težine infekcije, starosti djeteta i uzročnika. Po pravilu, terapija traje 5-7 dana, a kod novorođenčadi i djece kod kojih je infekcija imala karakter sepse, preporučuje se duže trajanje terapije – dvije nedjelje. Takođe, većina nekomplikovanih urinarnih infekcija se eliminiše za 7-10 dana, ali neki autori preporučuju da liječenje djece sa znacima akutnog pijelonefritisa traje 14 dana [19, 21, 37-39]. Indikacije za profilaktičku primjenu antibiotika u djece su nastavak liječenja do kompletiranja dijagnostičkih pretraga, refluks i druge dokazane anomalije, kao i recidivne uroinfekcije (više od tri recidiva u zadnjih 6 mjeseci) [36, 37]. Profilaktička antibiotska terapija nije indicirana u djece sa normalnim urinarnim traktom i asimptomatskom bakteriurijom. Kod recidivnih IUT profilaksa traje 3-4 mjeseca, a ako se recidiv javi ubrzo po njenom prekidu, profilaksu treba nastaviti najmanje 6 mjeseci. Za antibiotsku profilaksu se daje lijek u jednoj četvrtini do polovine uobičajene terapijske doze, a lijekovi koji se najčešće koriste su trimetoprim-sulfametoksazol, nitrofurantoin, cefaleksin, amoksicilin [37]. Konzervativna terapija VUR podrazumijeva kontinuiranu medikamentnu profilaksu urinarne infekcije sve do iščezavanja VUR. Djeca treba da piju što više tečnosti (u slučaju povraćanja tečnost se daje parenteralno), da mokre što češće i da pri tome potpuno prazne mokraćnu bešiku [3, 19].

## Zaključak

IUT je česta bakterijska infekcija dječje dobi koja, ako se pravovremeno ne dijagnostikuje i ne liječi, može dovesti do trajnog oštećenja

bubrega i razvoja kasnih komplikacija. Važno je procijeniti da li će se dijete uputiti na bolničko liječenje ili će se započeti liječenje ambulantno, a poseban problem su febrilna dojenčad i djeca do dvije godine. Prihvaćeni stav o indikacijama za prijem djeteta u bolnicu sa suspektnom urinarnom infekcijom su poremećaj opšteg stanja i potreba za parenteralnom antibiotskom terapijom. Nakon započete empirijske terapije i potvrđene dijagnoze IUT izolacijom uzročnika urinokulturom, liječenje treba nastaviti prema antibiogramu 3-5 dana za akutni cistitis i 10-14 dana za akutni pijelonefritis uz obaveznu antibiotsku profilaksu do kompletiranja radiološke obrade. Primjenom UZ pregleda u sve djece, potrebno je klinički procijeniti u koje djece je indikovana DMSA scintigrafija, te u onih s dokazanim promjenama parenhima indikovati MCUG. Na taj način, primjenom manje invazivnih metoda i metoda

sa manje zračenja, osigurava se selekcija rizične djece sklone recidivnim pijelonefritisima sa ciljem da se spriječi trajno ožiljavanje bubrega i razvoj kasnih komplikacija. Uz racionalniji pristup radiološkim pretragama, važno je istaknuti i selektivniji pristup u primjeni antibiotske profilakse, s obzirom na rastuću rezistenciju bakterija. Kod djece koja su imala IUT, a ispitivanja su pokazala normalne nalaze, potrebna je povremena kontrola urina, jednom na 6-8 nedjelja u toku 1-2 godine i uvijek pri pojavi dizuričnih tegoba i nejasne febrilnosti. Sva djeca kod koje su otkrivene ožiljne promjene na jednom ili oba bubrega zahtijevaju dugotrajno praćenje uz periodično ispitivanje globalne bubrežne funkcije.

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

## Literatura

1. Wald E. Urinary tract infections in infants and children: a comprehensive overview. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:85-8.
2. Stark H. Urinary tract infections in girls: the effectiveness of currently recommended investigative routines. *Pediatr Nephrol* 1997;11:174-81.
3. Lambert H, Coulthard M. The child with urinary tract infection. In: Webb N, Postlethwaite R (eds). *Clinical paediatric nephrology*, 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2003:p.197-226.
4. Jakobsson B, Esbjorner E, Hansson S. Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection. *Pediatrics* 1999;104:222-6.
5. Bensman A, Dunand O, Ulinski T. Urinary tract infections. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds). *Pediatric Nephrology*, six ed. Berlin: Springer-Verlag; 2009:1299-309.
6. Ronald A. Etiology of urinary tract infections: traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 2002;113:14-9.
7. Copp HL, Hanley J, Saigal CS, Saperston K. Acute health care utilization and outcomes for outpatient-treated urinary tract infections in children. *J Pediatr Urol* 2016;12(4):234-e1.
8. Lindstedt AC, Leijonhultvend J, Ragnarsdottir B, Karpman D, Andersson B, Svanborg C. Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: a family study of urinary tract infection. *J Infect Dis* 2007;195:1227-34.
9. Lin KY, Chiu NT, Chen MJ, Lai CH, Huang JJ, Wang YT, et al. Acute pyelonephritis and sequelae of renal scar in pediatric first febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2003;18:362-5.
10. Chon Ch H, Lai FC, Dairiki Shortliffe LM. Pediatric urinary tract infections. *Ped Clin N Am* 2001;48:1441-60.
11. Hobberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infection in young febrile children. *Pediatrics* 1999;104(1):79-86.
12. American Academy of Pediatrics. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2011/08/24/peds.2011-1330.full.pdf> Accessed January 21st 2017.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in children. London. Available from: <http://publications.nice.org.uk/urinary-tract-infection-in-children-cg54> Accessed October 14th 2017.
14. Jodal U. Selective approach to diagnostic imaging of children after urinary tract infection. *Acta Pediatr* 2000;89:767-8.

15. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole TJ, Woolf AS. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:739-44.
16. Polito C, Rambaldi PF, Signoriello G, Mansi L, La Manna A. Permanent renal parenchymal defects after febrile UTI are closely associated with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2006;21:521-6
17. Larcombe J. Urinary tract infection in children. *BMJ* 1999;319:1173-5.
18. Jacobson SH, Eklof O, Lins LE, Wikstad I, Winberg J. Long-term prognosis of post-infectious renal scarring in relation to radiological findings in childhood- a 27 year follow-up. *Pediatr Nephrol* 1992;6:19-24.
19. Orellana P, Baquedano P, Rangarajan V, Zhao JH, Eng ND, Fettich J, et al. Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux. Results of a coordinated research project. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1122-6.
20. Zulić S, Tvica J. Infekcije urinarnog trakta u djece. *Pedijatrija danas* 2007;3(2):164-176.
21. Butorac Ahel I, Flajšman Raspor S, Šubat Dežulović M. Infekcija mokraćnog sustava u dječjoj dobi: dijagnoza, liječenje i obrada. *Medicina fluminensis* 2012;48(2):142-50.
22. Šubat-Dežulović M, Flašman-Raspor S, Šaina G, Balić M, Smokvina A, Grbac T, i sar. Urinarna infekcija u djece: postupnici za dijagnozu, liječenje, slikovnu obradu. U: Grgurić J (urednik). *Dijagnostički i terapijski postupnici u pedijatriji. Šesti simpozij preventivne pedijatrije, Skrad. Zagreb: Hrvatsko društvo za preventivnu i socijalnu pedijatriju. Klinika za dječje bolesti; 2005;str.23-30.*
23. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med* 2011;365(3):239-50.
24. Kenda R. Liječenje infekcija mokraćnog sistema u djece - novosti i stari problemi. *Paediatr Croat* 2002;46(supl 1):87-94.
25. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *European urology* 2015;67(3):546-58.
26. Shaikh N, Hoberman A, Keren R, Ivanova A, Gotman N, Chesney RW, et al. Predictors of antimicrobial resistance among pathogens causing urinary tract infection in children. *J Pediatr* 2016;171:116-21.
27. Jodal U, Lindberg U. Guidelines for management of children with urinary tract infection and vesico-ureteric refl ux. Recommendations from a Swedish state-of-the-art conference. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88(431):87-9.
28. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics* 2001;109:846-51.
29. Shah AP, Cobb BT, Lower DR, Shaikh N, Rasmussen J, Hoberman A, et al. Enhanced versus automated urinalysis for screening of urinary tract infections in children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(3):272-5.
30. Grady R, Krieger J. Urinary tract infection in children. *Curr Opin Urol* 2001;11:61-5.
31. Hellerstein S. Acute urinary tract infection - evaluation and treatment. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:134-8.
32. Orellana P, Baquedano P, Rangarajan V, Zhao JH, Eng ND, Fettich J, et al. Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux. Results of a coordinated research project. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1122-6.
33. Jacobson SH, Eklof O, Lins LE, Wikstad I, Winberg J. Long-term prognosis of post-infectious renal scarring in relation to radiological findings in childhood- a 27 year follow-up. *Pediatr Nephrol* 1992;6:19-24.
34. Ataei N, Madani A, Habibi R, Khorasani M. Evaluation of acute pyelonephritis with DMSA scans in children presenting after the age of 5 years. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1439-44.
35. Tešović G, Batinić D. Infekcije mokraćnog sustava u djece. *Medicus* 2006;15:275-82.
36. Batinić D. Povišena tjelesna temperatura potencijalna uroinfekcija? U: Votava-Raić A, Dumić M, Tješić-Drinković D, urednici. *Dojenče-trajni medicinski izazov, odabrana poglavlja. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. str. 123-9.*
37. Porodicanamedicina.com [homepage on internet]. Banjaluka. Available from: [http://porodicanamedicina.com/download/klinicki\\_vodici/Oboljenja-urinarog\\_trakta/InfekcijeUrinarnogTraktaKodDjece.pdf](http://porodicanamedicina.com/download/klinicki_vodici/Oboljenja-urinarog_trakta/InfekcijeUrinarnogTraktaKodDjece.pdf). Accessed January 21st 2017.
38. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary tract Infection. Practice parameter: The Diagnosis, Treatment and Evaluation of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children. *Pediatrics* 1999;103:843-52.
39. Milinković B. Zastupljenost i kliničke manifestacije urinarnih infekcija kod djece od 0 do 6 godina. *Magistarska teza. Univerzitet u Istočnom Sarajevu, 2013.*
40. Bogdanović R, Antić A, urednici. *Nefrologija. U: Bogdanović R, urednik. Pedijatrija, udžbenik za poslijediplomsko usavršavanje lekara. Beograd: Akademska misao; 2016. str. 1111-229.*

## Characteristics of urinary tract infections in children up to 7 years of age

Biljana Milinković<sup>1</sup>, Dejan Bokonjić<sup>1,2</sup>, Bojan N. Joksimović<sup>2</sup>, Vojo Kulić<sup>1</sup>, Veselinka Šupić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University Hospital, Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>2</sup>University of East Sarajevo, Faculty of Medicine, Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Urinary tract infection (UTI) is defined as a presence of significant bacteriuria in a properly collected urine sample, followed by various clinical manifestations – from asymptomatic bacteriuria to acute pyelonephritis. It is most common in infancy and particularly in females. There is a higher risk of UTI in children with underlying urological anomalies, voiding dysfunction and constipation. The subsequent long-term complications such as hypertension and chronic renal insufficiency might arise in children with recurrent pyelonephritis due to renal scarring. The early and proper diagnosis of UTI needs to be based on the recognition of clinical signs and symptoms of UTI, microscopic examination of urine sediment, urine culture and radiological findings. The objective of various medical imaging studies, including kidney and bladder ultrasound, voiding cystourethrography and technetium-99m-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy, is to identify urinary tract abnormalities, as well as risk factors for recurrent infections. The UTI that has been diagnosed requires a 7–14-day course of antimicrobial therapy in symptomatic and especially febrile children. In most children, the early diagnosis and treatment of recurrent UTI is of utmost importance. In this way the development of permanent kidney damage, as well as permanent consequences will be prevented.

**Keywords:** urinary tract infections, children, diagnosis, treatment

Review

## Effects of physiotherapy in patients treated with chronic hemodialysis

**Radojica V. Stolić<sup>1</sup>,  
Branko Mihailović<sup>2</sup>,  
Ivana R. Matijašević<sup>3</sup>,  
Maša D. Jakšić<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Department of Internal Medicine, Kragujevac, Serbia

<sup>2</sup>University of Priština/Kosovska Mitrovica, Faculty of Dentistry, Priština/K. Mitrovica, Serbia

<sup>3</sup>University of Priština/Kosovska Mitrovica, Faculty of Medicine, Priština/K. Mitrovica, Serbia

*Corresponding author:*  
Prof. Radojica Stolić  
Faculty of Medical Sciences  
69 Svetozar Markovic,  
34000 Kragujevac,  
radojica.stolic@med.pr.ac.rs

Primljen – Received: 01/08/2017  
Prihvaćen – Accepted: 22/12/2017

**Copyright:** ©2018 Stolić RV, et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Summary

Although physical activity is an important factor in prevention of many chronic, non-infectious diseases, it is rarely used as a regular procedure in dialysis patients. Despite the guidelines on good clinical practice, recommended physical exercise as a part of routine activities is implemented in a very small number of centers. Factors that contribute to sustainable exercise programs are the professional commitment of a multidisciplinary team consisting of physiotherapist, nephrologist, geriatrist, social worker, nurse, the incentive and encouragement of the entire dialysis staff for carrying out active exercise, as well as adequate physical space and equipment, with individualization for each patient in turn. Patients with end-stage kidney disease who are in the physical treatment program show significant functional improvements, especially those associated with the cardiovascular, respiratory and muscular system, as well as with the quality of life. There are no reports on serious injuries as a result of participation in the exercise program. This indicates that it is time for physical therapy to be included in the regular routine care procedure in hemodialysis patients. However, it is necessary to identify an optimal training regimen in accordance with the individual characteristics of each patient, in order to make it easier to apply the exercise program.

**Keywords:** physical activity, hemodialysis, intensity of exercise

### Introduction

According to the World Health Organization, rehabilitation has been defined as the use of all means in order to create conditions for reducing disability and enabling people with disabilities to achieve optimal social integration [1]. The progression of

chronic kidney disease leads to functional constraints and severe disabilities connected to poor quality of life requiring an appropriate rehabilitation strategy. This is especially due to the fact that this population of patients has a greater number of comorbidities, which leads to an extremely sedentary lifestyle [2].

## Effect of physical (non) activity on the ability to live independently

Physical inactivity is the fourth leading risk factor for the high prevalence of chronic non-communicable diseases. In the world, 31.1% of the adult population is physically inactive, and the percentage of them grows with age. It is higher in women living in highly development countries. The average life expectancy of physically inactive people is 5 years shorter. Physical inactivity increases the risk of diabetes mellitus, cardiovascular disease, the colon and breast cancer, and some other chronic diseases [3, 4].

Patients with chronic kidney disease are characterized by low physical performance due to the effects of numerous factors. Uremic intoxication, acidosis, increased protein degradation, many other metabolic abnormalities, as well as anemia, peripheral neuropathy and cardiovascular disease contribute to muscle wasting and impaired physical condition. The sedentary lifestyle accompanied by insufficient informing of nephrological patients about the importance of the need for physical activity contribute to impaired physical performance [5, 6].

Hemodialysis patients, regardless of the etiology of kidney diseases, tolerate physical effort to a lesser degree. In hemodialysis patients, there is a large number of complications and comorbidities associated with the musculoskeletal system, which limits physical fitness and professional ability. The maximum physical load of hemodialysis patients is 51% of the healthy population load. The reason for the reduction in physical fitness in these patients is reduced metabolic activity, limited oxygen exchange, acidosis, intracellular disorders of the electrolytes, and the constant loss of muscle tissue caused by catabolic processes [7]. Passive or active physical activity can have a very positive psycho-social impact, increasing the level of self-confidence and the ability to cope with problems and their illness. The goal of physical rehabilitation, adapted to hemodialysis patients, is the optimization of physical fitness necessary for safe and long-lasting mobility, as well as their independence.

In 1981, Goutman et al. [8] assessed the in-

dependence of hemodialysis patients in everyday life, and found that 60% were completely or partially independent of the help of another person, 20% were independent only in home conditions, and 20% were completely dependent on other persons.

The parameters for improving physical activity are vitality, general health perception and health behavior change (three elements of quality of life), as well as a significant improvement in the strength of the muscles of the lower extremities. Moderate exercise improves the level of physical work, nutrition and quality of life of hemodialysis patients [9].

Inactivity is considered to be a major factor leading to impaired physical condition, reduced exercise capacity, and finally to muscle loss. In hemodialysis patients physical activity decreases by 3.4% every month. The mortality risk is significantly higher in those patients who have severe limitation and moderate physical activity, compared to those with minimal or no physical limitations, and it is even smaller in patients who regularly exercise [5].

