

BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

Časopis Medicinskog fakulteta Foča,
Univerzitet u Istočnom Sarajevu

Godište 2, broj 1, jun 2011.

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

Volume 2, No 1, June 2011



BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

Godište 2, broj 1, jun 2011.

BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

Časopis
Medicinskog fakulteta Foča,
Univerzitet
u Istočnom Sarajevu

ISSN 1986-8529
UDK 57+61

Izdavač

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

Za izdavača:

Prof. dr Veljko Marić, dekan

Adresa uredništva

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

Članci su u cjelosti dostupni
na internet stranici:

[http://
biomedicinskaistrazivanja.
rs.ba](http://biomedicinskaistrazivanja.rs.ba)

Prelom teksta i priprema za štampanje

Goran Lečić

Štampanje

KAB Savić Foča

Tiraž

300 primjeraka

Glavni i odgovorni urednik

Prof. dr Siniša Ristić

Savetnici urednika

Prof. dr Ljubica Đukanović,
Prof. dr Slavenka Janković

Pomoćnici glavnog urednika

Doc. dr Dejan Bokonjić
Prof. dr Snežana Medenica
Doc. dr Maja Račić

Sekretari urednika

Dr Đorđe Božović
Dr Branislava Čurčić
Dr Jelena Krunić
Srđan Mašić, Ing.
Dr Danijela Trifunović
Dr Aleksandra Žuža

Izdavački savjet

Predsjednik

Prof. dr Veljko Marić

Članovi

Akademik Drenka Šećerov-
Zečević
Akademik Marko Vuković
Akademik Mirko Šošić
Prof. dr Milan Kulić
Doc. dr Biljana Mijović
Doc. dr Ljiljana Milović
Prof. Dr Kosovka Obradović-
Đurišić

Članovi Uređivačkog odbora

Doc. dr Tatjana Bućma
Prof. dr Radoslav Cvijanović
Prof. Dr Dragana Čukić
Prof. dr Mara Drecun
Prof. dr Stevanka Đorđević
Prof. dr Slobodanka Đukić
Prof. dr Radoslav Gajanin
Prof. dr Ranko Golijanin
Doc. dr Nedeljka Ivković
Prof. dr Nadica Jovanović-Simić
Prof. dr Slađana Jović
Prof. dr Vladimir Jurišić

Prof. dr Radojka Kocijančić
Prof. dr Zvezdana Kojić
Prof. dr Mirjana Mirić
Prof. dr Ranka Mirković
Prof. dr Goran Nedović
Prof. dr Dragan Rapajić
Prof. dr Slavica Ristić
Doc. dr Mirjana Stamenović
Prof. dr Milan Stojaković
Doc. dr Goran Trajković
Prof. dr Bogdan Zrnić

Sekretar uredništva

Ana Simović

Lektor za srpski jezik

Aleksandra Bokonjić

Lektori za engleski jezik

Sanja Antelj
Srđan Drašković
Jovanka Tešanović

BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

Volume 2, No 1, June 2011

BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

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

ISSN 1986-8529
UDC 57+61

Published by

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

On behalf of the publisher

Prof. Veljko Marić, MD, PhD,
Dean

Editorial office

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

All articles are available on the following website:

[http://
biomedicinskaistrazivanja.
rs.ba](http://biomedicinskaistrazivanja.rs.ba)

Text capture and processing

Goran Lečić

Print

KAB Savić, Foča

Printing

300 copies

Editor-in-Chief

Prof. Siniša Ristić, MD, PhD

Advisory Editors

Prof. Ljubica Djukanović,
MD, PhD
Prof. Slavenka Janković,
MD, PhD

Associate Editors

Assoc. Prof. Dejan Bokonjić,
MD, PhD
Prof. Snežana Medenica,
MD, PhD
Assoc. Prof. Maja Račić,
MD, PhD

Editor Assistants

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

Publishing Council

President

Prof. Veljko Marić, MD,
PhD

Members

Academician Drenka
Šećerov-Zečević
Academician Marko Vuković
Academician Mirko Šošić
Prof. Milan Kulić, PhD
Assoc. Prof. Biljana Mijović,
MD, PhD
Assoc. Prof. Ljiljana Milović,
MD, PhD
Prof. Kosovka Obradović-
Djurišić, MD, PhD

Members of the Editorial Board

Doc. dr Tatjana Bućma
Prof. dr Radoslav Cvijanović
Prof. Dr Dragana Čukić
Prof. dr Mara Drecun
Prof. dr Stevanka Đorđević
Prof. dr Slobodanka Đukić
Prof. dr Radoslav Gajanin
Prof. dr Ranko Golijanin
Doc. dr Nedeljka Ivković
Prof. dr Nadica Jovanović-Simić
Prof. dr Slađana Jović
Prof. dr Vladimir Jurišić

Prof. dr Radojka Kocijančić
Prof. dr Zvezdana Kojić
Prof. dr Mirjana Mirić
Prof. dr Ranka Mirković
Prof. dr Goran Nedović
Prof. dr Dragan Rapajić
Prof. dr Slavica Ristić
Doc. dr Mirjana Stamenović
Prof. dr Milan Stojaković
Doc. dr Goran Trajković
Prof. dr Bogdan Zrnić

Technical secretary

Ana Simović

Serbian language lector

Aleksandra Bokonjić

English language editor

Sanja Antelj
Srđan Drašković
Jovanka Tešanović

Sadržaj

ORIGINALNI RADOVI

Hronična bolest bubrega – opšti zdravstveni problem Ljubica Đukanović	6
Prevalenca nekarijesnih cervikalnih lezija na teritoriji opštine Foča Aleksandra Žuža, Jelena Krunic, Smiljka Cicmil, Nikola Stojanović, Đorđe Božović	10
Procjena uticaja promocije oralnog zdravlja u djece istočnog dijela Republike Srpske Bojana Davidović, Svjetlana Janković, Dragan Ivanović, Tanja Ivanović, Zoran Vulićević, Mirjana Ivanović, Dejan Bokonjić	16
Trajne promjene ličnosti nakon katastrofičnog iskustva i posttraumatski stresni poremećaj Milan Stojaković, Bogdan Stojaković	25
Da li su opravdani sistematski pregledi stanovnika u žarištima endemske nefropatije? Siniša Ristić, Veljko Marić, Ljiljana Lukić, Zlatko Maksimović, Slobodan Marić, Marijana Kovačević, Danijela Trifunović, Dragana Pavlović, Srđan Mijatović, Ljubica Đukanović	32
Depresija kod bolesnika liječenih redovnim hemodijalizama Nenad Petković, Siniša Ristić, Sanja Simić-Ogrizović	38
Luksacija kao komplikacija artroplastike kuka Maksim Kovačević, Marijana Kovačević, Siniša Ristić, Sanja Marić, Milivoje Dostić, Radmil Marić, Veljko Marić, Rade Miletić, Dražan Erić, Nenad Lalović, Dalibor Potpara, Helena Marić	45
Uspješno zatvaranje oroantralne komunikacije modifikovanom operacijom Caldwell - Lüc Bojan Kujundžić, Ranko Golijanin, Veljko Marić, Helena Marić, Lado Davidović.....	50

PREGLED LITERATURE

Kardiovaskularne bolesti kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom Dejan Petrović, Vladimir Miloradović, Mileta Poskurica, Biljana Stojimirović	56
Poremećaj kontrole impulsa i oblici repetitivnog ponašanja u Parkinsonovoj bolesti Petrović T. Novica, Vekoslav Mitrović, Petrović N. Igor, Sanja S. Marić, Kristina Bulatović	67

Od uredništva

Hronična bolest bubrega – opšti zdravstveni problem

Ljubica Đukanović

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Tokom poslednjih decenija širom sveta se dramatično povećavao broj bolesnika koji se leče metodomama za zamenu funkcije bubrega [1]. U SAD se broj ovih bolesnika udvostručio u periodu od 1991. do 2004. godine [2]. Sličan porast broja bolesnika koji se leče metodomama za zamenu funkcije bubrega zabeležen je i u zemljama Evropske unije [3], a još veći u zemljama centralne i istočne Evrope [4]. Glavni uzrok stalnog porasta broja bolesnika koji zahtevaju lečenje metodomama za zamenu funkcije bubrega je eksponencijalni porast incidence hronične bolesti bubrega uzrokovane hipertenzijom i dijabetesom, kao i sve veći broj starih u terminalnoj insuficijenciji bubrega. Međutim, bolesnici lečeni metodomama za zamenu funkcije bubrega predstavljaju samo vrh ledenog brega, dok u ranijim stadijumima hronične bolesti bubrega postoji 30 do 150 puta više bolesnika [5,6]. Ovo je najpre pokazalo obimno istraživanje prevalencije hroničnih bolesti bubrega sprovedeno u SAD u periodu od 1988-1994. godine, kojim je obuhvaćeno 15625 osoba starijih od 20 godina. Procenjeno je da je prevalenca hroničnih bolesti bubrega 11%, što je bilo 19,2 miliona odraslih stanovnika Amerike [7]. Nedavno urađena obimna meta-analiza je pokazala

da je smanjena funkcija bubrega bar isto toliko česta u opštoj populaciji kao dijabetes melitus [8].

Jedini način da se smanji porast broja bolesnika sa hroničnom bolešću bubrega jeste uporan rad na prevenciji i ranom otkrivanju ovih bolesti. Međutim, hronične bolesti bubrega najčešće protiču asimptomatski pa se bolesnici često obraćaju lekarima u odmaklom stadijumu bolesti sa uznapredovanom insuficijencijom bubrega. Zbog toga je veoma značajno da se redovno sprovodi skrining hroničnih bolesti bubrega da bi se one otkrile u što ranijem stadijumu [9]. Pri tome, prevenciju i rano otkrivanje ne treba usmeriti ka celokupnoj populaciju nego ka populacijama sa visokim rizikom za ove bolesti [10-12]. Najčešće se kao grupe sa povećanim rizikom za hroničnu bolest bubrega navode osobe sa hipertenzijom, dijabetesom, stariji od 60 godina i osobe sa pozitivnom porodičnom anamnezom o bolestima bubrega [13-15].

U ovom broju časopisa objavljen je rad „*Da li su opravdani sistematski pregledi stanovnika u žarištima endemske nefropatije?*“ u kom su prikazani rezultati skrininga sprovedenih u selima opštine Bijeljina opterećenih endemskom nefropatijom. Skriningom nisu obuhvaćene samo populacije sa

*Adresa autora:
Prof. dr Ljubica Djukanović
Pere Velimirovića 54/15
11 000 Beograd
ljubicadjukanovic@yahoo.com*

povećanim rizikom za hroničnu bolest bubrega nego celokupno stanovništvo. Imajući u vidu da savremeni vodiči preporučuju ciljane skrininge populacija sa rizikom [13-15], autori postavljaju pitanje navedeno u naslovu. Rezultati studije su pokazali visoku prevalencu faktora rizika za hroničnu bolest bubrega u žarištima endemske nefropatije, pa je čak kod 53% ispitane osobe otkriven bar jedan od četiri gore pomenuta faktora rizika za hroničnu bolest bubrega. Na osnovu toga autori zaključuju da je zbog ovako visoke opterećenosti faktorima rizika za hroničnu bolest bubrega opravdano da se u žarištima endemske nefropatije redovno sprovodi skrining kojim treba obuhvatiti celokupno stanovništvo.

Hronične bolesti bubrega nisu značajne samo zato što progresivno oštećuju funkciju bubrega nego još više što uslovljavaju razvoj progresivne i teške ateroskleroze, ishemijske vaskularne bolesti i kardiovaskularnu smrt [6,17]. Bolesnici lečeni hemodijalizama imaju 10-30 puta veći rizik od kardiovaskularne smrti nego osobe istog pola i starosti bez hronične bolesti bubrega [18]. S druge strane, samo mali procenat bolesnika sa hroničnom bolešću bubrega doživi terminalnu insuficijenciju bubrega, dok većina umire pre terminalne insuficijencije bubrega, a najčešće usled kardiovaskularnih bolesti [13,19]. Pored mnogih drugih to posebno potvrđuje studija koja je obuhvatila 1120295 (35%) stanovnika šireg regiona San Franciska kojima je tokom ambulatnih pregleda u periodu od 1996-2001. godine izmerena koncentracija kreatinina u serumu i izračunata jačina glomerulske filtracije po MDRD formuli. Praćenjem ove populacije utvrđeno je da postoji nezavisna povezanost između snižene jačine glomerulske filtracije i rizika za smrtnost, kardiovaskularne poremećaje i hospitalizaciju [20]. Međutim, nije samo smanjena JGF povezana sa značajnim povećanjem rizika za kardiovaskularne događaje nego i pojava proteinurije kod bolesnika sa dijabetesom, hipertenzijom ili starih osoba [21,22]. Nedavno je velika kohortna studija, koja je obuhvatila skoro pola miliona odraslih osoba, pokazala da je čak i veoma mala količina proteina u urinu bila povezana sa značajnim povećanjem rizika za smrtni ishod. Rezultati te studije su pokazali da je hronična

bolest bubrega doprinela svakom desetom smrtnom ishodu što je slično riziku koji nastaje zbog pušenja ili gojaznosti [23]. Visoka smrtnost bolesnika sa hroničnom bolešću bubrega i prediktivna vrednost proteinurije potvrđena je i u našoj studiji u kojoj je tokom 14 godina praćena grupa od 119 bolesnika sa endemskom nefropatijom. U posmatranom periodu 47 od njih je umrlo, najčešće od kardiovaskularnih bolesti, a samo 8 je razvilo terminalnu insuficijenciju bubrega i započelo lečenje hemodijalizama [24]. Zbog toga se rano otkrivanje hroničnih bolesti bubrega sprovodi ne samo u cilju pravovremenog započinjanja lečenja ovih bolesti nego i prevencije kardiovaskularnog morbiditeta [16].

Detaljan prikaz etiopatogeneze, dijagnostike i lečenja kardiovaskularnih bolesti bolesnika na hemodijalizi čitaoci mogu da nađu u preglednom radu Petrovića i saradnika „*Kardiovaskularne bolesti kod bolesnika koji se leče ponavljanim hemodijalizama*“. Posebno je važno što u ovom radu autori ističu značaj ranog otkrivanje kardiovaskularnih bolesti u ovoj populaciji i prikazuju strategije za rano otkrivanje i sprečavanje razvoja kardiovaskularnih bolesti. Primenom ovih mera može se značajno uticati na preživljavanje i kvalitet života bolesnika lečenih dijalizama. Međutim, mere za sprečavanje kardiovaskularnih bolesti treba da se primene mnogo pre terminalne insuficijencije bubrega. Faktori rizika za pojavu hronične bolesti bubrega (starost, dijabetes, hipertenzija, pušenje) su istovremeno i faktori rizika za kardiovaskularne bolesti. Zato će mere prevencije hronične bolesti bubrega uticati i na pojavu kardiovaskularnih bolesti [10,13], a preduslov za njihovo pravovremenu primenu je rano otkrivanje hronične bolesti bubrega i uporno i dosledno sprovođenje mera prevencije kardiovaskularnih bolesti u ovoj populaciji [25].

Sve to vodi zaključku da hronične bolesti bubrega predstavljaju opšti zdravstveni problem zbog neprekidnog porasta broja bolesnika sa hroničnom bolešću bubrega koje progresivno vode terminalnoj insuficijenciji bubrega i dugotrajnom i skupom lečenju ali i zbog visokog kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta ovih bolesnika.

Literatura

1. Grassmann A, Gioberge S, Moeller S, et al. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:2587-2593.
2. US Renal Data Systems. *USRDS 2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2007.
3. Schena FP. Epidemiology of end-stage renal disease: International comparisons of renal replacement therapy. *Kidney Int* 2000;57 (Suppl 74):S39-S45.
4. Rutkowski B, Ciocalteu A, Djukanovic Lj et al. Treatment of end-stage renal disease in Central and Eastern Europe: Overview of Current Status and Future Needs. *Artif Organs* 1998;22:187-191.
5. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Kidney Int* 2005;67(6):2089-2100.
6. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. International Comparison of the Relationship of Chronic Kidney Disease Prevalence and ESRD Risk. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2275-2284.
7. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, et al. Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998;32:992-999.
8. McCullough K, Sharma P, Ali T, Khan I, Smith WC, Macleod A, Black C. Measuring the population burden of chronic kidney disease: a systematic literature review of the estimated prevalence of impaired kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Sep 29 doi: 10.1093/ndt/gfr547.
9. Ležaić V. Metode i značaj ranog otkrivanje bolesti bubrega - ROBB studija: cilj i plan istraživanja. U: Djukanović Lj i Ležaić V, urednici. Rezultati studije „Rano otkrivanje bolesti bubrega“. Monografije Akademije medicinskih nauka SLD. Serija B. 2009;3:11-20.
10. Kissmeyer L, Kong C, Cohen J, et al. Community nephrology: audit of screening for renal insufficiency in a high risk population. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2150-2155
11. Dirks JH, De Zeeuw D, Agarwal SK, et al. Prevention of chronic kidney and vascular disease: Toward global health equity – The Bellagio 2004 Declaration. *Kidney Int* 2005;68 (Suppl 98):S1-S6.
12. Baumgarten M, Gehr T. Chronic kidney disease: detection and evaluation. *Am Fam Physician*. 2011;84(10):1138-48.
13. National Kidney Foundation. *K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification*. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2)(suppl 1):S1-S266.
14. Joint Specialty Committee of the Royal College of Physicians of London and the British Renal Association. *Guidelines for identification, management and referral of adults with chronic kidney disease*. London: Department of Health for England, 2005;20-3. Available at: <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/kidney/>
15. Johnson DW, Mathew T, Gillin A, et al. *CARI guidelines. Prevention of progression of renal failure*. Sydney: Australian and New Zealand Society of Nephrology. Available at: www.kidney.org.au/cari/
16. Hostetter TH. Chronic Kidney Disease Predicts Cardiovascular Disease *N Engl J Med* 2004;351:1344-1346.
17. Sarnak M, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003;108:2154-2169.
18. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:S112-S119.
19. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41(1):1-12.
20. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305.
21. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-426.
22. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, et al. Screening for Proteinuria in US Adults A Cost-effectiveness Analysis. *JAMA* 2003; 290:3101-3114.

23. Wen CP, Cheng TYD, Tsai MK, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet* 2008; 371:2173-2182.
24. Bukvic D, Jankovic S, Maric I, Stosovic M, Arsenovic A, Djukanovic L. Today Balkan endemic nephropathy is a disease of the elderly with a good prognosis. *Clin Nephrol* 2009;72(2):105-113.
25. Razavian M, Heeley EL, Perkovic V, Zoungas S, Weekes A, Patel AA, Anderson CS, Chalmers JP, Cass A. Cardiovascular risk management in chronic kidney disease in general practice (the AusHEART study). *Nephrol Dial Transplant* 2011 Nov 2. doi: 10.1093/ndt/gfr599

Originalni rad

Prevalenca nekarijesnih cervikalnih lezija na teritoriji opštine Foča

Aleksandra Žuža¹, Jelena Krunic¹, Smiljka Cicmil², Nikola Stojanović¹, Đorđe Božović³

¹Katedra za bolesti zuba i endodontiju, Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Bosna i Hercegovina

²Katedra za oralnu medicinu i parodontologiju, Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Bosna i Hercegovina

³Katedra za stomatološku protetiku, Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Nekarijesne cervikalne lezije su gubitak tvrdog zubnog tkiva na vratu zuba, najčešće lokalizovan na vestibularnoj površini. Ovakav gubitak mineralizovane zubne strukture može biti uzrokovan različitim etiološkim faktorima, a može dovesti do neugodne preosjetljivosti, bolnih senzacija, patoloških promjena u pulpi i konačno gubitka zuba. Cilj ove studije je bio da se odredi prevalenca nekarijesnih cervikalnih lezija kod stanovništva grada Foča.

Metode. U studiju je metodom slučajnog izbora uključeno 138 stanovnika grada Foča starosne dobi od 35-44 godine. Kliničkim pregledom posmatrane su cervikalne trećine vestibularnih površina zuba. Dubina detektovanih nekarijesnih lezija mjerena je parodontalnom sondom, a izmjerene vrijednosti zatim transformisane u indeks zubnog trošenja.

Rezultati. Premolari su zubi sa najčešćim nekarijesnim cervikalnim lezijama. Vrijednost indeksa zubnog trošenja 1 najčešće je zabilježena na donjim sjekutićima (12,3% donji lijevi lateralni sjekutić i 11,6% donji desni centralni sjekutić). Najveća učestalost indeksa 2 pronađena je na donjim prvim premolarima (18,1% donji lijevi prvi premolar; 15,9% donji desni prvi premolar), kao i vrijednost indeksa 3 (16,7% donji desni prvi premolar; 15,2% donji lijevi prvi premolar; 13,8% donji desni drugi premolar i 11,6% donji lijevi drugi premolar). Najveća vrijednost indeksa zubnog trošenja 4 pronađena je na donjim desnim centralnim sjekutićima (3,6%). U pogledu ukupne učestalosti svih nivoa indeksa od 1-4, najčešće zahvaćeni zubi bili su donji premolari.

Zaključak. Zbog poboljšane prevencije karijesa susrećemo se sa povećanom frekvencom nekarijesnog gubitka tvrdog zubnog tkiva. Zubi sa najviše nekarijesnih cervikalnih lezija u ovoj studiji su donji premolari, koji su imali i najveći procenat nivoa 2 i 3 indeksa zubnog trošenja.

Ključne riječi: nekarijesne cervikalne lezije, zubno trošenje, epidemiologija

*Adresa autora:
Asist. dr Aleksandra Žuža
Medicinski fakultet
Studentska 5, 73 300 Foča
aleksandra.zuza@yahoo.com*

Uvod

Gubitak tvrdog zubnog tkiva nekarijesne etiologije veže se uz pojmove abrazije, erozije, atricije i abfrakcije, te predstavlja čest klinički problem [1]. Ove pojave se mogu javiti kao izolovani mehanizmi ili u kombinaciji što dovodi do ubrzavanja i povećavanja obima patoloških promjena na tvrdim zubnim tkivima. U literaturi se često zajednički opisuju sve nekarijesne lezije, tj. počinje se sa opisom „zubnog trošenja“ [2]. Nekarijesna cervikalna lezija je gubitak tvrdog zubnog tkiva na cementoglednom spoju, nije karijesne prirode, ima multikauzalnu etiologiju i najčešće se javlja na površinama zuba bez plaka. Takva fizičko-hemijska oštećenja mogu izazvati neugodnu preosjetljivost, bolne senzacije, patološke promjene u pulpi i konačno gubitak vitalnosti zuba [3]. Ispitujući prevalencu ovih lezija, Levitch i saradnici su analizom 15 radova objavljenih u periodu od 1941. do 1991. godine zaključili da se prevalenca nekarijesnih cervikalnih lezija kreće u rasponu od 5 do 85% [4]. Ovako veliki raspon u rezultatima posljedica je nedostatka jasnih dijagnostičkih kriterijuma, različitih metodologija, kao i veličine i odabira samog uzorka. Autori danas navode tri različita mehanizma koji mogu izolovano ili, što je češće, udruženo dovesti do nastanka lezija tvrdih zubnih tkiva. U te mehanizme spadaju frikcija (koja uključuje abraziju i atriciju), erozija (koja predstavlja hemijsku razgradnju tvrdih zubnih tkiva bez učešća mikroorganizama) i stres (koji preko kompresije, fleksije i tenzije dovodi do

mikrofraktura i abfrakcije). Epidemiološke studije o nekarijesnim cervikalnim lezijama nisu tako brojne, kao što bi bilo očekivano s obzirom na visoku incidencu ovih lezija. Međutim, takve studije su neophodne da bi se mogla shvatiti raširenost, ozbiljnost i multikauzalna etiologija ove vrste lezija. U ovoj studiji posmatrane su nekarijesne cervikalne lezije na vestibularnim površinama zuba kao specifičan tip zubnog trošenja.

Metode rada

U studiju je metodom slučajnog odabira uključeno 138 stanovnika grada Foča. Ispitanici su pripadali starosnoj grupi od 35-44 godine, a javili su se na Katedru za bolesti zuba i endodonciju Medicinskog fakulteta u Foči radi konzervativnog tretmana. Prva faza ispitivanja sastojala se od uzimanja ličnih podataka ispitanika: ime i prezime, pol, godina rođenja, adresa, broj telefona i stručna sprema.

Klinički pregled koji se sastojao od uzimanja statusa cervikalne trećine bukalnih i labijalnih površina gornjih i donjih zuba vršio je jedan istraživač upotrebom ravnog ogledala i građušane Williamsove sonde. Zubi ispitanika su prije pregleda sušeni vazduhom iz pusterera, a radi bolje vizualizacije korišten je vještački izvor svjetlosti. Pregledane su vestibularne površine svakog pojedinačnog zuba, tako što se vrhom sonde lagano prelazilo preko površine zuba. Ukoliko je sonda zadržana prilikom pomjeranja zbog neke nepravilnosti u cervikalnom regionu

Tabela 1. Procentualna zastupljenost nivoa indeksa zubnog trošenja na sjekutićima

Indeks	Oznaka zuba							
	11	21	31	41	12	22	32	42
0	82,6	81,2	71,7	73,9	80,4	79,7	73,2	74,4
1	5,8	6,5	9,4	11,6	5,1	7,2	12,3	10,1
2	0,7	1,4	3,6	2,9	1,4	1,4	2,9	5,1
3	0,7	0,7	4,3	5,1	0,7	0	5,1	5,1
4	0	0	2,9	3,6	0	0	1,4	2,9
M	6,5	5,1	8,0	2,9	9,4	6,5	4,3	1,4
R	3,6	5,1	0	0	2,9	5,1	0,7	0
Ukupno	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
1-4	7,2	8,6	20,20	23,2	7,2	8,6	21,7	23,2

M-zubi koji nedostaju u zubnom luku; R-restaurisana površina, prisustvo kamenca ili ekstenzivnog karijesa; U-ukupno

zuba, takva promjena je evidentirana. Mjerenje dubine detektovane cervikalne lezije vršeno je Wiliamsovom parodontalnom sondom, a mjere su se označavale pomoću indeksa zubnog trošenja prema Smith i Knight-u [5].

Rezultati

Analizirajući distribuciju nekarijesnih cervikalnih lezija prema grupama zuba u našem uzorku, zubi sa najčešćim nalazom nekarijesnih cervikalnih lezija su premolari. Vrijednost indeksa zubnog trošenja 1 pokazuje minimalni gubitak konture gleđi i najčešći je bio na donjim sjekutićima (12,3% donji lijevi lateralni sjekutić i 11,6% donji desni centralni sjekutić). Najinteresantnije vrijednosti indeksa za kliničku praksu su 2, 3 i 4 koji predstavljaju dobro formirane cervikalne lezije. Najveća učestalost indeksa 2 pronađena je na donjim prvim premolarima

(29,7%). Sličan procenat zabilježen je i na donjim očnjacima i iznosio je 28,2%. Najmanja ukupna vrijednost svih nivoa indeksa zubnog trošenja zabilježena je na molarima (od 2,2-10%).

Diskusija

Prevalenca nekarijesnih cervikalnih lezija još uvijek nije dobro dokumentovana. Levitch i saradnici [4] su analizom 15 radova objavljenih u periodu od 1941. do 1991. godine zaključili da se prevalenca nekarijesnih cervikalnih lezija kreće u rasponu od 5-85%. Ovako veliki raspon u rezultatima posljedica je nedostatka jasnih dijagnostičkih kriterijuma, različitih metodologija, kao i veličine i odabira samog uzorka, zbog čega je teško porediti rezultate našeg istraživanja sa rezultatima drugih autora [6-9]. Shulman i Robins [10] zabilježili su prevalencu nekarijesnih cervikalnih lezija kao nisku

Tabela 2. Procentualna zastupljenost nivoa indeksa zubnog trošenja na očnjacima i premolarima

Indeks %	Oznaka zuba											
	13	23	33	43	14	24	34	44	15	25	35	45
0	39,9	68,8	65,2	68,8	39,9	44,9	38,4	43,5	32,6	39,1	41,3	42,8
1	5,8	10,1	7,2	11,6	5,8	2,9	4,3	5,8	3,6	7,2	3,6	2,9
2	9,4	1,4	13,0	8,0	9,4	10,9	18,1	15,9	10,9	8,7	10,1	11,6
3	6,5	2,9	5,8	7,2	6,5	5,1	15,2	16,7	5,8	5,1	11,6	13,8
4	0	0	2,2	1,4	0	0	2,2	1,4	0	0	2,2	1,4
M	28,3	11,6	5,1	2,2	28,3	27,5	15,9	11,6	38,4	33,3	21,7	15,9
R	10,1	5,1	1,4	0,7	10,1	8,7	5,8	5,1	8,7	6,5	9,4	11,6
Ukupno	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
1-4	21,7	14,4	28,2	28,2	21,7	18,9	39,8	39,8	20,3	21,0	27,5	29,7

M-zubi koji nedostaju u zubnom luku; R-restaurisana površina, prisustvo kamenca ili ekstenzivnog karijesa

(18,1% donji lijevi prvi premolar; 15,9% donji desni prvi premolar). Velika frekvencija indeksa 2 (13%) pronađena je i na donjem lijevom očnjaku. Nivo 3 je takođe bio najzastupljeniji na donjim premolarima (16,7% donji desni prvi premolar; 15,2% donji lijevi prvi premolar; 13,8% donji desni drugi premolar i 11,6% donji lijevi drugi premolar). Najveća vrijednost nivoa 4 pronađena je na donjim centralnim sjekutićima (3,6%), a najmanja na molarima (0-0,7%). U pogledu ukupne učestalosti svih nivoa indeksa od 1 do 4 najčešće zahvaćeni zubi bili su donji premolari (donji prvi premolar 39,8%; donji drugi premolari od 27,5-

(2%), dok su Bergstrom i Eliasson [11] zabilježili visoku prevalencu u iznosu od 90%. Ovako velika razlika u dobijenim rezultatima može se djelimično objasniti činjenicom da su Shulman i Robinson [10] ispitivali prevalencu nekarijesnih cervikalnih lezija kod mlađih osoba, dok su Bergstrom i Eliasson [11] ispitivali odrasle pacijente starosti od 31-60 godina. Analizirajući distribuciju nekarijesnih cervikalnih lezija prema grupama zuba u našem uzorku možemo reći da su zubi na kojima najčešće nalazimo nekarijesne cervikalne lezije donji premolari, što je u skladu sa dobijenim rezultatima Borčića i saradnika [2]. Brojna istraživanja potvrđuju najveću

Tabela 3. Procentualna zastupljenost nivoa indeksa zubnog trošenja na molarima

Indeks %	Oznaka zuba											
	16	26	36	46	17	27	37	47	18	28	38	48
0	41,3	47,8	35,5	35,5	60,1	62,3	47,1	52,9	55,8	58,0	45,7	53,6
1	2,9	2,9	1,4	1,4	5,8	5,8	5,8	7,2	2,9	3,6	2,9	2,2
2	5,1	5,8	1,4	2,9	2,9	3,6	0,7	1,4	1,4	0,7	0	0
3	1,4	1,4	2,2	1,4	0,7	0,7	1,4	1,4	0	0	0	0
4	0	0	0,7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M	42,0	34,8	53,6	51,4	26,1	23,9	40,6	29,0	37,7	37,7	50,0	42,8
R	7,2	7,2	5,1	7,2	4,3	3,6	4,3	8,0	2,2	2,2	1,4	1,4
Ukupno	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
1-4	9,4	10,1	5,7	5,7	9,4	10,1	7,9	10,0	4,3	4,3	2,9	2,2

M-zubi koji nedostaju u zubnom luku; R-restaurisana površina, prisustvo kamenca ili ekstenzivnog karijesa

učestalost nekarijesnih cervikalnih lezija u regiji od očnjaka do prvog molara, naročito na donjim premolarima [12-14]. Drugačije rezultate prikazali su Lusi i saradnici koji su pronašli veći broj lezija na gornjim zubima, uglavnom na očnjacima i premolarima [15]. Međutim, treba naglasiti da su ovi autori istraživali isključivo erozivne lezije koje su češće u gornjoj vilici. Slične rezultate prikazali su i Zipkin i McClure koji zaključuju da je 27% osoba zahvaćeno erozijama koje su češće u gornjoj vilici, a najčešće zahvaćeni zubi su gornji prvi premolari [16]. Donachie je u svom istraživanju zabilježio da je kod osoba mlađe životne dobi više zahvaćena cervikalna površina premolara i molara u odnosu na sjekutiće i očnjake, ali da se ta razlika gubi nakon 75. godine života. Isti autor navodi da donji sjekutići pokazuju veći stepen abrazije od gornjih sjekutića, posmatrano u istoj starosnoj grupi, dok su gornji očnjaci značajno više zahvaćeni ovom vrstom lezija u odnosu na donje [17]. Zubi na kojima smo dijagnostikovali najmanji procenat cervikalnih lezija su molari. Međutim, u ovoj grupi zuba najveći je bio i procenat ekstrahovanih zuba, što je moglo da utiče na dobijene rezultate. Najznačajniji nivoi indeksa zubnog trošenja za kliničku praksu su

nivo 2, 3 i 4. Grupa zuba u okviru koje smo u najvećem procentu ustanovili prisustvo lezija nivoa 2 i 3 su premolari. Zastupljenost lezija označenih brojem 4, koji predstavlja ekspoziciju dentina, bila je od 0,7-3,6% pri čemu je najveća vrijednost zabilježena na donjem desnom centralnom sjekutiću. Ovakvi podaci su približni rezultatima Borčića i saradnika [2], koji su kod svojih ispitanika utvrdili ekspoziciju dentina u 0,6-5,6% slučajeva, dok je u podacima koje iznose Smith i Robb ekspozicija dentina utvrđena na 2-6% pregledanih zuba [7].

Zaključak

Zahvaljujući mjerama zdravstvenog prosvjećivanja i poboljšanoj prevenciji karijesa, suočavamo se sa povećanom frekvencijom nekarijesnih cervikalnih lezija koje mogu da dovedu do osjetljivosti zuba, patoloških promjena u zubnoj pulpi, pa čak i do gubitka zuba. Da bi se mogla pratiti učestalost ove vrste lezija neophodno je njihovo evidentiranje u stomatološke kartone, kao i uvođenje indeksa zubnog trošenja u širu kliničku praksu kako bi se mogla mjeriti dubina detektovanih lezija.

Literatura

1. Rees JS, Jagger DC. Abfraction lesions: Myth or Reality? *J Esthet Restor Dent* 2003;15:263-71.
2. Borčić J, Anić I, Ureek MM, Ferreri S. The prevalence of non-cariouse cervical lesions in permanent dentition. *J Oral Rehabil* 2004;31:117-23.
3. Šutalo J, Tarle Z. Nekarijesne destruktivne lezije tvrdih zubnih tkiva. *Acta Stomatol Croat* 1997;31:42-52.
4. Levitch LC, Bader JD, Shugars DA, Heymann HO. Non-cariouse cervical lesions. *J Dent*

- 1994;22:195-207.
5. Smith BGN, Knight JK. An index for measuring the wear of teeth. *Br Dent J* 1984;156:435-8.
 6. Bader JD, Mc Clure F, Scurria MS, Shugars DA, Heyman HO. Case-control study of non-carious cervical lesions. *Community Dent Oral Epidemiol* 1996;24:286-91.
 7. Smith BGN, Robb ND. The prevalence of tooth wear in 1007 dental patients. *J Oral Rehabil* 1996;23:232-9.
 8. Grippo JO. Non-carious cervical lesions: the decision to ignore or restore. *J Esthet Dent* 1992;4:155-64.
 9. Telles D, Pegorago LF, Pereira JC. Prevalence of noncarious cervical lesions and their relation to occlusal aspects : a clinical study. *J Esthet Dent* 2000;12:10-5.
 10. Shulman EH, Robinson HG. Salivary citrate content and erosion of teeth. *J Dent Res* 1948;27:541-4.
 11. Bergstrom J, Eliasson S. Cervical abrasion in relation to toothbrushing and periodontal health. *Scand J Dent Res* 1988;96:405-11.
 12. Barlett DW, Coward PY, Nikkah C, Wilson RF. The prevalence of tooth wear in a cluster sample of adolescent schoolchildren and its relationship with potential explanatory factors. *Br Dent J* 1998;184:125-9.
 13. Nemcovsky CE, Artzi Z. Erosion-abrasion lesions. Revisited. *Compend Contin Educ Dent* 1996;17:416-8.
 14. Sutalo J, Njemirovskij V. The influence of exogen and endogen factors in dissolution of enamel surface. *Acta Stomatol Croat* 1981;15:11-15.
 15. Lussi AR, Schaffner M, Hotz P et al. Dental erosion in a population of Swiss adults. *Community Dent Oral Epidemiol* 1991;19:286-90.
 16. Zipkin I, Mc Clure FJ. Salivary citrate and dental erosion. *J Dent Res* 1949;28:613-26.
 17. Donachie MA, Walls AWG. Assessment of tooth wear in an ageing population. *J Dent* 1995;23:157-64.

Prevalence of non-carious cervical lesions in the municipality of Foča

Aleksandra Žuža¹, Jelena Krunić¹, Smiljka Cicmil², Nikola Stojanović¹, Djordje Božović³

¹Department of Dental Diseases and Endodontics, Faculty of Medicine Foča, University of East Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

²Department of Oral Medicine and Periodontology, Faculty of Medicine Foča, University of East Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

³Department of Dental Prosthetics, Faculty of Medicine Foča, University of East Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Non-carious cervical lesions are defined as the loss of hard dental tissue on the neck of the tooth, most frequently located on the vestibular plane. This loss of mineralized tooth tissue can be caused by diverse causal agents and can cause painful hypersensitivity, painful sensations, pathological pulp changes and finally tooth loss. The aim of this study was to determine the prevalence of non-carious cervical lesions in population in the municipality of Foča.

Methods. The study included 138 inhabitants of Foča, randomly selected, aged 35-44 years. The cervical third of the vestibular surfaces was clinically examined. A periodontal probe with a millimetre mark measured the depth of the detected non-carious cervical lesions and measurements obtained were then transferred into tooth wear index.

Results. In this study, the most frequently affected teeth were premolars. The highest frequency of level 1 was found in the lower incisors (12.3 % the left lower second incisor; 11.6 % the right lower first incisor). The highest frequency of level 2 was found in the first lower premolars (18.1 % the left lower premolar; 15.9 % the right lower premolar). Level 3 was the most frequent in the lower premolars, too (16.7 % lower right first premolar; 15.2% lower left first premolar; 13.8 % lower right second premolar and 11.6 % lower left second premolar). Level 4 was found with the highest percentage in the lower incisors (3.6 %). With regard to the total frequency of all levels index from 1 to 4, the lower first premolars were most commonly affected.

Conclusion. Due to improved caries prevention, we might face an increased frequency of non-carious tooth surface loss. In this study, premolars were most commonly affected teeth and they also had the

highest percentage of tooth wear index levels 2 and 3.

Keywords: non-carious cervical lesions, tooth wear, epidemiology

Originalni rad

Procjena uticaja promocije oralnog zdravlja u djece istočnog dijela Republike Srpske

Bojana Davidović¹, Svjetlana Janković¹, Dragan Ivanović¹, Tanja Ivanović¹, Zoran Vulićević³, Mirjana Ivanović³, Dejan Bokonjić²

¹Medicinski fakultet, Studijski program stomatologija, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

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

³Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Uvod. Oralno zdravlje je neraskidivi dio cjelokupnog zdravlja. Stanje u poslijeratnom periodu, neadekvatna ishrana i zanemarena briga o oralnom zdravlju, odrazila se na zdravlje usta i zuba djece na ovim područjima. Cilj istraživanja je da se procijeni uticaj promocije oralnog zdravlja primjenom preventivnih mjera i zdravstvenim prosvjećivanjem na smanjenje pojave oralnih oboljenja kod djece.

Metode. Tokom ispitivanja pregledano je 599 djece, od 6 i 12 godina iz Foče, Čajniča, Kalinovika, Višegrada i Novog Goražda. Osnovne aktivnosti u toku istraživanja bile su: zdravstveno prosvjećivanje djece, pregled usta i zuba, evidencija u stomatološke kartone, grupni zdravstveni razgovor sa djecom, individualni zdravstveni razgovor sa roditeljima i nastavnicima o načinu održavanja oralne higijene, savjetovanje roditelja o pravilnom načinu ishrane.

Rezultati. Kod 599 pregledanih dječaka i djevojčica odabranih uzrasta utvrđen je veoma visok karijes indeks osoba (KIo) od 99,8%, a bio je najmanji kod djece iz škola u Foči. Vrijednost karijes indeksa zuba (KIz) za svu djecu iznosila je 59,4 % i bila je najviša kod šestogodišnjaka Novog Goražda 69,8 %, a najniža kod dvanaestogodišnjaka u Foči 42,8%. Karijes indeks prosjek (KI_p) za svu pregledanu djecu iznosi 4,1, odnosno za šestogodišnjake je 2,6, a za dvanaestogodišnjake je 5,5. Cirkularni karijes je prisutan kod 21,3 % šestogodišnjaka iz Foče, dok je u ostalim mjestima dvostruko češći. Procjena stanje zdravlja gingive je pokazala da samo 9,0% učenika ima potpuno zdravu gingivu, blagu inflamaciju 89,2 %, dok je umjerena inflamacija konstatovana kod 1,8 %. Vrijednost plak indeksa od 1,1-2,0 imalo je 90,7 %, a od 2,1-3,0 2,8% djece. Ortodontska nepravilnost otkrivena je kod 55,4% dvanaestogodišnjaka.

Zaključak. Uspješnim provođenjem preventivnih i profilaktičkih mjera sigurno se doprinosi daljem unapređenju oralnog, a samim tim i opšteg zdravlja djece, ali i cjelokupne populacije.

Ključne riječi: karijes, oralna oboljenja, zdravstveno prosvjećivanje

Adresa autora:
Asist. dr Bojana Davidović
Katedra za preventivnu i
dječiju stomatologiju
Studentska 5, 73 300 Foča
boki1310@yahoo.com

Uvod

Oboljenja usta i zuba imaju važno mjesto u humanoj patologiji, a samim tim i veliki zdravstveni, socijalni i ekonomski značaj. Karijes i parodontopatije su najrasprostranjenije humane bolesti današnjeg doba. Problem karijesa je utoliko veći što najčešće oboljevaju djeca u najranijem djetinjstvu. Komplikacije karijesa, kao što su bol i infekcija okolnih tkiva, ometaju kvalitet života, umanjuju radnu sposobnost, otežavaju komunikaciju i socijalizaciju čovjeka uopšte [1].

Karijes zuba je najčešće oboljenje kod djece, počevši od druge ili treće godine života, intenzivira se u periodu smjene zuba i dostiže vrhunac u pubertetu. U poslijeratnom periodu evidentiran je veliki postotak karijesa zuba kod djece što se vezuje za insuficijentnu ishranu, nedovoljnu obavještenost o nicanju prvog stalnog zuba, nedovoljnu ili nikakvu oralnu higijenu.

Zbog toga se svi naponi i ciljevi preventivne stomatologije usmjeravaju ka prevenciji ovih oboljenja. Samo najefikasnijim preventivnim sredstvima i mjerama može se spriječiti pojava ili ublažiti posljedice nekog oboljenja. U mnogim razvijenim zemljama, gdje je stepen zdravstvene kulture na zavidnom nivou, u prevenciji karijesa i njegovih komplikacija postignuti su značajni rezultati. Da bi se postigli takvi rezultati treba podstaći odgovornost roditelja za ukupno zdravlje djece, a samim tim i za oralno zdravlje. Neophodno je ukazati na važnost redovnih kontrola kod stomatologa, zbog ranog uočavanja promjena bitnih za oralno zdravlje (karijes, gingivitis, parodontopatije, ortodontske anomalije). Djeca i roditelji treba da shvate značaj pravilne ishrane za zdravlje usta i zuba, kao i štetnost pojedinih namirnica.

U brojnim zemljama Evrope i svijeta danas se redovno sprovode epidemiološke studije o rasprostranjenosti oralnih oboljenja. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) posebno preporučuje da se redovni nacionalni pregledi stanovništva sprovode svakih pet godina da bi se pratile promjene u oralnom zdravlju stanovništva.

Epidemiološko praćenje promjena u oralnom zdravlju je značajno sredstvo za predviđanje broja, vrste i distribucije potrebnog stručnog kadra, kao i za predviđanje zadataka sa kojima će biti suočen sistem stomatološke zaštite u budućnosti. Bez validnih epidemioloških

podataka nemoguće je formirati nacionalne i regionalne strategije i ciljeve vezane za oralno zdravlje [2]. Epidemiološkim istraživanjem omogućava se uvid u rasprostranjenost, učestalost i utvrđivanje karakteristika oboljenja, te određivanje etioloških faktora koji dovode do nastanka oboljenja [3]. Dobijeni rezultati ovih istraživanja bili bi značajan osnov za izradu najefikasnijeg modela preventivnog programa, koji će biti primjenljiv za našu populaciju, i koji će istovremeno obezbijediti najveću efikasnost i trajne rezultate.

Iz tih razloga ciljevi ove studije bili su:

- Evidencija karijes indeksa (KEP, KIo, Klz, KIp, struktura KEP-a) kod izabrane populacije (6 i 12 godina),
- Evidencija cirkularnog karijesa, održavanja oralne higijene, gingivalnog indeksa i ortodontskih anomalija,
- Izrada edukativnih brošura koje su namijenjene djeci i roditeljima,
- Prikazivanje i obuka djece o pravilnom održavanju oralne higijene,
- Informisanje djece i roditelja o važnosti i značaju fluor profilakse uz posebno isticanje koliku dozu pomenutog profilaktičkog sredstva treba primijeniti s obzirom na uzrast djeteta,
- Isticanje važnosti kontrolnih pregleda i zalivanja fisura zdravih zuba transkaninog sektora,
- Primjena odgovarajućih mjera fluorizacije,
- Ukazivanje na posljedice loših navika koje mogu doprinijeti promjenama na orofacijalnom sistemu (grickanja olovke, stranih predmeta, disanja na usta, tiskanja jezika, sisanja prsta), kao i loše navike koje utiču na cjelokupan organizam (alkohol, cigarete, droga).

Metode rada

Ova studija je urađena kao deskriptivna studija presjeka kojom je obuhvaćeno 599 djece iz Foče, Čajniča, Kalinovika, Višegrada i Novog Goražda. Ciljne grupe istraživanja su bila djeca od 6 i 12 godina (prvi i šesti razred). Izabrana godišta su relevantna za istraživanje i upoređivanje jer nastupa period smjene zuba u 6-oj, a u 12-oj godini se završava. Istraživanje je izvršeno u 2010. godini.

Pregledi djece u školama su pogodni zbog toga što je cjelokupna populacija istog uzrasta obuhvaćena na jednom mjestu, tako da je moguće evidentirati postojeće stanje oralnog zdravlja. Gradovi, koji su uključeni u ovo ispitivanje, nemaju školsku ambulantu koja je u funkciji.

Istraživanje su sprovedi asistenti sa Katedre za dječiju i preventivnu stomatologiju Medicinskog fakulteta u Foči zajedno sa rukovodiocem projekta. Prije početka istraživanja pripremljen je zdravstveno promotivni materijal (izrada edukativnog materijala za populaciju djece predviđenih ovim programom, karton za sistematski pregled, brošure sa uputstvima za oralno zdravlje).

Prije svakog pregleda održana su predavanja grupi djece o važnosti zdravih zuba za zdravlje uopšte, procesu nastanka karijesa, procesu nastanka plaka, dejstvu mikroorganizama iz plaka na zube, važnosti pravilne ishrane za zdravlje zuba, načinu održavanja pravilne oralne higijene, povezanosti zdravlja zuba i higijene usne šupljine, važnosti i značaj fluor profilakse, značaju zalivanja fisura, dejstvu drugih preparata fluora (vodice za ispiranje, tablete), vrsti pribora koji je neophodan za održavanje oralne higijene, kao i značaju kontrolnih pregleda za oralno zdravlje. Svakom predavanju prisustvovalo je i nastavno osoblje ovih škola. Pored tema vezanih za zdravlje zuba, pomenuto je i štetno dejstvo drugih faktora koji mogu doprinijeti narušavanju opšteg zdravlja (alkohol, cigarete, narkotici). Učenicima je grupno, a po potrebi i individualno demonstrirano na modelu pravilan način četkanja zuba.

Štampana je edukativna brošura „Svaki dan sa osmijehom“ namijenjena djeci i roditeljima, koju smo dijelili prilikom pregleda. Brošure su sastavljene od četiri odvojena poglavlja. Svako poglavlje je sastavljeno od kratkih i važnih napomena na datu temu, koje su informativnog karaktera i dijela koje je označeno kao „VAŽNO“ u kome su jasno data uputstva roditeljima kako zube očuvati zdravim.

Pregledi su obavljani u učionicama škola, pri dnevnom osvjetljenju uz korišćenje stomatološke sonde i ogledalca. Za procjenu rasprostranjenosti karijesa korišćen je Klein-Palmerov sistem (KEP) i odgovarajući indeksi: karijes indeks osoba (KIo), karijes indeks zuba (KIZ), karijes indeks prosjek (KIp). Ocjen-

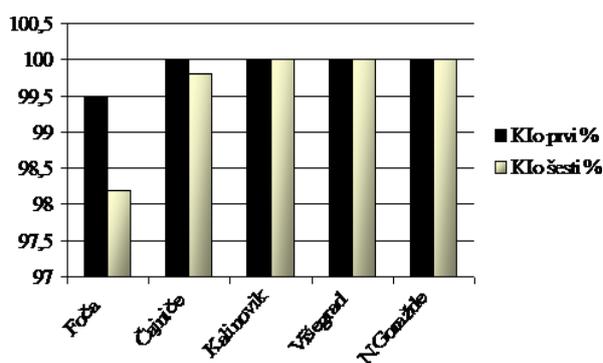
jivanje je izvršeno u skladu sa „kriterijumima za dijagnozu i karijes“, koji je ustanovljen 1997. godine u Ženevi [4]. Za učenike prvih razreda izračunavana je vrijednost za stalne zube. Nakon utvrđenog stanja tvrdih zubnih tkiva, izabranoj populaciji, primijenjene su odgovarajuće mjere fluorizacije.

Procjena stanja zdravlja gingive analizirana je pomoću Löe-Silness-a, dok je procjena stanja oralne higijene urađena po Greene-Vermillionovom indeksu mekih naslaga („debris indeks“). Kod svakog djeteta utvrđeno je prisustvo ili odsustvo ortodontskih anomalija. Kod dijagnostikovanih anomalija izvršena je kategorizacija istih po Angle-u.

Rezultati

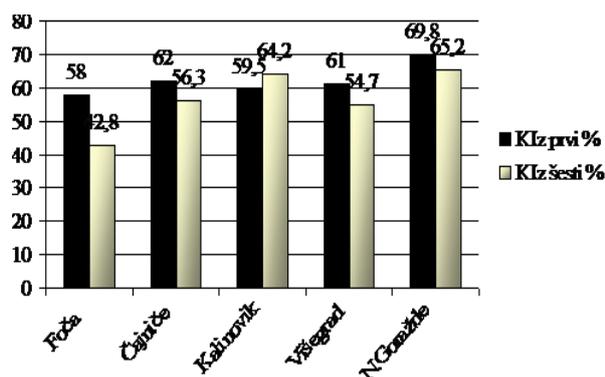
Kliničkim pregledom kod ispitanika dobijeni su podaci o stanju zdravlja zuba (statusu zuba) i mekih tkiva usne duplje, stanju gingive, prisustvu mekih i čvrstih naslaga na zubima, međusobnom odnosu zubnih nizova.

Za 599 pregledanih dječaka i djevojčica odabranih uzrasta u ovom posmatranju, karijes indeks osoba (KIo) je veoma visok i iznosi 99,8%. Posmatrano po školama i razredima, vrijednost karijes indeksa osoba najmanji je kod djece iz škola u Foči (Grafikon 1).



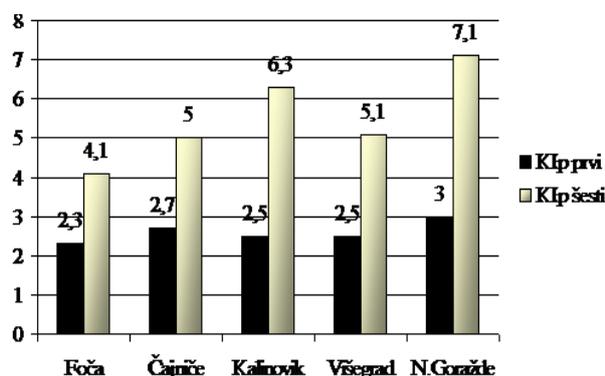
Grafikon 1. Prikaz raspodjele karijes indeks osoba (KIo) prema razredima i gradovima

Analizom podataka dobijena je vrijednost karijes indeks zuba (KIZ) koja je za svu djecu iznosila 59,4 %. Posmatrano po gradovima i razredima, najviša vrijednost KIZ-a zabilježena je kod šestogodišnjaka Novog Goražda 69,8 %, dok je najniža vrijednost kod dvanaestogodišnjaka u Foči 42,8 % (Grafikon 2).



Grafikon 2. Prikaz raspodjele karijes indeksa zuba (Klz) prema razredima i gradovima

Karijes indeks prosjek (KIp) pokazuje nam koliko u prosjeku svaka pregledana osoba ima oboljelih zuba. Analizom podataka utvrđeno je da KIp za svu djecu uključenu u istraživanje iznosi 4,07, odnosno za šestogodišnjake je 2,61, a za dvanaestogodišnjake je 5,53. Analizom dobijenih podataka uočava se da je najniža vrijednost KIp zabilježena kod šestogodišnjaka u Foči 2,30, dok je ta vrijednost najveća kod djece iz Novog Goražda 3,00 (Grafikon 3).



Grafikon 3. Raspodjela karijes indeks prosjeka (KIp) prema razredima i gradovima

Posmatrajući međusobni odnos strukture KEP zapaženo je da generalno ima više zuba koji su sanirani. Procenat prisutnih karijesnih lezija je 43,5% (Slika 1), ali nije ni zanemarljiv broj ekstrahovanih zuba 11,14%. Postotak zuba sa ispunima je 45,4%.

Istraživanjem je otkriven veliki procenat djece kod kojih postoji cirkularni karijes (Slika 2). Najniža vrijednost 21,3 % je kod šestogodišnjaka iz Foče, dok u ostalim mjestima ta vrijednost je dvostruko veća (Grafikon 4).

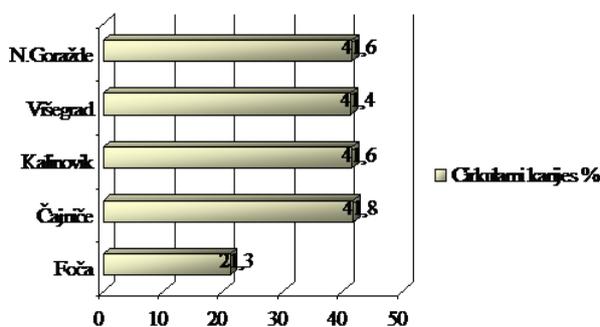


Slika 1. Karijes zuba

Stanje zdravlja gingive procjenjivano je pomoću gingivalnog indeksa po Löe-Silness-u. Obradom podataka utvrđeno je da mali procenat djece (9,0%) ima potpuno zdravu gingivu. Blaga inflamacija je prisutna kod 89,2 % učenika, dok je umjerena inflamacija konstatovana kod 1,8 % ispitanika (Tabela 1). Posmatrano po gradovima najbolje stanje desni je primijećeno kod djece u Foči (Grafikon 5).



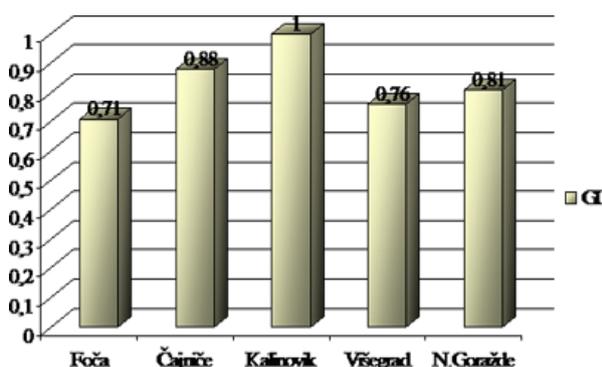
Slika 2. Cirkularni karijes



Grafikon 4. Raspodjela cirkularnog karijesa među učenicima prvog razreda

Tabela 1. Stanje zdravlja gingive kod sve ispitivane djece

Gingivalni indeks po Loe-Silness-u	%
0- Odsustvo inflamacije	9,0
1- Blaga inflamacija, oskudne promjene u boji i teksturi gingive, nema krvarenja na sondiranje	89,2
2- Umjerena inflamacija, crvenilo, edem i krvarenje na pritisak i sondiranje	1,8
3- Teška inflamacija, znatno crvenilo, edem, ulceracije i spontano krvarenje	0



Grafikon 5. Stanje zdravlja desni djece po gradovima mjerenih pomoću gingivalnog indeksa Loe Silness

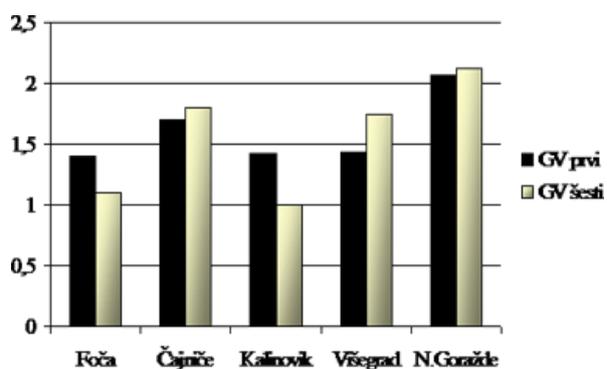
Stanje oralne higijene najčešće se procjenjuje plak indeksom po Green-Vermillion-u. Od ukupnog broja pregledanih učenika, samo 6,5% nema prisutnog dentalnog plaka na zubima. Vrijednost plak indeksa u intervalu od 1,1-2,0 ima 90,7 %, dok vrijednost od 2,1-3,0 ima 2,8% ispitanika. Treba napomenuti da se stanje znatno razlikuje u pojedinim gradovima (Grafikon 6).

Analizom podataka utvrđeno je da svaki drugi dvanaestogodišnjak izabrane populacije ima neku ortodontsku nepravilnost, 55,4%. Rezultati istraživanja pokazuju da ortodontsku nepravilnost ima 12,4% učenika prvog razreda i 57,5 % učenika šestog razreda u Foči; 12,0 % učenika prvog i 55,5 % šestog razreda u Čajniču;

10,0 % prvog i 48,4 % šestog razreda u Kalinoviku; 14,7 % prvog i 58,9 % šestog razreda u Višegradu i 13,9 % prvog i 56,8 % šestog razreda u Novom Goražđu.

Najčešća nepravilnost vilica klasifikovana po Angle-u, kod djece u svim opštinama, je I klasa (Tabela 2).

Jedna od čestih nepravilnosti pojedinih zuba je ektopija (Slika 3). Na slici je prikazana ektopija zuba 13 i 23, a nastaje kao posljedica prijevremene ekstrakcije mliječnih zuba. Kao posljedica toga, nedostaje dovoljno prostora



Grafikon 6. Prikaz prisustva mekih naslaga mjerenih pomoću Green Vermilion-ovog indeksa u odnosu na razrede i gradove



Slika 3. Sekundarna tjeskoba

Tabela 2. Učestalost normalne okluzije i malokluzije klasifikovane po Angle-u (%)

Klasa po Angle-u	Foča	Čajniče	Kalinovik	Višegrad	Novo Goražde
I	39,7	50,5	45,1	37,3	49,2
II/1	35,2	22,0	30,5	29,7	32,5
II/2	17,0	15,1	17,1	19,8	12,1
III	8,1	12,4	7,4	13,2	6,23

za pravilan smještaj stalnih zuba.

Na slikama 4 i 5 je prikazan pacijent sa malokluzijom II/1 klase (druga klasa prvo odjeljenje). Karakteristika ove malokluzije je veliki horizontalni preklop i protruzija gornjih



Slika 4. Malokluzija II/1 klase po Angle-u



Slika 5. Malokluzija II/1 klase po Angle-u

prednjih zuba. Iz prethodnih rezultata se vidi da su najbolji pokazatelji stanja usta i zuba, oralne higijene, kao i ortodontskih anomalija zabilježeni u Opštini Foča. Mada, ovakvi podaci nisu nimalo ohrabrujući i daleko su od ciljeva koje je postavila SZO.

Diskusija

U ovoj studiji nađena je visoka prevalenca karijesa kod obje grupe ispitivanih učenika. Na osnovu pregleda literature dokazano je da životno okruženje, dostupnost stomatološke službe, intelektualna svijest roditelja, kao i socio-ekonomski uslovi imaju uticaj na cjelokupno zdravlje čovjeka. Postojeći rezultati su u skladu sa ranijim istraživanjima, gdje su takođe nađene veće vrijednosti KIp kod ispitanika u ruralnim područjima u odnosu na urbana [5,6]. Djeca ruralnih i subruralnih dijelova Hrvatske [7], a posebno iz ratnih područja, pokazuju vrlo visoke vrijednosti KIp/KI. KIp indeks iznosio je 6,67, a KIp 7,7.

Ivanković i saradnici [8] su izračunali vrijednosti KIp u poslijeratnoj Bosni u četiri regiona u toku 1997. godine. Pronašli su da vrijednost KIp za šestogodišnjake iznosi 4,9 i 86% djece je zahvaćeno karijesom, kao i 6,2 je vrijednost KIp za dvanaestogodišnjake i 94% djece je

imalo neko od obilježja karijesa. Godine 2004. vrijednost indeksa KIp za dvanaestogodišnjake u Bosni i Hercegovini je iznosila 4,16 na osnovu studije Muratbegović i saradnika [9]. Studija koja je rađena 1999. godine u Sarajevu [10]

pokazala je da KIo kod šestogodišnjaka iznosi 89%, a za dvanaestogodišnjake 96,98%.

Na osnovu nacionalnih studija zemalja Evrope upoređivana je vrijednost KIp kroz različite vremenske periode i ona za sedmogodišnjake u posljednjoj deceniji 20. vijeka u Njemačkoj iznosila je 0,14, u Turskoj 0,35, u Poljskoj 0,42 [11]. Dvanaestogodišnjaci su u istom periodu imali nešto veće vrijednosti: Njemačka 1,26, Turska 2,23, Poljska 2,83.

Vrijednosti KIp su mnogo niže kad je riječ o vršnjacima iz Hildaga u Meksiku (regiona gdje je sprovedena fluorizacija) [12]. KIp dvanaestogodišnjaka je iznosio 0,90. Iako prosječne vrijednosti karijesa po osobi su niske, zastupljenost K komponenta (KEP) je znatno izražena u odnosu na ostale komponente. Nacionalna studija u Brazilu je pokazala da područja kod kojih je sprovedena fluorizacija imaju niže vrijednosti KIp. Područja u kojima nije sprovedena fluorizacija imale su vrijednosti KIp 3,36, u odnosu na područja gdje je ona izvršena i gdje je vrijednost KIp bila 2,38 [13].

Kod australijske djece u toku 2002. godine KIp iznosi 1,89, a u grupi djece 11-12 godina KIp je 0,87 [14].

U ovoj studiji najveći broj ispitanika, 90,7% ima zadovoljavajuću oralnu higijenu, dok 2,8% ispitanika ima lošu oralnu higijenu. Ovi podaci slažu se sa nedavno urađenom studijom

na ovom području [6]. Zbog toga je veoma važno uključiti i edukovati roditelje kako bi brigu za oralno zdravlje usmjerili na razvijanje osjećaja lične i porodične odgovornosti. Zdravstveno vaspitanje predstavlja početnu mjeru za očuvanje kako oralnog, tako i cjelokupnog zdravlja. Što se oralnog zdravlja tiče, ono treba da rezultuje promjenama u ponašanju koje će imati za cilj smanjenje akumulacije dentalnog plaka, a samim tim i smanjenjem različitih sojeva mikroorganizama koji su glavni uzročnici nastanka svih oralnih oboljenja.

Ustanovljeno je da mali procenat djece (9,0%) ima zdravu gingivu. Prema podacima iz literature uočeno je da sa povećanjem godina raste procenat osoba oboljelih od gingivitisa [15], a posebno su česti u periodu smjene zuba i puberteta [16]. Može se reći da nema osobe koja u toku života ne oboli od gingivitisa. Treba napomenuti da se stanje znatno razlikuje u pojedinim gradovima. Najlošiji rezultati su u opštini Kalinovik, a najbolji u Foči. Takva činjenica nije iznenađujuća s obzirom da u toj opštini ne radi niti jedan stomatolog, dok u ostalim gradovima, izuzev Foče, nema specijaliste dječije i preventivne stomatologije.

Slična studija urađena je u Latviji u dva vremenska perioda i to na petnaestogodišnjacima. Zdrave desni u studiji iz 1993. godine je imalo 9,3% ispitanika, dok je u 2001. godini taj procenat bio znatno veći i iznosio je 39,2% [17].

U nedavno rađenoj studiji u ovom regionu ortodontske anomalije su bile zastupljene kod 34,4% [6].

Jankulovski i saradnici [17] su našli malokluziju kod 83,59% djece uzrasta 7-9 godina. Najveći broj djece ima nepravilnost I klase (42,56 %), što je slično sa rezultatima naše studije. Rezultati studije su pokazali najmanji procenat djece sa III klasom (2,56 %), što je u skladu sa rezultatima naše studije.

Jugović i saradnici [18] su našli ortodontske anomalije kod 53,54 % djece uzrasta 11-14 godina iz Čačka, što je slično rezultatima

naše studije kod djece iz šestog razreda u svim opštinama.

Za razliku od rezultata koje smo dobili u ovom istraživanju, u Hrvatskoj su pronašli sljedeće vrijednosti: procenat ortodontskih anomalija u starijoj populaciji (11-14 godina) je iznosio 68,72% i 39,19% u mlađoj ispitnoj grupi (3-6 godine) [7].

Zaključak

Imajući u vidu da je znatno niža rasprostranjenost oralnih oboljenja utvrđena na području sa intenzivnijom i organizovanijom promocijom oralnog zdravlja u djece školskog uzrasta može se zaključiti da preventivno zdravstveno prosvjećivanje djece u osnovnoj školi, njihovih roditelja i učitelja-nastavnika, obezbjeđuje zdravu populaciju od najranijeg uzrasta. Preko pisanog materijala povećava se svijest i saznanje da se na vrlo jednostavan način mogu uočiti promjene i započeti terapija čime se društvena zajednica oslobađa materijalnih troškova. Sama činjenica da su obuhvaćena djeca od 6 i 12 godina sa ovog područja i edukovana u prevenciji karijesa, stvara preduslove za obezbjeđenje zdravlja ove populacije. Slične akcije većeg ili manjeg obima treba da se sprovedu periodično (po preporukama SZO), i zato je potrebno da škole budu obavezne da dozvole sistematske preglede svojih đaka. Uspješnim provođenjem preventivnih i profilaktičkih mjera sigurno se pomaže daljem unapređenju oralnog, a samim tim i opšteg zdravlja djece, ali i cjelokupne populacije. Da bi postigli visok nivo zdravlja, potrebno je da i država da svoj doprinos.