Malnutrition, loss of muscle tissue and muscle fatigue are closely related to reduced physical activity, which has a negative impact on the physical condition of hemodialysis patients. One of the causes lies in the fact that these patients spend 600-1000 hours (4-6 weeks) a year sitting or lying down. Due to this, 30-year-old hemodialysis patients have reduced working capacity to 75%, those with between 30 and 60 years of age to 57%, and patients with over 60 have only 40% of the working capacity of the general population [7].

## Benefit from physical rehabilitation in patients on hemodialysis

Exercise has significant positive effects on dialysis patients and, rightly, there is the question why organized physical exercise is not widely accepted and does not apply properly in this population? The lack of a clearly defined program is probably an obstacle to the implementation of the exercise program. Fear of increased physical activity is a potent barrier when it comes to adopting or stimulating

exercises. Moderate exercise is recommended for 30 minutes or more, several days a week, which increases fitness, especially for individuals whose basic level of physical activity is extremely low [10].

The DOPPS study provided a first description of the international patterns of exercise, as well as the connection between exercise programs and the clinical outcomes of hemodialysis patients. The study described considerable variations in regular exercise frequency across countries and across dialysis facilities and found that 47.4% of hemodialysis patients regularly exercised [11]. There is a positive correlation between regular training and the ability to walk independently, lower body mass index, better sleep quality, reduced pain sensation and better appetite, while there is a negative correlation with age and a greater number of comorbidities. The results of the DOPPS study have confirmed that the mortality rate is lower in patients who have physical activity only once a week and that mortality risk decreases with the increase in exercise frequency, that is, the survival of hemodialysis patients may be dose-dependent in relation to physical exercise. The mortality risk of physically inactive patients is 62% higher. Only 45 minutes of weekly aerobic exercise during a year significantly reduces cardiovascular mortality and improves the quality of life [4, 11].

Many of the benefits of regular exercise in hemodialysis patients include: improving the functional capacity of the lungs, regulation of blood pressure, endothelial functions, lipid profile and reduction in inflammation markers, psychological status (fatigue, general health, anxiety, depression, vitality and overall quality of life), as well as improving muscle strength and walking speed.

According to K/DOQI Guidelines [12], all dialysis patients should be encouraged and advised to increase the level of physical activity by nephrologists and dialysis staff (Guideline 14.2). Assessment of physical fitness and re-evaluation of physical activity programs in relation to cardiovascular diseases should be performed at least once in six months (Guideline 14.3b) [12]. Unfortunately, in spite of the existing recommendations, it is obvious that

nephrologists do not deal with these issues in everyday practice [10].

Methods of exercise that are applied in patients with progressive chronic kidney failure include the supervised outpatient program in the rehabilitation center, the program of physical rehabilitation at home and the program of exercise during hemodialysis (intradially) [4].

Physical exercise reduces the potential risk of cardiovascular mortality. In a prospective study, 6215 American hemodialysis patients, who underwent aortic-coronary by-pass between 1998 and 2002, were the subject of physical therapy program. Patients receiving the physical therapy had a 35% lower risk of all mortality causes and 36% lower risk of cardiovascular mortality in comparison to hemodialysis patients who did not receive physical therapy. The general principles for starting any kind of physical rehabilitation treatment are similar and imply a good initial assessment, starting with a light exercise, with a gradual physical burden [13].

Physical activity has been identified as an important factor for improving the quality of life of patients on hemodialysis, contributing to the reduction in renal insufficiency, reducing pain sensation, improving walking ability and muscular strength of the extensor muscles of the knees and lower extremities. Some studies reported that muscle strength, after three months of exercise, increased by 82% [14].

### **(Un)attractiveness of the exercise program**

In spite of the numerous confirmed benefits of exercise, dialysis patients are extremely inactive. The most common reasons are the lack of recommendations regarding the type and level of physical activity, as well as the fear of side effects of the physical treatment. Several studies examined the effect of aerobic exercise on maximum oxygen consumption. On average, aerobic exercise increased oxygen consumption by 17% for a period of eight weeks to six months. It was found that the effect of aerobic training is similar to erythropoietin effect [15].

Several studies pointed to the benefits of

the exercise during hemodialysis. First, there is the possibility of better adherence to exercise because it does not require extra time to do it. Second, exercise during dialysis reduces negative impact of the disease and, finally, it is possible that exercise improves the removal of uremic toxins due to an increase in blood flow in the muscles of the extremities. However, these potential benefits can be annihilated by reduced tolerance to effort during exercise and dialysis-associated hypotension. Nevertheless, it was found that the exercise is well tolerated in the first hours of dialysis sessions [15].

Despite many evidence that led to recommendations for increasing physical activity in hemodialysis patients, the application of physical rehabilitation programs is still unusual in most dialysis units. One of the main reasons for this situation is the heterogeneity of dialysis patients, from the clinical and physical point of view. There are three key elements for success of the program in hemodialysis patients. First, involvement of experts in a program of exercise, second, complete commitment of the nephrological team and medical personnel to the dialysis, and finally, individual adaptation of exercise programs for each patient in turn. It must be emphasized that motivation of patients for participation in the exercise program is of paramount importance [16].

Exercise programs should be adapted to physical abilities of each patient who needs to enter the decision-making process. Medical staff working on dialysis plays a key role in the exercise process, most often twice a week. The duration of each session was 90 minutes, including a stretching program of 15-20 minutes, then 20-50 minutes of driving with an ergobic wheel. The intensity of exercise is submaximal, i.e. that the anaerobic threshold does not exceed the consumption of 60% of oxygen [6].

### **Are there any risks of participation in the physical rehabilitation program?**

Patients with chronic renal failure have complex functional disorders and multiple clinical disorders which require an interdisciplinary

approach and engagement of physiologists, geriatrician, nephrologists, other specialists, as well as nurses, social workers and professional physiotherapists [2]. In hemodialysis patients, in addition to muscle weakness, a serious problem is the low tolerance to exercise, which may result in increased cardiovascular risk, or even sudden death. Fatigue is also most commonly reported in hemodialysis patients and it affects negatively their clinical state. Fatigue can be the result of physiological fatigue (decreased aerobic capacity and strength of muscles), psychological fatigue (anxiety, stress, depression, a sleep disorder), the fatigue associated with dialysis (dialysis frequency, lifestyle change, causing physical limitations) and socio-demographic fatigue (professional status, social support). In addition to muscle weakness, fatigue can be due to inflammation, obesity, various modalities of dialysis, sleep disorders, depression and elevated cytokines [9].

The most common risk of physical rehabilitation in the general population is the musculo-skeletal injury, while the most serious consequences are the cardiovascular complications – rhythm disorders, ischaemia, sudden death, especially in exercise of high and sub-maximal intensity. In the general population, there is a higher risk of cardiovascular disorders in the individuals who still continue with a sedentary lifestyle, compared to those who are gradually increasing their regular physical activity. In patients with chronic renal failure, risk assessment must be made before the beginning of the physical rehabilitation on an individual basis and the exercise should be carried out in the first two hours of dialysis [4].

### **Conditions requiring application of the physical load program**

Since patients with end-stage kidney disease have an increased risk of cardiovascular morbidity, existing guidelines provide little help as to whether the load test should be performed before the beginning of the exercise program and which patients should be tested in this way. However, patients with suspected or known heart disease must undergo



a load test, especially if the physical activity of a higher intensity is planned. Anamnesis, physical examination and ECG are used to determine whether or not the exercises of moderate intensity are suitable for the patient. Almost any increase in the physical activity of dialysis patients is likely to be beneficial even with an initial low level of exercise, gradually progressing towards higher levels of physical activity, up to 30 minutes of physical activity three days a week [13].

### Contraindications for realization of exercise programs

The recent cardiac infarction, uncontrolled arrhythmia and hypertension, unstable angina pectoris, unregulated diabetes, left ventricular dysfunction, the presence of neurological and muscular dysfunctions, tumors and pregnancies represent absolute contraindications for physical load. The reason for the cancellation of the initiated treatment of physical rehabilitation can be fatigue, chest pain, dizziness, fainting, syncope, dyspnoea, arrhythmia, hypotension, or reactive hypertension [14].

Physical load is mostly followed by tachycardia, which is positively correlated with oxygen consumption. The individualization of pharmacotherapy is crucial in relation to the intensity of physical activity. Static and dynamic exercise of high intensity, sudden change of position or exercise with hands above the head are strictly forbidden. Every physical activity is strictly contraindicated in patients with arrhythmia, tachycardia or bradycardia, without obvious reasons [17].

### Effects of a controlled program of physical load in patients on hemodialysis

An increase in hemoglobin concentration after erythropoietin therapy correlates with aerobic performance improvements, although high tolerance to physical load is not recovered after normalizing hemoglobin levels [5]. The working capacity of dialysis patients decreased by 50% due to anemia, especially after a dialysis

procedure. High-intensity activity, high-intensity sports and exercises are unsuitable for dialysis patients with anemia, but aerobic effects can be enhanced by gradual training endurance [18].

The results of various studies that assess the impact of physical activity on lowering blood pressure do not give consistent conclusions. Hagberg et al. [19] found a decrease in blood pressure from 155 mmHg to 135 mmHg. Deligiannis et al. [20] suggested a moderate decrease in pressure from 145/87 mmHg to 136/79 mmHg after three months of exercise. Some authors found a significant reduction in the consumption of antihypertensive drugs after three months of exercise. They showed that 36% of patients reduced the use of antihypertensive drugs, which led to economical savings of \$ 885 for each patient per year [21, 22]. On the contrary, the others denied such positive findings indicating that a three-month study is too short period for any relevant conclusion concerning the impact of physical activity on blood pressure [17, 23, 24].

Atherosclerosis is one of the main factors of morbidity and mortality in population of hemodialysis patients. Painter et al. [25] showed that 6-9 months of exercise activity reduced the triglyceride concentration by 25-39% and increased HDL-cholesterol levels to 22-23%. It is assumed that increased blood flow during physical activity exerts considerable pressure on the walls of the blood vessels, especially in the area of atherosclerosis, so it is necessary to adjust the level of physical activity. However, it has been found that physical activity effectively prevents atherosclerosis [25].

It is absolutely necessary to check the level of glycemia before any physical activity because the risk of hypoglycaemia or hyperglycaemia is particularly high in unregulated diabetes during physical activity [26].

### Other effects of physical exercise

Malnutrition increases the risk of morbidity and mortality and reduces quality of life in patients with end-stage kidney disease [27]. Several studies have suggested that improv-

ing muscle strength is the most effective way to encourage lipid synthesis in muscles, to reduce their catabolism and to improve muscle hypertrophy [28-32]. Kouidia et al. [28]. and Sakkas et al. [32] found a decrease in tissue atrophy from 21% to only 2%, after six months of exercise.

A vascular approach to hemodialysis requires special care during physical activity. It is not advisable to wear a watch or bracelet on the hand at which there is vascular access. The hand should be protected during swimming or any contact sports. It is recommended to avoid picking up heavy objects, and to exercise with light objects (especially designed objects, balls, etc.). The activation of the arm with vascular access for hemodialysis improves blood flow, and elasticity of the blood vessels [33].

In most hemodialysis patients, the skin is vulnerable to injuries, especially in diabetics, as well as in patients who are on anticoagulant or antiaggregation therapy, where increased bleeding is anticipated. Therefore, it is recommended to avoid any activity that can lead to skin damage [34, 35].

Daul et al. [36] found that loss of muscle strength resulted from degenerative changes in muscle cells, a condition known as uremic myopathy. The most frequent changes occur at the lower extremities, in 50-70%, and fatigue is the most obvious indicator of such changes. Lower extremities are also susceptible to uremic polyneuropathies, as well as muscular atrophy. Therefore, physical activity should be focused on the systematic strengthening of the lower extremity muscles.

About 70% of dialyzed patients suffer from some form of kidney bone disease complicated by fractures, which are 3-4 times more common than in the healthy population. They occurred most commonly in the ribs, joints, spinal vertebrae, legs, wrists and hips. The prevalence of musculoskeletal complications increases with the age of hemodialysis patients. Together with other complications, they are responsible for the rapid deterioration of the functional abilities necessary for independent life and therefore for the poor quality of life. The most common symptoms of such disorders are pain, limited dynamics, decreased muscle strength,

early fatigue, etc. Most disorders are caused by structural changes due to uremia, but also by other causes such as sedentary lifestyle and other constraints related to the treatment of the dialysis procedure [5].

Dialysis patients have extremely low physical fitness and durability. The right cause was not detected, but it was found that important factors that adversely affect the physical fitness are anemia, uremic myopathy, reduced oxygen use by the muscular system and physical inactivity which is a common feature of many dialysis patients. In general, fatigue is described as weakness, feeling of exhaustion and lack of energy. The prevalence of fatigue reaches 60-97% and can be three times higher than in the healthy population. The physiological and psychological causes of fatigue are hypoparathyroidism, uremia, anemia, depression, decreased sleep quality, psychosocial stress, physical inactivity, muscular contraction disorders, which occur as a symptom of uremic polyneuropathy and myopathy [13].

Uremic polyneuropathy is one of the most common neurological complication in patients with end-stage kidney disease, with the prevalence of 60-100%. It manifested itself in lower limbs and was characterized by atrophy and weakness of muscles, lack of deep tendon reflexes, reduced or complete loss of sensitivity and a gradual enlargement of neurological deficit. More than 50% of patients with end-stage kidney disease suffer from neurological complications. The greatest damage is found in the ulnar and medial nerves. The carpal tunnel syndrome, as one of the complications, is treated surgically, especially in the case of blockage of the nervous system of the ulnar, when the motoring deficit is worse. In the context of the application of physical activity attention should be paid to the decline in concentration ability, reaction of the organism to physical exertion, fatigue, co-ordination of the muscular motoring, muscular atrophy, the occurrence of orthostatic collapse, especially during the change of position. It is recommended to increase gradually the level of physical activity during the workout, especially in patients with peripheral polyneuropathy and inadequate coordination movements of the lower extremities [37].

Restless leg syndrome is an uremic complication characterized by sensorimotor neurological disturbances, continuous movement of the legs, uncomfortable sensations in the lower limbs, such as itching, burning, cramping, pain during sleep and rest, with occasional relief after carrying out regular activities. The etiology of restless leg syndrome is not known but it is assumed that it can initiate peripheral neuropathy and reduced physical activity. The prevalence of restless leg syndrome ranges between 10-60%. Patients with this syndrome have not been able to relax, have a sleep of a low quality, suffer from insomnia and depression and are under constant emotional stress [38]. Physical activity, in particular aerobic strengthening exercises three times a week, can reduce symptoms by 39% [13].

Patients on dialysis are exposed to great stress. An important component of stress is the dependence on medical staff, medical devices and the hospital. The desire for independent life is sometimes so strong that it is impossible to deal with difficulties, which results in depression, aggressive or suicidal behavior. The dialysis procedure itself is extremely stressful because it includes fear of contact with the dialysis, pain due to puncture of vascular access, as well as other complications such as potential fear of unsuccessful dialysis, inability to predict the dialysis procedure itself, fear of the presence of other patients, especially those with severe clinical conditions. Other factors affecting the psychological profile of dialysis patients include loss of a close person, nutritional disorder, restriction on free planning, the need for larger space and time, dependence on others, loss of physiological functions (ability to urinate, sexual dysfunction), increased aggression and persistent death threat. An important moment that improves the quality of life of patients is their participation in social activities, social interaction and other personal satisfactions. In realizing the quality of life, physical activity has a great impact, as an important form of re-socialization, positively influencing the suppression of everyday problems. It can improve quality and length of life, significantly reduce depressive and anxiety symptoms,

strengthen self-confidence, improve sleep, adaptation to stress, social interaction, as well as the support of the program of resocialization and mutual understanding [13].

Many hemodialysis patients describe regular exercise as the first activity which allowed them to feel normal again. Motivation, even if only for a short time, helps them to feel better and strengthen their health. The patients describe that they feel again as before the illness: they are able to work, to continue with a healthy sex life, to manage their health care, to perform simple tasks. Unfortunately, it is difficult to motivate hemodialysis patients with the rationale that they are too tired for such kind of activity, believing that they will be even more tired after exercise. The fact is, however, that even a physical treatment of 15-20 min helps them feel less tired [9].

## Conclusion

Exercise, within the program of regular physical activity, is performed in the first two hours during hemodialysis or between two hemodialysis procedures. It is important to emphasize the necessity of individualizing physical rehabilitation programs due to numerous comorbidities and complications that are a significant follower of patients with end-stage kidney disease.

Although there is no doubt that the effects of physical activity on the survival and the quality of life of patients on hemodialysis are positive, rehabilitation program still falls under the routine practice program in a small number of dialysis centers. It seems that one of the biggest obstacles to the implementation of the physical therapy program in hemodialysis patients is the lack of a clearly defined program that defines all the needs of dialysis patients.

Recommended physical activity indicates that at least 30 minutes of moderate daily activity for two or more days during the week will have a significant benefit for dialysis patients, assessing all risk factors.

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

## References

- World Health Organization. World Report Disability. Geneva: World Health Organization; 2011.
- Intiso D. The rehabilitation role in chronic kidney and end stage renal disease. *Kidney Blood Press Res* 2014;39(2-3):180-8.
- Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U; Lancet Physical Activity Series Working Group. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet* 2012;380(9838):247-57.
- Aucella F, Valente GL, Catizone L. The role of physical activity in the CKD setting. *Kidney Blood Press Res* 2014;39(2-3):97-106.
- Kosmadakis GC, Bevington A, Smith AC, Clapp EL, Viana JL, Bishop NC, et al. Physical exercise in patients with severe kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2010;115:c7-c16.
- Capitanini A, Lange S, D'Alessandro C, Salotti E, Tavolaro A, Baronti ME, et al. Dialysis exercise team: the way to sustain exercise programs in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2014;39(2-3):129-33.
- Mahrova A, Svaigrova K. Exercise Therapy – Additional Tool for Managing Physical and Psychological Problems on Hemodialysis. In: Suzuki H, editor. *Hemodialysis*. London: InTech; 2013.
- Gutman RA, Stead WW, Robinson RR. Physical capacity and employment status in patients on maintenance dialysis. *N Engl J Med* 1981;304(6):309-13.
- Yurdalan US. Physiotherapy in the patients on hemodialysis. In: Suzuki H, editor. *Hemodialysis*. London: InTech; 2013. Available from: <http://www.intechopen.com/books/hemodialysis>. Accessed July 12, 2017
- Johansen KL. Exercise and dialysis. *Hemodial Int* 2008;12:290-300.
- Tentori F, Elder SJ, Thumma J, Pisoni RL, Bommer J, Fissell RB, et al. Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): correlates and associated outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(9):3050-62.
- K/DOQI Workgroup. K/DOQI Clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45(4 Suppl 3):S1-153.
- Kutner NG. Kidney disorders: end stage renal disease/dialysis. In: Stone JH, Blouin M, editors. *International Encyclopedia of Rehabilitation*. Buffalo: Center for International Rehabilitation Research Information and Exchange (CIRRIE); 2013. Available from: <http://cirrie.buffalo.edu/encyclopedia/en/article/284/> Accessed July 12, 2017
- da Silva SF, Pereira AA, Silva WA, Simões R, Barros Neto JdeR. Physical therapy during hemodialysis in patients with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol* 2013;35(3):107-6.
- Johansen KL. Exercise in the end-stage renal disease population. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(6):1845-54.
- Anding K, Bär T, Trojniak-Hennig J, Kuchinke S, Krause R, Rost JM, et al. A structured exercise programme during haemodialysis for patients with chronic kidney disease: clinical benefit and long-term adherence. *BMJ Open* 2015;5(8):e008709.
- Parsons TL, Toffelmire EB, King-VanVlack CE. The effect of an exercise program during hemodialysis on dialysis efficacy, blood pressure and quality of life in end stage renal disease (ESRD) patients. *Clin Nephrol* 2004;61(4):261-74.
- Ulmer HE, Griener H, Schüler HW, Schärer K. Cardiovascular impairment and physical working capacity in children with chronic renal failure. *Acta Paediatr Scand* 1978;67(1):43-8.
- Hagberg JM, Goldberg AP, Ehsani AA, Heath GW, Delmez JA, Harter HR. Exercise training improves hypertension in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1983;3(4): 209-12.
- Deligiannis A, Kouidi E, Tassoulas E, Gigis P, Torukantonis A, Coats A. Cardiac effects of exercise rehabilitation in hemodialysis patients. *Int J Cardiol* 1999;70(3) 253-66.
- Ridley J, Hoey K, Ballagh-Howes N. The exercise during hemodialysis program: report on a pilot study. *CAANT J* 1999;9(3):20-6.
- Miller BW, Cress CL, Johnson ME, Nichols DH, Schintzler MA. Exercise during hemodialysis decreases the use of antihypertensive medications. *Am J Kidney Dis* 2002;39(4):828-33.
- DePaul V, Moreland J, Eager T, Clase CM. The effectiveness of aerobic and muscle strength training in patients receiving hemodialysis and EPO: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2002;40(6):1219-29.
- Cappy CS, Jablonka J, Schroeder ET. The effects of exercise during hemodialysis on physical performance and nutrition assessment. *J Renal Nutr* 1999;9(2):63-70.
- Painter P, Clark L, Olausson J. Physical function and physical activity assessment and promotion in the hemodialysis clinic: a qualitative study. *Am J Kidney Dis* 2014;64(3):425-33.
- Zelle DM, Klaassen G, van Adrichem E, Bakker SJL, Corpeleijn E, Navis E. Physical inactivity: a risk fa-

- ctor and target for intervention in renal care. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(3):152–68.
27. Stolic R, Trajkovic G, Stolic D, Peric V, Subaric-Gorgieva G: Nutrition parameters as hemodialysis adequacy markers. *Hippokratia* 2010;14(3):193–7.
  28. Kouidi E, Albani M, Natsis K, Megalopoulos A, Gigis P, Guiba-Tziampiri O, et al. The effects of exercise training on muscle atrophy in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(3):685–99.
  29. Castaneda C, Grossi L, Dwyer J. Potential benefits of resistance exercise training on nutritional status in renal failure. *J Ren Nutr* 1998;8(1):2–10.
  30. Campbell WW, Crim MC, Young VR, Joseph LJ, Evans WJ. Effects of resistance training and dietary protein intake on protein metabolism in older adults. *Am J Physiol* 1995;268(6 Pt 1):E1143–53.
  31. Castaneda C, Gordon PL, Uhlin KL, Levey AS, Kehayias JJ, Dwyer JT, et al. Resistance training to counteract the catabolism of a low-protein diet in patients with chronic renal insufficiency. A randomized control trial. *Ann Intern Med* 2001;135(11):965–76.
  32. Sakkas GK, Sargeant AJ, Mercer TH, Ball D, Koufaki P, Karatzaferi C, et al. Changes in muscle morphology in dialysis patients after six months of aerobic exercise training. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(9):1854–61.
  33. Stolic R. Most important chronic complications of arteriovenous fistulas for hemodialysis. *Med Princ Pract* 2013;22(3):220–8.
  34. Stolic R, Goran T, Peric V, Jovanovic A, Lazarevic T, Subaric-Gorgieva G. Parametres of clinical and biohumoral status of pruritus in patients on chronic haemodialysis. *Med Pregl* 2007;Suppl 2:101–3.
  35. Stolić R, Perić V, Jovanović A, Sovtić S, Stolić D, Novaković T, i sar. Karakteristike uremijskog pruritusa kod bolesnika lečenih hroničnim hemodijalizama. *Praxis Medica* 2006;34(3-4):45–8.
  36. Daul AE, Schäfers RF, Daul K, Philipp T. Exercise during hemodialysis. *Clin Nephrol* 2004;61(Suppl 1):26–30.
  37. Dziubek W, Bulińska K, Kuzstal M, Kowalska J, Rogowski L, Zembroń-Łacny A, et al. Evaluation of exercise tolerance in dialysis patients performing tai chi training: preliminary study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016;2016:5672580.
  38. Stolic RV, Trajkovic GZ, Jekic D, Sovtic SR, Jovanovic AN, Stolic DZ, et al. Predictive parameters of survival in hemodialysis patients with restless leg syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25(5):974–80.

## Efikasnost fizikalne terapije kod bolesnika lečenih redovnim hemodijalizama

Radojica V. Stolić<sup>1</sup>, Branko Mihailović<sup>2</sup>, Ivana R. Matijašević<sup>3</sup>, Maša D. Jakšić<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Katedra Interne medicine, Kragujevac, Srbija

<sup>2</sup>Univerzitet u Prištini/Kosovskoj Mitrovici, Stomatološki fakultet, Priština/Kosovska Mitrovica, Srbija

<sup>3</sup>Univerzitet u Prištini/Kosovskoj Mitrovici, Medicinski fakultet, Priština/Kosovska Mitrovica, Srbija

Poznato je da je fizička aktivnost značajan činilac u prevenciji mnogih hroničnih nezaraznih bolesti ali se retko primenjuje kao redovan postupak kod bolesnika na dijalizi. Iako savremeni vodiči dobre kliničke prakse preporučuju fizičke vežbe kao deo rutinskih aktivnosti, one se primenjuju u samo malom broju centara za hemodijalizu. Faktori koji doprinose održivim programima vežbanja su: profesionalna posvećenost multidisciplinarnog tima koji čine fizioterapeut, nefrolog, gerijatar, socijalni radnik i sestra, podrška i zainteresovanost celokupnog osoblja za dijalizu da se aktivne vežbe obavljaju, kao i postojanje adekvatnog prostora i opreme za vežbe koje treba prilagoditi svakom bolesniku posebno. Kod bolesnika u terminalnoj insuficijenciji bubrega kod kojih se primenjuje fizikalna terapija pokazano je značajno poboljšanje funkcije mnogih sistema, posebno kardiovaskularnog, respiratornog i mišićnog sistema, kao i bolji kvalitet života. Ne postoje podaci o ozbiljnijim oštećenjima izazvanih učešćem bolesnika u programu vežbanja. Sve to ukazuje da je vreme da se fizikalna terapija uključi u redovnu rutinsku proceduru lečenja bolesnika na hemodijalizi. Istovremeno, neophodno je da se utvrdi optimalan režim treninga u skladu sa individualnim karakteristikama svakog bolesnika

**Ključne reči:** fizička aktivnost, hemodijaliza, intenzitet vežbi

Aktuelna tema

## Gerijatrija: prema profesionalnim i edukacionim standardima

**Mirko Petrović**

Univerzitet u Gentu, Medicinski fakultet, Katedra za internu medicinu (gerijatriju), Gent, Belgija

Adresa autora:

Prof. dr Mirko Petrović  
Medicinski fakultet Univerziteta u Gentu  
C. Heymanslaan 10  
B-9000 Gent, Belgija  
mirko.petrovic@ugent.be

Primljen – Received: 18/09/2017

Prihvaćen – Accepted: 26/10/2017

Copyright: ©2018 Petrović M. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Kratak sadržaj

Gerijatrija je supspecijalizacija interne medicine koja se bavi zdravljem i blagostanjem starijih osoba. Za gerijatriju je specifična sveobuhvatna gerijatrijska procena stanja starijih osoba koja se smatra ključem za uspešan preventivni, dijagnostički i terapijski pristup. Gerijatri poseduju specifična stručna znanja i veštine koje su neophodne da bi se dostigli visoki profesionalni standardi u domenu, kako akutnog, tako i hroničnog zbrinjavanja, nege i rehabilitacije starijih pacijenata. Paradigma, kako dodiplomske, tako i poslediplomske edukacije i obuke iz gerijatrije objašnjena je u ovom radu.

**Ključne reči:** gerijatrija, sveobuhvatna gerijatrijske procena, multidisciplinarnost

### Uvod

U Evropi ljudi duže žive, čemu doprinosi i poboljšana medicinska zaštita. Progressivno starenje društva povećava potrebu za stručnjacima u oblasti zdravstvene zaštite starijih ljudi da bi se obezbedila izvrsnost kako u domenu kliničke prakse tako i u domenu naučno-istraživačkog rada.

### Istorija gerijatrije u Evropi

Gerijatrija je ustanovljena kasnih četrdesetih godina XX veka u Velikoj Britaniji i bila je u početku orijentisana, pre svega, na reha-

bilitaciju i socijalnu reintegraciju starijih osoba u zajednicu. Tokom poslednjih sedam i po decenija gerijatrija se razvijala uglavnom u dva pravca: a) pristup starijim osobama u zajednici i b) razvoj u pravcu posebne specijalnosti, donekle slične opštoj internoj medicini [1, 2]. Kao posledica raslojavanja opšte interne medicine na različite supspecijalizacije, s jedne strane, a i specifičnih potreba i zahteva sve starijeg stanovništva, s druge strane, gerijatrija je postala priznata specijalnost u više Evropskih zemalja (Belgija, Danska, Finska, Holandija, Irska, Italija, Španija, Švajcarska, Švedska i Velika Britanija).

## Gerijatrija kao posebna specijalnost

Gerijatrija je supspecijalnost interne medicine koja se bavi zdravljem i opštim blagostanjem starijih osoba. Gerijatrija se bavi ne samo fizičkim nego i mentalnim, emocionalnim, socijalnim i ekološkim potrebama starijih osoba. Pored toga, gerijatrija stavlja akcenat na očuvanje funkcionalne nezavisnosti u prisustvu više hroničnih oboljenja u isto vreme. Specifičnost za gerijatriju je i prepoznavanje i dijagnostička karakteristične kliničke prezentacije bolesti kod starijih osoba, lečenje različitih oboljenja u isto vreme (komorbiditeta), potreba za sveobuhvatnom gerijatrijskom procenom, potreba za racionalnom i svrsishodnom farmakoterapijom kao i usredsređenost na etička pitanja i palijativnu negu [1, 3].

## Specifične stručne veštine u gerijatriji

Gerijatri poseduju specifične stručne veštine u dijagnostici i terapiji kako medicinskih tako i psiho-socijalnih problema kod starijih osoba, kao što su na primer poremećaji hoda i ravnoteže, padovi, urinarna inkontinencija, dekubitusi, demencija i delirijum. Ove dijagnostičke i terapijske veštine su neophodne da bi se dostigli visoki profesionalni standardi medicinske nege i rehabilitacije starijih osoba. Specifične stručne veštine u gerijatriji obuhvataju i promociju zdravlja u kasnijem životnom dobu, prevenciju bolesti i sprečavanje invalidnosti. Ekspertiza u gerijatriji obuhvata i sveobuhvatnu gerijatrijsku procenu stanja pacijenta (engl. *comprehensive geriatric assessment*), posebno kada je reč o onemoćalim starijim bolesnicima. Ova specifična gerijatrijska ekspertiza pokazala se efikasnom u poboljšanju zdravlja, aktivnosti i različitih funkcija. Ona takođe doprinosi smanjenju morbiditeta i mortaliteta, i sprečava učestale, ponavljane hospitalizacije i odlaže trajni prijem u domove za stara lica [4, 5].

## Sveobuhvatna gerijatrijska procena (*comprehensive geriatric assessment*)

Sveobuhvatna gerijatrijska procena je multidimenzionalni dijagnostički pristup u okviru savremene medicinske nege za starije osobe. Ona se razlikuje od ustaljene medicinske evaluacije time što obuhvata i striktno uzevši nemedicinske domene kao što su funkcionalna sposobnost i kvalitet života. Oslanjajući se na ekspertizu interdisciplinarnih ekipa, sveobuhvatna gerijatrijska procena doprinosi preciznijoj dijagnostici zdravstvenih problema, kvalitetnijem planu lečenja i praćenja bolesnika, koordinaciji nege, određivanju potrebe za hroničnom negom kao i optimalnom korišćenju resursa zdravstvene zaštite starijih osoba. Gerijatrijska procena stanja pacijenta je definisana kao višedimenzionalni proces usmeren ka proceni funkcionalnih rezervi, fizičkog i mentalnog zdravlja kao i socio-ekološke situacije u kojoj se starija osoba nalazi. Sveobuhvatna gerijatrijska procena onemoćalih ili hronično bolesnih starijih osoba doprinosi adekvatnoj zdravstvoj nezi i boljim kliničkim ishodima ovih pacijenata. Prednosti ovakvog sveobuhvatnog pristupa podrazumevaju veću dijagnostičku tačnost, bolje funkcionalno i mentalno stanje, smanjen mortalitet, smanjenu potrebu za akutnom, bolničkom negom kao i odlaganje prijema u domove za stara lica. Sveobuhvatna gerijatrijska procena daje najbolje rezultate ukoliko je primenjuje gerijatrijska interdisciplinarna ekipa koja se sastoji od gerijatra, medicinske sestre sa iskustvom u lečenju i nezi starijih osoba, kliničkog psihologa, fizioterapeuta, socijalnog radnika i, eventualno, kliničkog farmaceuta. Gerijatar usmerava i savetuje multidisciplinarnu ekipu u pogledu lečenja, rehabilitacije i plana hronične nege i diskutuje sa pacijentom i osobama iz njegove okoline koje se staraju o nezi o pravovremenom otpustu iz bolnice, oslanjajući se u svakom trenutku na stručnost i sposobnost ostalih članova multidisciplinarnih ekipa. Gerijatar poseduje znanja o palijativnoj nezi, promociji zdravlja

i preventivne zdravstvene zaštite kao i sistemu lokalne socijalne podrške starijih osoba [3]. Glavni domeni gerijatrijske procene odnose se na funkcionalnu sposobnost, fizičko i mentalno zdravlje i socijalno okruženje starijih osoba. Sveobuhvatna gerijatrijska procena koristi se standardizovanim testovima koji ovu procenu čine pouzdanom i efikasnom i olakšavaju uzajamnu komunikaciju i razmenu kliničkih informacija među zdravstvenim radnicima i praćenje promena u stanju pacijenta tokom vremena. Medicinski problemi koji mogu imati koristi od preventivnih, dijagnostičkih, terapijskih ili mera podrške, kao i zahtevi i očekivanja starijih pacijenata i spektar medicinskih usluga, nege i zbrinjavanja starijih osoba predstavljaju specifične aspekte zdravstvene i socijalne zaštite starijih pacijenata [6, 9]. Starijim osobama je neophodna integrisana mreža zdravstvenih i socijalnih službi kako bi se obezbedio kontinuitet nege i zbrinjavanja.