Napomena

Istraživanja prikazana u ovom radu finansirana su sredstvima naučnoistraživačkog projekta broj 19/6-020/961-198/09 Ministarstva nauke i tehnologije Republike Srpske

Literatura

1. Janković S. Epidemiološka ispitivanja rasprostranjenosti hipomineralizacije na prvim stalnim molarima i incizivima. Magistarska teza. Univerzitet u Istočno Sarajevo, 2008.
2. Marthaler TM. Changes in Dental Caries 1953-2003. Caries Res 2004;38:173-181.
3. Reich E. Trends in caries and periodontal health epidemiology in Europe. Inter Dent J 2001;15:392-398.
4. Global Oral Health-CAPP. Dentition status and

- Criteria for diagnosis and coding (Caries) 39-44 Extracts for the Fourth edition of „Oral Health Surveys – Basic Methods“ Geneva 1997.
5. Obradović M, Dolić O. Prevalencija karijesa i faktori rizika za njegov nastanak u urbanoj i ruralnoj sredini. *Stom Glas Srb* 2008;55:34-43.
 6. Smrekić B. Procjena oralnog zdravlja usta i zuba kod dvanaestogodišnjaka i petnaestogodišnjaka. Magistarska teza. Univerzitet Istočno Sarajevo, 2009.
 7. Jurić H, Klarić T, Lulić-Dukić O. Pojavnost karijesa u djece s obzirom na oralno-higijenske navike i prijašnje karijes iskustvo. *Acta Stomatol Croat* 2003;37 (3):340 -341.
 8. Ivanković A, Lukić IK, Ivanković Z, Rodić A, Vukić I, Šimić A. Dental caries in postwar Bosnia and Herzegovina. *Community Dent Oral Epidemiol* 2003;31:100-104.
 9. Muratbegović A, Marković N, Kobašlija S, Zukanović A. Indeksi oralnog zdravlja i hipomineralizacija kutnjaka i sjekutića kod bosanske djece u dobi od 12 godina. *Acta Stomatol Croat* 2008;42(2):155-163.
 10. Kobašlija S, Maglajić N, Huseinbegović-Čengić A, Tahmišćija H. Prevalencija karijesa u djece u Sarajevu. *Acta Stomatol Croat* 2000;34(1):83-85.
 11. Dohnke-Hohrmann A, Zimmer S. Change in Caries Prevalence after Implementation of a Fluoride Varnish Program. *J Publ Health Dent* 2004;84:96-100.
 12. Pontigo-Loyola QP, Medina-Solis CE, Borges-Yañez SA, Patiño-Marín N, Islas-Márquez A, Maupome G. Prevalence and Severity of Dental Caries in Adolescents Aged 12 and 15 Living in Communities with Various Fluoride Concentrations. *J Publ Health Dent* 2007;67;8-13.
 13. Saliba NA, Moimaz SAS, Casotti CA, Pagliari AV. Dental Caries of Lifetime Residents in Baixo Guandu, Brazil, Fluoridated since 1953 – A Brief Communication. *J Publ Health Dent* 2008;68:119-21.
 14. Armfield JM, Spencer AJ, Slade GD. Changing Inequalities in the Distribution of Caries Associated with Improving Child Oral Health in Australia. *J Public Health Dent*. 2009 Spring;69(2):125-34.
 15. Ivanović M, Vulović M, Cekić D, Lekić P. Uticaj fluora iz pijaćih voda na rasprostranjenost karijesa i gingivitisa u dvanaestogodišnjaka, *Stom Glas Srb* 1988;35:195-203.
 16. Vojinović J, Tatić E, Anđelić P, Pintarić J. Preventivni program u stomatologiji. Beograd: Naučna knjiga; 1990.
 17. Berzina S. Prevalence of Dental Caries and Periodontal status in Children and Adolescents in Latvia. Promotion work for Scientific Degree of Dr med, Riga Stradina University, Riga, 2004.
 18. Jankulovski S, Filipović G. Učestalost ortodontskih nepravilnosti kod učenika drugog razreda u Knjaževcu. *Glasnik Antropološkog društva Srbije* 2008;43:177-81.
 19. Jugović Z, Pantović V, Randelović N. Učestalost ortodontskih anomalija kod školske djece starost od 11 do 14 godina u Čačku. *Ortodontski žurnal Srbije i Crne Gore* 2004;2:29-34.

Influence estimation of oral health promotion in children from the eastern part of Republic of Srpska

Bojana Davidović¹, Svjetlana Janković¹, Dragan Ivanović¹, Tanja Ivanović¹, Zoran Vulićević³, Mirjana Ivanović³, Dejan Bokonjić²

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

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

³Faculty of Dentistry, University of Belgrade, Serbia

Introduction. Oral health is an essential part of the health in general. Post-war period, inadequate diet and neglected oral health care affected the health of the mouth and teeth in this region. The aim of this investigation is to estimate the influence of oral health promotion by application of preventive measures and health education on the decrease in incidence of oral diseases in children.

Methods. During the investigation 599 children, aged 6-12, from Foča, Čajniče, Kalinovik, Višegrad and Novo Goražde were examined. Main activities during the investigation were: health education of children, examination of the mouth and teeth, dental records, group health discussions with children,

individual health conversations with parents and teachers regarding maintenance of oral hygiene, advising parents about proper diet.

Results. In 599 examined boys and girls of the chosen age, a very high caries index of persons (CIP) was determined, 99.8 % of children were affected, and the least number was found in the children from Foča. The value of dental caries index (DCI) in all patients was 59.4%; it was the highest in six-year-old children from Novo Goražde- 69.8%, and the lowest in twelve-year-old children from Foča- 42.8%. Caries index average (CIA) in all examined children was 4.1, being 2.6 in six-year old children, and 5.5 in twelve-year old ones. Circular caries was found in 21.3% of six-year old children from Foča, whereas in other places it was doubly common. The estimation of gingival health showed that only 9.0% of students had completely healthy gingiva, 89.2% had mild inflammation, and moderate inflammation was found in 1.8% of the patients. In 90.7% of the patients the plaque index value ranged from 1.1 - 2.0, whereas in 2.8% of the children it ranged from 2.1 - 3. Orthodontic irregularities were found in 55.4% of the twelve-year-old children.

Conclusion. Successful implementation of preventive and prophylactic methods certainly contributes to the improvement of both oral and general health of children as well as of the whole population.

Keywords: caries, oral disease, health education

Originalni rad

Trajne promjene ličnosti nakon katastrofičnog iskustva i posttraumatski stresni poremećaj

Milan Stojaković^{1,2}, Bogdan Stojaković³

¹Klinika za psihijatriju, Klinički centar Banja Luka,

²Katedra za psihijatriju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banja Luci,

³Odsjek za psihijatriju, Medicinska Elektronika Banja Luka, Banja Luka, Bosna i Hercegovina.

Kratak sadržaj

Uvod. Ovaj članak istražuje sličnosti i razlike između posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP) i trajnih promjena ličnosti nakon katastrofičnog iskustva (TPL). TPL je dijagnostička kategorija uključena u Međunarodnu klasifikaciju bolesti - 10. revizija (MKB-10). PTSP i TPL opisani su u dva kompleta MKB-10 kriterijuma, dijagnostičkim kriterijumima za istraživanje, te u vodiču opisa i kliničkoj dijagnostici. Ovaj članak ističe sličnosti i razlike između evropskih i američkih kriterijuma i dijagnostičkih smjernica za PTSP. Cilj rada je da se utvrdi da li postoje razlike između ispitanika s dijagnozom PTSP i onih s dijagnozom TPL na osnovi varijabli koje se koriste u testovima i da li dijagnoze PTSP imaju uporište u MKB-10 u odnosu na razdoblje trajanja poremećaja.

Metode. Analizirano je 60 ispitanika Klinike za psihijatriju, od kojih je 30 ispitanika s dijagnozom PTSP i 30 s dijagnozom TPL. U radu je prvenstveno korišten Hokenov PTSS-10 test (Posttraumatic stress symptom test) i skala uticaja događaja IES (Impact of Events Scale-15 stavki). Dodatni podaci o izloženosti traumama i simptomi PTSP prikupljeni su sa Harvard trauma upitnikom HTQ (Harvard Trauma Questionnaire), verzija za Bosnu i Hercegovinu. Hi-kvadrat test i diskriminativna analiza su korištene za statističku analizu.

Rezultati. Ukupni rezultati testa PTSS-10 i IES testiranja nisu pokazali statistički značajne razlike između ispitanika s PTSP i EPCACE ($p > 0.05$). Nema statistički značajne razlike između ispitanika s PTSP i TPL u pogledu izloženosti ratnim traumama, mjesečnim primanjima i godinama obrazovanja. Trajanje bolesti ispitanika s PTSP i TPL ne pokazuje statistički značajne razlike. Sve dijagnoze PTSP apsolutno zadovoljavaju sve kriterijume prema MKB-10 za TPL. Dodatne analize podataka vezane za izloženost traumi i simptome PTSP na temelju upitnika HTQ u ispitanika s PTSP i TPL nisu pokazale statistički značajne razlike.

Zaključak. Evidentno je da predstavljeni rezultati mogu direktno uticati na prevalenciju PTSP i TPL. Dakle, umjesto dijagnoze TPL imamo u upotrebi dijagnozu PTSP.

Ključne riječi: posttraumatski stresni poremećaj, trajna promjena ličnosti, stres

*Adresa autora:
Prof. dr Milan Stojaković
Klinika za psihijatriju,
Klinički centar Banja Luka
Mačvanska 17,
78 000 Banja Luka
miso@blic.net*

Uvod

Svjetska zdravstvena organizacija uvodi dijagnozu Posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP) tek 1992. godine u desetoj reviziji klasifikacije bolesti (MKB-10). Prema toj klasifikaciji PTSP se javlja kod nekih osoba nakon stresogenog događaja koji je izuzetno jake tj. katastrofične prirode koja može dovesti do ugroženosti kod gotovo svakog. Uz verifikovanje traumatskog događaja potrebno je postojanje simptoma repetirajućih intruzivnih sjećanja na traumatski događaj, ponovna proživljavanja traumatskog događaja u budnom stanju ili snovima, a često je izbjegavanje događaja, koji podsjećaju na preživjelu traumu, jaka vegetativna stigmatizovanost/izdvojenost, gubitak samopouzdanja, povlačenje iz društva, nesаницe i izrazito sniženi prag na frustracije. Čest je razvoj alkoholizma, depresije i suicidalnosti, ali i niza somatskih bolesti. Epidemiološki podaci o prevalenciji PTSP variraju, a kreću se od 1 do 14 posto u opštoj populaciji do preko 50 posto u specifičnim traumatizovanim populacijama [1,2].

Prateći razvoj kliničke slike PTSP u kliničkoj praksi često opserviramo promjenu pojedinih simptoma, njihov razvoj, ali i transformaciju ovog entiteta u drugi. Slijedeći preporuke MKB 10 u praćenju bolesnika s dijagnozom PTSP moguće je da se oni izliječe ili da se "presigniraju" u drugu dijagnostičku kategoriju Trajne promjene ličnosti nakon katastrofičnog iskustva (TPL; F62.0). Primjer "presigniranja" jedne dijagnostičke kategorije u drugu nije čest u psihijatriji, te je nekim psihijatrima teško prihvatljiv ovaj prelaz PTSP u TPL. Zato se često dešava da u rutinskoj kliničkoj praksi nalazimo na istom dokumentu i u isto vrijeme navedeno obje dijagnoze, i F43.1 i F62.0, što nije u skladu sa MKB-10 ili da se dijagnoza F43.1 pojavljuje godinama u nalazima, a da se u stvari radi o dijagnozi F62.0. Prema podacima mnogih istraživanja kod osoba s PTSP oko trećina njih prelazi u dijagnozu TPL nakon katastrofičnog iskustva (*F 62.0 Enduring personality change after catastrophic experience*) koje predstavljaju definitivne i trajne promjene u obrascima ponašanja, percepcije, komuniciranja, mišljenja o sebi i okolini. Promjena uključuje nefleksibilne i maladaptivne obrasce ponašanja koji nisu postojali prije katastrofičnog traumatskog iskustva; promjena se može razviti i

poslije ozbiljnog, rekurentnog ili prolongiranog mentalnog poremećaja. Isključena je promjena u sklopu drugog mentalnog poremećaja ili rezidualnih simptoma ranijih mentalnih poremećaja (osim PTSP). Kod PTSP koji prethodi TPL nakon katastrofičnog iskustva (F-62.0) nije ni neophodno razmatrati ličnu vulnerabilnost. Kompleksnost problema reakcije na traumu izražena je i u sagledavanju različitih uticaja raznih varijabli od konstitucionalnih faktora, razvojnih uslova, pretraumatskog iskustva, stepena zrelosti, emocionalne stabilnosti, inteligencije, prirode same traume, tj. individualnog (subjektivnog) doživljaja, te podrške društva kod i nakon traume. Metodološki problemi etiološkog razmatranja PTSP su prije svega pitanja vezani za: definisanje i stepenovanje događaja (tj. stresora), definisanje i stepenovanje traumatskog doživljaja, određivanje početka psihičkog poremećaja i analizu toka i ishoda, procjenu uticaja različitih faktora, te ispitivanje načina psihičkog reagovanja. Aspekti oko vještačenja radne sposobnosti kod PTSP i TPL i takođe mogu imati razlike koje proizlaze iz intenziteta simptoma, kvantiteta simptoma, strukture ličnosti itd. [3]. Sve ovo dovodi do mogućih razlika i u prevalenciji ovih poremećaja. Zato je potrebno poštovanje dijagnostičkih kriterijuma MKB-10 od strane psihijataru, što je i zakonska obaveza. MKB-10 ima jasne kriterijume za dvije dijagnostičke kategorije: PTSP, pod šifrom F43.1 i TPL nakon katastrofičnog doživljavanja, pod šifrom F62.0. Probleme stvara upotreba američke klasifikacije DSM-IV koja ne razlikuje dvije dijagnostičke kategorije, već navodi samo jednu dijagnostičku kategoriju i za akutni PTSP i za hronični (F43.1) PTSP. Rezultati ranijih studija pokazuju kod 75% ispitanika verifikovane udružene poremećaje: depresiju, alkoholizam, bolesti zavisnosti, te psihotične reakcije i poremećaje ličnosti; kod 79,1% verifikovana su umanjena opšte životne aktivnosti i radne sposobnosti, kod 8,3 % kranocerebralne povrede su udružene sa PTSP, što rezultira potrebom za kompleksnijim sagledavanjem pogotovo u domenu forenzičke psihijatrije [4]. Hendin i sar. [4] ispituju kod vijetnamskih ratnih veterana razne manifestacije koje ukazuju na posttraumatska stresna oboljenja (PTSD), te pored osjećanja krivice zbog preživljavanja i depresivnosti, naročito ističu i ukazuju na suicidalnost. Klaster simptoma i poremećaja, koji upućuju na visoki rizik od suicida osoba

oboljelih od PTSP i TPL čine: depresivnost, anhedonija, disforičnost, gubitak vitalnih nagona, seksualni poremećaji, osjećaj bezvrijednosti, osjećaj bezizlaznosti, gubitak smisla za životom, osjećaj krivice, agresivnost, alijenacija i izolacija od prijatelja ili porodice, konfliktuoznost, egzistencijalna ugroženost, gubitak posla, maritalni sukobi [5]. Zanimljiva su i ukazivanja da se doista malo zna o faktorima koji utiču na razvoj hroničnog PTSP. Visoku perzistenciju simptoma i značajno visoke skorove na korištenim skalama GHQ-60 i IES (GHQ-60-The General Health Questionnaire; IES Impact of Events Scale) kod hroničnog Posttraumatskog stresnog poremećaja navode i australijski istraživači ističući čak kod 45 % veterana aktivne simptome Posttraumatskog stresnog poremećaja nakon 45 godina od rata [6]. U fokusu pažnje nekih autora našli su se i radovi koji prate relacije oko promjena ličnosti kod ratnih veterana sa posttraumatskim stresnim poremećajem [7,9]. Ostaje otvoreno pitanje kako prethodno (stresno) iskustvo kod nekih osoba djeluje u pozitivnom smislu, dok kod drugih ima negativno dejstvo. Dok pojedinačno stresno iskustvo može biti u iskustvenom smislu pozitivno i dobro za prevazilaženje kasnijih sličnih iskustava, čini se da multipli stres rezultira pozitivno u smislu strukturisanja trajnih promjena ličnosti, tako da sveukupno ima negativan efekat po osobu. Izgleda da je ipak jačina stresa koja je presudan faktor u smislu dejstva tog prethodnog (stresnog) iskustva koji u slučaju visokog stepena stresa uvijek ima negativno dejstvo, dok samo kod niskog nivoa stresa kod prethodnog (stresnog) iskustva može da djeluje u pozitivnom smislu. Čini se, ako bi se slikovito izrazili, kao što se kod nastanka Posttraumatskog stresnog poremećaja (prema ICD-10) ne razmatra vulnerabilnost, pri čemu karika "puca" na jednom mjestu, tako je kod strukturisanja Trajnih promjena ličnosti ova karika veoma bitna, te vjerovatno "puca" na više mjesta prilikom multiplih stresnih situacija. Zato u drugom navedenom slučaju nema mogućnosti repariranja stanja, već promjene imaju trajan karakter [10].

Cilj ovog rada je da se utvrdi postoje li razlike kod ispitanika sa dijagnozom PTSP i ispitanika sa dijagnozom TPL na osnovu varijabli u korištenim testovima, te da li postavljene dijagnoze PTSP imaju uporište u MKB-10 u odnosu na period trajanja poremećaja.

Metode rada

Metodologija dijagnostikovanja posttraumatskih stresnih poremećaja obuhvata široku lepezu brojnih i različitih elemenata od psihijatrijskog intervjua, različitih upitnika, skala, testova i drugih instrumenata i tehnika. Tokom istraživanja kliničkim pregledom uz korištenje instrumenata istraživanja je izvršena identifikacija brojnih i intenzivnih traumatskih događaja - stresora rata. Identifikovana su pored ostalog i dominantna značenja stresora - opasnost, opterećenje, životna ugroženost, prijetnja, rizik, gubitak, katastrofa. Za potrebe istraživanja upotrebljene su istraživačke metode: 1. Deskriptivni epidemiološki metod, 2. Analitički metod i 3. Sistematski neeksperimentalni (korelacioni) metod i 4. hi-kvadrat test i diskriminativne analize varijabli za statističku analizu uz SPSS-16 program. U radu su pored istraživačkih metoda primjenjena: iskustva centra za dijagnostiku i tretman tortura u Stokholmu (CTD) u Švedskoj, iskustva Psihijatrijske klinike u Uppsali u Švedskoj, iskustva Psihijatrijskog odsjeka Medicinskog fakulteta na Okinawi u Japanu, te iskustva telepsihijatrijskog centra (AMDA RS).

Intenzivnim istraživanjem obuhvaćeno je 60 ispitanika muškog pola sa dijagnozama PTSP i TPL (označenih sa F 43.1 i F 62.0 prema ICD X), od 18 - 60 godina starosti. Analizirani su ispitanici koji su ambulantno ili bolnički liječeni na klinici za psihijatriju, i to 30 ispitanika sa dijagnozom PTSP i 30 ispitanika sa dijagnozom TPL. Analizirana su klinička ispoljavanja, dužina trajanja liječenja i ishoda na otpustu.

Za potrebe istraživanja korišteni su:

1. Protokol i istorije bolesti psihijatrijskih pacijenata liječenih u periodu 01.01.1993 - 31.12.2009. godine na Klinici za psihijatriju KC Banja Luka;
2. Registarski formulari za podatke o socijalno-ekonomskim i demografskim obilježjima, ustanovi gdje je pacijent liječen, ratnom stresoru koji je uzrokovao psihotraumu, prethodnom iskustvu, prethodnom psihijatrijskom liječenju (dijagnozi) i somatskom statusu, prijemnoj dijagnozi, kliničkoj slici na prijemu, simptomima na otpustu, otpusnoj dijagnozi, trajanju hospitalizacije, primjenjenoj terapiji, te ishodu na otpustu;
3. Upitnik opšteg inventara za nesreće;
4. PTSS-10 (posttraumatic stress sy);

5. GHQ-20 (general health questionnaire);
6. PTSD-RS modifikovana Missisipi skala;
7. HTQ-Harvardski upitnik o traumi - verzija za Bosnu i Hercegovinu (Harvard Trauma Questionnaire);
8. Skala uticaja događaja (Impact of events scale IES-15 items). U radu su primarno analizirane i statistički upoređivane skale, Hokenov test PTSS-10 (Posttraumatic stress symptom scale) i skala uticaja događaja (Impact of events scale IES-15 items).

Dodatno, podaci o izloženosti traumi i simptomima post-traumatskog stresnog poremećaja (PTSP) prikupljeni su Harvardskim upitnikom o traumi- HTQ (Harvard Trauma Questionnaire), verzija za Bosnu i Hercegovinu.

Rezultati

Tabela 1 prikazuje skorove testova PTSS 10 i IES kod ispitanika sa TPL i PTSP. Vrijednost p skora testa PTSS-10 od 0,6586 ne pokazuje statističku značajnost među ispitanicima sa TPL i PTSP. Tako isto ni skor testa IES nema statistički značajnu razliku među ispitanicima sa TPL i PTSP.

Ukupni rezultati pokazuju da nema statistički značajnih razlika među ispitanicima

sa TPL i PTSP (Tabela 1).

Nema statistički značajne razlike među ispitanicima sa TPL i PTSP u pogledu izlaganja ratnoj traumi, mjesečnim prihodima i godinama obrazovanja.

Trajanje poremećaja kod ispitanika sa TPL i PTSP ne pokazuje razlike koje su statistički značajne. Samo kod jednog ispitanika sa TPL poremećaj je evidentiran kao zakašnjeli, te je bez prethodne dijagnoze PTSP odmah postavljena dijagnoza TPL (koja ne traje preko 2 godine). Praktično sve postavljene dijagnoze PTSP traju preko 2 godine i apsolutno ispunjavaju sve kriterijume prema MKB-10 za Trajne promjene ličnosti. Ni dodatna analiza podataka vezanih za izloženost traumi i simptomima post-traumatskog stresnog poremećaja (PTSP) na osnovu HTQ-upitnika (Harvard Trauma Questionnaire), kod ispitanika sa TPL i PTSP nije pokazala statistički značajne razlike.

U našem materijalu ispitivanje učestalosti stresogenih faktora, iako ne pokazuje statistički značajne razlike među TPL i PTSP ispitanicima, pokazuje visoku zastupljenost psihičkih poremećaja uzrokovanih doživljajima ili iskustvima sa fronta (slike masakra ili uklanjanje ranjenih ili masakriranih 45 %, neposredna životna opasnost ili doživljaj bliske smrti 25 %, pogibija člana porodice ili bliske osobe 15 %, izloženost torturama ili zarobljeništvo 11,67 %), dok su ostali doživljaji minorno zastupljeni.

Tabela 1. Skorovi testova PTSS 10 i IES kod ispitanika sa Trajnom promjenom ličnosti (TPL) i Posttraumatskim stresnim poremećajem (PTSP)

Testovi	TPL N=30	PTSP N=30	f	p
PTSS-10	44,37 ± 16,02	42,74 ± 12,14	0,4442	0,6586
IES	53,74 ± 11,06	49,74 ± 14,05	1,225	0,2254

Vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina ± standardna devijacija

Tabela 2. Ispitivanje varijabli izlaganja ratnoj traumi, mjesečnim prihodima i godinama obrazovanja kod ispitanika sa TPL I PTSP

Varijable	TPL N=30	PTSP N=30	p
Izlaganje ratnoj traumi	146,36±85,79	141,8±84,85	>0.05
Mjesečni prihod	202,07€±98,45	198,98€±96,66	>0.05
Godine školovanja	10,16±3,67	8,74±5,14	>0.05

Vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina ± standardna devijacija

Diskusija

Ukupni rezultati ispitivanih varijabli pokazuju da nema statistički značajnih razlika među ispitanicima sa TPL i PTSP (Tabela 1 i 2). Međutim, praktično sve postavljene dijagnoze PTSP (Tabela 3) traju preko 2 godine i apsolutno ispunjavaju sve kriterijume prema MKB-10 za TPL. Sumiramo li ove rezultate uz komentar da ovakve rezultate klinički psihijatri, inače u svakodnevnoj praksi, mogu često i sami uvidjeti. Tako se neke dijagnoze PTSP održavaju godinama uz različite varijetete (kao hronični PTSP, prolongirani PTSP i slično). Međutim, nema prolongiranog niti hroničnog PTSP koji traje od perioda 1992-1995, pa do sada. Tu se radi o jednoj lošoj praksi da se dijagnoze prepisuju do u nedogled. U našem materijalu

porodice ili bliske osobe 15%, izloženost torturama ili zarobljeništvo 11,67%), dok su ostali doživljaji minorno zastupljeni. To je i razumljivo, jer doživljaji i prizori "sa fronta" duboko pogađaju ljude, pogotovo prizori monstuoznih sadističkih izivljavanja, masakriranja i slično. Tako se potvrdilo da prizori masakriranih ljudskih tijela imaju najtraumatogeniji uticaj na psihi, kao i veliki uticaj na dugogodišnju psihičku destabilizaciju. Dobijeni rezultati su većinom u saglasnosti sa sličnim provedenim istraživanjima [2,3].

Zaključak

Iako po svojim sveukupnim osobinama entiteti TPL i PTSP imaju većinu zajedničkih karakter-

Tabela 3. Trajanje poremećaja kod ispitanika sa TPL i PTSP

Trajanje poremećaja	TPL N=30	PTSP N=30	p
Do 2 godine	1	0	>0.05*
Preko 2 godine	29	30	>0.05*

*P vrijednost ne pokazuje statističku značajnost.

Tabela 4. Dominantni traumatski doživljaji ili stresogeni faktori kod TPL i PTSP

Dominantni traumatski doživljaji ili stresogeni faktori	TPL	PTSP	N	%
Slike masakra i uklanjanje ranjenih i masakriranih	14	13	27	45,00
Pogibija člana porodice ili druge bliske osobe	5	4	9	15,00
Doživljene torture ili iskustvo zarobljeništva	3	4	7	11,67
Neposredna životna opasnost ili doživljaj bliske smrti	7	8	15	25,00
Drugo	1	1	2	3,33
Svega	30	30	60	100

svaka od dijagnoza PTSP trebalo je da bude presignirana u duhu MKB-10 u TPL. Evidentno je da rezultati u Tabeli 3 prikazuju podatke koji mogu direktno uticati na prevalenciju PTSP i TPL. Dobijeni rezultati ispitivanja učestalosti stresogenih faktora ne pokazuju statistički značajne razlike među TPL i PTSP ispitanicima (Tabela 4). Međutim, ovi rezultati pokazuju visoku zastupljenost psihičkih poremećaja uzrokovanih doživljajima ili iskustvima sa fronta (slike masakra ili uklanjanje ranjenih ili masakriranih 45%, neposredna životna opasnost ili doživljaj bliske smrti 25%, pogibija člana

istika, ipak treba činiti jasnu distinkciju među njima i tako ih i dijagnostikovati. Prezentovani rezultati ukazuju i na to da ratni i poslijeratni stresori u konstelaciji sa primjenom različitih dijagnostičkih kriterijuma, kao npr. DSM-IV[11] i MKB-10, mogu direktno uticati na podatke vezane za prevalenciju PTSP i TPL. Tako umjesto dijagnoze TPL u upotrebi je dugo nakon ratnih zbivanja u BiH dijagnoza PTSP. Nadamo se da će rezultati ove studije imati uticaja na ispravno revidiranje mnogobrojnih postojećih dijagnoza PTSP.

Literatura

1. World Health Organisation, ICD-10. Mental and behavioural disorders.1992.
2. Stojaković M, Stojaković B. Reaktivna stanja kod vojnih obveznika hospitalizovanih u vojnom neuropsihijatrijskom stacionaru u periodu oktobar 1991-septembar 1992. Zbornik radova Kongresa o funkcionisanju zdravstvene i sanitetske službe u uslovima rata 1991-1992. godine, Sn.Sl. IKK. 1992. pp. 283-288.
3. Stojaković M. Posttraumatski stresni poremećaj. Banja Luka: Filozofski fakultet, Univerzitet u Banjaluci; 2003.
4. Stojaković MB. Non-material harm of PTSD and enduring personality change after catastrophic experience. *Engrami* 2003;25(1-2):55-61.
5. Hendin H, Hoos AP. Suicide and guilt as manifestation of PTSD in Vietnam combat veterans. *Am J Psychiatry* 1991;148:586-591.
6. Kidson MA, Douglas JC, Holwill BJ. Post-traumatic stress disorder in Australian world war II veterans attending a psychiatric outpatient clinic. *Med J Austr* 1993;158(8):563-566.
7. Southwick SM, Yehuda R, Giller EL Jr. Personality disorders in treatment-seeking combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150(7):1020-1023.
8. Stojaković M. Psychosocial help to refugees and displaced persons with Posttraumatic stress disorder. AMDA newsletter. Okayama. 2000.
9. Stojaković M. Analiza i značaj kasnih posljedica posttraumatskog stresnog poremećaja. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjaluci, 1999.
10. Stojaković M. Komparativna analiza posttraumatskog stresnog poremećaja kod forenzičkih vojnih i civilnih ispitanika. Banjaluka: Grafo-mark; 2009.str.23-24.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th revised ed. Washington(DC): American Psychiatric Association; 1992.

Enduring personality change after catastrophic experience and the posttraumatic stress disorder

Milan Stojakovic^{1,2}, Bogdan Stojakovic³

¹Psychiatry Clinic, Clinical Center Banja Luka,

²Department of Psychiatry, Medical Faculty, University of Banja Luka, Banja Luka,

³Department of Psychiatry, Medical Electronics Banja Luka, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina.

Introduction. This article examines the similarities and differences between the posttraumatic stress disorder (PTSD) and enduring personality change after catastrophic experience (EPCACE). EPCACE is a diagnostic category included in the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision (ICD-10). PTSD and EPCACE are described in two sets of ICD-10 criteria: the Diagnostic Criteria for Research and the Clinical Description and Diagnostic Guidelines. This article highlights the similarities and differences between the European and American criteria and diagnostic guidelines of PTSD. The aim of the study was to determine whether there are differences in subjects with a diagnosis of PTSD and those diagnosed as EPCACE on the basis of the variables used in the tests, and whether the diagnosis of PTSD has a foothold in the ICD-10 compared to the duration period of the disorder.

Methods. We analyzed the total of 60 subjects in the Psychiatry Clinic, out of which 30 subjects diagnosed as PTSD and 30 subjects with a diagnosis of EPCACE. The Holenov scale test PTSS-10 (Posttraumatic stress symptom scale) and the Impact of events scale (IES-15 items) were primarily used in the paper. Additional data on trauma exposure and symptoms of post-traumatic stress disorder (PTSD) were collected by the Harvard trauma questionnaire (HTQ), the version for Bosnia and Herzegovina. Using hi-square test and discriminative analysis of variables, statistical analysis was performed.

Results. Overall results score of the test PTSS-10 and the IES test showed no statistically significant differences between subjects with PTSD and EPCACE ($p > 0.05$) in terms of exposure to war trauma, monthly income and years of education. Duration of disorders in subjects with PTSD and EPCACE showed no statistically significant differences, as well. Virtually all of the diagnoses of PTSD absolutely met all the

criteria according to ICD-10 for EPCACE. Additional analyses of data related to exposure to trauma and symptoms of PTSD on the basis of a questionnaire-HTQ (Harvard Trauma Questionnaire), in subjects with EPCACE and PTSD did not show any statistically significant differences.

Conclusion. It is evident that the presented results can directly influence the prevalence of PTSD and EPCACE. Therefore, for the diagnosis of EPCACE we have in use the diagnosis of PTSD.

Keywords: PTSD, enduring personality change, stress

Originalni rad

Da li su opravdani sistematski pregledi stanovnika u žarištima endemske nefropatije?

Siniša Ristić¹, Veljko Marić¹, Ljiljana Lukić², Zlatko Maksimović³, Slobodan Marić³, Marijana Kovačević¹, Danijela Trifunović¹, Dragana Pavlović⁴, Srđan Mijatović³, Ljubica Đukanović⁵

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

²Internacionalni dijaliza centar, Bijeljina, Bosna i Hercegovina

³Dom zdravlja Bijeljina, Bosna i Hercegovina

⁴Klinički centar Foča, Bosna i Hercegovina

⁵Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Begorad, Srbija

Kratak sadržaj

Uvod. U endemskim selima Donje i Gornje Crnjelovo urađeni su sistematski pregledi odraslih stanovnika u proljeće 2009. i 2010. godine. Analiza rezultata prikazana u ovom radu urađena je sa ciljem da se utvrdi učestalost faktora rizika za nastanak bolesti bubrega i učestalost osoba sa markerima bolesti bubrega u zavisnosti od prisutnih faktora rizika.

Metod. Skriningom je obuhvaćeno 1216 osoba, 554 muškog pola, starosti 51,9 ± 17,1 godina. Ispitivanje se sastojalo od ankete, mjerenja krvnog pritiska i pregleda urina test trakom kojom se određuje prisustvo proteina, krvi, leukocita i glukoze.

Rezultati. Kod 53% ispitanih osoba otkriven je bar jedan od četiri faktora rizika za hroničnu bolest bubrega: 36% ispitanika je bilo starije od 60 godina, 34% je imalo hipertenziju, 17% pozitivnu porodičnu anamnezu o endemskoj nefropatiji (EN), a 10% dijabetes. Proteinurija je otkrivena kod 68 (5,6%) ispitanika, hematurija kod 111 (9,1%), leukociturija kod 220 (18,1%), a glikozurija kod 38 (3,1%). Učestalost proteinurije i/ili hematurije, kao dva glavna markera bolesti bubrega, varirala je u zavisnosti od prisutnih faktora rizika. Kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom za EN bila je 10,2%, kod bolesnika sa hipertenzijom 15,6%, sa dijabetesom 12%, a kod onih koji su bili preko 60 godina 29,4%. Mnogi od ispitanika su imali više od jednog faktora rizika, što je uzrokovalo i učestaliju pojavu patološkog nalaza u urinu.

Zaključak. Zbog visoke prevalence faktora rizika za hroničnu bolest bubrega u žarištima EN, neophodno je da se redovno sprovode studije skrininga. Tokom ispitivanja otkrivenih bolesnika, posebnu pažnju bi trebalo posvetiti diferencijalnoj dijagnozi između endemske, hipertenzivne i dijabetesne nefropatije. Traganje za pouzdanim biomarkerima za diferencijalnu dijagnozu ovih hroničnih bolesti bubrega je jedan od važnih zadataka daljih istraživanja.

Ključne riječi: hronična bolest bubrega, faktori rizika, žarišta endemske nefropatije

Adresa autora:
Prof. dr Siniša Ristić
Medicinski fakultet Foča
Studentska 5, 73 300 Foča
e-mail: risticsinisa@yahoo.com

Uvod

Endemska nefropatija (EN) je hronična tubulointersticijska bolest bubrega nepoznatog uzroka koja se javlja u desetak ruralnih područja na Balkanu, pa se naziva i balkanska endemska nefropatija. To je sporo-napredujuća bolest, koja često završava hroničnom bubrežnom insuficijencijom. Od EN podjednako obolijevaju doseljenici u endemska područja, kao i starosjedioci, zbog čega se smatra da je uzročnik bolesti neki agens iz okoline. Porodična pojava bolesti u endemskim područjima, kao i činjenica da pojedine porodice u tim područjima ne obolijevaju, ukazuje i na značaj genetskih faktora u nastanku ove bolesti. Zapažena je češća pojava tumora gornjeg urotelijuma u endemskim područjima, odnosno porodicama u kojima se bolest pojavljuje, uporedo ili nezavisno od razvoja EN [1,2].

Prvi slučajevi EN u Bosni i Hercegovini su otkriveni 1957. godine [3]. Epidemiološka istraživanja počinju već 1958. godine definisanjem endemskih područja na teritoriji sjevernoistočne Bosne, koja zahvataju tadašnje opštine Bijeljina, Brčko, Modriču, Odžak, Orašje i Bosanski Šamac [4,5]. Institut za epidemiologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu je od 1958. do 1988. godine kontinuirano sprovodio istraživanja u ovim područjima. Osnovni cilj ovih istraživanja je bio da se ispita incidenca i geografska rasprostranjenost EN [6,7].

Neprekidni porast broja bolesnika sa hroničnom bolešću bubrega uzrokovanom dijabetesom i hipertenzijom zabilježen je širom svijeta [8-10]. Porast broja bolesnika kod kojih je terminalna insuficijencija bubrega posljedica hipertenzije ili dijabetesa prikazuje i Renalni registar BiH [11]. Zbog toga bi danas tokom studija skrininga u žarištima EN trebalo posvetiti pažnju svim populacijama sa rizikom za hroničnu bolest bubrega, a ne samo članovima porodica opterećenih endemskom nefropatijom.

U endemskim selima Donje i Gornje Crnjelovo urađeni su sistematski pregledi odraslih stanovnika u proljeće 2009. i 2010. godine sa osnovnim ciljem da se utvrdi učestalost bolesnika sa endemskom nefropatijom [12]. Analiza rezultata prikazana u ovom radu urađena je sa ciljem da se utvrdi učestalost faktora rizika za nastanak bolesti bubrega, kao i učestalost osoba sa markerima bolesti bubrega i njena zavisnost

od faktora rizika.

Metode rada

Istraživanje je sprovedeno kao studija skrining u selima Donje i Gornje Crnjelovo, opština Bijeljina. Na sistematski pregled su pozvani svi stanovnici stariji od 18 godina, kojih prema raspoloživim podacima ima 3264. Odazvalo se 1216 (37%) osoba, 554 muškog i 662 ženskog pola, starosti $51,9 \pm 17,1$ godina, kod kojih su sprovedeni sljedeći postupci:

1. anketa kojom su dobijeni osnovni podaci o ispitaniku, lična i porodična anamneza i podaci o faktorima rizika za bolesti bubrega,
2. mjerenje krvnog pritiska,
3. pregled urina test trakama koje određuju prisustvo proteina, krvi, leukocita, glukoze.

Sistematski pregled sprovedli su nastavnici, saradnici i studenti Medicinskog fakulteta u Foči, ljekari i medicinske sestre Doma zdravlja Bijeljina i Internacionalnog dijaliza centra u Bijeljini.

Osobe kod kojih je izmjerena krvna pritisak iznad 140/90 mmHg ili one koje su već liječene antihipertenzivima, bez obzira na izmjerenu vrijednost krvnog pritiska, označene su kao osobe sa hipertenzijom. Sve osobe koje su dale podatak da im je dijagnostikovana dijabetes i preporučena terapija označene su kao bolesnici sa dijabetesom.

Svi ispitanici su donijeli uzorak jutarnje mokraće za pregled test trakom. Smatralo se da postoji proteinurija, hematurija ili glikozurija, ako je test trakom otkriven ovaj sastojak u mokraći i kvantifikovan kao 1+ ili više.

Rezultati su prikazani kao frekvencije ili aritmetička sredina i standardna devijacija. Poređenje rezultata između grupa vršeno je Student-ovim testom ili χ^2 testom u zavisnosti od osobine promjenljivih.

Rezultati

Osnovni cilj ovog rada je bio da se analizira učestalost faktora rizika kod stanovnika dva endemska sela u opštini Bijeljina. Anketom i pregledom dobijeni su podaci o četiri faktora rizika za hroničnu bolest bubrega: pozitivna porodična anamneza za EN, hipertenzija, dija-

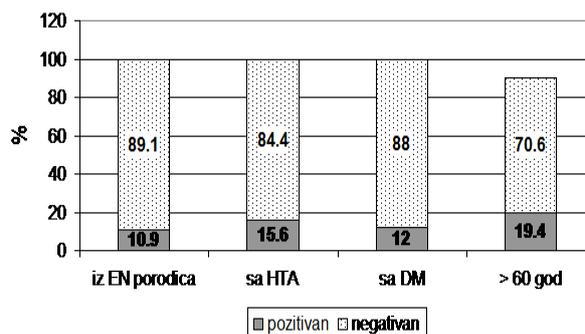
betes i starosna dob preko 60 godina. Analiza rezultata je pokazala da je 53% ispitanih osoba imalo bar jedan od ova četiri faktora rizika. Najčešće je to bila starost preko 60 godina koja je registrovana kod 36% ispitanika, a slična je bila i učestalost hipertenzije (34%), dok je pozitivna porodična anamneza o EN utvrđena kod 17%, a dijabetes kod 10% ispitanika (Tabela 1).

Tabela 1. Osnovni podaci o ispitanicima i učestalost faktora rizika za hroničnu bolest bubrega

Ukupan broj ispitanika	1216
Pol, m/ž	554 / 662
Starost, godine	51,9 ± 17,1
Faktori rizika za bolest bubrega, broj (%)	iz EN porodice 203 (17%)
	Hipertenzija 413 (34%)
	Dijabetes 118 (10%)
	> 60 godina 433 (36%)

Iako se proteinurija i hematurija smatraju markerima bolesti bubrega, test trakom je otkriveno i prisustvo leukocita i glukoze u urinu. Utvrđeno je da 186 (15,3%) ispitanika ima bar jedan od prva tri markera (proteinurija, hematurija, leukociturija), a samo 16 (8,6%) od njih je znalo da boluje od oboljenja bubrega. Proteinurija je otkrivena kod 68 (5,6%) ispitanika, hematurija kod 111 (9,1%), a leukociturija kod 220 (18,1%) ispitanika. Pored toga kod 38 ispitanika (3,1%) otkriveno je prisustvo glukoze u urinu. Kako je leukociturija najčešće znak oboljenja mokraćnih puteva, a nismo raspolagali podatkom da li glikozurija prati hiperglikemiju, dalja analiza odnosila se samo na učestalost proteinurije i hematurije. Slika 1 prikazuje učestalost proteinurije sa ili bez hematurije (označeno kao pozitivan urinarni nalaz) u četiri grupe ispitanika formirane u zavisnosti od prisutnog faktora rizika za hroničnu bolest bubrega. Vidi se da je patološki urinarni nalaz otkriven kod 10,2% osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom za EN, kod 15,6% bolesnika sa hipertenzijom, 12% bolesnika sa dijabetesom i kod skoro 30% starih osoba, odnosno onih koje su bili preko 60 godina.

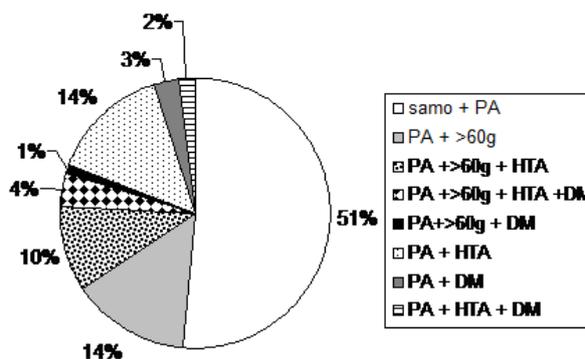
Mnogi od ispitanika su imali više od jednog faktora rizika. Slika 2 pokazuje da u grupi



Slika 1. Učestalost patološkog urinarnog nalaza (proteinurija i/ili hematurija) kod stanovnika dva endemska sela obuhvaćenih skriningom u zavisnosti od prisutnih faktora rizika za hroničnu bolest bubrega.

EN-endemska nefropatija, HTA- hipertenzija, DM- dijabetes melitus, pozitivan označava rezultat pregleda urina test trakama kojim je otkrivena proteinurija i/ili hematurija.

od 203 osobe iz porodica sa EN, 103 su imale samo pozitivnu porodičnu anamnezu kao faktor rizika, dok je 29 ispitanika pored pozitivne porodične anamneze bilo starije od 60 godina, a pored ta dva faktora rizika 20 osoba je imalo i hipertenziju, 7 hipertenziju i dijabetes, a dvoje dijabetes. Među članovima endemskih porodica koji su bili mlađi od 60 godina, 29 je imalo hipertenziju, 6 dijabetes, a 4 dijabetes i hipertenziju kao faktore rizika. Dakle, 49% članova porodica opterećenih EN imalo je više od jednog faktora rizika za hroničnu bolest bubrega, a to je najčešće bila starija životna dob ili hipertenzija, a veoma često udruženi starija životna dob i hipertenzija.



Slika 2. Učestalost faktora rizika kod članova porodica opterećenih endemskom nefropatijom.

PA - pozitivna porodična anamneza, HTA - hipertenzija, DM - dijabetes melitus

Tabela 2. Učestalost patološkog nalaz u urinu kod članova porodica opterećenih endemskom nefropati-
jom u zavisnosti od prisutnih faktora rizika

Članovi EN porodica	Broj	Starost, godine	Urinarni nalaz		
			proteinurija	hematurija	proteinurija + hematurija
bez drugih faktora rizika	103	42 ± 12	2	6	3
sa više faktora rizika	100	61 ± 12*	9 [#]	4	8

*p<0,05

Tabela 2 prikazuje učestalost patološkog nalaza u urinu kod članova porodica opterećenih EN u zavisnosti od prisutnih faktora rizika. Vidi se da su osobe sa više faktora rizika bile značajno starije i imale značajno češće proteinuriju od osoba koje su kao jedini faktor rizika imale pozitivnu porodičnu anamnezu o EN.

Diskusija

Analizom rezultata studije skrininga sprovedene u dva endemska sela u Semberiji utvrđeno je da je 53% ispitanih osoba imalo bar jedan od četiri faktora rizika. Najčešće je to bila starost preko 60 godina (36%) i hipertenzija (34%), a pozitivna porodična anamneza o EN postojala je kod 17% ispitanika. Patološki urinarni nalaz otkriven je kod 10-15% osoba sa hipertenzijom, pozitivnom porodičnim anamnezom za EN ili dijabetesom, a dvostruko češće kod osoba starijih od 60 godina. Polovina članova porodica opterećenih EN imala je više od jednog faktora rizika za hroničnu bolest bubrega, a kod njih je učestalost proteinurije bila značajno veća nego kod onih koji su imali samo pozitivnu porodičnu anamnezu kao faktor rizika.

Eksponencijalni porast broja bolesnika liječenih metodama za zamjenu funkcije bubrega opisan je devedesetih godina u razvijenim zemljama, a zatim i u cijelom svijetu [8-10], pa i u našem regionu [11,12]. Ovaj brzi porast bio je, prije svega, posljedica izrazitog porasta broja bolesnika kod kojih je hronična bolest bubrega bila posljedica dijabetesa i hipertenzije, kao i porasta broja starih koji su zahtijevali liječenje dijalizama [9,10]. Zbog toga je preporučeno da se više pažnje posveti prevenciji i ranom otkrivanju hronične bolesti bubrega i širom svijeta su preduzete brojne studije skrininga [13-16].

U balkanskim zemljama studije skrininga u endemskim žarištima započete su prije oko 60 godina i cilj im je bio da se otkrije prevalenca EN [2,4,5,17]. U radovima koji prikazuju re-

zultate pregleda stanovnika pojedinih endemskih sela, najčešće se navode samo rezultati o broju bolesnika sa EN, a nema podataka o drugim otkrivenim bolestima bubrega. U nedavno objavljenim radovima o dijagnostičkim kriterijumima za EN ističe se značaj diferencijalne dijagnoze EN i drugih bolesti bubrega, a posebno nefroangioskleroze koja se kao i EN najčešće javlja kod starijih osoba, protiče asimptomatski i praćena je pojavom malobrojnih i nespecifičnih biomarkera [18,19]. Činjenica da su hipertenzija i dijabetes danas masovne hronične bolesti, donosi i novi dijagnostički problem razlikovanja EN od dijabetesne i hipertenzivne nefropatije kod osoba iz porodica opterećenih EN. Zbog svega toga nametnula se potreba da se provjeri učestalost tri danas najčešća faktora rizika za hroničnu bolest bubrega (hipertenzija, dijabetes i starije životno doba) u endemskim žarištima kako bi se ukazalo na značaj ovog problema. To nas je podstaklo da uradimo analizu rezultata skrininga koji je obuhvatio 1216 stanovnika dva endemska sela u opštini Bijeljina. Rezultati ove analize su pokazale da pozitivna porodična anamneza za EN nije najčešći faktor rizika za hroničnu bolest bubrega kod ispitanih stanovnika, nego je to hipertenzija i starija životna dob. Međutim, ova analiza je takođe pokazala da osobe sa pozitivnom porodičnom anamnezom o EN veoma često imaju još neki od analiziranih faktora rizika, a najčešće hipertenziju i stariju životnu dob. Rezultati prikazani na slici 2 pokazuju da je 29% osoba iz porodica sa EN bilo starije od 60 godina, a jedna trećina njih imala je pored toga i hipertenziju, a jedna sedmina dijabetes. S druge strane, 30% ispitanih članova porodica sa EN je imalo hipertenziju, a 10% dijabetes, a pri tome su ova dva faktora rizika često bila udružena sa starošću preko 60 godina. Osobe kod kojih je utvrđen veći broj faktora rizika imale su češće i proteinuriju. Ovi podaci ukazuju da je u daljem dijagnostičkom postupku neophodno da se utvrdi tačna dijagnoza bolesti, odnosno da se u diferencijalnoj

dijagnozi razmatra EN, nefroangioskleroza, kao posljedica hipertenzije ili starosti i dijabetesna nefropatija, ali i ishemijska bolest bubrega i druge bolesti bubrega. Radovi koji su posvećeni dijagnostičkim kriterijumima za EN ističu da ne postoji specifičan biomarker za EN i da se dijagnoza može postaviti samo kombinacijom nekoliko biomarkera i epidemioloških kriterijuma [1,18,19]. Rezultati ovog rada ukazuju da visoka učestalost hipertenzije, sve češći dijabetes i veliki broj starih osoba među članovima EN porodica, čine problem diferencijalne dijagnoze početnih stadijuma EN još težim. Oni ukazuju da su dalja traganja za specifičnim biomarkerima za EN neophodna.

Zaključak

Kod odraslih stanovnika endemskih sela Donje i Gornje Crnjelovo postoji visoka prevalenca hipertenzije i dijabetesa, dva najznačajnija fak-

tora rizika za hroničnu bolest bubrega i visok procenat stanovnika starije životne dobi. Zbog ovako visoke opterećenosti faktorima rizika za hroničnu bolest bubrega, neophodno je da se u žarištima EN redovno sprovode studije skrininga i da se njima obuhvate sve populacije sa rizikom. Kod osoba sa otkrivenim markerima bolesti bubrega potrebno je zatim sprovesti diferencijalnu dijagnozu između endemske, hipertenzivne i dijabetesne nefropatije, tri bolesti koje se prepliću u ovim populacijama. Traganje za pouzdanim markerima za diferencijalnu dijagnozu ovih hroničnih bolesti bubrega je jedan od važnih zadataka daljih istraživanja.

Napomena

Istraživanja prikazana u ovom radu finansirana su sredstvima naučnoistraživačkog projekta broj 19/6-020/961-216/10 Ministarstva za nauku i tehnologiju Republike Srpske.

Literatura

1. Danilović V. Endemic nephropathy in Yugoslavia. In: Strahinjčić S, Stefanović V eds. Endemic (Balkan) Nephropathy, Proc of the 4th Symp on Endemic (Balkan) Nephropathy, Nis 1979. Nis: Inst Nephro Haemod; 1981; p. 1-5.
2. Radovanović Z, Sindić M, Đukanović Lj, Polenaković M, Petronić V. Endemska nefropatija / Endemic Nephropathy. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000.
3. Gaon J. Rad na ispitivanju nefrita u SR BiH od 01. januara do 01. oktobra 1958. Bilten SHZ 1958;4:262-264.
4. Gaon J, Alibegović S, Pokrajčić B. Trend of endemic nephropathy occurrence over several years in two Bosnian villages. WHO Meeting of Investigators on Endemic Nephropathy, Belgrade and Lazarevac, November 1974, NCD/WP/74. 6 (mimeo).
5. Gaon J, Dedić I, Aganović I, Mandić M, Tebeak B. Epidemiološko ispitivanje endemske nefropatije na području SR Bosne i Hercegovine od 1957. do danas. In: Danilović V, urednik. II Simpozijum o endemskoj nefropatiji, Beograd-Lazarevac 1977. Beograd: SANU; 1979. p. 9-25.
6. Gaon J, Dedić I, Tebeak B, Turic A. Occurrence of endemic nephropathy in SR B&H. In: Strahinjčić S, Stefanović V eds. Current Research in Endemic (Balkan) Nephropathy - Proc. of the 5th Symp on Endemic (Balkan) Nephropathy, Nis. Nis: University Press; 1983. p. 263-267.
7. Čavaljuga S, Ibrahimović L. Epidemiology of endemic nephropathy in Bosnia and Herzegovina until 1990. A tribute to the late Professor Jacob A. Gaon HealthMED 2010;4 (suppl 1):200-220.
8. Stengel B, Billon S, van Dijk PC, et al. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. Nephrol Dial Transplant 2003;18:1824-1833.
9. U. S. Renal data System:USRDS 2001 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2001.
10. Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. Kidney Int 2007;72(3):247-59.
11. Mešić E, Alečković M, Popović M, Zelić R, Pejić I. Balkan endemic nephropathy in Bosnia and Herzegovina. U: Djukanović LJ i Ristić S, urednici. Savremena istraživanja endemske nefropatije. Foča: Medicinski fakultet Foča Univ. Ist. Sarajevo; 2009. p. 23-32
12. Đukanović Lj, Aksić-Miličević B, Antić M i sar. Epidemiološke karakteristike bolesnika lečenih

- metodama za zamenu funkcije bubrega u Srbiji. U: Djukanović Lj, urednik. Lečenje dijalizom i transplantacijom bubrega u Srbiji u periodu 1999-2009. Monografije Akademije medicinskih nauka SLD. 2010;1:11-26.
13. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, VanLente F, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038-2047.
 14. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ, Atkins RC. Prevalence of kidney damage in Australian adults: the AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(Suppl 2):S131-138.
 15. de Jong PE, van der Velde, Gansevoort RT, Zoccali C. Screening for chronic kidney disease: where does Europe go? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(2):616-623.
 16. Sumaili EK, Krzesinski JM, Zinga CV, Cohen EP, Delanaye P, Munyanga SM, Nseka NM: Prevalence of chronic kidney disease in Kinshasa: results of a pilot study from the Democratic Republic of Congo. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(1):117-122.
 17. Danilović V, Naumović T, Velimirović D. Učestalost endemske nefropatije kod stanovnika opštine Lazarevac. *Glas SANU* 1974;286(25):105-113.
 18. Stefanović V, Jelaković B, Čukuranović R, Bukvić D, Nikolić H, Lukić L, Gluhovski G, Toncheva D, Polenaković M, Coszns JP. Diagnostic criteria for Balkan endemic nephropathy: proposal by an international panel. *Ren Fail* 2007;29:867-880.
 19. Djukanović Lj, Marinković J, Marić I, Ležaić V, Dajak M, Petronić D, Matić M, Bukvić D. Contribution to the definition of diagnostic criteria for Balkan endemic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(12):3932-3938.

Risk factors for chronic kidney disease in Balkan endemic nephropathy foci

Sinisa Ristic¹, Ljiljana Lukic², Zlatko Maksimovic³, Slobodan Maric³, Marijana Kovacevic¹, Danijela Trifunovic¹, Dragana Pavlovic⁴, Veljko Maric¹, Ljubica Djukanovic⁵

¹Medical Faculty Foca, University of East Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

²International Dialysis Center, Bijeljina, Bosnia and Herzegovina

³Health Center Bijeljina, Bosnia and Herzegovina

⁴Clinical Center Foča, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

⁵Medical Faculty, University of Belgrade, Serbia

Introduction. In Balkan endemic nephropathy (EN) villages Donje Crnjelovo and Gornje Crnjelovo, systematic survey of adult population was done in the springs of 2009 and 2010. The present analysis of the results obtained was done with the aim to find out prevalence of risk factors and markers of chronic kidney disease.

Methods. Screening involved 1216 subjects, 554 males, aged 51.9 ± 17 years and consisted of questionnaire, blood pressure measurement and urine analysis by dipstick for protein, blood, leukocyte, glucose.

Results. In 53% of examined persons at least one out of four risk factors for chronic kidney disease was found: 36% were older than 60 years, 34% had hypertension, 17% had positive family history for EN and 10% had diabetes. Proteinuria was detected in 68 (5.6%), hematuria in 111 (9.1%), leukocyturia in 220 (18.1%) and glucosuria in 38 (3.1%) subjects. Prevalence of proteinuria and/or hematuria, as two main markers for chronic kidney disease, varied depending on number of present risk factors. In subjects from EN families it was 10.2%, those with hypertension 15.6%, with diabetes 12% and those above 60 years 29.4%. Many of examined persons had more than one risk factor for chronic kidney disease that was associated with increasing prevalence of pathologic urinary findings.

Conclusion. Due to high prevalence of risk factors for chronic kidney disease in EN foci searching for markers of kidney disease in screening studies should involve all population at risk. In subsequent differential diagnostic procedure differentiation between EN and hypertensive, diabetic and other nephropathies is unavoidable. Searching for sensitive and specific biomarkers for diagnosis of these nephropathies remains one of the main tasks of EN investigations.

Keywords: chronic kidney disease, risk factors, Balkan endemic nephropathy foci

Originalni rad

Depresija kod bolesnika liječenih redovnim hemodijalizama

Nenad Petković¹, Siniša Ristić², Sanja Simić-Ogrizović³

¹Fresenius Medical Care Centar za hemodijalizu, Šamac, R. Srpska

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

³Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Begorad, Srbija

Kratak sadržaj

Uvod. Depresija je česta među bolesnicima koji boluju od hroničnih bolesti, ali su podaci o prevalenci depresije kod bolesnika liječenih dijalizama kontradiktorni. Skrining depresije kod bolesnika liječenih hemodijalizama u Centru za hemodijalizu u Šamcu urađen je sa ciljem da se utvrdi učestalost depresije i komorbiditeta u ovoj populaciji i procijeni njihova povezanost.

Metode. Ispitivanjem je obuhvaćeno 57 bolesnika, 24 muškog pola, prosječne starosti 69,6 godina, koji su liječeni hemodijalizama prosječno 43,3 mjeseca. Skrining depresije urađen je korištenjem Beck Depression Inventory (BDI) testa, a procjena komorbiditeta bolesnika na osnovu kardiovaskularnog statusa i Index of Physical Impairment (IPI) skora.

Rezultati. BDI test je pokazao da je među 57 ispitanih bolesnika bilo 49 (86%) sa depresijom (BDI skorom > 11). Na osnovu BDI skora bolesnici su podijeljeni u grupu 1 (BDI skor < 11, grupa bez depresije) i grupu 2 (BDI skor > 11). Bolesnici sa depresijom su bili stariji, duže na hemodijalizi od grupe bez depresije, ali ove razlike, kao ni razlike u indeksu adekvatnosti dijalize-Kt/V, krvnom pritisku, izraženosti anemije i markerima zapaljenja nisu bile statistički značajane. Bolesnici sa depresijom imali su značajno nižu koncentraciju albumina u serumu u odnosu na one bez depresije. Dokazana je statistički značajna pozitivna korelacija između BDI skora i IPI skora, dok je IPI skor značajno korelirao sa srednjim arterijskim pritiskom.

Zaključak. Skriningom depresije kod bolesnika liječenih hemodijalizama u Šamcu dokazana je veoma visoka prevalenca depresije i značajna povezanost između stepena depresije i komorbiditeta.

Ključne riječi: skrining depresije, komorbidna stanja, hemodijaliza

Adresa autora:
Dr Nenad Petković
Fresenius Medical Care
Centar za hemodijalizu
Nikole Tesle 58, 76230 Šamac
nenad.petkovic@fmc-ag.com

Uvod

Napredak u usporavanju progresije hronične bubrežne insuficijencije (HBI), savremenije liječenje i tehnološki razvoj dijalize produžili su preživljavanje bolesnika sa terminalnom bubrežnom slabošću, ali i usloveli nova patološka stanja. Danas se dijalizom liječe mnogo stariji bolesnici sa izraženijim komorbiditetima. Najčešći uzroci obolijevanja i smrti bolesnika na dijalizi u prošlosti su bili poremećaji elektrolita i infekcije, a danas su kardiovaskularne bolesti i psihički poremećaji [1].

Početak devedesetih godina prošlog vijeka mnoga ispitivanja su pokazala da bolesnici u uremiji imaju lošiji kvalitet života u poređenju sa opštom populacijom istog pola i starosti [2-4]. U testovima za procjenu kvaliteta života postoje pitanja koja se odnose na depresivne simptome, ali su za skrining i precizniju procjenu stepena depresije neophodni specifičniji testovi. Najčešće korišten instrument za skrining depresije među bolesnicima sa bubrežnom insuficijencijom je Beck Depression Inventory (BDI) [4].

Depresija je česta među bolesnicima koji boluju od hroničnih bolesti, a podaci iz literature ukazuju da približno 18% bolesnika u terminalnom stadijumu bolesti ima depresivne simptome [5]. Podaci o prevalenci depresije i o njenoj ulozi u obolijevanju i preživljavanju bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom, koji se liječe nekom od metoda dijaliza, su minorni i kontraverzni [6,7]. Ovo je dijelom posljedica korištenja različitih instrumenata za otkrivanje depresije kod ovih bolesnika, kao i sličnosti između simptoma depresije i simptoma uremije [8,9]. U prvim radovima o učestalosti depresije kod bolesnika sa terminalnom insuficijencijom bubrega navodi se prevalenca između 0% i 100% [6,7]. Tek su rezultati multicentrične, prospektivne DOPPS (Dialysis Outcomes Practices Patterns Study) studije, koja je obuhvatila 9389 bolesnika na dijalizi u 9 zemalja Evrope i SAD i u kojoj je korišten jedinstveni CES-D instrument za skrining depresije, pokazali ujednačenu prevalencu depresije između 40 i 45% [10,11].

U ovom radu prikazani su rezultati skrininga depresije kod bolesnika na hroničnim hemodijalizama u Centru za hemodijalizu u Šamcu. Istraživanja su urađena sa ciljem da se (1) utvrdi učestalost depresije u ovoj populaciji, (2) ispita

prisustvo komorbidnih stanja kod ovih bolesnika i (3) procijeni povezanost depresije sa komorbiditetima.

Metode rada

U studiju je bilo uključeno 57 bolesnika koji su se liječili ponavljanim hemodijalizama u Centru za hemodijalizu Šamac, Republika Srpska. Svi ispitanici bolesnici su se dijalizirali 3 puta nedjeljno, prosječno po 4 sata, uz primjenu bikarbonatnog rastvora za hemodijalizu i biokompatibilnih membrana (polisulfon, high i low-flux). Svi bolesnici, osim jednog, su bili na terapiji humanim rekombinovanim eritropoetinom.

U ispitivanoj grupi bolesnika, 24 je bilo muškog, a 33 ženskog pola, bolesnici su bili prosječne starosti 69,6 godina, a prosječno vrijeme provedeno na hroničnom programu liječenja hemodijalizama je bilo 43,3 mjeseca. Bolesnici sa akutnom infekcijom su bili isključeni iz studije.

Osnovna bubrežna bolest je kod 40 bolesnika bila endemska nefropatija, kod 2 bolesnika hronični glomerulonefritis, kod 4 hronični pijelonefritis, kod 1 bolesnika policistična bolest bubrega, kod 3 nefroangioskleroza i kod 6 bolesnika je bila nepoznata.

Ispitivanje je sprovedeno kao studija presjeka. Beck Depression Inventory (BDI) test je korišten za skrining depresije [4]. Bolesnici uključeni u studiju su zamoljeni da popune BDI test zaokruživanjem odgovarajućeg odgovora. Test se sastoji od 21-og pitanja, koja se odnose na psihičko stanje bolesnika u dvije nedjelje prije, kao i u trenutku popunjavanja testa. Bolesnici su ovaj test dobijali na dijalizi, a popunjavali sami, kod kuće. Za nejasna pitanja dobijali su pomoć po dolasku na dijalizu.

Bolesnici su poslije testiranja sa BDI testom i skorovanja odgovora, podijeljeni u dvije grupe prema BDI skor: grupa 1 - BDI skor < 11, bolesnici bez depresije i grupa 2 - BDI skor > 11, bolesnici sa depresijom.

Komorbiditet je prema HEMO studiji definisan kao skup svih medicinskih problema koji nisu uzrok osnovne bubrežne bolesti [12]. Komorbiditet bolesnika u ovom radu je procjenjivan na osnovu kardiovaskularnog statusa i na osnovu Index of Physical Impairment (IPI) skora.

Prisustvo kardiovaskularnih bolesti kod ovih bolesnika je određeno na osnovu: anamneze, fizikalnog pregleda, elektrokardiograma, ehokardiograma i teleradiografije srca. Za normalne vrijednosti arterijskog pritiska su smatrane vrijednosti < 130/80 mmHg, za srednje povišene vrijednosti između 130/80 i 160/90 mmHg, a veoma povišen arterijski pritisak vrijednosti > 160/90 mmHg. Srednji arterijski pritisak (MAP) je određivan prema formuli: $MAP = DP$ (dijastolni pritisak) $+1/3$ PP (pulsni pritisak); PP = Sistolni pritisak - dijastolni pritisak.

IPI skor je procjenjivan prema upustvima iz HEMO studije [12] sa 0, 1, 2 (0 = bez poremećaja, normalna funkcija, 1 = blagi / srednje izraženi poremećaji, mogućnost potrebe za pomoć u dnevnim aktivnostima, 2 = ozbiljni poremećaji). Poremećaji se odnose na cirkulaciju, respiraciju, neurološku funkciju, mentalnu funkciju, mokrenje, pražnjenje crijeva, apetit, vid, sluh, govor i posjete bolesnika ljekaru.

Neposredno prije započinjanja dijalize, drugog dana u nedjelji, bolesnicima je uzimana krv za laboratorijske analize. Koncentracija hemoglobina u krvi i hematokrit su određivani na brojaču krvnih elemenata (CELLDYN 1700). Koncentracija albumina u serumu određivana je kolorimetrijskom reakcijom sa bromkrezol-zelenim, pri pH 4,2, na biohemijском analizatoru BT 2000, a C-reaktivnog proteina (CRP) turbidimetrijskom metodom na biohemijском analizatoru BT- 2000 (normalno CRP < 4g/ml).

Indeks adekvatnosti dijalize (Kt/V) izračunat je po formuli Daugirdas-a [13]:

$Kt/V = -\ln(R-0.008xt) + (4-3.5xR)xUF/W$,
gdje je: R = koncentracija ureje poslije hemodijalaze / koncentracija ureje prije hemodijalaze, t= vrijeme trajanja hemodijalaze, UF= ultrafiltracija, W= tjelesna težina na kraju hemodijalaze.

U radu su primjenjivane deskriptivne statističke analize, dok je za testiranje nivoa statističke značajnosti korišten Studentov T test

i Mann-Whitney test. Stepenn korelacije između ispitivanih parametara utvrđivan je pomoću koeficijenta linearne korelacije (Spearmanova korelacija). Za statističku analizu korišten je kompjuterski SPSS program.