### Multidisciplinarni pristup u gerijatriji

Ključ za pružanje zdravstvenih usluga starijim osobama čine partnerstvo i saradnja u celokupnom okviru zdravstva i socijalne zaštite u određenom području. Gerijatri, u tesnoj saradnji sa lekarima opšte prakse, imaju vitalnu ulogu i dužnost u pružanju zdravstvene zaštite starijim osobama [3, 10]. Multidisciplinarni rad zahteva blisku saradnju sa specijalistima iz drugih grana interne medicine, hirurgije, fizikalne medicine i rehabilitacije kao i (geronto)psihijatrije.

Poštovanje autonomije pacijenta je u centru prakse, posebno kada se radi o kardiopulmonalnoj reanimaciji, asistiranoj ventilaciji, veštačkoj ishrani i drugim intervencijama. Gerijatri su obučeni i da prepoznaju neophodnost uključivanja neformalnih negovatelja prilikom odluka o složenom lečenju u odmaklom životnom dobu. Prilikom sličnih odluka gerijatri uzimaju u obzir kvalitet života pacijenta i očekivani period bez invaliditeta kao važne ciljeve lečenja i pretpostavljaju ih produženju života po svaku cenu. Organizovane grupe za podršku pacijentima i negovateljima igraju ulogu

u zbrinjavanju hroničnih oboljenja starijeg životnog doba kao što su na primer moždani udar, Parkinsonova bolest i demencija [10].

### Dodiplomska i posleiplomska obuka iz gerijatrije

Evropsko udruženje za gerijatriju (European Geriatric Medicine Society – EuGMS) je koordinirajuća organizacija nacionalnih udruženja za gerijatriju zemalja članica Evrope. Glavni cilj ovog udruženja je razvoj gerijatrije kao samostalne specijalizacije u svim državama članicama i doprinos adekvatnom zbrinjavanju starijih osoba sa bolestima tipičnim za starije životno doba. Osim toga, ovo udruženje je usredsređeno na obrazovanje studenata medicine i shodno tome strogo preporučuje uključivanje gerijatrije u sve programe dodiplomske nastave u zemljama Evrope. U tom smislu, preporučeno je da se edukacija iz gerijatrije odvija širom Evrope, počevši od dodiplomskog nivoa i dalje napredujući kroz posleiplomsku nastavu i obuku. Međutim, među državama članicama i dalje postoje velike razlike u strukturi, nivou zdravstvenih usluga i objektima za nastavu i obuku. U okviru Evropskog udruženja postoji jasan konsenzus u pogledu činjenice da tokom studiranja na dodiplomskim studijama studenti moraju biti upoznati sa aspektima normalnog starenja kao i istorijom bolesti, interdisciplinarnošću, etičkim aspektima, aspektima palijativne nege i nege u poslednjoj fazi života kao i sveobuhvatnom gerijatrijskom procenom stanja starijih pacijenata. Svaki medicinski fakultet trebalo bi da obezbedi katedru za gerijatriju sa odgovarajućim nastavnim resursima (osoblje, ustanove, finansiranje). Svaki medicinski fakultet bi takođe trebalo da obezbedi primenu utvrđenih nadležnosti i zahteva. Nadležnosti i ciljevi nastave koncentrisani su na tri glavne oblasti: znanja, veštine i stavovi. Pitanja koja se tiču problema vezanih za gerijatriju trebalo bi, takođe, uključiti u završne ispite [1, 11].

Unapređenje i usklađivanje edukacije podržano je programima koji obučavaju predavače (*train the trainer*), kao što je na primer



Evropska akademija za medicinu starenja (*European Academy for Medicine of Ageing*). Ovim internacionalnim posleddiplomskim programom je 1995. godine započela obuka predavača iz oblasti gerijatrije. Svaki kurs od dve godine se sastoji od četiri sesije u trajanju od jedne nedelje. Različiti aspekti gerijatrije, širokog spektra, obuhvaćeni su kursom i uključuju veliki broj medicinskih problema, medicinsku etiku kao i aspekte edukacije, naučno-istraživačkog rada i menadžmenta [12-14]. Evropsko udruženje za gerijatriju preporučuje opšti princip posleddiplomske obuke u trajanju od četiri godine, pored prve dve godine opšte interne medicine. U pojedinim zemljama, međutim, obuka iz gerijatrije je još uvek svedena na dodatak specijalizaciji iz interne medicine [1, 11]. Kurikulum za obuku iz gerijatrije objavljen je u brošuri Udruženja medicinskih specijalista Evropske unije pod naslovom "Obuka iz gerijatrije u Evropskoj uniji" (*Training in geriatric medicine in the European Union*) [5]. Obuhvaćena su znanja o osnovnom zbrinjavanju i pružanju odgovarajućih zdravstvenih usluga u oblasti gerijatrije, sveobuhvatnoj gerijatrijskoj proceni stanja starijih pacijenata, rehabilitaciji, planiranom otpustu iz bolnice, hroničnoj nezi kao i principima naučno-istraživačkog rada. Posleddiplomska obuka treba da sadrži aspekte primarne i akutne zdravstvene zaštite, gerontopsihijatrije, palijativne nege i hronične nege i rehabilitacije. Posleddiplomska obuka predstavlja proces edukacije usmeren na pacijenta, a oslonjen na kritičku evaluaciju od strane samih polaznika nastave. Cilj obuke je promocija

razvoja gerijatrije kao samostalne specijalnosti koja se zasniva na adekvatnom nivou znanja, veština, stavova i sposobnosti za saradnju sa drugim specijalnostima i disciplinama.

Za razvoj ovakvih programa obuke potrebna je podrška nacionalnih vlada, univerziteta i specijalističkih udruženja. Evropsko udruženje za gerijatriju preporučuje kombinaciju teorijske i praktične kliničke obuke kao najbolju metodu. U većini zemalja Evropske unije ovakva kombinacija i postoji.

### Izazovi za budućnost

Da bi osigurala svoj dalji rast i prosperitet gerijatrija će morati da obuhvati ne samo adekvatno zbrinjavanje starijih pacijenta već i druge važne izazove kao što su naučno-istraživački rad i edukaciju kao osnovne komponente svoje misije. Medicinska i psihološka nega starijih osoba postaje složenija između ostalog i zbog etičkih aspekata nege. Osim toga, sisteme nege trebalo bi preorjentisati na pružanje longitudinalne, proaktivne i koordinirane zdravstvene zaštite onemoćalim, starijim pacijentima. Jedan od najvećih izazova ostaje međutim motivacija mladih da prihvate posao u domenu gerijatrije. Gerijatrija stoga treba da stvori pozitivnu sliku o onemoćalom starijem pacijentu stimulacijom znanja o ovoj populaciji pacijenata kroz razvoj naučno-istraživačkog rada [15].

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

### Literatura

1. Duursma S, Castleden M, Cherubini A, Cruz Jentoft A, Pitkala K, Rainfray M, et al. Position statement on geriatric medicine and the provision of health care services to older people. *J Nutr Hlth Aging* 2004;8:190-5.
2. Evans J. Geriatric medicine: a brief history. *BMJ* 1997;315:1075-7.
3. Van Den Noortgate N, Petrovic M. The importance of a geriatric approach in medicine. *Acta Clinica Belgica* 2009;64:7-10.
4. Petrovic M. Professional standards in geriatric training in Europe. *Gerontology. Review of the Gerontological Society of Serbia* 2010;1:9-16.
5. Training in geriatric medicine in the European Union. Brussels: Geriatric Medicine Section. European Union of Medical Specialists; 2000.
6. Caplan G, Williams A, Daly B, Abraham K. A randomized controlled trial of comprehensive geriatric assessment and multidisciplinary intervention after discharge of elderly from the emergency department- the DEED II study. *J Amer Geriat Soc* 2004;52:1417-23.
7. Nikolaus T, Specht-Leible N, Bach M. A randomized trial of comprehensive geriatric assessment and home intervention in the care of hospitalized patients. *Age Aging* 1999;28:543-50.

8. Reuben D, Borok G, Wolde-Tsadik G, Ershoff DH, Fishman LK, Ambrosini VL, et al. A randomized trial of comprehensive geriatric assessment in the care of hospitalized patients. *New Engl J Med* 1995;18:1345-50.
9. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet* 1993;342:1032-6.
10. Mold J, Green L. General internists and family physicians: partners in geriatric medicine? *Ann Intern Med* 2003;139:594-6.
11. Hastie I, Duursma S. Geriatric Medicine in the European Union: Unification of Diversity. *Aging Clin Exp Res* 2003;15:347-51.
12. Michel J, Stähelin H, Duursma S, Grimley Evans J, Swine C, Chassagne P, et al. Un saignement innovant, une création réussie: l'European Academy for Medicine of Aging (EAMA). Le point de vue des enseignants et des étudiants. *Rev Med Intern* 1999;20:531-5.
13. Stähelin H, Beregi E, Duursma S, Evans JG, Michel J-P, Ruiz-Torris A, et al. Teaching Medical Gerontology in Europe. Group of professors of medical gerontology. *Age Aging* 1994;3:197-8.
14. Verhaar H, Becker C, Lindberg O. European Academy for Medicine of Ageing: a new network for geriatricians in Europe. *Age Aging* 1998;27:93-4.
15. Research agenda of aging for the 21st century. Available from: [www.sfu.ca/iag](http://www.sfu.ca/iag) or [www.eriag.com](http://www.eriag.com) Accessed September 21st 2017

## Geriatrics: according to professional and educational standards

Mirko Petrović

University in Ghent, The Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine (Geriatrics), Ghent, Belgium

Geriatrics is a subspecialization of internal medicine concerned with the health and care of aged persons. It is characterized by comprehensive geriatric assessment of the health conditions of older people, which is considered to be the key to successful preventive, diagnostic and therapeutic approach. Geriatricians possess specific knowledge and skills within the field of their expertise necessary for achieving high professional standards in the domain of both acute and chronic care and rehabilitation of older people. The paradigm of both undergraduate and postgraduate education and training within the field of geriatrics is discussed in this paper.

**Keywords:** geriatrics, overall geriatric estimation, multidisciplinary

O aktuelnoj temi iz Srbije

## Gerijatrija u Srbiji danas

Mladen Davidović<sup>1</sup>,  
Milan Ivanović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“, Beograd, Srbija

Adresa autora:  
Prof. dr Mladen Davidović  
Rifata Burdževića 38  
1100 Beograd  
gerijatar@gmail.com

Primljen – Received: 21/03/2018  
Prihvaćen – Accepted: 20/04/2018

Copyright: ©2018 Davidović M & Ivanović M.  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Kratak sadržaj

Prvo bolničko odeljenje za lečenje starih osoba u svetu, osnovao je u Beogradu Laza Lazarević, 1881. godine. Odsek za gerijatriju Odeljenja za Internu medicinu Gradske bolnice u Beogradu osnovan je 1963. godine, kao prvi u Jugoslaviji. Prva katedra u regionu iz oblasti gerontologije osnovana je 1995. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a prvi univerzitetski udžbenik iz gerijatrije izdat je 1998. godine u Beogradu.

Gerijatrija postoji kao supspecijalizacija interne medicine ili opšte medicine. U poslednjim decenijama se format specijalizacije menjao od supspecijalizacije iz gerontologije, preko specijalizacije gerijatrije, do aktuelnog.

Lekare iz oblasti gerijatrije i gerontologije u Srbiji okuplja Gerontološko društvo Srbije, a oni su i članovi Gerijatrijske sekcije Srpskog lekarskog društva. Zdravstveni profesionalci, gerijatri i gerontolozi, su učlanjeni u Udruženje gerijatara i gerontologa Srbije koje je član posmatrač Evropskog udruženja gerijatara. Trenutno, Srbija ima preko 1,3 miliona stanovnika starijih od 65 godina, a predviđa se da će do 2050. godine Srbija imati trećinu stanovništva starijeg životnog doba.

Prednosti koje svaka zemlja ima od zdravstvenih profesionalaca edukovanih iz gerijatrije su: bolji kvalitet života starih bolesnika, manja smrtnost i duži život starih, manji procenat re-hospitalizacije starih bolesnika i smanjeni troškovi zdravstvene zaštite fondova zdravstva.

**Ključne reči:** starost, starenje, Srbija, gerijatrija, gerontologija

### Uvod

Prvo bolničko odeljenje za lečenje starih osoba u svetu, osnovao je u Beogradu pisac i lekar Laza Lazarević, 1881. godine (negde prekoputa današnjeg sedišta Srpskog lekarskog društva) [1]. Jedan od razloga je jasno definisan u objašnjenju samog Laze Lazarevića, da starost nije isto što i bolest pa stari zahtevaju, kad

obole, posebna mesta za lečenje: “Starost nije ni zdravlje ni bolest i zato stari kad obole moraju drugačije da se leče, te moraju biti odvojeni od ostalih.”

U svetu, gde se i danas potreba za posebno obrazovanim lekarima koji bi lečili stare stavlja pod znak pitanja, ovaj čin se čini vizionarskim.

Kada je to nastala gerijatrija? Onog trenutka kada zdravstve-



Dr Laza Lazarević



Profesor dr Petar Korolija

ni sistemi većine zemalja u svetu nisu mogli da nađu rešenje za adekvatno i uspešno lečenje dece, pre otprilike 100 godina, nastala je pedijatrija. Demografske promene i značajno povećanje populacije seniora u svetu dovelo je do stvaranja gerijatrije. Danas je sigurno da se niko ne bi usudio da leči decu bez pomoći pedijatra. Da li je tako i u slučaju starih?

Uzmimo samo jedan primer za početak. Još pre nešto više od jedne decenije, prelom kuka, tipičan problem starih, završavao je retko ranom operacijom zbog pretpostavljenog visokog rizika od komplikacija. Rezultati nisu bili zadovoljavajući. Kada se stav promenio pa se sa preporukom gerijatarata i uz pažljivu pripremu započelo sa ranim operativnim zahvatom, prognoza se značajno popravila.

Svetski je trend izrazita težnja za smanjenjem troškova izazvanih sve većim brojem starih stanovnika. Na poslednjoj konferenciji United Nations Economic Commission for Europe (UNECE) posvećenoj starenju, jedan od ekonomista na plenarnom zasjedanju je rekao: "Ja znam šta gerontolozi i gerijatri žele, ali nema novca". Pogrešno je posmatrati stare samo kao trošak. Međutim, svuda, a pre svega u zemljama gde je ekonomski pristup primaran i prioritetan, ne postoji princip godina starosti nego ekonomske koristi. Dokle god ostvaruješ prihod, plaćaš porez i omogućuješ profit ti si poželjniji nego onaj koji stvara troškove. Sigurno je da je nepotrebno podvući ulogu starih kao deka i baka ili volontera.

## Gerijatrija u Srbiji

Trenutno Srbija ima preko 1,3 miliona stanovnika starijih od 65 godina što iznosi negde oko 19,5% od ukupne populacije. U radovima koje smo objavljivali prethodnih godina taj procenat je bio oko 17% [2-4]. Razlog za to svakako leži u niskom fertilitetu ali i značajnom odlivu stanovništva u generativnom dobu iz Srbije. Do 2050. godine Srbija će imati trećinu stanovništa starijeg životnog doba.

Posebno je pitanje da li ovi alarmantni rezultati imaju efekat kada se radi o potrebi većeg angažovanja na gerijatrijskoj edukaciji. Evidentno je da, kao i svaka ostala veština ili znanje, gerijatrijska edukacija poboljšava stanje pa i smanjuje troškove zdravstvene službe [5]. Ona omogućava:

- bolji kvalitet života starih bolesnika
- manju smrtnost i duži život starih
- manji procenat rehospitalizacije starih bolesnika
- smanjene troškove zdravstvene zaštite fondova zdravstva.

Broj radova na temu starih je ipak još uvek manji u našim časopisima u odnosu na ostale [6]

Zanimljivo je da su studenti Medicinskog fakulteta u Novom Sadu u anketi izrazili želju za više znanja iz oblasti gerijatrije, što je uz sve ostalo, pretpostavljamo i razlog za postojanje Katedre za gerijatriju na tom fakultetu.

Ocem srpske gerijatrije bi svakako trebali smatrati profesora Petra Koroliju, koji je bio

načelnik prvog odseka za gerijatriju u Gradskoj bolnici u Beogradu. Odsek za gerijatriju Odeljenja za Internu medicinu Gradske bolnice u Beogradu (danas Kliničko bolnički centar „Zvezdara“) osnovan je 1963. godine kao prvi u Jugoslaviji. Odsek je kasnije prolazio različite faze, od odeljenja, do klinike za gerontologiju.

Rad na stvaranju srpske gerijatrije profesor Korolija je produžio i kao načelnik Internog odeljenja ovog Kliničkog centra, a popularizaciji gerijatrije je svakako doprineo kao prvi predsednik Gerontološkog društva Srbije (osnovano 1973) i kasnije predsednik Srpskog lekarskog društva (1984-1988).

Prva katedra u regionu iz oblasti gerontologije osnovana je 1995. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Udžbenik iz gerijatrije, prvi univerzitetski, izdat je 1998. godine u Beogradu. Medicinski fakultet u Novom Sadu ima udžbenik iz gerijatrije za studente i katedru za gerijatriju.

Istina je da u Evropi ime i titula gerijatra imaju veoma različita značenja. U nekim zemljama Evrope su gerijatri svi oni lekari koji se bave starim bolesnicima. U drugim, gerijatar je onaj koji završi šest godina specijalizacije. Upravo zbog toga, ali i pokušaja da se briga o starim bolesnicima prepusti lekarima bez

nužne edukacije iz gerijatrije, Udruženje gerijatara Evrope (European Geriatric Medicine Society – EUGMS) je Udruženju medicinskih specijalista Evrope (Union Européenne des Médecins Spécialistes – UEMS) uputilo zahtev da se gerijatri i gerijatrijska bolnička odeljenja ne mogu jednostavno izbrisati. Poruka je urodila plodom i danas su donete preporuke o edukaciji iz gerijatrije u Evropi [8].

U Srbiji se poslednjih decenija format specijalizacije menjao od supspecijalizacije iz gerontologije, preko specijalizacije gerijatrije, do aktuelnog. Osnivanjem katedre za gerontologiju na Medicinskom fakultetu u Beogradu uvedena je supspecijalizacija iz gerontologije koju su mogli da pohađaju svi oni koji su bili specijalisti drugih grana. Ta mogućnost je postojala do nedavno. Pre nekoliko godina je uvedena mogućnost specijalizacije gerijatrije kao izbor da poslednja godina specijalizacije interne medicine bude gerijatrija. Danas je specijalizacija iz gerijatrije ponovo supspecijalizacija interne medicine ili opšte medicine. Promene su nastale izmenom pravnih akata o specijalizacijama.

Gerijatrija postoji kao supspecijalizacija interne medicine ili opšte medicine.

Poslednjih godina gerijatri iz Srbije su ak-

**Tabela 1.** Zdravstvena zaštita starih u Srbiji – spisak ustanova [7]

1.	KBC „Zvezdara“, Kliničko odeljenje za gerijatriju
2.	Gradski zavod za gerontologiju i palijativno zbrinjavanje, Beograd
3.	Specijalna bolnica za psihijatrijske bolesti Kovin, Odeljenje za gerontopsihijatriju
4.	KBC Zemun, Gerijatrijsko odeljenje
5.	Specijalna bolnica za psihijatriju „dr Laza Lazarevic“, Centar za gerontopsihijatriju
6.	Institut za mentalno zdravlje, Odsek za specijalističko konsultativne preglede, Kabinet za treće doba
7.	KBC „Dr Dragisa Misovic“, Klinika za internu medicinu, Odsek gerijatrije
8.	Opšta bolnica Paraćin, Interno odeljenje, Odsek gerijatrije
9.	Zdravstveni centar Čačak, Bolnica, Služba za interne bolesti, Gerontološki odsek
10.	Specijalna bolnica za psihijatrijske bolesti Gornja Toponica, Odeljenje psihogerijatrije
11.	KBC Niš, Klinika za zaštitu mentalnog zdravlja, neuropsihijatriju razvojnog doba, Odsek za psihogerijatriju
12.	Zdravstveni centar Pirot, Opšta bolnica, Služba za unutrašnje bolesti, Odsek gerijatrije
13.	Opšta bolnica Sombor, Odsek gerontopsihijatrije

Referentne ustanove za gerijatriju navedene pod 1 i 2.

tivno uključeni u kreaciju novih vodiča, programa i planova za edukaciju i projekte iz gerijatrije u Evropi [8-10].

U Srbiji, zdravstvene aktiviste iz oblasti gerijatrije i gerontologije okuplja Gerontološko društvo Srbije. Lekari gerijatri su članovi i Gerijatrijske sekcije Srpskog lekarskog društva. Zdravstveni profesionalci, gerijatri i gerontolozi, su učlanjeni u Udruženje gerijatarata i gerontologa Srbije (član posmatrač Evropskog udruženja gerijatarata).

## Literatura

- Mulley G. A history of geriatrics and gerontology. *Eur Geriatr Med* 2012;3(4):225-7.
- Davidovic M, Erceg P, Jankelic S, Milošević PD, Djurica S, Despotovic N. Staranje v Srbiji in Črni Gori. *Kakovostna starost* 2004;7(4):49-54.
- Sevo G, Despotovic N, Erceg P, Jankelic S, Milosevic DP, Davidovic M. Aging in Serbia. *Adv Gerontol* 2009;22(4):553-7.
- Sevo G, Davidovic M, Erceg P, Despotovic N, Milosevic DP, Tasic M. On aging and aged care in Serbia. *J Cross Cult Gerontol* 2015;30(2):217-31.
- Despotović N, Erceg P, Milošević DP, Davidović M. Acute geriatric units. *Adv Gerontol* 2010;23(4):621-3
- Despotović N, Milošević DP, Erceg P, Davidović M. Articles on elderly in Serbian medical journals. *Srp Arh Celok Lek* 2009;137(9-10):534-6
- Organizaciona struktura zdravstvenih ustanova u Republici Srbiji. Presek 31.12.2015. Beograd: Institut za javno zdravlje Batut; 2016. Available from: [http://www.batut.org.rs/download/izvestaji/organizaciona\\_struktura\\_2015\\_12\\_31.pdf](http://www.batut.org.rs/download/izvestaji/organizaciona_struktura_2015_12_31.pdf) Accessed January 17, 2018
- Fisher JM, Masud T, Holm EA, Roller-Wirnsberger RE, Stuck AE, Gordon A, et al. New horizons in geriatric medicine education and training: The need for pan-European education and training standards. *Eur Geriatr Med* 2017;8(5-6):467-73.
- Andrews GR, Sidorenko AV, Gutman G, Gray JE, Anisimov VN, Bezrukov VV, et al. Research on ageing: priorities for the European region. *Adv Gerontol* 2006;18:7-14.
- Vilches-Moraga A, Ariño-Blasco S, Verdejo-Bravo C, Mateos-Nozal J, Fruwald T, Pinter G. University studies plan in geriatric medicine developed using a modified Delphi technique. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2015;50(2):82-8.

## Zaključak

Prednosti koja svaka zemlja ima od zdravstvenih profesionalaca edukovanih iz gerijatrije su: bolji kvalitet života starih bolesnika, manja smrtnost i duži život starih, manji procenat rehospitalizacije starih bolesnika i smanjeni troškovi zdravstvene zaštite fondova zdravstva.

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

## Geriatrics in Serbia nowadays

Mladen Davidović<sup>1</sup>, Milan Ivanović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>Clinical Hospital Center „Zvezdara“, Serbia, Belgrade

The first hospital department for the treatment of elderly people in the world was founded by Laza Lazarević in Belgrade in 1881. The Division of Geriatrics of the Department of Internal Medicine at the City Hospital in Belgrade was founded in 1963, as the first one in the former Yugoslavia. The first regional department within the field of gerontology was founded at the Medical Faculty in Belgrade in 1995. In 1998, the first university textbook on geriatrics was published in Belgrade.

Geriatrics exists as a subspecialization of internal or general medicine. In the last few decades, the subspecialization format has changed from subspecialization in gerontology, through the specialization in geriatrics, to the current format.

In Serbia, the health activists in the field of geriatrics and gerontology are gathered by Gerontological Society of Serbia and are also members of Geriatric Section of the Serbian Medical Society. Health professionals, geriatricians and gerontologists, are members of the Serbian Association of Geriatricians and Gerontologist, which is a member of the European Geriatric Association.

Currently, Serbia has more than 1.3 million inhabitants over 65 years of age. By 2050, it is estimated that one-third of the Serbian citizens will belong to the elderly population.

The benefits each country has from the health professionals educated in the field of geriatrics are the following: better quality of life of elderly patients, reduction in mortality rate and increased life expectancy of the elderly, decrease in the percentage of rehospitalization of elderly patients, as well as reduction in health care costs.

**Keywords:** age, aging, Serbia, geriatrics, gerontology

Edukativni članak

## Koraci u sprovođenju kvalitativne studije

**Biljana Mijović<sup>1</sup>,  
Maja Račić<sup>1</sup>,  
Milena Dubravac Tanasković<sup>1</sup>,  
Slobodan Stanić<sup>2</sup>,  
Janja Bojanić<sup>3,4</sup>**

<sup>1</sup>Univerzitet u Istočnom Sarajevu,  
Medicinski fakultet, Foča, Republika  
Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup>Agencija za razvoj visokog  
obrazovanja i osiguranje kvaliteta  
Bosne i Hercegovine, Banja  
Luka, Republika Srpska, Bosna i  
Hercegovina

<sup>3</sup>Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski  
fakultet, Banja Luka, Republika Srpska,  
Bosna i Hercegovina

<sup>4</sup>JZU Institut za javno zdravstvo  
Republike Srpske, Banja Luka,  
Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

*Adresa autora:  
Prof.dr Biljana Mijović  
Medicinski fakultet Foča  
Studentska 5, 73 300 Foča  
biljana.mijovic@gmail.com*

Primljen – Received: 01/01/2018  
Prihvaćen – Accepted: 14/03/2018

Copyright: ©2018 Mijović B, et al. This is an  
Open Access article distributed under the  
terms of the Creative Commons Attribution 4.0  
International (CC BY 4.0) license.

### Kratak sadržaj

U oblasti javnog zdravstva mnogo je nerazjašnjenih pitanja koja su često prouzrokovana kompleksnim, međusobno uslovljenim pojavama, što nameće potrebu za sve češćom primjenom kvalitativnih naučnih istraživanja. Ovakava istraživanja se, prije svega, fokusiraju na način na koji pojedinci ili grupe shvataju svijet oko sebe i omogućavaju formiranje njihovih stavova i prakse povodom određenih istraživačkih pitanja. Kako je cilj kvalitativnih istraživanja razumijevanje nekog aspekta društvenog života, ona se prevashodno bave analizom riječi, umjesto brojeva, što dobijene rezultate čini komplikovanijim za interpretaciju. Pružajući osnovni uvid u način formulisanja istraživačkog pitanja, odabir uzorka, prikupljanje i analizu dobijenih podataka, ovaj rad će kroz nekoliko jednostavnih koraka omogućiti sagledavanje metoda kvalitativnih istraživanja.

**Ključne riječi:** kvalitativna istraživanja, metod, koraci u istraživanju

### Uvod

Kvalitativna istraživanja su se razvila u mnogim naučnim disciplinama. Iako najdužu istoriju imaju u društveno humanističkim naukama, ne može se zanemariti njihova uloga u medicinskim naukama [1]. Od osamdesetih godina kvalitativna istraživanja se sagledavaju odvojeno od kvantitativnih, kako po načinu, tako i po oblastima istraživanja. Ova istraživanja se obično posmatraju kao antiteza kliničkim ispitivanjima. Međutim, kvalitativne metode se mogu koristiti u cilju povećanja značaja kliničkih ispi-

tivanja [2]. Osim toga, one doprinose izučavanju zdravstvenog sistema, posebno kada se kvantitativna i kvalitativna istraživanja koriste kao međusobno dopunjujuća [3].

Najšire shvaćeno, kvalitativno istraživanje je ono u kojem se nalazi ne dobijaju i ne predstavljaju statističkim mjerilima ili bilo kojim vidom kvantifikacije [4]. To je istraživanje koje se fokusira na način na koji pojedinci i grupe percipiraju svijet/stvarnost i formiraju značenje izvan svojih iskustava. Karakterišu ga njegovi ciljevi, koji se odnose na razumijevanje nekog aspekta društvenog



života i njegove metode koje generišu riječi, a ne brojeve, kao podatke za analizu. Za istraživače koji najčešće primjenjuju kvantitativna istraživanja, koja za cilj imaju da nešto izmjeri, ciljevi i metode kvalitativnog istraživanja mogu često izgledati neprecizno. Međutim, sprovođenje kvalitativnih studija nije lako kao što izgleda na prvi pogled [5].

Istraživanje zdravstvene zaštite obuhvata mnoge studije koje kombinuju kvantitativne i kvalitativne metode [6, 7]. Istraživanja koja su sproveli Sale i saradnici [8] bavila su se kombinacijom kvantitativnih i kvalitativnih metoda. Ovi autori su došli do zaključka da se ove metode mogu kombinovati u komplementarne svrhe. U svojoj studiji su razvili i četiri modela integracije kvalitativnog i kvantitativnog metoda u istraživanjima zdravstvene zaštite. U prvom modelu kvalitativni metod doprinosi razvoju kvantitativnog instrumenta istraživanja, na primjer, korišćenjem fokus grupa u razvoju upitnika. U drugom pristupu, razvija se primarno kvantitativno istraživanje, dok kvalitativni podaci služe boljoj interpretaciji i razumijevanju kvantitativnih podataka. Treći pristup se odnosi na predominantno kvalitativno istraživanje, a kvantitativni podaci se koriste u interpretaciji rezultata. Na osnovu četvrtog pristupa, oba modela istraživanja su podjednako zastupljena u paralelnom procesu krosvalidacije i interpretacije rezultata [8].

U ovom radu ćemo kroz četiri koraka objasniti sprovođenje kvalitativnih studija.

## Korak 1. Istraživačko pitanje

Svako naučno istraživanje obično otpočinje uviđanjem, postavljanjem i definisanjem problema istraživanja. Pod naučnim problemom se podrazumijeva takvo pitanje na koje u raspoloživom naučnom znanju nema odgovora. Osnovna vodilja u istraživanju usmjerenom na sticanje saznanja o svijetu jeste postavljeno pitanje. Smisao postavljenog pitanja određuje i izbor metoda ili njihovu kombinaciju za kreiranje, prikupljanje, obradu, analiziranje i tumačenje, da bi se iz njih dobili odgovori na postavljena pitanja. Zato je važno da se izaberu prava, praktički i etički vrijedna pitanja.

Istraživačka pitanja se obično razvrstavaju na deskriptivna (šta? ko? kada? gdje?) i na eksplanatorna pitanja (kako? zašto?). White i Morse [9, 10] smatraju da je neophodno ustanoviti da li je problem kvantitativan ili kvalitativan. Andrews [11] tvrdi da neka pitanja zahtjevaju isključivo kvalitativni pristup. Različita istraživačka pitanja zahtjevaju primjenu različitih metoda. Ako je istraživačko pitanje kvalitativno, onda je najbolje pribjeći kvalitativnom istraživanju. Kvalitativnim istraživanjima dobijamo odgovore na pitanja „šta“ i „kako“. U kvantitativnim istraživanjima se istraživačka pitanja u većini slučajeva postavljaju prije sprovođenja istraživanja, dok se u kvalitativnim istraživanjima istraživačka pitanja postavljaju i prije i u toku sprovođenja istraživanja. U kvalitativnim istraživanjima je često potrebno obaviti značajan dio istraživanja prije nego što postane jasno na koja specifična istraživačka pitanja treba tražiti odgovor. To svakako ne znači da u kvalitativnom istraživanju istraživač treba da otpočne studiju bez prethodno postavljenih istraživačkih pitanja [12]. Isti izvor tvrdi da od početnog istraživačkog pitanja zavise i metod studije, kao i naredna specifična pitanja.

Kvalitativne studije koristimo kada hoćemo vidjeti kako zajednica ili pojedinci unutar nje percipiraju neko pitanje. Brojni su primjeri tema koje se mogu obrađivati kvalitativnim studijama: zdravstvene potrebe, zdravstvena zaštita, pristup zdravstvenoj zaštiti; shvatanja profesionalaca i pacijenata; kako iskustva, stavovi i životne okolnosti utiču na zdravstvene potrebe i ponašanje, itd. Tako npr. možemo postaviti neka od narednih istraživačkih pitanja. Zašto se žene ne odazivaju na skrining raka grlića materice ili dojke? Zašto roditelji ne dovode djecu na redovnu vakcinaciju?

U studiji koju su Rotchford i saradnici [13] sproveli u ruralnom dijelu Kwa Zulu-Natal uočeno je da dvije trećine onih koji su bili slijepi zbog katarakte nisu imali operaciju. Autori su htjeli da razumiju zašto se stariji ljudi u ovoj oblasti ne žele podvrgnuti operaciji. Da bi odgovorili na svoje istraživačko pitanje oni su intervjuisali 20 ljudi, koji su bili pozvani na operaciju, ali nisu pristupili operaciji. Istraživači su pokušali sagledati njihovu viziju ži-

vota, njihova vjerovanja o sljepilu i njegovom liječenju, te njihove stavove prema operaciji. U svom istraživanju su saznali da su ljudi vjerovali da bi se operacijom stanje pogoršalo, ili bi operacija djelovala pogubno na njih. Zaključili su takođe da ljudi vjeruju da je sljepilo neizbježno starenjem. Najvažnije do čega su došli je da ljudi sljepilo nisu smatrali invaliditetom, niti su ga smatrali teretom, jer su živjeli u velikim porodicama. Studija prezentuje vrijednost kvalitativnih studija, identifikujući osnovne razloge zbog kojih operacija katarakte nije prioritet.