Rezultati

U tabeli 1 su prikazane osnovne karakteristike ispitanih bolesnika. Vidi se da je 86% ispitanih bolesnika bilo depresivno. Analiza individualnih rezultata BDI testa je pokazala da je među bolesnicima sa BDI skorom većim od 11 samo 8 (14%) bolesnika imalo BDI skor od 11 do 15

Tabela 1. Osnovne karakteristike ispitanih bolesnika

Grupa	Broj bolesnika	Pol m/ž	Starost, godine	Trajanje HD, mjeseci
1 skor <11	8	4/4	63,5 ± 9,1	31,1 ± 24,4
2 skor >11	49	20/29	70,6 ± 6,82	45,2 ± 48,5
Svi bolesnici	57	24/33	69,6 ± 7,50	43,3 ± 46,0

HD - hemodijaliza

(srednje izražena depresija), a čak 41 (72%) bolesnik je imao BDI skor preko 15 (izražena depresija). Prema BDI skoru bolesnici su podijeljeni u dvije grupe: grupa 1 (BDI skor < 11, grupa bez depresije) i grupa 2 (BDI skor > 11, grupa sa depresijom). Poređenje osnovnih karakteristika bolesnika ove dvije grupe pokazalo je da su depresivni bolesnici bili stariji i duže na hemodijalizi, ali ove razlike nisu bile statističke značajane (Tabela 1).

U tabeli 2 su prikazane aritmetičke sredine i standardne devijacije sistolnog, dijastolnog i srednjeg (MAP) arterijskog pritiska, kao i indeksa adekvatnosti dijalize Kt/V kod bolesnika sa i bez depresije. U posmatranim parametrima nije utvrđena statistički značajna razlika

Tabela 2. Aritmetičke sredine i standardne devijacije sistolnog, dijastolnog i srednjeg (MAP) arterijskog pritiska i indeksa adekvatnosti dijalize (Kt/V) kod bolesnika bez depresije (BDI skor <11) i sa depresijom (BDI skor >11)

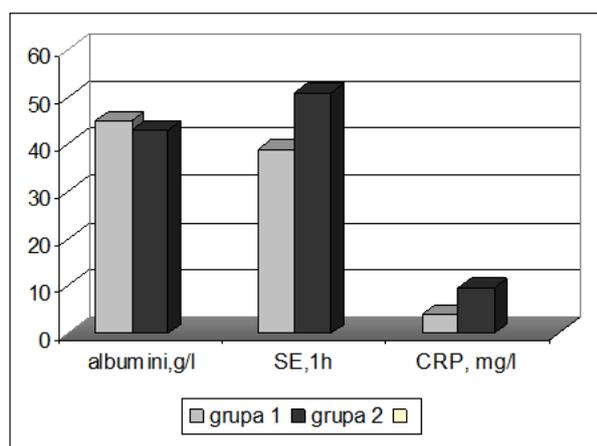
Grupa	Broj bolesnika	TA sistolna, mmHg	TA dijastolna, mmHg	MAP, mmHg	Kt/V
BDI skor <11	8	138,1 ± 32,5	81,3 ± 8,8	101,4 ± 17,0	1,2 ± 0,3
BDI skor >11	49	145,5 ± 21,5	83,4 ± 8,0	103,8 ± 12,1	1,2 ± 0,2
		p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05

Tabela 3 Aritmetička sredina i standardna devijacija hematokrita, hemoglobina i koncentracije albumina u serumu bolesnika sa i bez depresije

Grupa	Broj bolesnika	Hemoglobin, g/l	Hematokrit, %	Albumin, g/l
1 BDI skor <11	8	90,4 ± 14,5	26,8 ± 4,3	45,1 ± 1,8
2 BDI skor >11	49	86,6 ± 14,1	24,9 ± 4,4	43,3 ± 2,1
		p>0.05	p>0.05	p=0.027

između grupa.

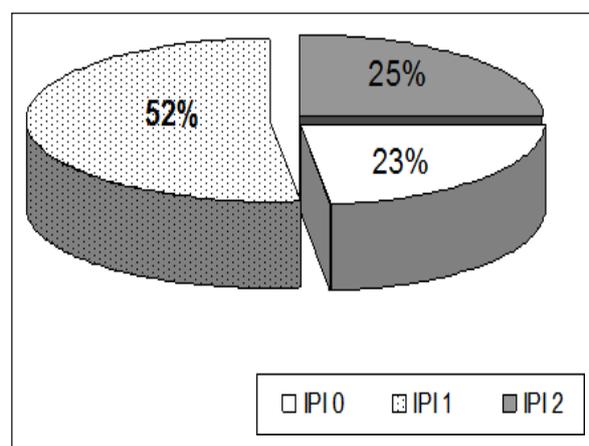
Poređenje koncentracije hemoglobina, hematokrita i koncentracije albumina u serumu bolesnika sa i bez depresije, pokazalo je da su bolesnici sa depresijom imali značajno nižu koncentraciju albumina u serumu u odnosu na one bez depresije. Iako je i anemija bolesnika sa depresijom bila izraženija nego kod onih bez depresije, razlike nisu bile statistički značajne (Tabela 3).

**Grafikon 1.** Aritmetičke sredine koncentracije albumina u serumu, sedimentacije eritrocita u prvom satu i koncentracije CRP u serumu bolesnika bez depresije (grupa 1) i sa depresijom (grupa 2)

Na grafikonu 1 su prikazane aritmetičke sredine i standardne devijacije koncentracije albumina i CRP u serumu i sedimentacije eritrocita bolesnika sa i bez depresije. Koncentracija albumina je bila značajno niža, dok su sedimentacija eritrocita i koncentracija CRP bili neznačajno viši u grupi bolesnika sa depresijom u odnosu na grupu bez depresije. Ispitivanje prisustva komorbiditeta kod posmatranih bolesnika je pokazalo da je 8 (14%) bolesnika imalo ishemijsku bolest srca, ali su čak 52 (91%) bolesnika imala srčanu insuficijenciju. Izračunavanje IPI skora je pokazalo da je samo

13 (23%) bolesnika imalo IPI skor 0, dok je 30 (52%) bolesnika imalo IPI skor 1, a čak 14 (25%) IPI skor 2 (Grafikon 2).

Korištenjem metoda linearne korelacije dokazano je da je BDI skor značajno korelirao u pozitivnom smjeru samo sa IPI skorom, a negativna korelacija, utvrđena sa koncentracijom hemoglobina, nije dostigla statističku značajnost (Tabela 4). Pored toga, iz tabele 4 se vidi da postoji značajna korelacija između IPI skora

**Grafikon 2.** Distribucija bolesnika prema IPI (Index of Physical Impairment) skoru

i srednjeg arterijskog pritiska, dok korelacija između IPI skora i CRP nije dostigla statističku značajnost. Korelacija BDI, odnosno IPI skora i ostalih varijabli posmatranih u ovom radu, nije bila statistički značajna.

Tabela 4. Rezultati linearne korelacije

BDI skor	r	p	IPI	r	p
IPI	0.341	0.0108	CRP, mg/l	-0.246	0.0702
Hb, g/l	-0.239	0.0789	MAP, mmHg	0.317	0.0184

r - Spearmanov koeficijent korelacije; BDI - Beck Depression Inventory; IPI - Index of Physical Impairment; Hb - hemoglobin, MAP - srednji arterijski pritisak

Diskusija

U ovom radu izvršen je skrining depresije kod 57 bolesnika na redovnom, hroničnom programu hemodijalize tokom 2004. godine u dijaliznom centru u Šamcu, pomoću BDI (Beck Depression Inventory) testa. Rezultati ispitivanja su pokazali da je samo 8 od 57 bolesnika imalo BDI skor manji od 11 (bolesnici bez depresije), da je 8 bolesnika imalo skor od 11-15 (bolesnici sa srednje izraženom depresijom), a da je čak 41 bolesnik (72%) imao BDI skor veći od 15 (izražena depresija).

Uporedo sa tehnološkim razvojem hemodijalize, kao što su generalizovana upotreba bikarbonatne dijalize, biokompatibilnih membrana, češća upotreba hemodijalifiltracije i korekcija anemije sa eritropoetinom, rastu i zahtjevi koji se pred ovu metodu postavljaju. Dok je u prvim decenijama primjene dijalize najvažniji cilj bio produženje života bolesnika, u sljedećim decenijama se nastojalo da se taj produženi život obogati što boljim kvalitetom života bolesnika [4]. Od sredine 80-ih godina prošlog vijeka stalno raste interesovanje za procjenu kvaliteta života bolesnika koji se liječe ponavljanim dijalizama, a tek posljednjih nekoliko godina se posebna pažnja obraća i na depresiju i povezanost ovog psihičkog poremećaja sa morbiditetom i mortalitetom bolesnika u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji.

Studije u opštoj populaciji su dokazale nesumnjivu povezanost između starosti i depresije, depresije i hronične inflamacije i depresije i kardiovaskularnih bolesti. Kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom slabošću, kod kojih su kardiovaskularne bolesti najčešći uzrok smrti, 30-50% bolesnika ima povišen proinflammatory imunski odgovor, a depresija je prisutna u 40-45% bolesnika [14]. Skrining depresije kod bolesnika liječenih hemodijalizama u Šamcu pokazao je veoma visoku prevalencu depresije, pa je 86% bolesnika imalo BDI skoro preko 11. To je značajno veća prevalenca od one opisane u DOPPS studiji u kojoj je iznosila 40-45% [11]. Takođe je značajno i veća od preliminarnih rezultata o učestalosti depresije na Nefrološkoj klinici u Beogradu, gdje je iznosila 48% [14].

Ispitivanja u ovom radu su pokazala da su bolesnici sa depresijom bili stariji i duže na dijalizi u odnosu na bolesnike bez depresije, ali ove razlike nisu bile statistički značajne. Međutim, ispitana grupa bolesnika koja se

liječila u Centru za dijalizu Šamac je bila znatno starija (69,6 godina) u odnosu na bolesnike u DOPPS studiji, čija je prosječna starost bila 60 godina [11] i u studiji Simić-Ogrizović i sar. (53,1 godina) [14]. S druge strane, bolesnici ispitani u ovom radu su bili kraće na dijalizi (43,8 mjeseci) u odnosu na grupu bolesnika ispitivanih u beogradskoj studiji (97,6 mjeseci).

Visok procenat depresije naših ispitanika najverovatnije se može objasniti činjenicom da je većina bolesnika započela liječenje hemodijalizama u već odmakloj uremiji, a razlozi su u kasnom otkrivanju bubrežne bolesti. Osnovna bubrežna bolest je najčešće bila endemska nefropatija, kod koje se terminalna faza bolesti javlja u kasnijem životnom dobu. Dijalizu u našem centru započinju stariji bolesnici sa razvijenim komorbiditetima, psihički nepripremljeni za dijalizu, bez trajnih vaskularnih pristupa, što je iziskivalo početak dijalize preko centralnih venskih katetera.

Starosna struktura bolesnika koji se liječe ponavljanim hemodijalizama promijenila se u cijelom svijetu, pa se prema registru SAD procenat bolesnika mlađih od 35 godina, koji se liječe ponavljanim hemodijalizama, smanjio sa 21% na 11%, dok se procenat bolesnika starijih od 75 godina utrostručio [15]. Ovo povećanje starih bolesnika u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji sa visokim morbiditetom i mortalitetom, koji se nalaze na hroničnom programu liječenja hemodijalizama, povećava uticaj psihosocijalnih faktora na ishod liječenja [16].

Komorbiditet bolesnika koji su ispitivani u ovom radu je procjenjivan na osnovu kardiovaskularnog statusa i na osnovu Index of Physical Impairment (IPI) skora. Kardiovaskularni komorbiditet je procjenjivan na osnovu prisustva hipertenzije, gdje je verifikovano da je samo 15 bolesnika (26%) imalo normalan arterijski pritisak, 34 bolesnika (60%) je imalo srednje povišen, a 8 bolesnika (14%) je imalo veoma povišen arterijski pritisak. Ishemijska bolest srca je verifikovana kod 8 bolesnika (14%), dok su čak 52 bolesnika (91%) imala srčanu insuficijenciju. Podaci iz literature govore da je procenat bolesnika sa ishemijskom bolešću srca veći od 40%, a sa kongestivnom srčanom insuficijencijom oko 40% [15]. Znatno viši procenat bolesnika sa srčanom insuficijencijom u ispitivanoj grupi može se objasniti starošću bolesnika.

Na osnovu IPI skora, pomoću koga su

procjenjivani poremećaji koji se odnose na cirkulaciju, respiraciju, neurološku funkciju, mentalnu funkciju, mokrenje, pražnjenje crijeva, apetit, vid, sluh, govor i posjete bolesnika ljekaru, samo 13 bolesnika (23%) nije imalo pomenute poremećaje (skor 0), 30 bolesnika (52%) je imalo srednje izražene poremećaje i povremenu potrebu za pomoć u dnevnim aktivnostima (skor 1), dok je čak 14 bolesnika (25%) imalo ozbiljno izražene simptome (skor 2). U sličnoj studiji koja je rađena na Nefrološkoj klinici KC Srbije u Beogradu, čak 67% ispitanih bolesnika je procinjeno sa IPI skorom 0, 32% je imalo IPI skor 1, a samo 1% bolesnika IPI skor 2 [14]. Ova razlika se može objasniti već pomenutom značajnom razlikom u starosti bolesnika liječenih hemodijalizama u Šamcu i Beogradu.

Ispitivanja u ovom radu su pokazala da su depresivni bolesnici sa BDI skorom > 11 imali značajno nižu koncentraciju albumina. Grupa depresivnih bolesnika prikazanih u ovom radu imala je nižu koncentraciju hemoglobina i niži hematokrit u odnosu na grupu bez depresije, ali razlika nije bila statistički značajna. Međutim, koncentracija hemoglobina je korelirala sa BDI skorom u negativnom smjeru, iako ta povezanost nije dostigla statističku značajnost. Povezanost anemije i kvaliteta života, kao i psihičkog statusa bolesnika koji se liječe ponavljanim dijalizama je dokazana u mnogim studijama [17,18], ali su svi bolesnici u ovoj studiji,

osim jednog, u momentu ispitivanja primali redovno terapiju eritropoetinom. BDI skor je korelirao sa IPI skorom u pozitivnom smjeru. Nije bilo korelacije BDI skora ni sa starošću ni sa dužinom trajanja hemodijalize, premda su depresivni bolesnici bili stariji i duže se liječili hemodijalizama.

Značaj skrininga depresije nije samo u utvrđivanju prevalence ovog poremećaja. Studije Lopesa i sar. [11] i Kimmel-a i sar. [7] su ukazale na značaj procjene psihičkog statusa, prvenstveno depresije, u bolesnika koji se liječe ponavljanim hemodijalizama u predviđanju njihove smrtnosti, a DOPPS studija [10] ukazuje povezanost ishoda liječenja dijalizama i komorbiditeta.

Zaključak

Studija presjeka prikazana u ovom radu je ukazala na iznenađujuće visok procenat depresivnih bolesnika, kao i na značajnu povezanost stepena depresije i komorbiditeta. To obavezuje na dalji rad na prevenciji, ranom otkrivanju i pravilnom liječenju kako hronične bolesti bubrega, tako i njenih komorbidnih stanja. Pored toga, rezultati ovog rada mogu da budu značajna polazna osnova za longitudinalnu prospektivnu studiju u kojoj bi se procijenio značaj depresije na preživljavanje bolesnika koji se liječe ponavljanim dijalizama.

Literatura

1. Pescoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome-the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 (Suppl 11):28-31.
2. Vazquez I, Valderrabano F, Jofre R. et al, Psychosocial factors and quality of life in young hemodialysis patients with low comorbidity. *J Nephrol* 2003;16:886-894.
3. Rocco M, Gassman J, Wang S. et al, Cross-Sectional Study of Quality of Life and Symptoms in Chronic Renal Disease: The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1997;29:888-896.
4. Gulio Mingardi for the DIA-QOL Group. From the development to the clinical application of a questionnaire on the quality of life in dialysis. The experience of the Italian Collaobrativa DIA-QOL (Dialysis-Quality of Life) Group. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 (suppl 1):70-73.
5. Craven JL, Rodin GM, Littlefield C. The Beck Depression Inventory as a screening device for major depression in renal dialysis patients. *Int J Psychiatry Med* 1988;18: 365-374.
6. Chen YS, Wu SC, Wang SY, Jaw BS. Depression in chronic haemodialysed patients. *Nephrology (Carlton)* 2003;8:121-126.
7. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, et al. Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis outpatients. *Kidney Int* 2000;57:2093-2098.
8. Lee SK, Lee HS, Lee TB, Kim DH, et al. The effects of antidepressant treatment on serum cytokines and nutritional status in hemodialysis patients. *J Korean Med Sci* 2004;19:384-389.
9. Wang PL, Watnick SG. Depression: a common

- but underrecognized condition associated with end-stage renal disease. *Semin Dial.* 2004;17:237-241.
10. Andreucci VE, Fissell RB, Bragg-Gresham JL, et al. Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) data on medications in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004;44 (Suppl 3):61-67.
 11. Lopes A, Albert J, Young Eric, et al. Screening for depression in hemodialysis patients: Associations with diagnosis, treatment and outcome in the DOPPS. *Kidney Int* 2004;66:2047-2053.
 12. Miskulin D, Atheintes N, Yan G, Martin A, Ornt D, Kusek J, Meyer K, Levey A (HEMO study group). Comorbidity assesment using the Index of Coexistenrt Disease in a multicenter clinical trial. *Kidney Int* 2002;60:1498-1510.
 13. Daurgidas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt-V: An analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1205-1213.
 14. Simic-Ogrizovic S, Radovic M, Stosovic M, Jovanovic D, Dopsaj V, Sumarac Z, Cavic T, Nestic V. Is there association between depression and markers of chronic inflammation in patients on maintenance hemodialysis? 7th BANTAO Congress, Ohrid, 2005. Abstract book, pp. 61.
 15. U.S. Renal data System: USRDS 2001 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2001.
 16. Janssen van Doorn K, Heylen M, Mets T, Verbeelen D. Evaluation of functional and mental state and quality of life in chronic haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2004;36:263-267.
 17. Gabrilove J. Anemia and the elderly: clinical considerations. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18 :417-422.
 18. Valderrabano F, Jofre R, Lopez-Gomez JM. Quality of life in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:443-464.

Depression in patients treated with regular haemodialysis

Nenad Petkovic¹, Sinisa Ristic², Sanja Simic-Ogrizovic³

¹Fresenius Medical Care Centre for haemodialysis, Samac, the Republic of Srpska, BiH

²Faculty of Medicine Foca, University of East Sarajevo, the Republic of Srpska, BiH

³Faculty of Medicine, University of Beograd, Serbia

Introduction. Depression is common among the patients who suffer from chronic diseases, but the data about the prevalence of depression in patients treated with dialysis are controversial. Screening for depression in patients treated with haemodialysis in the Centre for haemodialysis in Šamac was done with the aim of determining the frequency of depression and comorbidity in this population as well as evaluating their correlation.

Methods. The research encompassed 57 patients, 24 males, with an average age of 69.6 years, who were treated with haemodialysis for 43.3 months. Screening for depression was done with Beck Depression Inventory (BDI) test, while the comorbidity evaluation was done according to cardiovascular status and Index of Impairment (IPI) score.

Results. BDI test showed that among 57 investigated patients 49 of them (86%) were with depression (BDI score > 11). According to BDI score patients were divided into group 1 (BDI score < 11, a group without depression) and group 2 (BDI score > 11). The patients with depression were older and they were on dialysis for a longer period of time. However, these differences as well as differences in index of dialysis adequacy – Kt/V, blood pressure, the degree of anaemia and the markers of inflammation were not statistically significant. The patients with depression had a significantly lower concentration of albumins in the serum in relation to those without depression. A statistically significant positive correlation between BDI and IPI score was determined, while the IPI score significantly correlated with the mean arterial pressure.

Conclusion. Screening for depression in patients treated with haemodialysis in Šamac showed that there was a very high prevalence of depression and a significant correlation between the level of depression and comorbidity.

Keywords: screening for depression, comorbidity conditions, haemodialysis

Originalni rad

Luksacija kao komplikacija artroplastike kuka

Maksim Kovačević¹, Marijana Kovačević¹, Siniša Ristić², Sanja Marić¹, Milivoje Dostić¹, Radmil Marić¹, Veljko Marić¹, Rade Miletić¹, Dražan Ericić¹, Nenad Lalović¹, Dalibor Potpara¹, Helena Marić¹

¹Klinički centar Istočno Sarajevo Klinike i Bolničke službe Foča, BIH

²Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Medicinski Fakultet Foča, BIH

Kratak sadržaj

Uvod. Luksacija je jedna od najznačajnijih komplikacija nakon aloartroplastike kuka. Cilj ove studije je analiza učestalosti luksacija nakon aloartroplastike kuka.

Metode. Analizirani su pacijenti hospitalizovani na ortopedskom odsjeku Kliničkog centra Istočno Sarajevo, Bolnice Foča u periodu od 1999. do 2007. godine.

Rezultati. Tokom ovog perioda implantirano je 245 endoproteza kuka (130 hemiartroplastika i 115 totalnih aloartroplastika kuka). Učestalost luksacija endoproteze bila je 2,0%, što odgovara podacima iz literature. Upotrebljavani su anterolateralni i zadnji pristup. Nisu nađene statistički značajne razlike u učestalosti luksacija između ova dva pristupa.

Zaključak. Unapređenje preoperativnog planiranja, hirurške tehnike, djelovanje na prevenciji i dalje smanjenje učestalosti luksacija nakon aloartroplastike kuka su ciljevi kojima treba težiti u budućnosti.

Ključne riječi: luksacija, kuk, artroplastika

Uvod

Luksacija je jedna od najčešćih komplikacija nakon aloartroplastike kuka [1]. Zadnja luksacija se dešava pri položaju noge u fleksiji, abdukciji i unutrašnjoj rotaciji, a prednja je udružena sa položajem noge u ekstenziji, abdukciji i vanjskoj rotaciji [2]. Bol pri osloncu, skraćanje ekstremiteta, promjena pozicije ekstremiteta uz jasne radiološke znake čine da dijagnoza luksacije endoproteze nije

teška. Uzroci luksacija mogu biti faktori od strane pacijenta, hirurški faktori ili kombinacija oba. Faktori od strane pacijenta uključuju neurološka oboljenja, te prethodne operativne zahvate. Hirurški faktori uključuju hirurški pristup, orijentaciju komponenti endoproteza, te protetski ili koštani impindžment [1,3]. Značajna je veličina glave endoproteze i tip acetabularnog lajnera [3,4]. Prema Mc Collum-u [5] optimalna pozicija za stabilnost je abdukcija 30 do 50 stepeni,

*Adresa autora:
Dr Maksim Kovačević
Svetosavska ulica bb
73300 Foča
e mail:
maksimmilica@yahoo.com*

te anteverzija 20-40 stepeni, dok Lewinnek [6] navodi kao sigurnu poziciju acetabuluma od 15 ± 10 stepeni anteverzije, odnosno 40 ± 10 stepeni abdukcije. Stepenn dislokacije je 4 puta veći ukoliko je acetabulum orijentisan van ove sigurne zone, pri čemu značaj ima anteverzija femura. U tretmanu se poslije repozicije koristi imobilizacija od 6 do 12 nedelja, što dovodi do uspješnog rezultata u dvije trećine svih slučajeva. Kod samo oko 40% nestabilnih kukova je nađena loša orijentacija komponenti. Radi smanjenja stope dislokacija sada se upotrebljavaju i acetabularni lajneri sa eleviranim rubom od 10 stepeni, koji se upotrebljavaju u nekim slučajevima kod korekcija cementirane loše pozicionirane acetabularne komponente [4]. Kada se primijeti luksacija parcijalne endoproteze treba uraditi repoziciju u opštoj anesteziji, a u slučaju njenog neuspjeha u više pokušaja indikovana je otvorena redukcija, te u oba slučaja postoperativno period imobilizacije u abdukciji i ekstenziji [1,7].

Cilj ove studije je analiza učestalosti luksacija nakon aloartroplastike kuka urađene u Ortopedskoj službi Hirurškog odjeljenja, Kliničkog centra Istočno Sarajevo i osmogodišnjem periodu.

Metode rada

Ispitivanje je sprovedeno kao retrospektivno prospektivna studija. U ispitivanje su uključeni pacijenti kojima je urađena aloartroplastična operacija na kuku u ortopedskoj službi Hirurškog odjeljenja, Kliničkog centra Istočno Sarajevo u periodu od 01.01. 1999. pa do 01. 01. 2007. Studijom je obuhvaćeno 245 pacijenata. Pacijenti su praćeni tokom hospitalizacije, na redovnim kontrolnim pregledima u ortopedskoj ambulanti nakon prvog i trećeg mjeseca, te poslije prve i treće godine poslije operacije, kao i u slučaju javljanja radi komplikacija nakon tog perioda.

Analizirani su sljedeći podaci dobijeni

kliničkim pregledima i uvidom u medicinsku dokumentaciju (istorije bolesti, ambulatna evidencija, Rtg snimci i slično): dužina hospitalizacije prije i nakon operativnog zahvata, godine starosti i pol pacijenta, razlog hospitalizacije – osnovna dijagnoza, vrsta implantata, operativni pristup (prednji, zadnji), dužina trajanja operativnog zahvata, preoperativna i postoperativna radiografija kuka, tjelesna težina pacijenta, stepen mobilizacije, pojava opštih komplikacija, pojava lokalnih ranih i kasnih komplikacija, rehospitalizacije, klinički nalaz i kontrolni Rtg snimak nakon 3 mjeseca od operacije, dopunska ispitivanja prema indikacijama.

Obilježja posmatranja su podvrgnuta statističkim deskriptivnim analizama (srednja vrijednost, mjere varijabiliteta) uz tabelarno, odnosno grafičko prikazivanje. U cilju donošenja relevantnih zaključaka zapažene međugrupne razlike analizirane su parametrijskim i neparametrijskim statističkim metodama.

Rezultati

Osnovni podaci o bolesnicima prikazani su u Tabeli 1. Prosječna životna dob bolesnika sa aloartroplastikom kuka obuhvaćenih u ovom ispitivanju bila je preko 67 godina. Gotovo dvije trećine bolesnika bilo je ženskog pola.

Podaci prikazani u Tabeli 2 pokazuju da je najveći broj bolesnika (nešto manje od polovine) imao prelom vrata butne kosti, a značajan je i broj koksartroza.

Srednje trajanje operativnog zahvata je bilo manje od sat i po ($83,08 \pm 27,69$ sati). Najviše je bilo implantirano totalnih cementnih endoproteza kuka i to nešto više od jedne trećine, a potom slijede modularna parcijalna proteza sa cementom sa nešto manje od jedne trećine svih implantata. Potom slijede Ostin Moore-ova proteza sa cementom, te totalna bescementna proteza, dok su ostali implantati bili nešto rjeđi

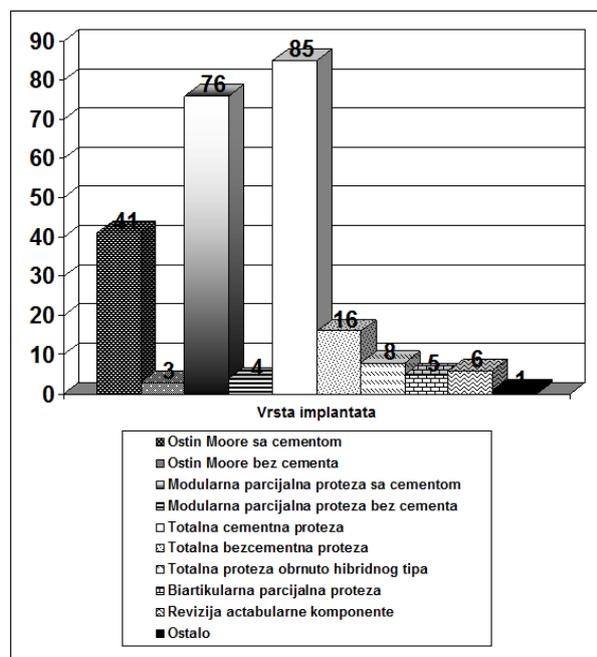
Tabela 1. Osnovni podaci o bolesnicima

Broj bolesnika	Godina starosti		Pol	
	Artim. sredina	Standardna devijacija	Muški	Ženski
245	67,93	10,83	90 (36,7%)	155 (63,3%)

Tabela 2. Osnovna dijagnoza

	Broj bolesnika	Procenat
Fractura colli femoris	118	48,2
Coxartrosis	77	31,4
Coxartrosis dysplastica	22	9,0
Revizija proteze	13	5,3
Ostalo	7	2,9
Pseudoarthrosis	6	2,4
Fractura patologica	2	0,8
Ukupno	245	100,0

(Grafikon 1). Većinom je upotrebljavan zadnji pristup, dok je prednji upotrebljavan kod nešto više od jedne petine pacijenata.



Grafikon 1. Vrsta implantata

Slika 1 prikazuje luksaciju parcijalne endoproteze lijevog kuka. Parcijalna proteza implantirana je u cilju tretmana patološkog preloma vrata lijeve butne kosti. Tri mjeseca nakon implantacije dolazi pri padu do luksacije endoproteze.

Diskusija

U periodu od 1999. do 2007. godine na ortopedskom odsjeku Kliničkog centra Istočno



Slika 1. Luksacija parcijalne endoproteze lijevog kuka

Sarajevo, Bolnice Foča implantirano je 245 endoproteza kuka (130 hemiartroplastika i 115 totalnih aloartroplastika kuka). Luksacija endoproteze dokazana je kod pet bolesnika, što iznosi 2,0% od čega se luksacija totalne endoproteze desila kod četiri bolesnika (1,6%), a luksacija parcijalne endoproteze kod jednog bolesnika (0,4%).

Kod 50 bolesnika (20,4%) je upotrebljavan anterolateralni, a kod 195 (79,6%) zadnji pristup. Za razliku od podataka iz literature nije nađena statistički značajna razlika odnosa dislokacija i operativnog pristupa. Ni u jednom slučaju nije nađeno da je uzrok dislokacije bila infekcija endoproteze.

Stopa postoperativnih dislokacija varira od 1 do 10%, a najčešće je između 2 i 3% što odgovara dobijenim podacima u ovom istraživanju [5,6,7]. Zadnja luksacija čini 60-90% svih postoperativnih luksacija. Prednja se javlja obično pri prednjem pristupu kuku. 40-70% luksacija se dešava unutar prvog postoperativnog mjeseca, a samo 0,4% poslije 5 godina od operacije i to vjerovatno radi rastezanja kapsule [7,8].

Incidencija dislokacija je veća kod žena u odnosu 2:1, a takođe i prethodne operacije na kuku uvećavaju incidencu dislokacije više od dvostruko. Intraoperativni faktori koji utiču na incidencu dislokacija su hirurški pristup i orijentacija komponenti, a naročito acetabularne. Implantacija većih femoralnih glavica je udružena sa značajno manjim rizikom od luksacija endoproteze [1,3,8].

Restauracija miofascijalne tenzije udružena je sa smanjenjem incidence dislokacija [7]. Uzroci mogu biti i impidžment femura prema pelvisu usljed postojanja rezidualnih osteofita, te impidžment vrata femura sa rubom acetabularne komponente. Kod zadnjeg pristupa, dislokacije su učestalije 2 do 3 puta [3,9].

Pažljivim preoperativnim planiranjem se smanjuju intraoperativne komplikacije, određuje potrebna oprema i odgovarajući implantacioni materijal sa ciljem poboljšanja konačnog kliničkog ishoda [10-12].

Zaključak

Učestalost luksacija endoproteze je odgovarala podacima iz literature. Za razliku od podataka iz literature, nije nađena statistički značajna razlika odnosa dislokacija i operativnog pristupa. Unapređenje preoperativnog planiranja, hirurške tehnike, djelovanje na prevenciju i dalje smanjenje učestalosti luksacija nakon aloartroplastike kuka su ciljevi kojima treba težiti u budućnosti.

Literatura

1. DeWal H, Su E, DiCesare PE. Instability following total hip arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2003;32(8):377-382.
2. Coventry MB, Beckenbaugh RD, Nolan DR, Ilstrup DM. 2,012 total hip arthroplasties: a study of postoperative course and early complications. *J Bone Joint Surg [Am]* 1974 ;56-A:273-284.
3. Dudda M, Gueleryuez A, Gautier E, Busato A, Roeder C. Risk factors for early dislocation after total hip arthroplasty: a matched case-control study. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2010;18(2):179-183.
4. Blom AW, Astle L, Loveridge J, Learmonth ID. Revision of an acetabular liner has a high risk of dislocation. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87(12):1636-1638.
5. Mc Collum DE, Gray WJ. Dislocation after total hip arthroplasty: Causes and prevention. *Clin Orthop Rel Res* 1990;261:159-170.
6. Lewinnek GE, Lewis JL, Tarr R. Dislocations after total hip replacement arthroplasties. *J Bone Joint Surg* 1978;60A:217-220.
7. Mahoney CR, Pellicci PM. Complications in primary total hip arthroplasty: avoidance and management of dislocations. *Instr Course Lect* 2003;52:247-255.
8. Fender D, Harper WM, Gregg PJ. Outcome of Charnley total hip replacement across a single health region in England: the results at five years from a regional hip register. *J Bone Joint Surg Br* 1999;81:577-581.
9. Bader R, Scholz R, Steinhäuser E, Busch R, Mittelmeier W. Method for the evaluation of factors influencing the dislocation stability of total hip endoprotheses. *Biomed Tech (Berl)* 2004;49(5):137-144.
10. Capello WN. Preoperative planning of total hip arthroplasty. *Instr Course Lect* 1986;35:249-257.
11. D'Antonio JA. Preoperative templating and choosing the implant for primary THA in the young patient. *AAOS Instr Course Lect* 1994;43:339-347.
12. Knight JL, Atwater RD. Preoperative planning for total hip arthroplasty: Quantitating its utility and precision. *J Arthrop* 1992;7 (suppl):403-409.