Ilustrativan primjer istraživačkog pitanja postavili su Marković i saradnici [14] u svojoj studiji. Oni su željeli saznati zašto se žene Beograda i Smedereva ne odazivaju na skrining raka grlića materice. Imajući u vidu da se u vrijeme istraživanja u Srbiji sprovodio oportuni skrining ovog karcinoma, to je dovodilo do neujednačenosti u pružanju usluga ovog tipa. Istraživači su uglavnom uspjeli u svojoj studiji doznati glavne razloge neodazivanja, među kojima se nalaze finansijski razlozi, nedostupnost državnih ustanova, nemogućnost plaćanja privatnih ginekologa, nestimulativan pristup ginekologa za preventivne usluge, nerazumijevanje poslodavaca za odsustvovanje zbog preventivnih pregleda, itd. [14].

## Korak 2. Uzorkovanje

Koraci u sprovođenju kvalitativnih studija se najbolje mogu razumjeti poređenjem sa kvantitativnim studijama. Jedna od najuočljivijih razlika između kvalitativnih i kvantitativnih studija se upravo uočava u uzorkovanju. Dok se u kvantitativnoj studiji regrutuje obično veliki broj ispitanika i često reprezentativan za cijelu populaciju, dotle su kvalitativna istraživanja manjeg obima.

Uzorak predstavlja teorijski reprezentativan uzorak. Izučavan problem zapravo određuje veličinu i vrstu uzorka, što je određeno posebnom metodologijom.

Nedovoljno prepoznavanje istraživačkog pristupa i ciljeva, često dovodi do lošeg izbora ispitanika za kvalitativna istraživanja. Bilo bi glupo i neracionalno izabrati prosječnih 30 is-

pitanika od kojih ćete čuti iste stvari. Ispitanici u kvalitativnim studijama ne predstavljaju prosječne ili tipične ispitanike iz svoje grupe, pa se zato u kvalitativnim studijama pribjegava svrsishodnom uzorkovanju.

Svrsishodno uzorkovanje u kvalitativnim istraživanjima podrazumijeva izbor slučajeva najbogatijih informacijama koje imaju veliki značaj za osnovnu svrhu istraživanja i za sticanje odgovora na istraživačko pitanje postavljeno u istraživanju [15]. U kategoriji svrsishodnog uzorkovanja Teddlie i Yu [16] razlikuju tri široke klase tehnika uzorkovanja, od kojih svaka obuhvata nekoliko specifičnih strategija. Prvom tehnikom uzorkovanja se postiže reprezentativnost ili uporedivost. Druga, tehnika uzorkovanja specijalnih ili jedinstvenih slučajeva se koristi kada su pojedinačni slučaj ili grupa slučajeva glavna žiža istraživanje (npr. otkrovnici, kritični, politički važni i svi slučajevi). Takvi slučajevi su rijetki, teško ih je analizirati, ali njihovo uključivanje u studiju doprinosi prikupljanju korisnih informacija o neistraženom problemu. Treća, tehnika sekvencijalnog uzorkovanja, koristi se postepenim biranjem kada je cilj istraživanja generisanje teorije ili uzorak postupno raste zavisno od podataka koji se prikupljaju. Sekvencijalno uzorkovanje obuhvata teoretsko uzorkovanje, potvrđujuće i negativne slučajeve, oportunističko (urgentno) i "snowball" (lančano) uzorkovanje [16]. Recimo, teorijsko uzorkovanje podrazumijeva prikupljanje podataka za razvoj teorije, pri čemu istraživač pronalazi kodove i analizira podatke, te odlučuje koje podatke će dalje sakupljati, gdje i kako. „Snowball” tehnikom već uključeni ispitanici regrutuju buduće ispitanike među svojim poznanicima [16].

Po Onwuegbuzie-u i Collins-u [17] dizajni uzorkovanja sadrže dvije glavne komponente – šemu uzorkovanja i veličinu uzorka. Šeme uzorkovanja definišu specifične strategije za izabiranje jedinica (ljudi, grupa, događaja, situacija i sl.). Dizajni uzorkovanja predstavljaju okvir unutar koga se uzorkovanje obavlja, uključujući broj i tipove šema uzorkovanja kao i veličinu uzorka. Onwuegbuzie i Leech [18] su 2007. godine identifikovali ukupno 24 šeme uzorkovanja, od kojih pet pripada klasi probabilističkog uzorkovanja, a 19 klasi svrsishodnog uzorkovanja [19].

U tabeli 1 prikazane su šeme svrsishodnog uzorkovanja koje se najčešće koriste u biomedicinskim istraživanjima [19].

Veličina uzorka zavisi od ispitivane populacije, veličine i sastava, i naravno, istraživačkog pitanja. Kada je riječ o veličini uzorka u kvalitativnom istraživanju, Onwuegbuzie i Leech [18] su dali prijedloge minimalnih veličina uzorka za pojedine tipove kvalitativnih istraživanja:

- Studija slučaja: od 3 do 5 ispitanika
- Fenomenološka studija: od 6 do 10 ispitanika
- Utemeljena teorija: između 20 i 30 ispitanika
- Etnografska studija: između 30 i 50 ispitanika

### Korak 3. Prikupljanje podataka

U kvalitativnim istraživanjima istraživač ne ograničava unaprijed vrstu i opseg podataka koji će biti prikupljeni pa stoga nema formalna pravila za procjenjivanje značajnosti i prihvatljivosti podataka. Istraživač usmjerava prikupljanje podataka, ali ga ne ograničava

unaprijed. On neprekidno tokom istraživanja odlučuje koji su podaci značajni i te odluke može da mijenja tokom istraživanja. Procjena značajnosti podataka zavisi od problema i svrhe istraživanja, postavljenog istraživačkog pitanja, vremenskog, kulturnog i socijalnog konteksta istraživanja, teorijskog stanovišta, metodološke pozicije istraživača, itd.

U kvalitativnim istraživanjima podaci su raznorodni i prikazani uglavnom u vidu teksta. To je i razumljivo, s obzirom da je u većini ovih istraživanja osnovna svrha razumijevanje proučavanog fenomena. Najznačajniji i najčešće primjenjivani metodi prikupljanja podataka su: metod posmatranja, metod intervjua, metod fokus grupe i metod analize dokumenata.

**Metodom posmatranja** istraživač prikuplja iz prve ruke podatke o fenomenu koji proučava. Posmatranje obezbjeđuje neposredne informacije o fenomenu, omogućava uvid u kontekst, sticanje informacija o neočekivanim dešavanjima i podesno je za prirodne, nestrukturisane, promjenljive prilike. Metod posmatranja može u istraživanju da se primijeni samostalno ili u kombinaciji s drugim metodama. Kada se kombinuje s drugim metodama, može da bude

Tabela 1. Šeme svrsishodnog uzorkovanja

Šema	Kriterijumi
Uzorkovanje maksimalnih varijacija	Ispitanici koje maksimizuju opseg perspektiva ispitivanih u istraživanju
Homogeno uzorkovanje	Ispitanici sa sličnim ili specifičnim svojstvima
Uzorkovanje kritičnih slučajeva Teorijsko uzorkovanje	Ispitanici sa specifičnim karakteristikama
Uzorkovanje ekstremnih slučajeva	«Autlajeri» za svrhu sprovođenja komparativnih analiza
Uzorkovanje intenziteta	Ispitanici sa iskustvom fenomena koji se proučava
Uzorkovanje politički značajnih slučajeva	Ispitanici politički povezani s fenomenom koji se proučava
Slučajno svrsishodno uzorkovanje	Ispitanici slučajno izabrani iz svrhovito izabrane grupe
Stratifikovano svrsishodno uzorkovanje	Ispitanici svrhovito izabrani iz stratuma da bi se dobile homogene podgrupe
Emergentno uzorkovanje	Ispitanici sa specifičnim karakteristikama (npr. tipičan, negativan ili ekstreman slučaj) da bi postigao korist u razvijanju događaja koji su iskršli tokom prikupljanja podataka
Mješovito svrsishodno uzorkovanje	Ispitanici izabirani putem više od jedne strategije uzorkovanja, uz poređenje rezultata
Prigodni uzorak	Ispitanici koji su dostupni i žele da učestvuju u studiji
Višetajni slučajni svrsishodni uzorak	Ispitanici izabrani u dvije ili više etapa; u prvoj etapi je izbor slučajnim procesom, a u sljedećoj svrsishodno
Višetajni svrsishodni uzorak	Ispitanici svrsishodno izabrani u dvije ili više etapa

Modifikovano prema Ristić Ž. [19]

primijenjen u početnim fazama istraživanja, ali i u završnim fazama radi upotpunjavanja ili provjeravanja podataka dobijenih drugim metodama [20].

**Metod intervjua** se u svojim osnovnim oblicima – strukturisani, polustrukturisani, nestrukturisani, individualni ili grupni – rasprostranjeno primjenjuje u oblasti društvenih nauka. Izbor vrste intervjua u prvom redu zavisi od teme i prirode istraživačkih pitanja, pa je u kvalitativnim istraživanjima adekvatniji nestrukturisani, a u kvantitativnim istraživanjima strukturisani intervjui. Strukturisani intervjui podrazumijeva unaprijed obavljeno određivanje predmeta razgovora, oblika i redoslijeda pitanja. Odgovori ispitanika u strukturisanom intervjuu su ograničeni. Nestrukturisani intervjui ima okvirno određen predmet razgovora, ali je u svemu ostalom otvoren, pa nije određen redoslijed pitanja, niti su pitanja unaprijed određena. Primjena strukturisanog intervjua podrazumijeva i postavljanje pitanja sa fiksnim izborom, kao npr. „Da li je vaše zdravlje: odlično, dobro, loše?“ Iako se kvalitativni intervjui uglavnom opisuju kao nestrukturisani, izraz „nestrukturisan“ je pogrešan, jer nijedan intervjui nije u potpunosti bez strukture. Semi-strukturisani intervjui se obavlja na osnovu labave strukture koja se sastoji od otvorenih pitanja koja definišu istraživanu oblast. Npr. sagovorniku se može postaviti pitanje: „Šta mislite da je dobro zdravlje?“ ili „Šta mislite o vašem zdravlju?“ Dubinski intervjui je manje strukturisan od ovoga i može pokriti samo jedno ili dva pitanja, ali sa mnogo više detalja. Anketari bi ovakav intervjui mogli započeti ovako: „Ovo istraživanje govori o tome kako ljudi razmišljaju o svom zdravlju. Možete li mi reći o sopstevnim iskustvima o zdravlju i o tome šta mislite o svom zdravlju?“ Sva dalja pitanja će biti vezana za ono što je sagovornik rekao i uglavnom će se odnositi na pojašnjenja i detalje.

Polustrukturisani intervjui sadrži središnji skup unaprijed pripremljenih otvorenih pitanja kome se priključuju druga pitanja nastala tokom intervjuisanja. Redoslijed pitanja i način postavljanja pitanja su polustrukturisanom intervjuu su promjenljivi. Wooffitt i Widdicombe [21] smatraju da je svim vidovima in-

tervjua zajednička interakcija.

Intervjui u kvalitativnim studijama podrazumijeva različita pitanja u odnosu na kvantitativne studije. Na primjer, kvantitativni pristup sindromu iznenadne smrti novorođenčadi podrazumijeva statističke korelacije nacionalnih i regionalnih varijacija u incidenciji. Gantli i saradnici [22] su u kvalitativnoj studiji intervjuisali majke malih beba u različitim etničkim grupama u vezi odgajanja djece kako bi otkrili i razumjeli moguće faktore koji doprinose incidenciji iznenadne smrti novorođenčadi u azijskoj populaciji. Kvalitativna istraživanja mogu otvoriti različite oblasti istraživanja, pronaći da li postoji konsenzus u pogledu istraživane materije, identifikovati dokaz u pogledu kauzalne povezanosti, opisati relevantne atribute pojedinih grupa, testirati specifične hipoteze ili ispitati specifičnu povezanost [23, 24].

Anketari u kvalitativnim studijama nastoje biti interaktivni i koristiti razumljiv jezik. Oni imaju za cilj da prodru u srž teme, da istraže koje detalje ljudi ističu i da otkriju nova područja ili ideje koje nisu bile očekivane na početku istraživanja. Takođe je važno da anketari provjeravaju da li su razumjeli konstatacije svojih ispitanika i da se ne oslanjaju na svoje pretpostavke, posebno ako je kliničar koristio medicinske termine, koje ispitanici možda ne razumiju.

**Metod fokus grupe** se može definisati kao grupni intervjui usredsređen na specifični predmet, koji uređuje moderator. Taj metod uključuje uvođenje ispitanika u jednu ili više grupa da raspravljaju o nekom predmetu u prisutnosti moderatora koji obezbjeđuje da se rasprava zadrži na datom predmetu kako bi se dobio širok opseg mišljenja o njemu [25]. Grupni intervjui su interaktivni. U njima se učesnici podstiču da iskažu svoje mišljenje i da međusobno raspravljaju o njemu [26]. Metod fokus grupe se od drugih grupnih intervjua presudno razlikuje po izričitom korišćenju grupnih interakcija kao istraživačkih podataka [27]. Metod fokus grupe može da bude primijenjen u relativno nestrukturisanom ili u strukturisanom vidu [28]. Veličina grupe, njena homogenost i broj grupa utiču na kvalitet svjedočanstava stečenih tim metodom i na određivanje njihovog kvaliteta. Metod fokus grupe može uspješ-

no da se primijeni bilo kao samostalni metod u prikupljanju kvalitativnih podataka, bilo u kombinaciji s drugim metodima.

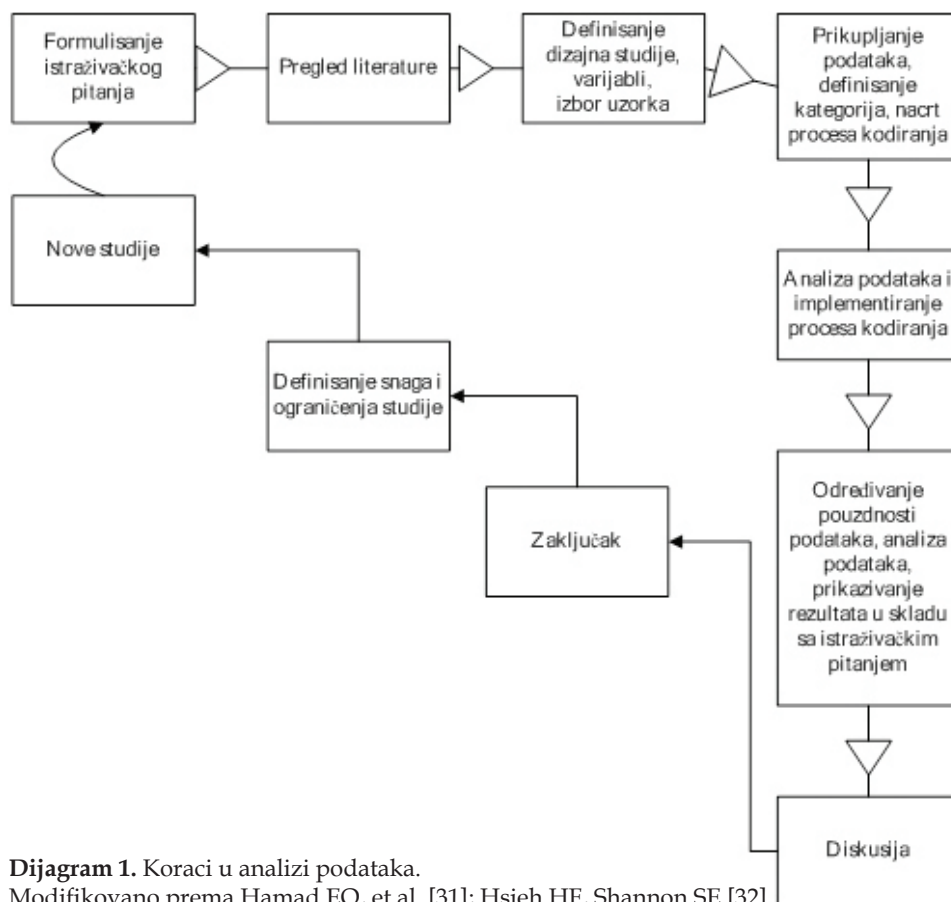
**Metod analize dokumenata** podrazumijeva proučavanje različitih dokumenata, kao što su: agende, registri, priručnici, knjige i brošure, časopisi, izveštaji istraživanja, dnevnici, pisma, memoari, životne istorije, video snimci, audiovizuelni zapisi, crteži, inženjerski – tehnički crteži, mape i karte, novine, izveštaji organizacija i ustanova, razni javni zapisi, albumi s fotografijama, World Wide Web (www) stranice [29]. Izvori takvih dokumenata su biblioteke, novinski arhivi, istorijski arhivi, baze podataka i razni repozitorijumi dokumenata, sadržaja i informacija u organizacijama i ustanovama. Analiza dokumenata daje podatke organizovane u teme, kategorije i primjere slučajeva, kroz analizu sadržaja istraživanja. Danas je većina dokumenata raspoloživa u digitalnom vidu, a World Wide Web djeluje kao univerzalni repozitorijum međusobno

povezanih zbirki dokumenata. To ne umanjuje značaj analize dokumenata [30]. Analiza Web dokumenata je u nekom smislu lakša od tradicionalne analize jer se koriste pouzdaniji podaci, ali u nekom smislu i teža od nje jer se koriste mnogo kompleksniji podaci.