Luxation as complication after hip arthroplasty

Maksim Kovačević¹, Marijana Kovačević¹, Sinisa Ristić², Sanja Marić¹, Milivoje Dostić¹, Radmil Marić¹, Veljko Marić¹, Rade Miletić¹, Dražan Erić¹, Nenad Lalović¹, Dalibor Potpara¹, Helena Marić¹

¹Clinics and Hospital Services Foča, Clinical Centre of East Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

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

Introduction. Luxation after hip arthroplasty is one of the most significant complications. The aim of the study was to analyse luxations after hip arthroplasties.

Methods. Patients admitted to the Department of Orthopaedics, Clinical centre East Sarajevo, Hos-

pital Foča from 1999 to 2007 were analysed.

Results. Over this period, a total of 245 hip joint endoprostheses were implanted (130 hemiarthroplasties, 115 total hip arthroplasties). Frequency of luxations of endoprostheses (2.0%) was compared with literature data. Anterolateral and posterior approaches were used and there was not statistically significant difference in frequency of luxations between these two approaches.

Conclusion. Careful preoperative planning, surgical technique optimization, prevention of complications can contribute to further improvement of arthroplasty results.

Keywords: arthroplasty, dislocations, hip

Prikaz bolesnika

Uspješno zatvaranje oroantralne komunikacije modifikovanom operacijom Caldwell - Lüc

Bojan Kujundžić¹, Ranko Golijanin¹, Veljko Marić^{1,2}, Helena Marić², Lado Davidović¹

¹Katedra za oralnu hirurgiju, Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Hirurška klinika, Klinike i bolničke službe Foča, Klinički centar Istočno Sarajevo, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Stvaranje oroantralne komunikacije može da se desi prilikom vađenja bilo kog bočnog zuba gornje vilice, mada u preko 50% slučajeva nastaje poslije vađenja gornjih prvih molara. Cilj rada je da se pokaže kako se osam mjeseci nakon vađenja zuba i uspostavljanja oroantralne komunikacije može uspješno hirurški odstraniti patološki promijenjena sluzokoža maksilarnog sinusa i zatvoriti oroantralna komunikacija, koristeći modifikovanu metodu operacije po Caldwell-Lüc-u.

Prikaz bolesnika. U radu je prikazan bolesnik, muškarac star 36 godina, koji se javio u prijemnu ambulantu klinike za Oralnu hirurgiju Medicinskog fakulteta u Foči. Iz anamneze se saznaje da je razlog njegovog javljanja curenje nepoznatog i neprijatnog sadržaja u predjelu gornjeg lijevog kvadranta alveolarnog nastavka maksile. Poslije urađenog rendgenskog snimka i oralnog pregleda postavljena je dijagnoza oroantralne komunikacije u predjelu izvađenog zuba 26 uz postojanje fistuloznog otvora. Pristupilo se sprovođenju kombinovane medikamentozno-hirurške terapije. Medikamentozna terapija podrazumijevala je intramuskularnu primjenu antibiotika, ispiranje sinusne šupljine fiziološkim rastvorom svaki dan tokom 7 dana uz primjenu antibiotika lokalno u šupljinu. Na kraju, u cilju zatvaranja oroantralne komunikacije, urađena je modifikovana operacija po Caldwell - Lüc-u.

Zaključak: Prikazana operacija po Caldwell-Lüc-u je jedino pouzdano rješenje blagovremeno neotkrivenih postekstrakcionih komplikacija kod kojih je došlo do otvaranja sinusne šupljine i uspostavljanja oroantralne komunikacije. Jedino ovaj način omogućava dobru vidljivost same sinusne šupljine i mogućnost uočavanja patološki promijenjene sluzokože sinusa, koja u svakom slučaju mora da se ukloni.

*Adresa autora:
Dr Bojan Kujundžić
Medicinski fakultet Foča
Studentska 5, 73000 Foča
bojankujundzic@yahoo.com*

Ključne riječi: oroantralna fistula, infekcija, maksilarni sinus, operacija po Caldwell-Lüc-u

Uvod

Povrede maksilarnog sinusa mogu da nastanu prilikom endodontskih ili parodontalnih zahvata ali najčešće nastaju prilikom vađenja zuba. Stvaranje oroantralne komunikacije može da se desi prilikom vađenja bilo kog bočnog zuba gornje vilice, mada u preko 50% slučajeva nastaje poslije vađenja gornjih prvih molara. Obim pneumatizacije gornje vilice je od velikog značaja zbog uvećane mogućnosti otvaranja sinusa u toku vađenja zuba. Uzroci otvaranja maksilarnog sinusa, odnosno stvaranje oroantralne komunikacije u toku vađenja zuba, mogu biti: (1) anatomske, u rijetkim slučajevima u kojima postoji spuštenu sinus (sinus proccidens) i kada vrhove korijenova od sluzokože sinusa razdvaja samo periodontalna membrana; (2) inflamatorni procesi na vrhu korijena zuba koji dovode do potpune destrukcije koštane pregrade između korijena i poda sinusa i relativno su čest uzrok nastanka oroantralne komunikacije, jer se vađenjem zuba i kiretažom periapikalne lezije povrijedi sinus; (3) jatrogeni uzroci, kada se nekorektnom primjenom tehnike vađenja zuba povrijedi pod sinusa ili utisne korijen u sinusnu šupljinu, a koji su najčešći uzrok stvaranja oroantralne komunikacije.

Ukoliko se ova komplikacija uoči poslije vađenja zuba, pristupa se hirurškom zatvaranju i veoma često bez postoperativnih komplikacija. Međutim, ukoliko se iz bilo kojih razloga ne otkrije postojanje komunikacije poslije intervencije i bolesnik otpusti iz ordinacije, dolazi do prodiranja pljuvačke zajedno sa bakterijama iz usne šupljine u sada novi prostor sinusne šupljine dovodeći do infekcije ovog prostora.

Najčešći jatrogeni uzroci odontogenog maksilarnog sinuzitisa su: preduboka instrumentacija kanala korijena pri endodontskoj terapiji, interradikularne perforacije kod zavijenih kanala, potiskivanje termoplastičnog materijala za punjenje kanala u sinus, perforacija sinusa pri ekstrakciji (ili parodontalnoj hirurškoj terapiji), potiskivanje dijela korijena ili cijelog zuba u sinus pri ekstrakciji, protrudirani dentalni implantati, komplikacije pri sinus- liftingu.

Pri ekstrakciji lateralnih zuba, korijen (ili njegov dio) se primjenom jače sile može utisnuti u sinus i na taj način uzrokovati upalu. To se naročito odnosi na treći molar ili umnjak, budući da je mukoperiost sinusa direktno povezan s parodontalnom membranom

umnjaka. Opasnost kod ekstrakcija je veća za pojavu maksilarnog sinuzitisa, ako se ekstrahira ankilotičan zub ili zub s periapikalnim procesom. Komplikacija koja se može javiti nakon takve ekstrakcije je oroantralna fistula, koja uzrokuje hroničan maksilarni sinuzitis.

Fistula predstavlja osteomukoznu komunikaciju usne šupljine i maksilarnog sinusa, te nosne šupljine. Uopšteno, nastaje pri ekstrakciji, otklanjanju intramaksilarnih cista, parodontološkom čišćenju bifurkacije korijena ili hirurških zahvata na alveolarnoj kosti, pri ortognatskoj i pretprotetskoj terapiji.

Cilj je bio da se pokaže kako i osam mjeseci nakon vađenja zuba i uspostavljanja oroantralne komunikacije može se uspješno hirurški odstraniti patološki promijenjena sluzokoža maksilarnog sinusa i zatvoriti oroantralna komunikacija koristeći modifikovanu metodu operacije po Caldwell-Lüc-u.

Prikaz bolesnika

Muškarac star 36 godina javio se u prijemnu ambulantu klinike za Oralnu hirurgiju Medicinskog fakulteta u Foči. Iz anamneze se saznaje da je razlog njegovog javljanja curenje nepoznatog i neprijatnog sadržaja u predjelu gornjeg lijevog kvadranta alveolarnog nastavka maksile. Bolesnik navodi da su tegobe počele prije osam mjeseci, kada mu je ekstrahirani prvi gornji lijevi molar u mjestu njegovog prebivališta. Takođe, naglašava da se nekoliko sati nakon intervencije javio stomatologu radi nelagodnosti u vidu „strujanja vazduha“ u predjelu ekstrahiranog zuba, te dobio odgovor da je „sve u redu i da će to samo da zaraste“. U narednom periodu simptomi su bili stalno prisutni u većem ili manjem intenzitetu, ali su se u posljednje vrijeme pojačavali i bili praćeni otokom.

Oralnim pregledom uočeno je postojanje gnojnog sadržaja u predjelu gornjeg lijevog kvadranta na mjestu postekstrakcione rane, koji se povećavao pritiskom u predjelu forniksa iste strane. Proba duvanja na nos u cilju konstatovanja prisustva oroantralne komunikacije je bila pozitivna, uz ponovno pojavljivanje veće količine puruletnog sadržaja. Inspekcijom pomoću tupe sonde sa zaobljenim vrhom lako se ušlo kroz fistulozni kanal u predio maksilarnog sinusa. Klinička slika je ukazivala da je u postekstrakcionom periodu došlo do infek-

cije maksilarnog sinusa, uz pojavu fistuloznog kanala, koji je nagomilani sadržaj iz sinusa kanalisao u usnu šupljinu, pri čemu je pacijent osjećao slankasti sadržaj u ustima. Pacijentu je urađen rendgenski snimak na kojem se jasno uočavalo nepostojanje koštanog dijela poda maksilarnog sinusa. Zaključeno je da se radi o oroantralnoj komunikaciji nastaloj poslije vađenja zuba 26, te postojanje hroničnog sinuzitisa.

Poslije utvrđene dijagnoze pristupilo se preoperativnoj pripremi pacijenta za oralno hiruršku intervenciju. Priprema se sastojala iz ispiranja sinusne šupljine kroz fistulozni kanal sa 20 ml fiziološkog rastvora narednih sedam dana, uz obavezno ubacivanje antibiotika lokalno u sinus poslije svakog ispiranja. Ordinirana je i antibiotska terapija koju je bolesnik primao narednih deset dana, i to penicilin 1600 000 ij i gentamicin 120 mg.

Poslije sedam dana ispiranja i dobijanja bistrog sadržaja iz sinusne šupljine odlučeno je da se uradi radikalna operacija maksilarnog sinusa (Caldwell-Lüc). Osnovni princip operacije maksilarnog sinusa po Caldwell-Lüc-u ogleda se u trepanaciji prednjeg zida sinusa, odstranjivanju patološki izmijenjene sluzokože i pravljenju nazalne antrostome (Slika1).

Rez se po pravilu pravi u gornjem vestibulumu, od lateralnog sjekutića do molara (po Wassmund-Rehmanu), čime se obezbjeđuje dobra preglednost i pristup očnjačkoj jami. Kroz trepanacioni otvor pristupilo se sinusnoj šupljini i instrumentima se odstranila patološki promijenjena sluzokoža, kao i prisutni polipi.



Slika 1. Podizanje mukoperiostalnog režnja



Slika 2. Incizija u fornixu sa druge strane

Danas je sve više prihvaćeno shvatanje da se uklanja samo patološki promijenjena sluzokoža, što je suprotno od radikalne operacije po Caldwell-Lüc-u.

Ukoliko se sprovodi klasična operacija po Caldwell-Lüc-u, artefijalna drenaža sinusa obezbjeđuje se stvaranjem nazoantralne anastomoze. Sinus se istamponira jodoform trakom impregniranom antibiotskom mašču, izvlači se u nos kroz antrostomu u donji nosni hodnik. Međutim, pošto je kod našeg pacijenta utvrđeno da je prirodni nazoantralni otvor prohodan, jodoform traka je izvučena kroz otvor na sluzokoži koji je napravljen incizijom u fornixu sa suprotne strane, tako da se gaza provlači iz trepanacionog otvora u fosi kanini (lat. fossa canina) kroz dugačak submukozni kanal do ovog reza i ostavlja u fornixu (Slika 2, 3 i 4).



Slika 3. Izvlačenje gaze sa suprotne strane



Slika 4. Izgled operativnog polja poslije postavljanja pojedinačnih šavova

Nakon dva dana poslije hirurške intervencije jodoform traka je izvučena i skraćena za 8 cm, dok je ostatak uklonjen nakon četiri dana.

Postoperativni period je prošao bez komplikacija, pacijentu je uz antibiotsku terapiju predloženo korištenje analgetika naredna tri dana, hladne obloge spolja u danu poslije operacije, kapi za nos narednih 10 dana, kao i primjena korigovanog režima ishrane. Na kontrolnom pregledu, deseti dan nakon operacije, uklonjeni su konci, te konstatovano da je nalaz uredan (Slika 5).



Slika 5. Uredan nalaz nakon jednog mjeseca

Diskusija

Postekstrakcione komplikacije ovog tipa su relativno rijetke, ali u velikoj mjeri su rezultat nesmotrenosti ili grubog rada stomatologa. Veliki broj pacijenata u stomatološkim ordinacijama, ne smiju biti opravdanje stomatologu

za previd postojanja komplikacije ili da stomatolog ne primijeni neku od metoda kontrole postekstrakcione rane, a što će za posljedicu kasnije imati postojanje oroantralne komunikacije. Rješavanje ove komplikacije, odmah poslije vađenja zuba, je uveliko jednostavnija i oralni hirurg je rješava istog dana. U pojedinim slučajevima, ukoliko je moguće da se konzervativno zatvori ova komunikacija, i sam stomatolog to može uraditi u svojoj ordinaciji. Primarno zatvaranje oroantralne komunikacije može se učiniti i do 48 časova poslije vađenja zuba, ukoliko ne postoje klinički znakovi inflamacije.

Prikazan je bolesnik kod koga je nesmotrenošću stomatologa došlo do ozbiljne komplikacije, koja je za posljedicu imala da bolesnik duži period trpi nelagodnosti, povremene bolove, curenje sekreta neprijatnog mirisa iz postekstrakcione rane i prolaska tečnosti u sinusnu šupljinu. Postekstrakciono stvaranje oroantralne komunikacije imalo je za posljedicu nastajanje hronične infekcije sinusa uz postojanje fistuloznog otvora.

Operacija po Caldwell-Lüc-u se najčešće koristi kao metod u terapiji saniranja antralnih polipa, neoplazmi, akutnih i hroničnih sinuzitisa, ali i kao hirurški metod za poboljšanje vizuelizacije maksilarnog sinusa u slučajevima kada je neophodna dugotrajna drenaža [1].

Prednost ove hirurške intervencije se ogleda u činjenici da omogućava adekvatan prisup maksilarnom sinusu i dobru preglednost radnog polja, omogućava i uklanjanje hronično izmijenjene sluzokože maksilarnog sinusa [2].

Nedostaci ove hirurške metode mogu biti brojni, a kao najčešći se javljaju otok lica, bol u orofacijalnoj regiji i utrnulost zuba [3]. Ipak, uprkos tome, komplikacije se javljaju relativno rijetko i mogu biti svedene na minimum primjenom adekvatne hirurške procedure i poštovanjem svih principa asepse i antiseptice.

Dugo vremena je prevladavalo mišljenje da pristup i trepanacija u očnjačkoj jami ne obezbjeđuju dobru preglednost poda maksilarnog sinusa [4], ali je danas utvrđen i opšte prihvaćen stav da se primjenom halogenih izvora svjetlosti i odgovarajućom veličinom režnja omogućava adekvatna vizuelizacija sinusne šupljine.

Kao najčešća metoda u hirurškoj praksi za zatvaranje oroantralne fistule, primjenjuje se bukalni režanj [5, 6]. U terapiji oroantralnih fistula opisane su brojne hirurške metode, ali

samo mali broj njih se koristi u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Rehman [7] je 1936. godine predstavio i opisao metod za zatvaranje oroantralne fistule primjenom bukalnog flapa. Prednost ovog reznja je što je alveolarni greben veoma mali i kada je nemoguće primijeniti metod interseptalne alveotomije, dok je njegov glavni nedostatak u tome što značajno smanjuje visinu vestibularnog forniksa [8]. Međutim, i poslije nekoliko decenija pa sve do današnjeg vremena, ovaj hirurški metod ostaje kao najčešći

i najprikladniji način koji se primjenjuje za zatvaranje oroantralnih komunikacija [9]. Priказana operacija po Caldwell-Lüc-u je nesumnjivo jedino pouzdano rješenje blagovremeno neotkrivenih postekstrakcionih komplikacija kod kojih je došlo do otvaranja sinusne šupljine i uspostavljanja oroantralne komunikacije. Jedino ovaj način omogućava dobru vidljivost same sinusne šupljine i mogućnost uočavanja patološki promijenjene sluzokože sinusa, koja u svakom slučaju mora da se ukloni.

Literatura

1. Shira RB. Root agenesis in developing canines as a complication of intranasal antrotomy. *Oral Syrg Pathol* 1991;72:509-513.
2. Killey HC, Kay LW. *The Maxillary Sinus and its Dental Complications*. Bristol: Wright; 1975; p. 40-148.
3. Low WK. Complications of the Caldwell-Lüc operation and how to avoid them. *Aust N Z J Surg* 1995;65:582-584.
4. Lee FMS. Management of the displaced root in the maxillary sinus. *Int J Oral Surg* 1978;7:374-379.
5. Chongruk E. Radiographs and tooth roots in maxillary sinus. *J Dent Assoc Thai* 1989;39:88-95.
6. Lee FMS. Management of the displaced root in the maxillary sinus. *Int J Oral Surg* 1978;7:374-379.
7. Rehrmann A. A method of closure of oroantral perforation. *Dtsch Zahnarztl Z* 1936;39:1136-1139.
8. Von Wovern N. Closure of oroantral fistula with buccal flap: Rehrmann v Moczar. *Int J Oral Surg* 1982;11:156-165.
9. Kale TP, Urologin SB, Khurana V, Kotrashetti SM. Treatment of oroantral Fistula using palatal flap-A case report and technical note. *Int.J.Oral Surg* 2010;2:77-82.

Successful closure of oroantral communication by modified Caldwell - Lüc operation

Bojan Kujundžić¹, Ranko Golijanin¹, Veljko Marić^{1,2}, Helena Marić², Lado Davidović¹

¹Department of Oral Surgery, Faculty of Medicine Foča, University of East Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

²Surgical Clinic, Clinics and Hospital Services Foča, Clinic Centre East Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Oroantral communication can occur during the extraction of any upper lateral tooth, although in more than 50% of cases it occurs after the extraction of the first upper molars. The aim of this study is to show how pathologically changed maxillary sinus mucosa can be surgically removed and how oroantral communication can be closed using modified Caldwell-Lüc operation eight months after the extraction and oroantral communication occurrence.

Case report. The study shows a 36-year-old male patient who visited Oral Surgery Clinic of Faculty of Medicine Foča. According to his anamnesis, the reason for his visit was the presence of unpleasant odour in the maxillary left quadrant of alveolar process. After the X-ray and oral examination, the diagnosis of oroantral communication in the region of the extracted tooth 26 with an open fistula was established. A combined drug and surgical therapy was administered. Drug therapy included intramuscular application of antibiotics, sinus cavity drainage using physiological solution every day for a week with the local application of antibiotics in the cavity. In the end, in order to close oroantral communication, modified Caldwell-Lüc operation was performed.

Conclusion. Caldwell-Lüc operation is the only reliable solution for postextraction complications which were not discovered on time and which were caused by the opening of the sinus cavity and occurrence of oroantral communication. This is the only way which enables good visibility of the very sinus cavity

and possibility of seeing pathologically changed sinus mucosa which in any case must be removed.

Keywords: Oroantral fistula, infection, maxillary sinus, Caldwell-Luc operation

Pregled literature

Kardiovaskularne bolesti kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom

Dejan Petrović¹, Vladimir Miloradović², Mileta Poskurica¹, Biljana Stojimirović³

¹Centar za nefrologiju i dijalizu, Klinika za urologiju i nefrologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

²Centar za kardiologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

³Klinika za nefrologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti bolesnika koji se liječe hemodijalizom. Rad je imao za cilj da utvrdi faktore rizika, mehanizme razvoja kardiovaskularnih bolesti i ukaže na značaj njihovog pravovremenog liječenja.

Analizirani su stručni radovi i kliničke studije koje se bave etiopatogenezom, dijagnostikom i liječenjem kardiovaskularnih bolesti bolesnika na hemodijalizi. Hipertrofija lijeve komore nastaje zbog opterećenja lijeve komore pritiskom ili volumenom. Prisutna je kod 75% bolesnika, a liječi se optimalnom kontrolom arterijskog krvnog pritiska i korekcijom anemije. Ishemijska bolest srca nastaje zbog ateroskleroze koronarnih arterija i uremijske kardiomiopatije. Prisutna je kod 40% bolesnika, a liječi se antiagregacionim lijekovima, statinima, beta blokatorima i perkutanom koronarnim intervencijama. Srčana slabost nastaje zbog smanjene kontraktilnosti miokarda ili zbog nesposobnosti lijeve komore da primi odgovarajuću količinu krvi. Prisutna je u 40% bolesnika, a liječi se lijekovima koji blokiraju neurohormonalnu aktivaciju, smanjuju kongestiju, kontrolišu frekvenciju srčanog rada i terapijskim procedurama za regresiju hipertrofije lijeve komore i sprečavanje ishemijske miokarda. Perikardni izliv nastaje zbog visokih vrijednosti azotnih materija, opterećenja volumenom i nekontrolisanog sekundarnog hiperparatireoidizma. Prisutan je kod 20% bolesnika, a liječi se intenziviranom hemodijalizom i perikardiocentezom. Infektivni endokarditis nastaje zbog infekcije vaskularnog pristupa za hemodijalizu. Glavni uzročnik je *Staphylococcus aureus*, a najčešće primjenjivan antibiotik je vankomicin. Kalcifikacije srčanih valvula nastaju zbog nekontrolisanog sekundarnog hiperparatireoidizma, koji se liječi restrikcijom unosa fosfata, vezačima fosfata koji ne sadrže kalcijum, novim metabolitima vitamina D i kalcimimeticima.

Rano otkrivanje faktora rizika i pravovremena primjena strategije liječenja sprečavaju razvoj kardiovaskularnih bolesti bolesnika koji se liječe hemodijalizom.

Ključne riječi: faktori rizika, kardiovaskularne bolesti, hemodijaliza

*Adresa autora:
Doc. dr Dejan Petrović
Centar za nefrologiju i dijalizu,
KC "Kragujevac"
Zmaj Jovina 30,
34000 Kragujevac
E-mail: aca96@eunet.rs*

Uvod

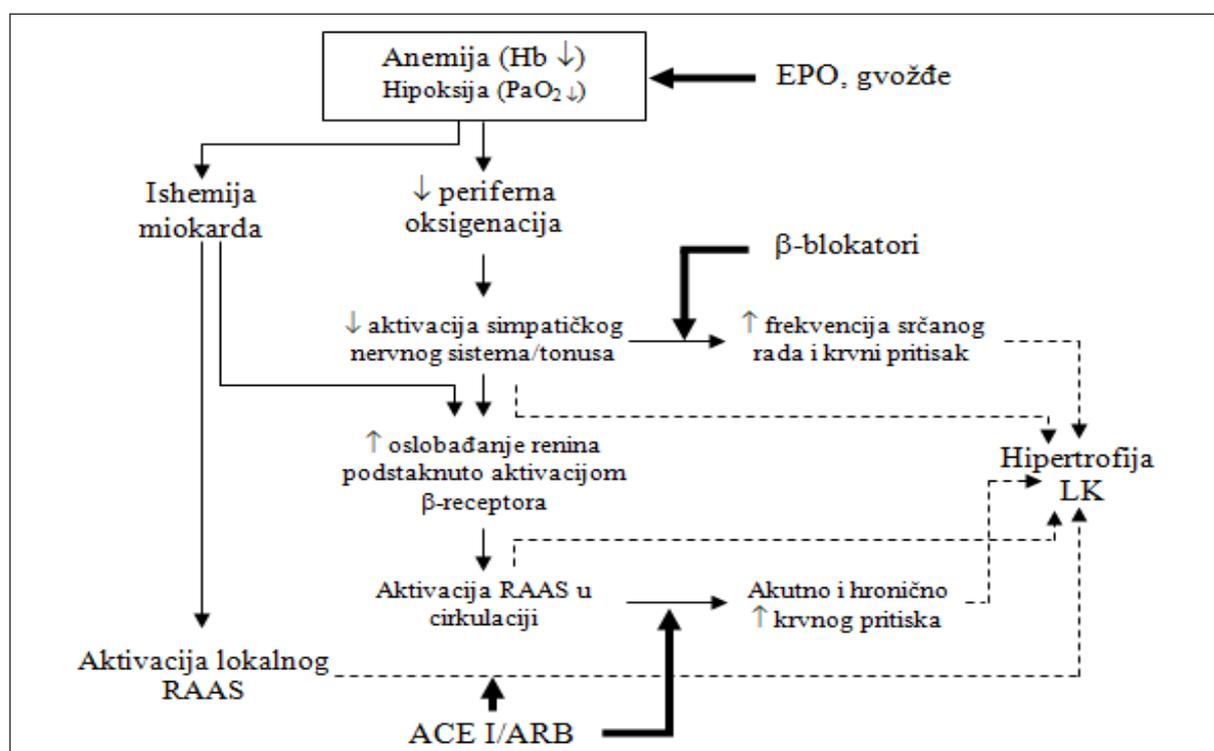
Kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom kardiovaskularne bolesti su najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta. Stopa kardiovaskularnog mortaliteta kod ovih bolesnika iznosi približno 9% godišnje [1,2]. Među kardiovaskularnim bolestima najveća je prevalencija hipertrofije lijeve komore, ishemijske bolesti srca i kongestivne srčane slabosti (Shema 1) [1,2]. Kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom prisutni su brojni faktori rizika (povišen arterijski krvni pritisak, poremećaj metabolizma lipida, oksidativni stres, povećana koncentracija asimetričnog dimetil-arginina, mikroinflamacija, hiperhomocisteinemija, anemija, sekundarni hiperparatiroidizam, povećan protok krvi kroz vaskularni pristup za hemodijalizu), koji su odgovorni za povećanu incidenciju razvoja ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti [2-8]. Otkrivanje faktora rizika koji utiču na preoblikovanje miokarda lijeve komore i na razvoj ubrzane ateroskleroze, omogućava pravovremenu primjenu odgovarajućeg liječenja u cilju sprečavanja razvoja kardiovaskularnih bolesti kod ovih bolesnika [9].

U daljem tekstu opisane su najčešće kardio-

vaskularne bolesti kod bolesnika koji se liječe ponavljanim hemodijalizama: hipertrofija lijeve komore, ishemijska bolest srca, kongestivna srčana slabost, perikarditis/perikardni izliv, infektivni endokarditis i kalcifikacija srčanih valvula.

Hipertrofija lijeve komore

Kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom, hipertrofija lijeve komore nastaje zbog povišenog arterijskog krvnog pritiska, povećanja krutosti perifernih arterija (arterioskleroza), stečene aortne stenozе (sekundarni hiperparatiroidizam/kalcifikacija aortne valvule), anemije, retencije natrijuma i vode i povećanog protoka krvi kroz vaskularni pristup za hemodijalizu [10-14]. Povišen arterijski krvni pritisak preopterećuje lijevu komoru i za posljedicu ima razvoj koncentrične hipertrofije, dok preopterećenje volumenom dovodi do razvoja ekscentrične hipertrofije lijeve komore [15,16]. Hipertrofiju lijeve komore ima 75% bolesnika koji se liječe hemodijalizom, a ona u toku svog razvoja prolazi kroz dvije faze. U fazi adaptacije, hipertrofija lijeve komore nastaje kao



Modifikovano prema referenci [24]

EPO-eritropoetin, ACE I - blokatori konvertaze angiotenzina I, ARB - blokatori receptora za angiotenzin II

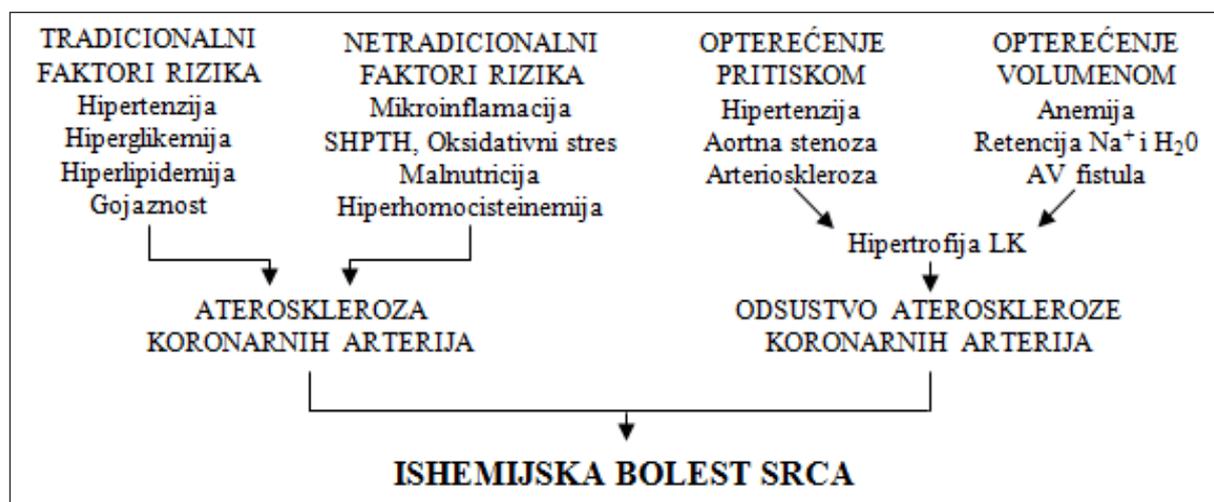
Shema 1. Terapijski pristup kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom sa hipertrofijom lijeve komore

odgovor na povećan tenzioni stres zida lijeve komore i ima zaštitno dejstvo. Kada volumen i pritisak opterećuju lijevu komoru, hronično i nekontrolisano adaptivna hipertrofija prelazi u maladaptivnu hipertrofiju lijeve komore u kojoj se gube miociti, remeti sistolna funkcija i razvija srčana slabost [15,16]. Hipertrofija lijeve komore je faktor rizika za razvoj nepovoljnog ishoda kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom [17]. Ehokardiografija ima ključnu ulogu u dijagnostikovanju hipertrofije lijeve komore [18,19]. Pravovremeno otkrivanje faktora rizika i primjena odgovarajućeg liječenja omogućavaju regresiju hipertrofije lijeve komore kod bolesnika na hemodijalizi (Shema 1) [20-24].

Ishemijska bolest srca

Ishemijska bolest srca je klinički sindrom u čijoj osnovi je nesklad između jačine protoka krvi kroz koronarne krvne sudove i metaboličkih zahtjeva miokarda [25]. Osnovni razlog za nastanak ishemijske bolesti srca je ateroskleroza koronarnih arterija. Ipak, kod 27% bolesnika na hemodijalizi, koji imaju ishemijsku bolest srca, simptomi ishemijske bolesti srca nisu posljedica ateroskleroze, već su posljedica promjena na malim krvnim sudovima miokarda (arterijska hipertenzija, *diabetes mellitus*, deponovanja kalcijuma), a nastanku simptoma doprinosi i hipertrofija lijeve komore (Shema 2) [25-27]. Asimptomatska bolest koronarnih arterija prisutna je kod 53% bolesnika koji se liječe

hemodijalizom [27,28]. Kliničko ispoljavanje akutnog koronarnog sindroma (bol u grudima i elevacija ST segmenta) je nekarakteristično kod ovih bolesnika, što onemogućava njegovo pravovremeno otkrivanje [27,28]. Novonastali blok lijeve grane, kao posljedica akutnog koronarnog sindroma, češći je kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom [27,28]. Zbog kašnjenja u postavljanju dijagnoze akutnog koronarnog sindroma, reperfuziona terapija se ne primjenjuje pravovremeno. Kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda koji se liječe hemodijalizom, elevacija ST segmenta i novonastali kompletan blok lijeve grane ukazuju da je potrebno primijeniti reperfuzionu terapiju (akutna koronarna reperfuzija) [27,28]. Dijagnostikovanje ishemijske bolesti srca uključuje evaluaciju biohemijskih parametara (troponin I $\geq 2,0$ ng/ml, uz progresivni porast u toku vremena), elektrokardiografiju, ehokardiografiju, scintigrafiju miokarda, stres ehokardiografiju i elektronsku kompjuterizovanu tomografiju - EBCT, koja je specifična za procjenu sadržaja kalcijuma u koronarnim arterijama [29-31]. Zlatni standard za dijagnostikovanje koronarne arterijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi jeste angiografija koronarnih arterija (koronarografija) [32]. Liječenje ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi podrazumijeva primjenu primarne (antiagregaciona terapija, statini i beta-blokatori) i sekundarne (revaskularizacija koronarnih arterija i implatacija defibrilatora) terapijske strategije [33,34].