#### Korak 4. Analiza podataka

Dok se u kvantitativnim studijama podaci obrađuju statistički i prikazuju brojčano, u kvalitativnim studijama podaci nisu pogodni za brojčano predstavljanje. Analiza podataka u kvalitativnim studijama započinje još u toku prikupljanja podataka (Dijagram 1) [31]. Podaci se prvo kodiraju, a zatim dekodiraju. Podaci se moraju pravilno tematski kategorisati, a zatim se ove kategorije moraju pravilno konceptualizovati. Ovi podaci treba da dopune stare ili da stvore nove teorije [3].

Postoje tri pristupa analizi kvalitativnog



**Dijagram 1.** Koraci u analizi podataka.

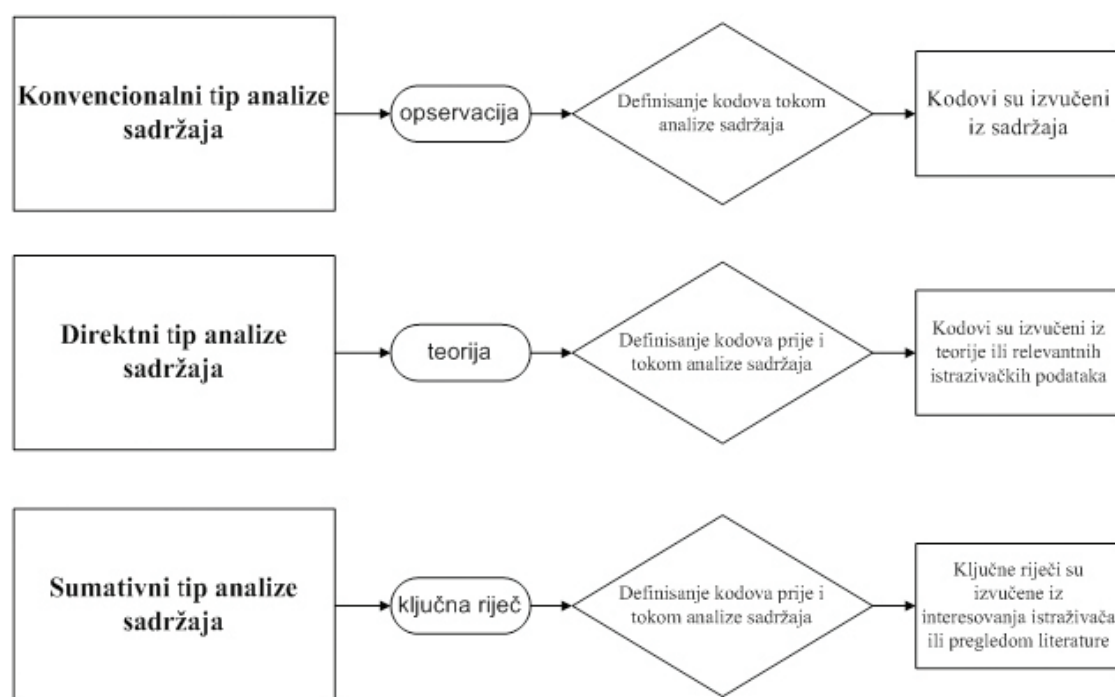
Modifikovano prema Hamad EO, et al. [31]; Hsieh HF, Shannon SE.[32]

sadržaja, što je prikazano na dijagramu 2 [32].

**Konvencionalna analiza** sadržaja se koristi u studijama čiji je cilj opisivanje određenog fenomena, na primjer, reakcije pacijenta prilikom saopštavanja loše vijesti. Ovaj dizajn je uglavnom prikladan kada postojeća teorija (ground theory) ili istraživanje o fenomenu nedostaje. Istraživači ne koriste prethodno definisane teme (npr. vrste emocionalnih reakcija koje se mogu javiti prilikom saopštavanja loše vijesti), umjesto toga dozvoljavaju da teme i kategorije podataka poteknu od odgovora ispitanika ili analize dokumenata (npr. ljekari porodične medicine navode reakcije pacijenta kojima je upravo saopšteno da boluju od karcinoma) [33]. Analiziranje počinje čitanjem cijelog podatka (obično su to transkript fokus grupa ili intervju, izvučeni dokumenti) da bi se stvorila slika cjeline (kao kad se čita knjiga). Poslije toga, podaci se čitaju riječ po riječ da bi se izdvojili kodovi (vrsta reakcije), najpre podvlačenjem tačnih riječi iz teksta koji obuh-

vata ključne misli i koncepte [34-36]. Nakon toga, istraživač pristupa tekstu praveći bilješke prvih utisaka, misli i inicijalne analize. Kako se proces dalje odvija, oznake kodova se razvijaju tako da označavaju više od jedne ključne misli (plakanje, ljutnja, nevjerica, bijes, očajanje, agresija). Često se ove oznake izdvajaju iz teksta i postaju inicijalna šema za kodiranje. Kodovi se dalje dijele u kategorije na osnovu toga kako su različiti kodovi međusobno povezani (emocionalna reakcija, fizička reakcija, mentalno procesuiranje) [37].

Za razliku od konvencionalnog pristupa, **direktna analiza** sadržaja je više strukturisana [38]. Koristeći postojeću teoriju ili prethodno istraživanje, istraživači počinju da pronalaze ključne koncepte ili varijacije kao inicijalne kategorije za kodove [39]. Operativne definicije za svaku kategoriju su determinisane u odnosu na već postojeću teoriju. Kodiranje može da počne sa jednom od dvije strategije u zavisnosti od istraživačkog pitanja. Uzmimo



**Dijagram 2.** Razlike u kodiranju između tri pristupa analizi sadržaja. Modifikovano prema Hsieh HF, Shannon SE. [32]

kao primjer studiju koja se bavi istraživanjem bihevioralnih, normativnih i kontrolnih uvjerenja ljekara porodične medicine u pogledu prepisivanja lijekova u Grčkoj. Postojeća teorija je "Teorija planiranog ponašanja (TPP)", prema kojoj namjera osobe da ispolji specifično ponašanje ovisi o stavovima prema ponašanju, doživljavanja socijalnog pritiska da ispolji ili ne ponašanje, te doživljene bihevioralne kontrole. Ispitivana grupa ljekara porodične medicine i ponašanje (namjera da prepíše lijek) su definisani korišćenjem sljedećih principa: prepisivanje lijeka (akcija) pacijentu (fokus) tokom konsultacije (vrijeme) u ambulanti ljekara porodične medicine (kontekst). Vođeno TPP, definisane su ključne teme: bihevioralna (prepisivanje lijekova ima prednosti i nedostatke, u nadležnosti je ljekara porodične medicine), normativna (pritisk od strane pacijenata da im se prepíše lijek, pritisak od strane farmaceutskih kuća) i kontrolna uvjerenja (situacioni faktori, faktori koji potiču od strane ljekara ili pacijenta). Podaci iz transkripta su alocirani u jednu od ovih ključnih tema, a oni koji se nisu mogli klasifikovati dobili su novi kod (uopštena uvjerenja o upotrebi lijekova) [40].

**Sumativna analiza** počinje otkrivanjem i postavljanjem određenih riječi ili sadržaja u tekstu sa ciljem da se razumije kontekstualno korišćenje istih. Kvantifikacija podataka nije pokušaj da se promijeni značenje nego, naprotiv, da se istraži upotreba. Traženje konkretne riječ ili sadržaja u tekstualnoj materiji se zove manifestna analiza sadržaja [39]. Ako je analiza prekinuta na ovom nivou, dalje treba biti kvantitativna sa fokusom na brojanje učestalosti određenih riječi ili sadržaja [33]. Recimo, analiza počinje pretraživanjem transkripta koliko puta se koriste riječi „skrining“ ili „rano otkrivanje karcinoma kolona“. Broj se izračuna za svaku riječ pojedinačno i uporedi sa ukupnom dužinom transkripta. U isto vrijeme se kodira identitet osobe govornika (ljekar, sestra, pacijent). Učestalost se računa prema identitetu i poredi sa ukupnim brojem korišćenih termina. Zatim se traži upotreba alternativnih naziva za skrining i rano otkrivanje. Frekvencije se računaju za svaki alternativni termin, zatim ukupno, te

se porede sa direktnim terminima u odnosu na karakteristike ljekara i demografske karakteristike pacijenta [32].

Uspješnost analize sadržaja zavisi od procesa kodiranja. Osnovni proces kodiranja u analizi sadržaja je da organizuje velike količine teksta u mnogo manji sadržaj [41]. Kategorije su obrasci ili teme koje su izražene u tekstu ili izvučene iz istog kroz analizu. Razvoj kvalitetne šeme kodiranja je ključan za postizanje pouzdanosti u istraživanju [42].

Razvoj komunikacionih i informacionih tehnologija, posebno interneta, stvorio je ne samo nove načine na koje istraživač može da analizira prikupljene kvalitativne podatke, nego je kreirao i nove oblasti iz kojih podaci mogu da budu prikupljeni (video konferencije, tekst forumi, i sl.) kao i nove načine na koje se mogu prikupljati. Internet omogućava nove načine vođenja kvalitativnog intervjua, tzv. e-intervjua. Uvođenje novih tehnologija, s jedne strane, vodi nastanku novih načina prikupljanja kvalitativnih podataka, ali i nastanku novih uslova, prilika i područja iz kojih će podaci biti prikupljeni, a s druge strane, novim načinima analize kvalitativnih podataka. Uvođenje digitalne tehnologije u video i audio tehnologiju, video i fotografske tehnologije, omogućili su da slike postanu i izvor podataka i sredstvo za prikupljanje podataka. Digitalna tehnologija omogućava i nove načine analiziranja kvalitativnih podataka pomoću računara (CAQDAS – Computer Assisted Qualitative Data Analysis). Primjeri softverskih proizvoda koji pomažu kvalitativnu analizu podataka su: ATLAS.ti, N6, NVivo, MAXqda, WinMax, QDA Miner i drugi. Jedan od osnovnih preduslova uspješne kvalitativne analize jeste efikasno, konzistentno i sistematsko upravljanje podacima.

Usljed porasta interesovanja i potreba za stvaranjem praktičnih vodiča za sprovođenje kvalitativnih studija, zdravstveni radnici moraju razumjeti osnovne principe koji se koriste tokom primjene ovih studija i koji su postupno, korak po korak, objašnjeni u ovom radu.

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

## Literatura

1. Pope C, Mays N. Reaching the parts other methods cannot reach: an introduction to qualitative methods in health and health services research. *BMJ* 1995;311(6996):42-5.
2. Sandelowski M. Using qualitative methods in intervention studies. *Res Nurs Health* 1996;19(4):359-64.
3. Seymour J. Combined qualitative and quantitative research designs. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012;6(4):514-24.
4. Strauss A, Corbin J. Basics of qualitative research: Grounded theory procedures and techniques. Newbury Park, CA: Sage Publications;1990.
5. Carter SM, Ritchie JE, Sainsbury P. Doing good qualitative research in public health: not as easy as it looks. *N S W Public Health Bull* 2009;20(7-8):105-11.
6. Caracelli VJ, Greene JC. Data analysis strategies for mixed-method evaluation designs. *Educ Eval Policy Anal* 1993;15(2):195-207.
7. Datta L. Multimethod evaluations: Using case studies together with other methods. In: Chelimsky E, Shadish WR, editors. *Evaluation for the 21st century: A handbook*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications; 1997. p. 344-59.
8. Sale JE, Lohfeld LH, Brazil K. Revisiting the quantitative-qualitative debate: Implications for mixed-methods research. *Qual Quant* 2002;36(1):43-53.
9. White P. Developing research questions: A guide for social scientists. New York, NY: Palgrave Macmillan;2009.
10. Morse JM. Approaches to qualitative-quantitative methodological triangulation. *Nurs Res* 1991;40(2):120-3.
11. Andrews R. *Research questions*. London: Continuum; 2003.
12. Maxwell JA. *Qualitative research design: An interactive approach*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications; 1996.
13. Rotchford AP, Rotchford KM, Mthethwa LP, Johnson GJ. Reasons for poor cataract surgery uptake – a qualitative study in rural South Africa. *Trop Med Int Health* 2002;7(3):288-92.
14. Markovic M, Kesic V, Topic L, Matejic B. Barriers to cervical cancer screening: A qualitative study with women in Serbia. *Soc Sci Med* 2005;61(12):2528-35.
15. Patton M. *Qualitative evaluation and research methods*. 2nd ed. Beverly Hills, CA: Sage Publications, Inc; 1990.
16. Teddlie C, Yu F. Mixed methods sampling: A typology with examples. *J Mix Methods Res* 2007;1(1):77-100.
17. Onwuegbuzie AJ, Collins KMT. A typology of mixed methods sampling designs in social science research. *Qual Rep* 2007;12(2):281-316.
18. Onwuegbuzie AJ, Leech NL. Sampling designs in qualitative research: making the sampling process more public. *Qual Rep* 2007;12(2):238-54.
19. Ristić Ž. *Objedinjavanje kvalitativnih i kvantitativnih istraživanja*. Beograd: Evropski centar za mir razvoj (ECPD) Univerzitet Ujedinjenih nacija; 2016.
20. Foster P. Observational research. In: Sapsford R, Jupp V, editors. *Data collection and analysis*. London: Sage Publications; p. 57-92.
21. Wooffitt R, Widdicombe S. Interaction in interviews. In: Drew P, Raymond G, Weinberg D, editors. *Talk and interaction in social research methods*. London: Sage Publications; 2006. p 28-49.
22. Gantley M, Davies DP, Murcott A. Sudden infant death syndrome: links with infant care practices. *BMJ* 1993;306(6869):16-20.
23. Britten N. Hospital consultants' views of their patients. *Sociol Health Illn* 1991;13:83-97.
24. Bradley CP. Uncomfortable prescribing decisions: a critical incident study. *BMJ* 1992;304(6822):294-6.
25. Lunt P, Livingstone S. Rethinking the focus group in media and communications research. *J Commun* 1996;46(2):79-98.
26. Schensul JJ. Focused group interviews. In: Schensul JJ, LeCompte MD, Natasi BK, Borgatti SP, editors. *Enhanced ethnographic methods: audiovisual techniques, focused group interviews, and elicitation techniques*. Lanham: Altamira Press; 1999. p. 51-114.
27. Kitzinger J. The methodology of focus groups: the importance of interaction between research participants. *Sociol Health Illn* 1994;16(1):103-21.
28. Morgan DL, Hoffman K. Focus Groups. In: Peterson P, Baker E, McGaw B, editors. *International encyclopedia of education*. Oxford: Elsevier; 2010. p. 401-5.
29. Jupp V. Documents and Critical Research. In: Sap-



- sford R, Jupp V, editors. Data collection and analysis. London: Sage Publications; 2006. p. 298–316.
30. Ingold R, Vanoirbeek C. Document analysis revisited for web documents. In: Antonacopoulos A, Hu J, editors. . Web document analysis: challenges and opportunities. New Jersey: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd; 2003. p. 305-32.
  31. Hamad EO, Savundranayagam MY, Holmes JD, Kinsella EA, Johnson AM. Toward a mixed-methods research approach to content analysis in the digital age: The combined content-analysis model and its applications to health care twitter feeds. *J Med Internet Res* 2016;18(3):e60.
  32. Hsieh HF, Shannon SE. Three approaches to qualitative analysis. *Qual Health Res* 2005;15(9):1277–88.
  33. Kondracki NL, Wellman NS, Amundson DR. Content analysis: review of methods and their applications in nutrition education. *J Nutr Educ Behav* 2002;34(4):224–30.
  34. Miles MB, Huberman AM. *Qualitative data analysis: An expanded sourcebook*. 2nd ed. Thousand Oaks, CA: Sage Publications; 1994.
  35. Morgan DL. Qualitative content analysis: a guide to paths not taken. *Qual Health Res* 1993;3(1):112–21.
  36. Morse JM, Field PA. *Qualitative research methods for health professionals*. 2nd ed. Thousand Oaks, CA: Sage Publications; 1995.
  37. Coffey A, Atkinson P. *Making sense of qualitative data: Complementary research strategies*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications; 1996.
  38. Hickey G, Kipping C. A multi-stage approach to the coding of data from open-ended questions. *Nurse Res* 1996;4(1):81–91.
  39. Potter WJ, Levine-Donnerstein D. Rethinking validity and reliability in content analysis. *J Appl Commun Res* 1999;27(3):258–84.
  40. Tsiantou V, Shea S, Martinez L, Agius D, Basak O, Faresjö T, et al. Eliciting general practitioners' salient beliefs towards prescribing: a qualitative study based on the theory of planned behaviour in Greece. *J Clin Pharm Ther* 2013;38(2):109–14.
  41. Weber RP. *Basic content analysis*. Beverly Hills, CA: Sage Publications; 1990.
  42. Folger JP, Hewes DE, Poole MS. Coding social interaction. In: Dervin B, Voigt MJ, editors. *Progress in communication sciences*. Norwood, NJ: Ablex; 1984. p.115–61.