Modifikovano prema referenci [25]

SHPTH - sekundarni hiperparatireoidizam, AV - arterio-venska fistula za hemodijalizu

Shema 2. Faktori rizika za razvoj ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi

Srčana slabost

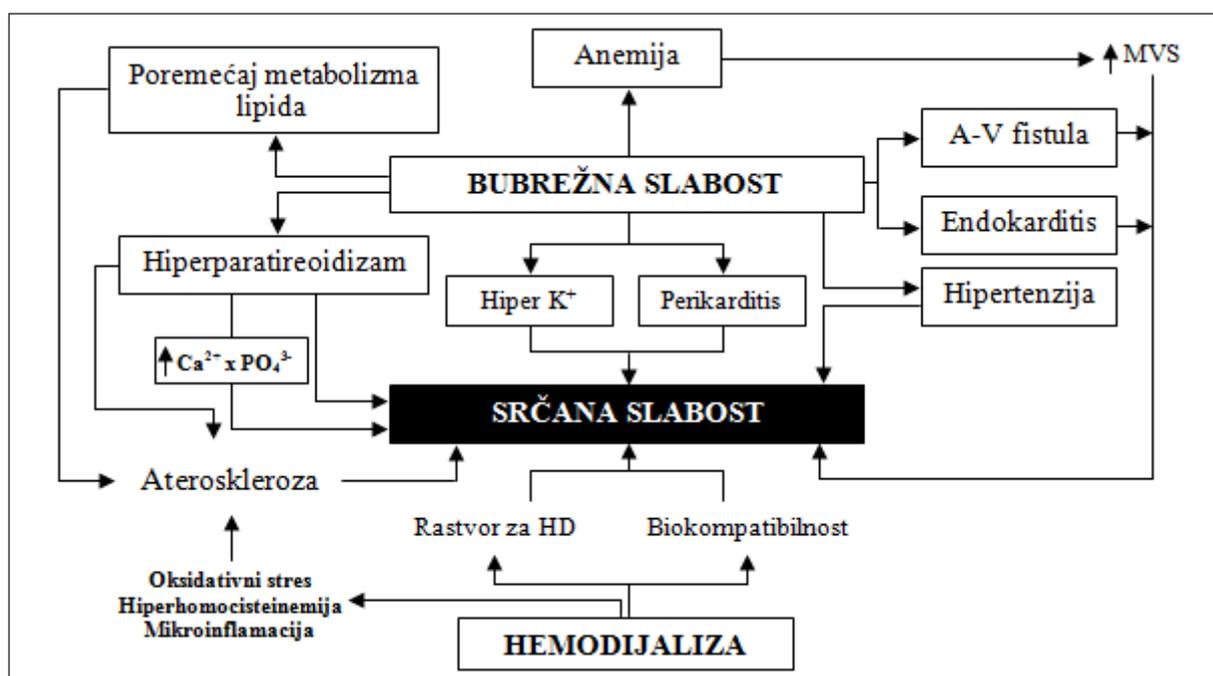
Srčana slabost je klinički sindrom čije su odlike smanjena tolerancija napora (osjećaj gušenja, zamaranje) i/ili preopterećenje volumenom (kongestija kapilara pluća, otok potkoljenica) [35,36]. Bolesnici koji se liječe hemodijalizom izloženi su brojnim faktorima rizika za razvoj srčane slabosti (Shema 3) [35,36].

Poremećaj funkcije lijeve komore se klasifikuje u dvije grupe, poremećaj sistolne i poremećaj dijastolne funkcije [35,36]. Poremećaj sistolne funkcije nastaje zbog smanjene kontraktilnosti miokarda lijeve komore, pa komora ne može normalno da se kontrahuje i da izbaci dovoljnu količinu krvi. Poremećaj sistolne funkcije postoji ako je na ehokardiografskom pregledu frakciono skraćenje lijeve komore - FSLK < 25% i ejekciona frakcija lijeve komore - EFLK < 50% [36]. Poremećaj dijastolne funkcije je nesposobnost lijeve komore da primi odgovarajuću količinu krvi bez kompenzatornog porasta pritiska u lijevoj pretkomori. Ehokardiografija ima ključnu ulogu u dijagnostikovanju poremećaja dijastolne funkcije lijeve komore. Zasniva se na određivanju brzina rane (V_{maxE}) i pozne (V_{maxA}) komponente protoka krvi kroz mitralno ušće i njihovog relativnog odnosa - V_{maxE}/V_{maxA} [36,37]. Ključnu ulogu u liječenju bolesnika sa poremećajem sistolne

funkcije ima farmakološka blokada neurohumoralne aktivacije [38]. Osnovni principi liječenja poremećaja dijastolne funkcije lijeve komore uključuju smanjenje kongestije (restrikcija unosa soli i vode, diuretici i/ili nitrati, ultrafiltracija), optimalno liječenje hipertenzije (β -blokatori, blokatori kalcijumovih kanala, blokatori konvertaze angiotenzina I, blokatori receptora za angiotenzin II, diuretici), kontrolu frekvencije srčanog rada (β -blokatori, blokatori kalcijumovih kanala, konverzija fibrilacije pretkomora), prevenciju i liječenje ishemijske miokarda (β -blokatori, blokatori kalcijumovih kanala, nitrati, revaskularizaciona terapija) [39,40].

Perikarditis/Perikardni izliv

Kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega perikarditis se klasifikuje kao uremijski perikarditis (javlja se prije i u prvih 8 nedjelja od započinjanja liječenja hemodijalizom), perikarditis povezan sa hemodijalizom (poslije 8 nedjelja od započinjanja hemodijalize) i kao hronični restriktivni perikarditis [41]. U faktore rizika za razvoj perikarditisa i perikardnog izliva kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom spadaju: visoke vrijednosti azotnih materija, preopterećenje volumenom,



Modifikovano prema referenci [35]

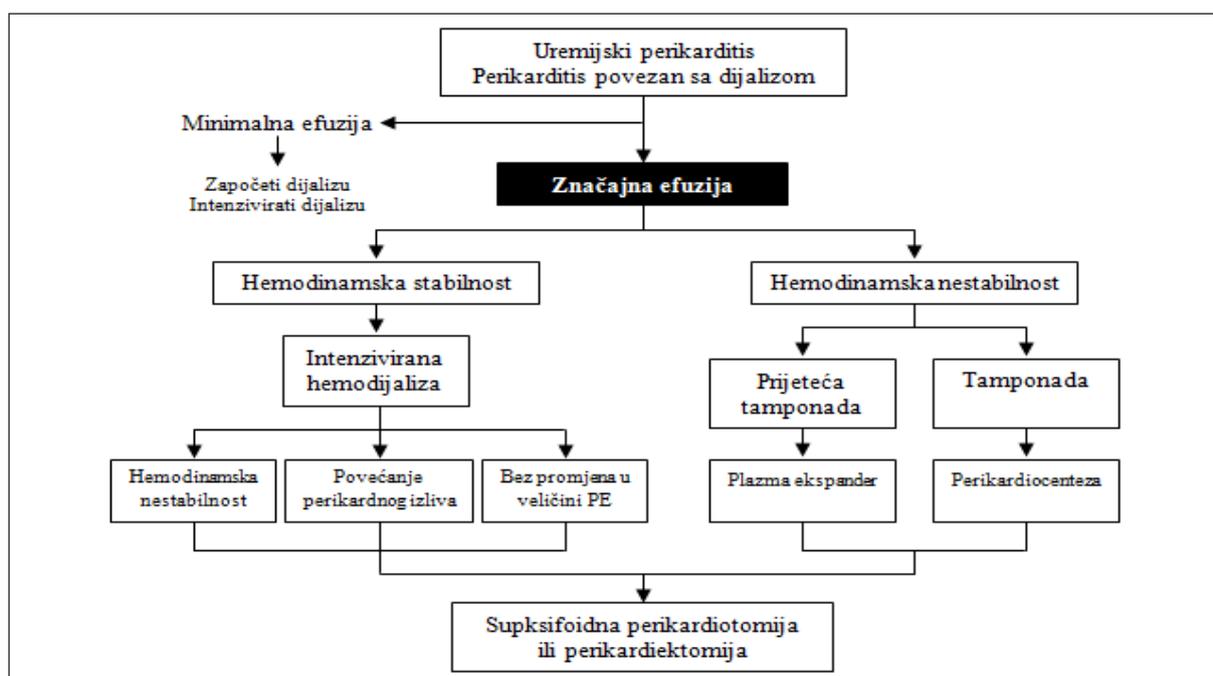
Shema 3. Faktori koji dovode do srčane slabosti kod bolesnika na hemodijalizi

malnutricija, mikroinflamacija, neadekvatna hemodijaliza, nekontrolisan sekundarni hiperparatiroidizam i visok proizvod solubiliteta [41]. Kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom asimptomatski perikardni izliv prisutan je u više od 60% bolesnika, a prevalencija simptomatskog perikardnog izliva iznosi 20% [41]. Zbog mogućnosti naglog hemodinamskog pogoršanja (tamponade), smatra se da je perikarditis ozbiljna komplikacija koja je uzrok smrti u 8-10% bolesnika. Metoda izbora u otkrivanju, procjeni veličine i hemodinamskog značaja perikardnog izliva je ehokardiografija. Ponavljani ehokardiografski pregledi (na treći dan) pomažu praćenje progresije/regresije izliva tokom vremena ili poslije terapijskih procedura. Osnovni ehokardiografski znak perikardnog izliva je prazan eho prostor između dva lista perikarda uz smanjenu pokretljivost parijetalnog lista [41]. Veliki perikardni izliv se definiše kao razdvojenost listova perikarda ≥ 10 mm iza zadnjeg zida lijeve komore i ispred prednjeg zida desne komore. Raslojenost > 20 mm ispred prednjeg zida desne komore se smatra znakom hemodinamski značajnog izliva, koji zahtijeva evakuacionu intervenciju [41]. Uremijski perikarditis je indikacija za započinjanje liječenja hemodijalizom, a ukoliko je perikardni izliv udružen sa hemodinamskom nestabilnošću i rezistentan na intenziviranu dijaliznu terapiju

u toku 7-10 dana zahtijeva perikardiocentezu, perikardiotomiju ili perikardiektomiju (Shema 4) [41].

Infektivni endokarditis

Kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom povećan je rizik za razvoj infektivnog endokarditisa, čija prevalencija u ovoj populaciji bolesnika iznosi i do 20%. Najznačajniji faktori rizika za razvoj infektivnog endokarditisa su kalcifikacija srčanih valvula, oslabljen imunski sistem bolesnika zbog azotemije i učestalost hemodijalizi (punkcija vaskularnog pristupa za hemodijalizu) [42]. Uremijski milje (mikroinflamacija, oksidativni stres), malnutricija i komorbiditeti (diabetes mellitus) oštećuju funkciju polimorfonuklearnih ćelija, što pogoduje razvoju infektivnog endokarditisa [42]. *Staphylococcus aureus* je glavni uzročnik infektivnog endokarditisa kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom [42,43]. Kod bolesnika sa prethodno povećanim arterijskim krvnim pritiskom, novootkrivena srčana slabost i hipotenzija u toku hemodijalize ukazuju na razvoj infektivnog endokarditisa. Zahvaćenost mitralne valvule i klinički dokazani septički embolusi su najznačajniji faktori rizika za intrahospitalni mortalitet bolesnika koji se liječe hemodijalizom



Modifikovano prema referenci [41], PE - perikardni izliv

Shema 4. Postupak kod bolesnika sa uremijskim perikarditisom

Tabela 1. Klinički i ehokardiografski faktori za rani i kasni mortalitet bolesnika sa infektivnim endokarditisom koji se liječe hemodijalizom

Rani mortalitet	Kasni mortalitet
Septički embolusi (embolije)	Starost preko 65 godina
Zahvaćenost mitralne valvule	Diabetes mellitus kao uzrok ESRD
Veličina vegetacija > 2.0 cm ³ (TEE)	Cerebrovaskularni događaji/TIA
	Zahvaćenost mitralne valvule (kalcifikacija mitralnog anulusa, teška mitralna valvularna regurgitacija)
	IE povezan sa MRSA i VRE

Modifikovano prema referenci [43]

ESRD - završni stadijum bolesti bubrega, TIA - tranzitorni ishemični atak, IE - infektivni endokarditis, MRSA - *Staphylococcus aureus* rezistentan na meticilin, VRE - *Enterococcus species* rezistentan na vankomicin

(Tabela 1) [42,43].

Za postavljanje dijagnoze infektivnog endokarditisa kod ovih bolesnika koriste se Duke kriterijumi [42,43]. Ehokardiografija ima značajnu ulogu u procjeni razvoja infektivnog endokarditisa kod ovih bolesnika, a transezofagealna ehokardiografija - TEE je osjetljivija u ranom otkrivanju vegetacija i komplikacija povezanih sa infektivnim endokarditisom (valvularne i perivalvularne komplikacije) u odnosu na transtorakalnu ehokardiografiju - TTE [42, 43]. Infektivni endokarditis izazvan *Staphylococcus aureus*-om liječi se meticilinom (MSSA - *methicillin sensitive Staphylococcus aureus*), a vankomicinom se liječi infektivni endokarditis izazvan *Staphylococcus aureus*-om koji je rezistentan na meticilin - MRSA (ciljna koncentracija vankomicina u plazmi od 15-20 μmol/l, Shema 5) [42-44]. Hirurško liječenje infektivnog endokarditisa primjenjuje se kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom i imaju povećan rizik za smrtni ishod [42-44].

Kalcifikacija srčanih valvula

Kalcifikacija srčanih valvula značajno doprinosi razvoju kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta bolesnika koji se liječe hemodijalizom [45,46]. Oštećenja srčanih valvula koja uzrokuju hemodinamski i biohemijski mehanizmi pogoduju kalcifikaciji, a nekontrolisani sekundarni hiperparatireoidizam, hiperfosfatemija i povećan proizvod solubiliteta su glavni uzroci razvoja kalcifikacija aortne i mitralne valvule [45,46]. Anemija, povećan protok krvi kroz arterio-vensku fistulu i opterećenje volumenom (retencija Na⁺ i H₂O) povećavaju minutni volumen srca, brzinu protoka krvi i

stvaranje turbulentnog protoka krvi kroz aortnu valvulu [46]. Kod ovih bolesnika povećana je i frekvencija srčanog rada, a to za posljedicu ima povećan broj ciklusa otvaranja/zatvaranja aortne valvule i povećan stepen ponavljanja mehaničkog stresa aortnih veluma [46]. Hiperlipidemija, povećana koncentracija oxLDL, povećan oksidativni stres, hiperhomocisteinemia i hronična mikroinflamacija pogoduju razvoju kalcifikacija aortnih veluma i razvoju aortne stenozе [46]. Površina otvora aortnih veluma, kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom, prosječno se smanjuje 0,3 cm²/m²/godišnje. Progresivni razvoj aortne stenozе se definiše kao smanjenje površine otvora aortnih veluma ≥ 1,0 cm²/m²/godišnje [46]. Dopler ehokardiografija je metoda izbora za dijagnostikovanje kalcifikacija aortnih veluma i aortne stenozе. Ehokardiografski, aortna stenozа se definiše kao smanjeno otvaranje aortnih veluma u sistoli i povećanje brzine anterogradnog protoka krvi kroz aortnu valvulu na vrijednosti ≥ 2,5 m/s [46]. Maksimalni transvalvularni gradijent ≥ 50 mmHg i površina otvora aortne valvule < 0,7 cm² su indikacije za hiruršku zamjenu aortne valvule kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega, koji se liječe hemodijalizom [46]. Kalcifikacija mitralnih kuspisa i mitralnog prstena dovodi do razvoja mitralne stenozе. Dopler ehokardiografija je metoda izbora za dijagnostikovanje kalcifikacija mitralnih kuspisa i mitralne stenozе. U mitralnoj stenozі održava se visoka brzina transmitralnog protoka krvi u dijastoli, veća od 1,5 m/s. Površina otvora mitralne valvule u dijastoli manja od 1,0 cm², vrijeme polupritiska ≥ 220 ms i srednji gradijent pritiska veći od 12 mmHg ukazuju na tešku stenozу mitralne valvule [46]. Restrikcija unosa fosfata, upotreba vezača fos-

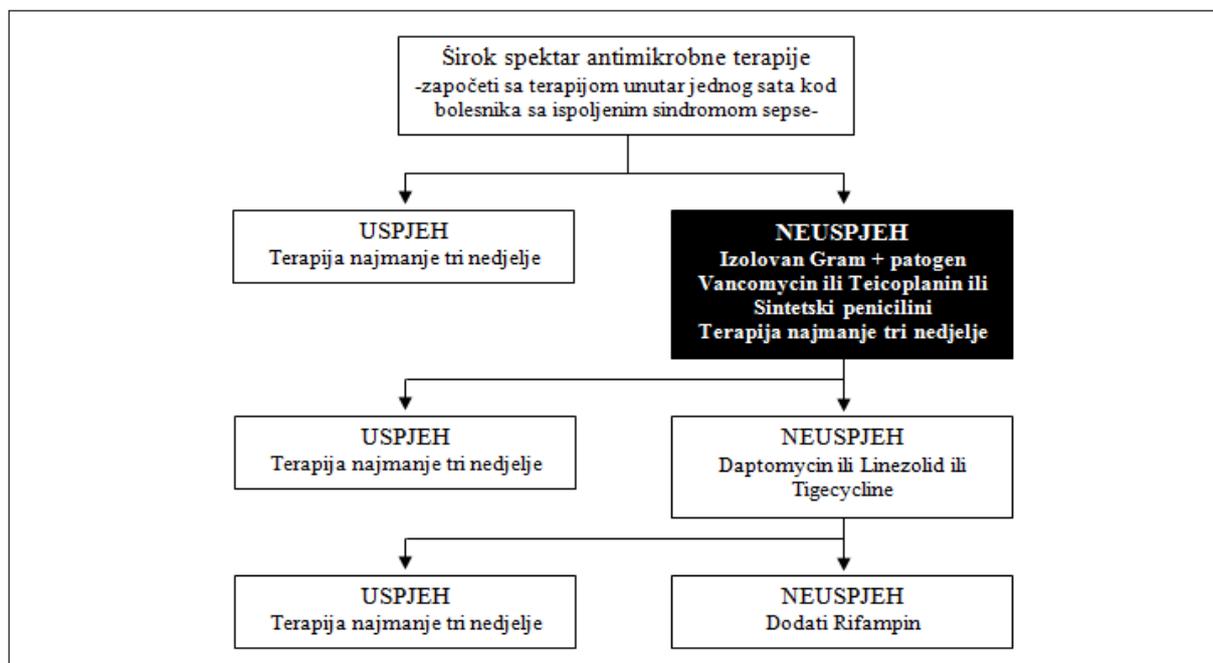
fata koji ne sadrže kalcijum, novih metabolita vitamina D i kalcimimetika doprinosi boljoj kontroli sekundarnog hiperparatiroidizma, sprečavanju razvoja kalcifikacija koronarnih arterija i smanjenju kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta [47-50].

Strategija za rano otkrivanje i sprečavanje razvoja kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom

Rano otkrivanje bolesnika sa povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih komplikacija omogućava pravovremenu primjenu odgovarajuće terapijske strategije, smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta i poboljšanje kvaliteta života ovih bolesnika [51-53]. Strategija za rano otkrivanje bolesnika sa visokim rizikom za razvoj kardiovaskularnih komplikacija, u populaciji bolesnika koji se liječe hemodijalizom, treba da uključi testove za: određivanje faktora kardiovaskularnog rizika (homocistein, ADMA, oxLDL), procjenu mikroinflamacije, nestabilnosti plaka koronarnih arterija i rizika njegovog prskanja (C-reaktivni protein), određivanje pokazatelja funkcije

miokarda (BNP, Nt-proBNP), određivanje pokazatelja ishemije i oštećenja srčanog tkiva (srčani troponini: cTnT, cTnI), kao i procjenu statusa kardiovaskularnog sistema (elektrokardiografski pregled, ehokardiografski pregled, stres ehokardiografija sa dobutaminom, kompjutrizovana tomografija - EBCT) [51-57].

Kardiovaskularni ishod bolesnika koji se liječe hemodijalizom može se značajno popraviti kontrolom faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija i održavanjem njihovih ciljnih vrijednosti [58-61]. Kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom, a imaju povećan rizik za razvoj kardiovaskularnih komplikacija, primarna strategija liječenja treba da uključi antiagregacione lijekove, statine i beta-blokatore, dok sekundarna strategija liječenja uključuje revaskularizaciju koronarnih arterija i implataciju kardioverter defibrilatora [58-61]. Pravi izbor odgovarajućeg modaliteta dijalizne terapije (biokompatibilna dijalizna membrana, ultračist rastvor za hemodijalizu, kontrolisana ultrafiltracija) u značajnoj mjeri može doprinijeti smanjenju kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta bolesnika koji se liječe redovnim hemodijalizama [62-65].



Modifikovano prema referenci [44]

Linezolid: 400-600 mg 2 x dnevno. Odstranjuje se hemodijalizom, tako da dozu lijeka treba dati poslije hemodijalize. *Daptomycin*: terapija 4.0 mg/kg svakih 48h kod bolesnika sa klirensom endogenog kreatinina manjim od 30 ml/min, uključujući bolesnike na hemodijalizi i peritoneumskoj dijalizi. *Tigecycline*: 50 mg i.v. inf. (u toku 30-60 minuta) na 12h, ne odstranjuje se hemodijalizom i nije potrebna dodatna doza lijeka nakon hemodijalize.

Shema 5. Algoritam za antibiotski tretman gram-pozitivne bakteriemije/sepse kod bolesnika na hemodijalizi

Zaključak

Kod svakog bolesnika koji započinje liječenje hemodijalizom potrebno je procijeniti status kardiovaskularnog sistema, utvrditi faktore

kardiovaskularnog rizika i pravovremeno primijeniti odgovarajuće liječenje u cilju smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta, mortaliteta, smanjenja troškova liječenja i poboljšanja kvaliteta života ovih bolesnika.

Literatura

1. Parfrey PS. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 5):5868.
2. Petrović D, Stojimirović B. Cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients - epidemiological analysis. *Vojnosanit Pregl* 2008;65(12):893-900.
3. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel Cardiovascular Risk Factors in End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(Suppl 1):77-80.
4. Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: An epidemiological perspective. *Kidney Int* 2006;70(1):26-33.
5. Foley RN, Parfrey PS. Anemia as a Risk Factor for Cardiac Disease in Dialysis Patients. *Semin Dial* 1999;12(2):84-86.
6. Petrović D, Stojimirović B. Protok krvi kroz vaskularni pristup za hemodijalizu - faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. *Med Pregl* 2007;LX(3-4):183-186.
7. Petrović D, Jagić N, Miloradović V, Stojimirović B. Non-traditional risk factors for development of cardiovascular complications in haemodialysis patients. *Ser J Exp Clin Res* 2009;10(3):95-102.
8. Petrović D, Stojimirović B. Sekundarni hiperparatireoidizam - faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. *Med Pregl* 2010;LXIII (9-10):674-680.
9. Massy ZA, Kasiske BL. Prevention of cardiovascular complications in chronic renal disease. In: Loscalzo J, London GM, eds. *Cardiovascular Disease in End-stage Renal Failure*. New York: The Oxford University Press; 2000. p. 463-481.
10. London GM, Guerin AP, Marchais SJ. Hemodynamic Overload in End-Stage Renal Disease Patients. *Semin Dial* 1999;12(2):77-83.
11. Rigatto C, Parfrey PS, London GM. Cardiac hypertrophy in end-stage renal failure. In: Loscalzo J, London GM, eds. *Cardiovascular Disease in End-stage Renal Failure*. New York: The Oxford University Press; 2000. p. 157-73.
12. Rigatto C, Parfrey PS. Uraemic Cardiomyopathy: an Overload Cardiomyopathy. *J Clin Basic Cardiol* 2001;4(2):93-95.
13. Stojimirović B, Petrović D, Obrenović R. Hipertrofija leve komore kod bolesnika na hemodijalizi: značaj anemije. *Med Pregl* 2007;LX (Suppl 2):155-1159.
14. Petrović D, Stojimirović B. Hipertrofija leve komore kod bolesnika koji se leče redovnim hemodijalizama. *Med Pregl* 2008;LXI(7-8):369-374.
15. London GM. Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 1):29-36.
16. London GM. Cardiovascular Disease in Chronic Renal Failure: Pathophysiologic Aspects. *Semin Dial* 2003;16(2):85-94.
17. Petrović D, Jagić N, Miloradović V, Stojimirović B. Left ventricular hypertrophy - risk factor for poor outcome in hemodialysis patients. *Ser J Exp Clin Res* 2008;9(4):129-135.
18. Parfrey PS, Collingwood P, Foley RN, Bahrle A. Left ventricular disorders detected by M-mode echocardiography in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(7):1328-1331.
19. Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left Ventricular Hypertrophy in the Renal Patient. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(5):1079-1084.
20. Glassock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left Ventricular Mass in Chronic Kidney Disease and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(Suppl 1):79-91.
21. Hampl H, Sternberg C, Berweck S, Lange D, Lorenz F, Pohle C, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients is possible. *Clin Nephrol* 2002;58(Suppl 1):73-96.
22. McMahon LP, Roger SD, Levin A. Development, Prevention, and Potential Reversal of Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(6):1640-1647.
23. Hampl H, Hennig, Rosenberger C, Riedel E, Scherhag A. Proven Strategies to Reduce Cardiovascular Mortality in Hemodialysis Patients. *Blood Purif* 2006;24(1):100-6.
24. Hampl H, Riedel E. Cardiac Disease in the Dialysis Patient: Good, Better, Best Clinical Practice. *Blood Purif* 2009;27(1):99-113.

25. Goldsmith DJA, Covic A. Coronary artery disease in uremia: etiology, diagnosis, and therapy. *Kidney Int* 2001;60(6):2059-2078.
26. McCullough PA. Coronary Artery Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(3):611-616.
27. Petrović D, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. Dijagnostika i lečenje ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi. *Vojnosanit Pregl* 2009;66(11):897-903.
28. Herzog CA, Litrell K, Arko C. Clinical Characteristics of Dialysis Patients With Acute Myocardial Infarction in the United States. *Circulation* 2007;116(13):1465-1472.
29. Hussein M, Mooij J, Roujouleh H, Shenawi OA. Cardiac troponin-I and its prognostic significance in a dialysis population. *Hemodialysis Int* 2004;8(4):332-337.
30. Petrović D, Jagić N, Miloradović V, Stojimirović B. Clinical importance of biochemical markers of cardiac damage in hemodialysis patients. *Ser J Exp Clin Res* 2008;9(1):5-8.
31. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, Raggi P. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005;68(4):1815-1824.
32. Bocksch W, Fateh-Moghadem S, Mueller E, Huehns S, Waigand J, Dietz R. Percutaneous Coronary Intervention in Patients with End-Stage Renal Disease. *Kidney Blood Press Res* 2005;28(5-6):270-274.
33. Gupta R, Birnbaum Y, Uretsky BF. The renal patient with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(7):1343-1353.
34. Williams ME. Coronary Revascularisation in Diabetic Chronic Kidney Disease/End-Stage Renal Disease: A Nephrologist's perspective. *J Am Soc Nephrol* 2006;1(2):209-220.
35. Lawrence P, McMahon, Parfrey PS. Cardiovascular aspects of Chronic Kidney Disease. In: Brenner B, ed. *The Kidney*. Philadelphia: Saunders; 2004: p. 2189-2226.
36. Ie EHY, Zietse R. Evaluation of cardiac function in the dialysis patient-a primer for the non-expert. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(6):1474-1481.
37. Sood MM, Pauly RP, Rigatto C, Komenda P. Left ventricular dysfunction in the haemodialysis population. *NDT Plus* 2008;1(4):199-205.
38. Schrier RW, Abdallah JG, Weinberger HHD, Abraham WT. Therapy of heart failure. *Kidney Int* 2000;57(4):1418-1425.
39. Haney S, Sur D, Xu Z. Diastolic Heart Failure: A Review and Primary Care Perspective. *JABFM* 2005;18(3):189-198.
40. Petrović D, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. Slabost srca bolesnika na hemodijalizi: procena i lečenje. *Srp Arh Celok Lek* 2011;139(3-4):248-255.
41. Wood JE, Mahnensmith RL. Pericarditis Associated with Renal Failure: Evolution and Management. *Semin Dial* 2001;14(1):61-66.
42. Nori US, Manoharan A, Thornby JL, Yee J, Parasuraman R, Ramanathan V. Mortality risk factors in chronic haemodialysis patients with infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(8):2184-2190.
43. Nucifora G, Badano LP, Viale P, Gianfagna P, Allocca G, Montanaro D, et al. Infective endocarditis in chronic haemodialysis patients: an increasing clinical challenge. *Eur Heart J* 2007;28(19):2307-2312.
44. Ponticelli C. New recommendation in the treatment of Gram-positive bacteraemia in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(1):27-32.
45. Petrović D, Obrenović R, Stojimirović B. Risk Factors for Aortic Valve Calcification in Patients on Regular Hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2009;32(3):173-179.
46. London GM, Pannier B, Marchais SJ, Guerin AP. Calcification of the Aortic Valve in the Dialyzed Patient. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(4):778-783.
47. Chertow GM, Blumenthal S, Turner S, Roppolo M, Stern L, Chi EM, et al. Cinacalcet Hydrochloride (Sensipar) in Hemodialysis Patients on Active Vitamin D Derivatives with Controlled PTH and Elevated Calcium x Phosphate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(2):305-312.
48. Chertow GM, Pupim LB, Block GA, Correa-Rotter R, Drueke TB, Floege J, et al. Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE): Rationale and Design Overview. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(5):898-905.
49. Messa P, Macario F, Yaqoob M, Bouman K, Braun J, von Albertini B, et al. The OPTIMA Study: Assessing a New Cinacalcet (Sensipar/Mimpara) Treatment Algorithm for Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):36-45.
50. Bushinsky DA, Messa P. Efficacy of Early Treatment with Calcimimetics in Combination with Reduced Doses of Vitamin D Sterols in Dialysis Patients. *NDT Plus* 2008;1(Suppl 1):18-23.
51. Apple FS, Murakami MAM, Pearce LA, Herzog CA. Multi-Biomarker Risk Stratification of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide, High-Sensitivity C-Reactive Protein, and Cardiac Troponin T and I in End-Stage Renal Disease for All-Cause Death. *Clin Chem* 2004;50(12):2279-2285.

52. Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Malatino LS, Zoccali C. Prognostic value of combined use of biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction, and myocardial pathology in patients with ESRD. *Kidney Int* 2005;67(6):2330-2337.
53. Seibert E, Kuhlmann MK, Levin NW. Modifiable Risk Factors for Cardiovascular Disease in CKD Patients. In: Ronco C, Brendolan A, Levin NW, eds. *Cardiovascular Disorders in Hemodialysis*. Contrib Nephrol. Basel: Karger; 2005;149:219-229.
54. Petrović D, Obrenović R, Poskurica M, Stojimirović B. Povezanost C-reaktivnog proteina sa ehokardiografskim parametrima hipertrofije i ishemijske bolesti srca u bolesnika koji se leče ponavljanim hemodijalizama. *Med Pregl* 2007;LX (Suppl 2):160-164.
55. Petrovic D, Obrenovic R, Stojimirovic B. Cardiac troponins and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Clin Lab* 2008;54(5-6):145-152.
56. McIntyre CW, John SG, Jefferies HJ. Advances in the cardiovascular assessment of patients with chronic kidney disease. *NDT Plus* 2008;1(6):383-391.
57. Petrović D, Stojimirović B. Cardiac troponins: outcome predictors in hemodialysis patients. *J Artif Organs* 2009;12(4):258-263.
58. Nolan CR. Strategies for Improving Long-Term Survival in Patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2005;11(11Suppl 2):120-127.
59. Johnston N, Dargie H, Jardine A. Diagnosis and treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Heart* 2008;94(8):1080-1088.
60. Herzog CA, Mangrum M, Passman R. Sudden Cardiac Death and Dialysis Patients. *Semin Dial* 2008;21(4):300-307.
61. Henrich WL. Optimal Cardiovascular Therapy for Patients with ESRD over the Next Several Years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(Suppl 1):106-109.
62. Bowry SK, Kuchinke-Kiehn U, Ronco C. The Cardiovascular Burden of the Dialysis Patient: The Impact of Dialysis Technology. In: Ronco C, Brendolan A, Levin NW, eds. *Cardiovascular Disorders in Hemodialysis*. Contrib Nephrol. Basel: Karger; 2005;149:230-239.
63. Ronco C, Bowry S, Tetta C. Dialysis Patients and Cardiovascular Problems: Can Technology Help Solve the Complex Equation? *Blood Purif* 2006;24(1):39-45.
64. Kanbay M, Afsar B, Goldsmith D, Covic A. Sudden Death in Hemodialysis: An Update. *Blood Purif* 2010;30(2):135-145.
65. Shamseddin MK, Parfrey PS. Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(3):145-54.

Cardiovascular diseases in patients treated with haemodialysis

Dejan Petrović¹, Vladimir Miloradović², Mileta Poskurica¹, Biljana Stojimirović³

¹Clinic of Urology and Nephrology, Center for Nephrology and Dialysis, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac

²Clinic of Internal Medicine, Center for Cardiology, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac

³Institute of Urology and Nephrology, Clinic of Nephrology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

Introduction. Cardiovascular diseases are the leading cause of death in haemodialysis patients. The aim of this paper is to identify risk factors and development mechanisms for cardiovascular diseases, and emphasize the significance of their timely treatment.

Methods. Expert surveys and clinical studies dealing with the etiopathogenesis, diagnosis and treatment of cardiovascular diseases in haemodialysis patients were analysed.