## Research steps in qualitative study implementation

Biljana Mijović<sup>1</sup>, Maja Račić<sup>1</sup>, Milena Dubravac Tanasković<sup>1</sup>, Slobodan Stanić<sup>2</sup>, Janja Bojanić<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>University of East Sarajevo, Faculty of Medicine, Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>2</sup>Agency for Development of Higher Education and Quality Assurance of Bosnia and Herzegovina, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>3</sup>University of Banja Luka, Faculty of Medicine, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>4</sup>Public Health Institute of the Republic of Srpska, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Public health represents a field full of unresolved issues which are often raised by highly complex and mutually related events. Due to this, the more frequent use of qualitative scientific research is required. Qualitative research is primarily focused on the world view of an individual or a group, enabling them to form attitudes and practise related to certain research questions. As its final goal is to comprehend some aspects of social life, qualitative study analyzes words instead of numbers, which makes the interpretation of results complicated. In several simple steps, this paper will allow us to understand qualitative research methodology by providing basic insight into research question formulation, sample selection and methods of data collection and analysis.

**Keywords:** qualitative research, methodology, research steps

---

## UPUTSTVO AUTORIMA

„**Biomedicinska istraživanja**“ je časopis Medicinskog fakulteta Foča, Univerziteta u Istočnom Sarajevu, sa otvorenim pristupom, dvostrukom slijepom recenzijom, koji izlazi dva puta godišnje. Časopis objavljuje originalne naučne radove, prethodna ili kratka saopštenja, preglede literature, prikaze bolesnika, radove iz istorije medicine, radove za praksu, edukativne članke, komentare na objavljene članke i pisma uredništvu iz svih oblasti medicine, stomatologije, specijalne edukacije i rehabilitacije i zdravstvene njege.

**Otvoreni pristup** časopisu *Biomedicinska istraživanja* omogućava slobodan, besplatan i neograničen onlajn pristup svim člancima odmah poslije njihovog onlajn objavljivanja. Korisnici mogu besplatno da preuzmu, čitaju, kopiraju i štampaju kompletne tekstove svih radova.

**Uslovi.** Časopis „Biomedicinska istraživanja“ objavljuje samo one radove koji nisu ranije objavljeni u cjelosti ili djelimično, osim u obliku sažetka, i koji nisu istovremeno podnijeti za objavljivanje nekom drugom časopisu.

Radovi se štampaju na srpskom ili engleskom jeziku sa kratkim sadržajem na srpskom i engleskom.

Sve prispjele rukopise procjenjuje jedan od urednika i dva nezavisna recenzenta koji su stručnjaci iz oblasti iz koje je rad. Recenzija je dvostruko slijepa. Ukoliko recenzenti predlože izmjene i dopune teksta, kopije recenzije se dostavljaju autorima s molbom da unesu tražene izmjene i odgovore na primjedbe recenzentata. Ako autor dostavi izmijenjen i dopunjen rukopis prema primjedbama recenzentata, urednik ga može poslati recenzentima radi ponovne procjene. Konačnu odluku o prihvatanju rada za štampu donisu glavni i odgovorni urednik..

**Etika.** Kada se izvještava o eksperimentu na ljudima potrebno je naglasiti da li je ispitivanje sprovedeno u skladu sa etičkim standardima nacionalnog ili institucionalnog komiteta za eksperimente na ljudima, kao i sa Helsinškom deklaracijom iz 1975, revidiranom 2000. i 200. godine, a dostupne na <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html> Obavezna je i saglasnost nadležnog etičkog komiteta. Rukopisi o humanim medicinskim istraživanjima ili istorijama bolesti treba da sadrže izjavu o pristanku ispitivanih osoba.

Kod eksperimenata na životinjama naznačiti da li su poštovani principi zaštite životinja iz nacionalnih propisa i zakona.

**Izjava o sukobu interesa.** Uz rukopis se prilaže izjava svih autora kojom se izjašnjavaju o svakom mogućem interesu, ili izjava da nemaju sukob interesa. Ova napomena treba da se doda na kraju rada, prije spiska literature. Ako ne postoji sukob interesa autori treba da navedu: autori izjavljuju da nemaju sukob interesa. Za dodatne informacije o različitim vrstama sukoba interesa vidjeti na internet stranici Svjetskog udruženja urednika medicinskih časopisa (*World Association of Medical Editors – WAME*; <http://www.wame.org>) pod „Politika izjave o sukobu interesa“.

**Autorstvo.** Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da je učestvovao dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za cjelokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Autorstvo se zasniva samo na: bitnom doprinosu koncepciji rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata; planiranju rukopisa ili njegovoj kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja; završnom dotjerivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje. Sve druge koji su doprinijeli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi navesti u zahvalnici s opisom njihovog rada, uz pisani pristanak.

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

### Dostavljanje rukopisa

Rukopis rada i svi prilozi dostavljaju se elektronskom poštom na adresu: [biomedicinskaistrazivanja@yahoo.com](mailto:biomedicinskaistrazivanja@yahoo.com)

---

## Opšta pravila

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

Tekst rada kucati u programu za obradu teksta *Word*, sa dvostrukim proredom, isključivo fontom *Times New Roman* i veličinom slova 12. Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu stranice na A4, a tekst kucati sa lijevim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez dijeljenja riječi. Stranice numerisati redom u okviru donje margine počev od naslovne strane.

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

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

**Obim rukopisa.** Obim rukopisa (ne računajući kratak sadržaj i spisak literature) za pregledni rad može iznositi najviše 12 strana, za originalni rad 10 strana, za članke iz istorije medicine, saopštenja, članke za praksu i prikaze bolesnika 6 strane, a za pismo 2 strane.

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

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

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

**Kratak sadržaj i ključne riječi.** Uz originalni naučni rad, saopštenje, pregledni i rad iz istorije medicine treba priložiti na posebnoj stranici kratak sadržaj do 250 riječi. Kratak sadržaj originalnog rada i saopštenja treba da ima sljedeću strukturu: uvod, metod rada, rezultati (ako je moguće navesti brojčane podatke i njihovu statističku značajnost) i zaključak. Kratak sadržaj prikaza bolesnika treba da ima uvod, prikaz bolesnika i zaključak. Kratak sadržaj preglednih radova i radova iz istorije medicine ne treba da bude struktuisan.

Na kraju kratkog sadržaja nabrojati ključne riječi ili kraće fraze (3 do 5) bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju članka. *Medical Subject Headings – MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>) treba koristiti za izbor ključnih riječi.

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

**Struktura rada.** Svi podnaslovi se pišu boldovano. Originalni rad treba da ima sljedeće podnaslove: Uvod, Metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura. Pregled literature čine: Uvod, odgovarajući podnaslovi, Zaključak, Literatura. Autor preglednog rada mora da navede i autocitate (reference u kojima je bio prvi autor ili koautor rada) radova publikovanih u časopisima sa recenzijom. Prikaz bolesnika čine: Uvod, Prikaz bolesnika, Diskusija, Literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika ili inicijale, brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama. Prikazi bolesnika ne smiju imati više od sedam autora.

---

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

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

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

Ako je bilo koja tabela, slika ili fotomikrogram već prethodno objavljen, autori su odgovorni za dobijanje pisane dozvole za reprodukciju (štampanu i onlajn) od drugih izdavača i autora, a ta dozvola mora da se priloži uz propratno pismo.

**Zahvalnica.** Navesti sve one koji su doprinijeli stvaranju rada a ne ispunjavaju mjerila za autorstvo, kao što su osobe koje obezbjeđuju tehničku pomoć, rukovode odjeljenjem koje obezbjeđuje opštu podršku. Finansijska i materijalna pomoć u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lijekova i drugog treba, takođe, da bude navedena.

**Literatura.** Kuca se na posebnoj stranici, s dvostrukim proredom, sa arapskim brojevima prema redosljedu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u preglednom radu u kome je dozvoljeno da ih bude do 50. Oko 80% citata treba da budu originalni radovi, a ostalo mogu da budu knjige, poglavlja u knjigama ili pregledni radovi. Većina citiranih naučnih članaka ne treba da bude starija od pet godina, a citiranje sažetaka treba izbjegavati.

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

### **Primjeri citiranja:**

#### *Članak u časopisu:*

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

#### *Poglavlje u knjizi:*

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

#### *Knjiga:*

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

#### *Članak s kongresa ili sastanka:*

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

#### *Disertacija:*

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

#### *Članak za časopis u elektronskom formatu:*

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

#### *web stranica na internetu:*

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

---

**Propratno pismo.** Uz rukopis, obavezno priložiti pismo koje treba da sadrži: izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnjet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju kriterijume za autorstvo, kao i izjavu o nepostojanju sukoba interesa. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprinijeli izradi rada.

**Prvi otisak** se šalje autoru za korespondenciju na uvid i korekciju štamparskih grešaka. Korekcije treba izvršiti u roku od 48 sati. Ako je neophodno da se ovo vrijeme produži zbog dostavljanja otiska svim autorima, o tome treba obavijestiti uredništvo.

**Errata** se odnosi na greške u objavljenom članku koje je učinio autor, uredništvo ili izdavač. Čim je članak objavljen onlajn, greška može da se koriguje samo objavljivanjem „Erratum“. *Biomedicinska istraživanja* će objaviti erratum sa jasnim navođenjem rada u kom je greška učinjena, a ni odštampana ni elektronska verzija originalnog članka neće biti izmijenjena.

**Povlačenje članka.** Članak može biti povučen zbog ozbiljnih grešaka ili povreda etičkih principa kao što su izvođenje zaključaka na pogrešnoj kalkulaciji ili logičkim greškama, pogrešni rezultati zbog kvara na instrumentima, falsifikovani ili fabrikovani rezultati. Povlačenje članka može da zahtjeva autor(i), institucija, sponzor, urednik, izdavač. Koautore članka koji se povlači treba obavijestiti o problemu i zahtjevu za povlačenje. Povlačenje odobrava glavni urednik u konsultaciji sa uređivačkim odborom.

Napomena o povlačenju objavljuje se uz navođenje naslova rada, imena autora i razloga za povlačenje. Povučeni rad dobija oznaku „Povučen“.

**Pretplata na časopis.** Časopis objavljuje samo radove svojih pretplatnika. Da bi rad bio objavljen u časopisu „Biomedicinska istraživanja“, svi autori moraju biti pretplatnici na časopis. Uz rukopis rada prihvaćenog za objavljivanje treba dostaviti kopije uplatnica za pretplatu za godinu u kojoj se rad objavljuje. Inostrani autori nisu dužni da budu pretplatnici časopisa.

---

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

**Biomedicinska istraživanja**, a peer reviewed, open access, bi-annual journal of Faculty of Medicine Foča, University of East Sarajevo, publishes original scientific articles, previous and short communications, literature reviews, case reports, history of medicine pieces, articles for practitioners, educative articles, comments on articles already published and letters to the editors from all areas of medicine, dentistry, special education and rehabilitation and nursing.

**Open access.** Open access model of *Biomedicinska istraživanja* provides immediate and free access to all articles as soon as they are published online. Users are free to download, read, copy, distribute and print the full texts of these articles.

There is no article submission fee, no article processing fee and no fee to access the published papers.

**Conditions.** The journal publishes only those papers that have not been published previously in whole or partly, except in abstract form and it is not under consideration for publication elsewhere.

Papers are printed in Serbian or English with short abstracts in both Serbian and English.

All manuscripts are subject to independent and editorial review. Upon submission, each manuscript is evaluated by one of the editors and the manuscript passing the editor's review is sent for double-blind peer review by at least two independent expert referees. Remarks and suggestions of reviewers, if any, are sent to the author for manuscript revision. If the authors are asked to resubmit the manuscript with changes and response to comments, the editor may send the revised manuscript and author's responses to the reviewers for further review. The final decision on publishing the paper will be made by Editor-in-Chief in consultation with Editorial Board members.

**Ethics.** When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures followed and were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000 and 2004, available at <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. Consent of the competent ethical committee is obligatory, as well. Manuscripts with human medical research, or patient case history should contain a statement that the subject's written consent was obtained.

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

**Conflict of interest statement.** Authors are required to disclose any sponsorship or funding arrangements relating to their research and all authors should disclose any possible conflicts of interest. This note should be added in a separate section before the reference list. If no conflict exists, authors should state: The authors declare no conflict of interest. For additional information on different types of conflict of interest, see World Association of Medical Editors (WAME, [www.wame.org](http://www.wame.org)) policy statement on conflict of interest.

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

**Plagiarism Policy.** *Biomedicinska istraživanja* has a strict policy against plagiarism. We define plagiarism as a case in which a paper reproduces another work with at least 25% similarity and without citation. If evidence of plagiarism is found before/after acceptance or after publication of the paper, the author will be offered a chance for rebuttal. If the arguments are not found to be satisfactory, the manuscript will be retracted and the author sanctioned from publishing papers for a period to be determined by Editorial Board.

### Submission

Manuscripts should be submitted by e-mail to the following e-mail address: [biomedicinskaistrazivanja@yahoo.com](mailto:biomedicinskaistrazivanja@yahoo.com)

---

## General Guidelines

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

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

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

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

**The Length of Papers.** The length of papers (excluding the abstract and references) must not exceed 12 pages for review articles, 10 pages for original scientific articles, 6 pages for history of medicine pieces, communications, articles for practitioners and case reports, 2 pages for letters.

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

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

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

**Abstract and Key Words.** Original scientific articles, previous and short communications, articles for practitioners, case reports, review and history of medicine pieces must include an abstract on a separate sheet of paper, not exceeding 250 words. The abstract of original article and communication should have following structure: aims, methods, results (if possible, state specific data and their statistical significance) and conclusion. The abstract of case report should have introduction, case outline and conclusion. The abstract of review and history of medicine articles do not have to be structured.

At the end of abstract, key words or shorter phrases (3 to 5) which are important for fast identification and classification of an article should be provided. *Medical Subject Headings - MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>) are to be used for selection of the keywords.

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

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

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

---

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

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

If any tables, illustrations or photomicrographs have been published elsewhere, written consent for re-publication (in print and online) must be obtained by the author from the copyright holder and the author(s) of the original article, such permission being detailed in the cover letter.

**Acknowledgment.** List all those individuals having contributed to preparation of the article but having not met the criteria of authorship, such as individuals providing technical assistance, assistance in writing the paper or running the department securing general support. Financial and all other support in the form of sponsorship, grants, donations of equipment and medications, etc., should be mentioned, too.

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

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

## Citation Examples

### *Journals article:*

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

### *Chapters in a book:*

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

### *Books:*

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

### *Articles from a congress or meeting:*

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

### *Dissertations:*

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

### *Journal articles in electronic format:*

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

### *Web pages on the Internet:*

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

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



---

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

**Proofs.** An electronic proof is sent to the corresponding author. Only typographical errors should be corrected. Corresponding authors are strongly advised to circulate proofs among all their co-authors so that all those who have contributed to the paper have the opportunity to check it carefully. The corrected proof should normally be returned within 48 hours but please do contact the Editorial Office for an extension if you are circulating proofs to your co-authors.

**Errata.** Errata refer to errors introduced into the article by the author(s), editorial office or the publisher. Once an article has been published online, mistakes can be corrected only by publishing an erratum. *Biomedicinska istraživanja* will publish errata to communicate necessary corrections to such errors. Once published, the erratum will be linked to the original paper, but neither the print or electronic versions of the original paper will be amended.

**Retractions.** Articles may be retracted because of major errors or breaches of ethics such that an article's conclusions may have been based upon faulty logic or computation, its data may have been obtained through poor instrumentation, or it may have been derived from falsified or fabricated data. Retractions may be requested by the article author(s), academic or institutional sponsor, editor or publisher. The Retraction will be assigned to the editor-in-chief of the journal, the editor who handled the paper and the Editorial Board will be consulted, too.

Co-authors listed on the original paper should be made aware of the problems with the paper and the pending retraction request. Notices of retraction will be published containing information about the original article title, author list, and the reason for the Retraction. Retracted articles will be accompanied by the related Retraction notice and will be marked as "Retracted".