Results. Left ventricular hypertrophy stems from overload of the left ventricle by pressure or volume. It is found in 75% of patients and treated with optimal control of arterial blood pressure and correction of anaemia. Ischaemic heart disease is caused by coronary artery atherosclerosis and uraemic cardiomyopathy. It is found in 40% of patients and treated with antiplatelet drugs, statins, beta-blockers and percutaneous coronary interventions. Heart failure occurs either as a consequence of reduced myocardial contractility or failure of the left ventricle to receive sufficient amount of blood. It is found in 40% of patients and is treated with drugs that block the neurohormonal activation, reduce congestion and control the heart rate, as well as using therapeutic procedures for left ventricular hypertrophy regression and prevention of myocardial ischemia. Pericardial effusion is caused by high levels of nitrogen-containing

substances volume overload and uncontrolled secondary hyperparathyroidism. It is found in 20% of patients and treated with more intensive haemodialysis and pericardiocentesis. Infective endocarditis is caused by infection of the vascular access for haemodialysis. The main cause is *Staphylococcus aureus*, and most commonly administered antibiotic is Vancomycin. Calcification of heart valves is the result of uncontrolled secondary hyperparathyroidism, whose treatment includes restricted phosphate intake, calcium-free phosphate binders, new vitamin D metabolites and calcimimetics.

Conclusion. Early detection of risk factors and timely implementation of treatment strategies prevent cardiovascular diseases in haemodialysis patients.

Keywords: risk factors, cardiovascular disease, haemodialysis

Pregled literature

Poremećaj kontrole impulsa i oblici repetitivnog ponašanja u Parkinsonovoj bolesti

Petrović T. Novica¹, Vekoslav Mitrović¹, Petrović N. Igor²
Sanja S. Marić¹, Kristina Bulatović³

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

²Institut za neurologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

³Medicinski fakultet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

Kratak sadržaj

Dopamin je jedan od ključnih neurotransmitera u mozgu čiji poremećaj funkcije dovodi do brojnih neuroloških i psihijatrijskih poremećaja. Parkinsonova bolest predstavlja prototip poremećaja motorike, ponašanja i pamćenja u čijoj osnovi se nalazi poremećaj funkcije dopamina. Antiparkinsonska terapija dovodi do značajnog poboljšanja motornih poremećaja, ali istovremeno može biti uzrok čitavog spektra nemotornih ispoljavanja i dezinhibisanog ponašanja čija je osnova karakteristika repetitivno ponavljanje obrazaca ponašanja sa brojnim štetnim posljedicama. U psihopatološka ispoljavanja povezana sa aberantnom stimulacijom dopaminskih receptora ubrajaju se poremećaj kontrole impulsa, sindrom dopaminergičke disregulacije i poseban oblik repetitivnog ponašanja označen kao punding. U ovom pregledu literature fokusiraćemo se na fenomenologiju i epidemiologiju ovih ispoljavanja, kao i na mogućnosti njihovog dijagnostikovanja. U skladu sa do sada poznatim činjenicama, kod oboljelih od Parkinsonove bolesti, kao i brojnih eksperimentalnih modela, osvrnućemo se na aktuelni stav o ulozi bazalnih ganglija u regulaciji motorike i ponašanja. Konačno, shodno pretpostavljenom neurobiološkom supstratu razmotrićemo i mogući racionalan terapijski pristup ovim poremećajima.

Ključne riječi: Parkinsonova bolest, poremećaj kontrole impulsa, sindrom dopaminergičke disregulacije, punding, terapija

Uvod

Dopaminergički sistem mozga jedan je od osnovnih neurotransmiterskih sistema koji učestvuju u regulaciji procesa motornog i nemotornog učenja neophodnih za efikasno odvijanje motorike, svrshodnog ponašanja, donošenja

odluka i regulacije prirodnih nagona [1].

Parkinsonova bolest je neurodegenerativna bolest koja nastaje usljed progresivnog odumiranja dopaminergičkih neurona supstance nigre *pars compacta* (SNpc) i posljedičnog deficita dopamina u predjelu strijatuma. Širok spek-

Adresa autora:
Prof. dr Novica T. Petrović
Medicinski fakultet Foča
Studentska 5, 73300 Foča
novica.t.petrovic@gmail.com

tar motornih i nemotornih ispoljavanja u Parkinsonovoj bolesti, koji nastaju kao posljedica međusobnog uticaja procesa neurodegeneracije i antiparkinsonske terapije, jedinstven je model za izučavanje i razumijevanje uloge dopamina u regulaciji motorike i ponašanja [2,3].

Osim dobro poznatih motornih (rigor, tremor, bradikinezija) i nemotornih (depresija, apatija, kognitivni poremećaj) ispoljavanja u Parkinsonovoj bolesti, posljednjih godina pažnju ljekara sve više okupira spektar psihopatoloških ispoljavanja čija je zajednička karakteristika repetitivnost, odnosno ponavljanje specifičnih obrazaca ponašanja. U ovu grupu poremećaja spadaju poremećaj kontrole impulsa (PKI), sindrom dopaminergičke disregulacije i specifičan oblik stereotipnog ponašanja, označen kao punding [4]. Važno je sve ljekare koji su uključeni u liječenje oboljelih od Parkinsonove bolesti upoznati sa fenomenologijom, faktorima rizika, mogućnostima prevencije i liječenja pomenutih psihopatoloških ispoljavanja.

Kliničko ispoljavanje i fenomenologija

Poremećaj kontrole impulsa. Poremećaj kontrole impulsa se definiše kao nemogućnost kontrole specifičnog obrasca ponašanja ili nagona, koji za posledicu ima negativan uticaj na aktivnosti svakodnevnog života. U DSM-IV klasifikaciji ova kategorija obuhvata kleptomaniju, piromaniju, trihotilomaniju, patološko kockanje i neklasifikovani poremećaji kontrole impulsa [5]. Kod oboljelih od Parkinsonove bolesti do sada je opisano patološko kockanje, ali se u ovu grupu poremećaja svrstavaju i patološka hiperseksualnost, patološka kupovina i patološko jedenje, iako formalno ovi entiteti nisu prepoznati u postojećoj DSM-IV klasifikaciji [4].

Patološko kockanje se karakteriše preokupacijom kockanjem, progresivnim povećanjem novčanih uloga i ponavljanim, bezuspešnim pokušajima apstinencije udruženih sa osjećajem iritabilnosti [5]. Po pravilu, šansa za dobitak se precjenjuje i formira iluzija "kontrole nad igrom" čak i u igrama u kojima je mogućnost dobitka svedena na "na sreću" (npr. loto ili tombola). Ukoliko se ne liječi poremećaj progredira i oboljeli zanemaruju svakodnevne obaveze, postaju skloni rizičnim finansijskim transakcijama, lako obmanjivi, izbjegavaju kontakte sa dotadašnjim prijateljima, pozajmljuju novac ili

kradu od prijatelja i članova porodice, ostaju bez posla i razvode se [5]. Ovako katastrofalne posljedice kod bolesnika sa Parkinsonovom bolesti se dodatno komplikuju simptomima hronične neurodegenerativne bolesti.

Patološka hiperseksualnost u Parkinsonovoj bolesti se ispoljava nemogućnošću kontrole seksualnog nagona u vidu hiperlibidinoznog stanja koje karakterišu preokupacija seksualnim mislima, ponavljani zahtjevi partneru za seksualni odnos, promiskuitetno ponašanje, okupiranost telefonskom i/ili internet pornografijom, prostitucijom [4]. Seksualne parafilije kakve su fetišizam [6], pedofilija, sadomazohizam ili zoofilija [7] u najvećem broju slučajeva ne spadaju u uobičajen spektar izmijenjenog seksualnog ponašanja oboljelih od Parkinsonove bolesti. Interesantno je da se hiperlibidinozno stanje izazvano dopaminergičnom terapijom može vidjeti i kod impotentnih osoba [8], slično produženim i ponavljanim periodima koitusa i u odsustvu ejakulacije, koje se viđa kod eksperimentalnih životinja intoksiciranih amfetaminom [9].

Patološka kupovina se definiše kao nemogućnost kontrole poriva za kupovinom, a ispoljava se kao ponavljana i ekscesivna kupovina (uglavnom) nepotrebnih stvari i gomilanje sličnih proizvoda [10]. Stepen ispoljenosti poremećaja može biti različit, a u težim slučajevima dovodi do značajnih finansijskih gubitaka [4].

Patološko jedenje u Parkinsonovoj bolesti se može ispoljavati u vidu izdvojenih epizoda prejedanja, odnosno unošenja značajno većih količina hrane od uobičajenih i potrebnih. U pojedinih slučajevima poremećaj nema epizodični karakter i ispoljava se permanentno povećanim unošenjem hrane. Najčešće obroci nisu uzrokovani osjećajem gladi, oboljeli imaju česte noćne obroke sa posebnim afinitetom prema slatkišima [4].

Punding. Termin punding potiče iz slenga švedskog jezika (engl. "blocked head"), a termin je prvi put upotrebljen prilikom opisa neobičnog stereotipnog ponašanja kod zavisnika od kokaina i amfetamina [11]. Punding se ispoljava kao preokupiranost i stalno ponavljanje kompleksnih aktivnosti kakvi su proučavanje ili popravka tehničkih uređaja, kolekcionarstvo, baštovanstvo, pisanje, crtanje, upotreba kompjutera [12]. Međutim, u pogledu fenomenologije pundinga gotovo da

nema ograničenja, pa su tako opisani slučajevi cjelodnevnog ponavljano pjevanja ili sviranja [12], cjelonoćne vožnje motocikla u krug [13], gotovo neprestanog zbijanja šala i pričanja viceva [14]. Osnovna odlika pundinga je repetitivnost, pa iako radnja započinje kao svrsishodna, ubrzo poprima karakteristike ponašanja koje nije usmjereno ispunjenju određenog cilja, drugim riječima izabranoj aktivnosti nema kraja. U većini slučajeva je odabir aktivnosti u vezi sa prethodnim hobijem, zanimanjem ili interesovanjem, a uslovljen je i polom [12]. Kod muškaraca se najčešće opisuju manipulacija tehničkim aparatima, kućne popravke, mehaničarski poslovi. Predmeti se ponavljano rasklapaju, sortiraju, analiziraju, ali rijetko su "popravke" uspješne, naprotiv najčešće posao ostaje nedovršen. Kod žena se punding najčešće manifestuje u vidu ponavljano sređivanja ličnih torbi, poslova vezanih za čišćenje kuće, lakiranja noktiju, sortiranja kozmetičkih preparata. I u ovom slučaju rezultati "čišćenja" i "uljepšavanja" nisu proporcionalni uloženom vremenu i trudu [4,12].

Osobe sa pundingom najčešće nemaju uvid u neadekvatnost sopstvenog ponašanja, dok ih članovi porodice doživljavaju kao zamišljene, zaokupljene i predane svom hobiju [4,12]. Međutim, u težim slučajevima oboljeli počinju da zanemaruju porodične i poslovne obaveze, stvaraju nered u kući, neredovno uzimaju hranu, svoje aktivnosti počinju da obavljaju i tokom noći, mijenjaju preporučeni raspored terapije [4,12]. U Parkinsonovoj bolesti punding je prvi put opisan prije skoro 30 godina [14], ali je tek posljednjih godina skrenuo značajniju pažnju ljekara.

Sindrom dopaminergičke disregulacije. Sindrom dopaminergičke disregulacije, u literaturi poznat i kao hedonistička homeostatska disregulacija, odnosi se na kompulzivnu upotrebu dopaminergičkih lijekova u količinama daleko većim od potrebnih za optimalnu kontrolu motornih simptoma Parkinsonove bolesti [15]. Kao razlog samoinicijativnog povećanja doze lijekova, oboljeli od Parkinsonove bolesti najčešće navode izbjegavanje neprijatnih motornih (ukočenost, tremor) i nemotornih (anksioznost, strah, panika) simptoma vezanih za "off" periode, kao i potrebu za "on" periodom u važnim socijalnim i poslovnim kontaktima [16]. Iako pomenuti razlozi mogu na prvi pogled djelovati opravdano i racionalno, u najvećem

broju slučajeva bolesnici sa sindromom dopaminergičke disregulacije imaju izmijenjen doživljaj "on" stanja koje doživljavaju samo kao period maksimalnog dejstva dopaminergičke terapije, praćeno diskinezijama. Doza lijekova se progresivno povećava sa posljedičnom pojavom izraženih diskinezija, a tokom perioda maksimalnog "on" stanja mogu se ispoljiti simptomi agresivnosti, halucinacije i deluzije. Bolesnici pribjegavaju samostalnoj kupovini lijekova, posjećuju veći broj ljekara istovremeno radi pribavljanja potrebnih recepata, stvaraju tajna skladišta lijekova [15,16].

Prema svim karakteristikama, sindrom dopaminergičke disregulacije ispunjava kriterijume za bolesti "zavisnosti od supstance" prema ICD-10 klasifikaciji [17], odnosno "zlopotrebe supstanci" prema DSM-IV klasifikaciji [5]. Ipak, za razliku od pomenutih psihijatrijskih kategorija u sindromu dopaminergičke disregulacije se radi o zlopotrebi (zavisnosti) od supstance čija je upotreba neophodna za liječenje hronične neurodegenerativne bolesti.

Učestalost i faktori rizika

Opšti je utisak u većini do sada objavljenih istraživanja da su ovi poremećaji nedovoljno prepoznati u populaciji oboljelih od Parkinsonove bolesti. U nedavnoj multicentričnoj studiji koja je obuhvatila više od 3000 oboljelih od Parkinsonove bolesti, poremećaj kontrole impulsa je zabilježen kod 13,1% bolesnika [18], od čega kod trećine postoji udruženost najmanje dva poremećaja [18,19].

Poremećaj kontrole impulsa. Patološko kockanje je do sada najispitivaniji fenomen u Parkinsonovoj bolesti, dok za ostale entitete iz grupe poremećaja kontrole impulsa precizni podaci još uvijek nedostaju. Studije prevalencije procjenjuju učestalost patološkog kockanja u Parkinsonovoj bolesti između 2,3% do 9,3% [20], dok se učestalost patološkog kockanja u opštoj populaciji kreće od 0,6% do 1,6% [21,22].

Najznačajniji faktor rizika za pojavu patološkog kockanja kod oboljelih od Parkinsonove bolesti je dopaminergička terapija, a nekoliko do sada objavljenih studija specifično dovodi u vezu pojavu patološkog kockanja sa primjenom agonista dopaminskih receptora (DA) [3,4,18,20]. Primjera radi, prevalencija patološkog kockanja kod bolesnika

liječenih sa DA iznosi 13,7% u poređenju sa 0,7% na monoterapiji L-dopom [4], odnosno u 98% oboljelih od Parkinsonove bolesti [23]. U današnjoj eri terapije Parkinsonove bolesti, neergolinski DA "novije generacije" (mirapeksin i ropirinol) su sinonim DA i zato ne čudi podatak da se patološko kockanje dovodi u vezu sa ovom podgrupom DA. Za ostale preparate iz grupe DA (bromokriptin, rotigotin, apomorfin) još uvijek ne postoje precizni podaci. Nije, dakle, još uvijek poznato da li se radi o efektu DA kao grupe ili pojedine supstance imaju veći potencijal za indukciju patološkog kockanja. Odgovor na ovo pitanje ima značaja kako u razumijevanju patofiziologije patološkog kockanja uopšte, tako i u terapijskom pristupu kod bolesnika sa Parkinsonovom bolesti. Naime, mirapeksin i ropinirol osim agonističkog dejstva na D2 dopaminske receptore, kao predušlov antiparkinsonog dejstva ispoljavaju i snažan agonistički efekat na D3 receptore. Nasuprot njima, bromokriptin i apomorfin koji imaju svoj efekat ostvaruju predominantno djelovanje na D1 i D2 subgrupu dopaminskih receptora [24]. Interesantno je da nakon više od pola vijeka upotrebe L-dope u literaturi postoji samo 6 opisanih slučajeva patološkog kockanja kod oboljelih od Parkinsonove bolesti na monoterapiji L-dopom [20], što je manje od procjenjene prevalencije patološkog kockanja u opštoj populaciji.

Od ostalih faktora rizika za patološko kockanje u Parkinsonovoj bolesti pominju se muški pol, mlađa životna dob, prethodna zloupotreba supstanci, kao i podatak o sklonosti ka kockanju u porodici [4,20]. U većem riziku su i oboljeli od Parkinsonove bolesti specifičnog profila ličnosti, odnosno osobe koje su premorbidno ispoljavale sklonost ka konzumiranju alkohola, pušenju i ispoljavaju sklonost ka uzbuđljivom i rizičnom životnom stilu (npr. brza vožnja automobila ili ekstremni sportovi) [3,16]. Pobjrojane karakteristike su inače suprotne klasičnom, anhedoničnom profilu ličnosti koji je označen kao dominantan kod oboljelih od Parkinsonove bolesti, s obzirom na manju učestalost pušenja, upotrebe alkohola ili kafe od učestalosti ovih pojava u opštoj populaciji [25]. Konačno, moguće je da i kulturološke osobenosti i različite socijalne norme imaju značajan uticaj na učestalost patološkog kockanja, s obzirom da je prevalencija ovog poremećaja značajno manja kod oboljelih od Parkinsonove bolesti u Kini i Koreji

(0,32% i 1,3%) [26,27], zemljama u kojima su mogućnosti za kockanje limitirane.

Patološka hiperseksulanost. Prva istraživanja pokazala su da trećina bolesnika sa Parkinsonovom bolesti navodi poboljšanje seksualne aktivnosti nakon započinjanja terapije L-dopom. Kod najvećeg broja, međutim, nisu registrovani elementi psihopatološkog ispoljavanja i autori tumače ovakav nalaz kao posljedicu poboljšanja motorike i sveukupnog kvaliteta života [28,29]. Učestalost patološke hiperseksulanosti kod oboljelih od Parkinsonove bolesti prema podacima skorije multicentrične studije iznosi 3,5% [18]. Muški pol, mlađa životna dob, depresija i terapija DA su označeni kao faktori rizika [30]. Ipak, detaljnija analiza medikamentoznog profila pokazala je da je najveći broj oboljelih ipak bio na kombinovanoj terapiji L-dopom i DA [18].

Patološko jedenje i patološka kupovina. Patološko jedenje i patološka kupovina su do sada najmanje izučavani fenomeni u Parkinsonovoj bolesti, a zabilježena učestalost od 6% [30] i 4,3% [31] nije značajno veća od učestalosti ovih poremećaja u opštoj populaciji [32,33]. Značaj ovih poremećaja u Parkinsonovoj bolesti ogleda se u činjenici njihovog *de novo* ispoljavanja nakon započinjanja dopaminergičke terapije, prije svega terapije DA.

Punding. U dvije do sada objavljenije studije učestalost pundinga u Parkinsonovoj bolesti iznosila je 1,4% [34] i 14% [12]. Nedovoljno jasni dijagnostički kriterijumi i širok repertoar ispoljavanja, kako u pogledu fenomenologije, tako i težine poremećaja vjerovatni uzroci su ovako divergentnih podataka. Osim ovoga, punding se u većini do sada sprovedenih studija klasifikuje unutar šire kategorije poremećaja kontrole impulsa, pa su i označeni faktori rizika slični kao na primjer za patološko kockanje. Međutim, naša analiza do sada publikovanih slučajeva pundinga ukazuje da je u 80% slučajeva punding udružen sa terapijom L-dopom, odnosno samo 3 do sada opisana slučaja pundinga su indukovana monoterapijom D3 agonistima dopaminskih receptora [35]. Ovi podaci, kao i pokazana udruženost sindroma dopaminergičke disregulacije i pundinga [12] ukazuju na različit mehanizam nastanka i faktore rizika za punding od onih do sada ustanovljenih u drugim poremećajima kontrole impulsa u Parkinsonovoj bolesti.

Sindrom dopaminergičke disregulacije. Jedina do sada objavljena studija koja se odnosila na učestalost sindroma dopaminergičke disregulacije pokazuje da je prevalenca 4%, da su u većem riziku oboljeli mlađe životne dobi i da se rizik povećava sa trajanjem bolesti i sa povećanjem doze dopaminergičke terapije. Oboljeli od Parkinsonove bolesti, sa podatkom o ranijoj zloupotrebi supstanci i depresijom, češće zloupotrebljavaju dopaminergičku terapiju [37]. Osim rijetkih, pojedinačnih opisa kompulzivne upotrebe DA novije generacije, većina dosadašnjih istraživanja ukazuje na udruženost sindroma dopaminergičke disregulacije sa upotrebom L-dope i apomorfina [38], lijekova koje karakteriše kraći poluzivot eliminacije i višekratno dnevno doziranje.

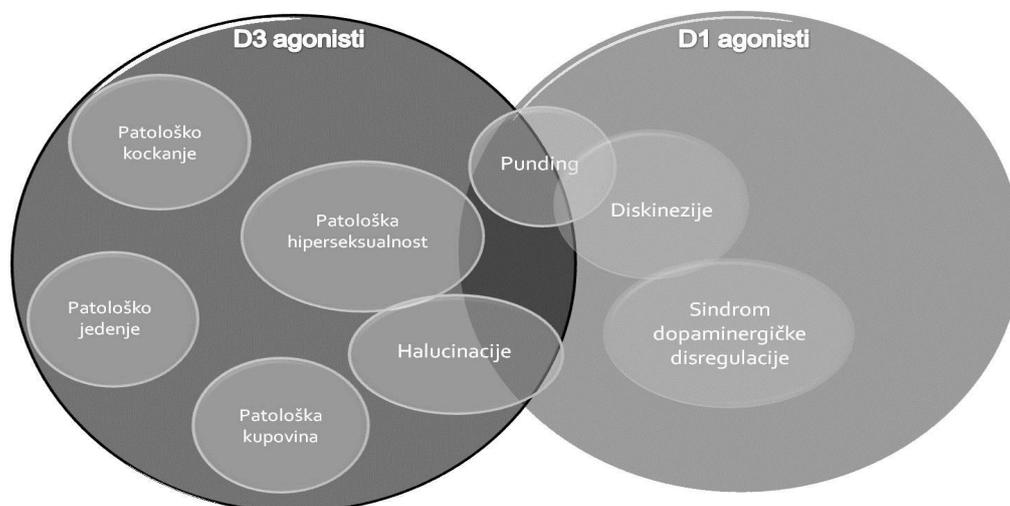
Patofiziološka osnova

Patološka kontrola impulsa, sindrom dopaminergičke disregulacije i punding često koegzistiraju što upućuje na moguću, zajedničku neurobiološku osnovu ovih poremećaja. Ipak, specifični farmakološki i nefarmakološki faktori rizika za pojedina ispoljavanja, kao i njihova povezanost sa drugim motornim i nemotornim fenomenima u Parkinsonovoj bolesti (Slika 1) upućuju na specifičnosti svakog pojedinačnog entiteta čije je sagledavanje neophodno u razumijevanju patofiziološke osnove i specifičnog terapijskog pristupa.

Osnovni patološki supstrat Parkinsonove bolesti je degeneracija dopaminergičkih neu-

rona SNpc i posljedični deficit dopamina u dorzalnim dijelovima strijatuma [39,40]. Ova nigro-strijatna osovina dio je šire kortikalno-subkortikalne neuronske petlje koja učestvuje, između ostalog, u nesmetanom odvijanju motorike, procesima motornog učenja, facilitacije pokreta i umetanja jednostavnijih motornih sekvenci (automatizovanih, naučenih motornih radnji) u cilju efikasnijeg izvršavanja kompleksnih motornih obrazaca [1,2]. Nasuprot tome, u ventralnim dijelovima strijatuma dopaminergička stimulacija je mahom očuvana, s obzirom da potiče iz mezo-limbičke neuronske osovine porijeklom iz dopaminergičkih neurona ventralne tegmentalne areje, koji su u značajno manjoj mjeri zahvaćeni procesom neurodegeneracije u Parkinsonovoj bolesti [9,40]. Mezo-limbički sistem (ventralni strijatum) učestvuje u procesima regulacije uslovljenog ponašanja i pospješivanju specifičnih obrazaca ponašanja u zavisnosti od prethodnih iskustava, odnosno dio je limbičkog sistema koji reguliše započinjanje i prekidanje aktivnosti usmjerenih ka zadovoljenju nagona ili doživljaju osećaja zadovoljstva [1].

Prema jednoj teoriji, dopaminergička terapija koja nadoknađuje deficit dopamina u predjelu dorzalnog strijatuma i time značajno poboljšava motorne simptome Parkinsonove bolesti, djeluje neselektivno i dovodi do pojave viška dopamina u predjelu ventralnog strijatuma, što za posljedicu ima negativne bihevioralne i kognitivne efekte [41,42]. Prema drugoj hipotezi, koja ne potire prethodnu, sa napredovanjem patološkog procesa u Parkinsonovoj bolesti



Slika 1. Grupisanje komplikacija antiparkinsonse terapije u zavisnosti od receptorskog profila dopaminomimetika

degeneracija zahvata i dopaminergičke neurone ventralne tegmentalne areje, a egzogeno unijeti dopamin u ovim uslovima dovodi do forme aberantne dopaminergičke stimulacije (puslatine stimulacije) i posljedičnih poremećaja ponašanja [43]. Poremećaj funkcionisanja u ovom slučaju je moguć i bez neto povećanja količine dopamina. Mehanizam sličan opisanom, ali koji se odvija na nivou dorzalnog strijatuma, jedan je od osnovnih pretpostavljenih mehanizama u nastanku diskinezija u Parkinsonovoj bolesti [3,43]. Nijedna od pomenutih hipoteza ne pruža potpuni odgovor na pitanje: "Zašto se ova grupa psihopatoloških ispoljavanja manifestuje samo kod relativno malog broja oboljelih?" S obzirom da obje teorije pretpostavljaju ulogu ventralne tegmentalne areje, moguće je da su oboljeli od Parkinsonove bolesti kod kojih je stepen degeneracije neurona u ventralnoj tegmentalnoj areji izraženiji, podgrupa oboljelih koji su skloniji poremećajima ponašanja.

Racionalno donošenje odluka odvija se na nivou dorzolateralnog prefrontalnog korteksa i njemu pripadajućih dijelova frontostrijatnih veza, sistema koji je neophodan za procjenu rizika i dobiti [1,2]. Sa druge strane, impulsivne odluke podrazumijevaju značajan upliv limbičkih regiona [1,2]. DA "novije generacije" sa dominantnim D3 agonističkim efektom povećavaju aktivnost ventralnog strijatuma tokom anticipacije nagrade, ali u isto vrijeme smanjuju interakciju ovog regiona sa prefrontalnim korteksom, strukturom koja je ključna u konačnom donošenju odluka i regulaciji voljnog ponašanja [44]. Osim ovoga, nefiziološka aktivacija D3 receptora smanjuje intenzitet doživljaja nagrade i remeti fiziološki mehanizam negativne povratne sprege, odnosno pad koncentracije dopamina u uslovima učenja iz sopstvenih grešaka [45,46], procesima čije je funkcionisanje narušeno i kod osoba sa patološkim kockanjem u opštoj populaciji.

Limbički dijelovi mozga, uključujući i prefrontalne dijelove kore mozga dio su sistema koji participira u doživljaju nagrade kod upotrebe psihoaktivnih supstanci, kao i u procesima pospešivanja ponavljanog konzumiranja, ali i u hedonističkom doživljaju prirodnih stimulusa kakvi su konzumacija hrane ili seksualni nagon [47]. Psihoaktivne supstance, kakve su kokain i amfetamin, svoj efekat ostvaruju potenciranjem dopaminergičke stimulacije, ali je efekat za razliku od npr. patološkog kockanja sada

indukovan dejstvom na D1 i D2 dopaminske receptore [48,49]. U skladu sa ovim su i rezultati koji pokazuju da je u Parkinsonovoj bolesti zloupotreba lijekova povezana sa L-dopom i apomorfinom, supstancama koje svoj efekat ostvaruju upravo dejstvom na ove receptore [15,38].

Podatak da se punding osim kod oboljelih od Parkinsonove bolesti na dopaminergičkoj terapiji javlja i kod zloupotrebe kokaina i amfetamina [11], kao i činjenica da se slični oblici strotipnog ponašanja mogu izazvati kod eksperimentalnih životinja infuzijama L-dope, apomorfini i kokaina [50,51], razlozi su koji povezuju punding sa mehanizmima psihomotorne stimulacije. Fenomenologija diskinezija, kao i pundinga obuhvata sekvence pokreta čiji se spektar može kretati od jednostavnih do kompleksnih obrazaca pokreta. U skladu sa pomenutom ulogom bazalnih ganglija u procesima regulacije ponašanja i motorike, moguće je da u uslovima aberantne dopaminergičke stimulacije i poremećenih međudnosa frontostrijatnih, prethodno usvojeni obrasci ponašanja počinju da se repetitivno ponavljaju, lišeni voljne kontrole, svrsishodnosti ili doživljaja zadovoljstva, često i sa brojnim negativnim posljedicama. U prilog ovome govore nalazi da osobe premorbidno sklone rizičnom ponašanju češće ispoljavaju poremećaj kontrole impulsa pod dejstvom dopaminergičke stimulacije, odnosno da u slučaju pundinga odabrana aktivnost zavisi od prethodnih interesovanja i sklonosti [4].

Terapijski pristup

Prvi korak u liječenju ovih psihopatoloških ispoljavanja je njihovo dijagnostikovanje. S obzirom na fenomenologiju, nedostatak uvida bolesnika u neadekvatnost ponašanja i preokupiranost ljekara i pacijenata motornim ispoljavanjima Parkinsonove bolesti, ovi problemi se najčešće ne saopštavaju spontano. Nerijetko, usljed ustaljenih socijalnih normi i pokušaja "zaštite" člana porodice, koji je obolio od hronične neurodegenerativne bolesti i sami članovi porodice prikrivaju problem. Sve ovo ukazuje da se za ovim fenomenima mora aktivno tragati u razgovoru sa bolesnikom i članovima porodice. U tu svrhu je predložen i upitnik kao pomoćni instrument u cilju dijag-

noze ovih neobičnih ispoljavanja u Parkinsonovoj bolesti (Prilog 1) [59].

Preventivne mjere i izbor dopaminergičke terapije. Prilikom započinjanja dopaminergičke terapije potrebno je informisati bolesnike i članove porodice na realan rizik od pojave ovih neželjenih komplikacija. Podjednako je važno da se u ovom razgovoru ne izazove bezrazložah strah i nocebo efekat.

Opšte pravilo započinjanja terapije malim dozama i postepenog povećanja doza uz pažljivo praćenje bolesnika je preduslov prevencije svih, pa i ove vrste neželjenih efekata antiparkinsonske terapije.

Posebnu pažnju prilikom odabira lijeka zahtijevaju mlađi oboljeli, bolesnici sa pre-morbidnom istorijom zloupotrebe supstanci, elementima impulsivnog ponašanja, sklonosti ka kockanju ili rizičnom životnom stilu. U ovakvim slučajevima monoterapija L-dopom u manjim dozama je racionalan izbor početne terapije bez obzira na životnu dob [4,20].

Bolesnici koji su već na dopaminergičkoj terapiji, sa izraženim diskinezijama, insomnijom, deluzijama ili benignim halucinacijama, kao i oni skloni samoinicijativnom povećanju doze zahtijevaju pojačan nadzor zbog mogućnosti postojanja prikrivenog sindroma dopaminergičke disregulacije [15].

U slučaju sumnje na postojanje patološkog kockanja i/ili patološke kupovine, članove porodice treba savjetovati da se oboljelom ograniče finansije, posjete rizičnim mjestima (kockarnice, tombola, kladionice i sl.), nadzor nad kupovinom i finansijskim transakcijama. U slučajevima sindroma dopaminergičke disregulacije, osim sa bolesnikom i članovima porodice, saradnja je potrebna i sa ostalim nadležnim ljekarima i farmaceutima u cilju ograničenja dostupnosti dopaminergičkih lijekova. U pojedinim slučajevima, redukcija doze L-dope i ponovno uspostavljanje racionalnog režima terapije zahtijeva hospitalizovanje bolesnika [4].

S obzirom da ova neželjena dejstva osim medicinskih mogu imati i potencijalan medicinsko-legalan aspekt, u pojedinim evropskim zemljama je uvedeno pravilo da se ostavi "pisani trag" o tome da je o potencijalnim neželjenim dejstvima ove vrste diskutovano sa bolesnikom [20].

Farmakološke mjere. Kako većina epidemioloških podataka, kojima za sada raspolažemo, ukazuje na usku povezanost

poremećaja kontrole impulsa, a posebno patološkog kockanja sa DA "novije" generacije (ropinirol i pramipeksol), smanjenje doze ovih lijekova prvi je terapijski korak u liječenju patološkog kockanja [3,4,20]. Ukoliko u naredne dvije nedjelje ne dođe do povlačenja neželjenih ispoljavanja, terapiju ovim lijekovima treba obustaviti. Prekid terapije DA može biti praćen pogoršanjem motornih simptoma, zbog čega je potrebno komplementarno povećanje doze L-dope. Iako pomenuti terapijski pristup djeluje prilično jednostavno, u praksi može biti praćen brojnim komplikacijama od kojih su najčešće pogoršanje dnevnih fluktuacija i diskinezije, a kod 20% bolesnika se javlja i "sindrom odvikavanja" u vidu odbijanja obustavljanja terapije, prolazne depresije i simptoma agitiranosti [53]. Rezultati otvorenih studija na manjem broju bolesnika i prikazi pojedinačnih slučajeva liječenih različitim antidepresivima i antipsihoticima pokazuju kontradiktorne podatke i u ovom trenutku ne dozvoljavaju donošenje suda o racionalnosti njihove primjene [20]. Antagonist glutamatergičkih NMDA receptora, amantadin, pokazao je povoljan terapijski efekat u duplo-slijepoj, placebo kontrolisanoj studiji kod 17 bolesnika sa Parkinsonovom bolesti i patološkim kockanjem [54]. Međutim, skorija epidemiološka studija pokazala je da amantadin povećava rizik od patološkog kockanja u Parkinsonovoj bolesti [18].

Kod bolesnika sa ispoljenim sindromom dopaminergičke disregulacije, koji je kako je pomenuto najčešće uzrokovan zloupotrebom L-dope, terapijski pristup podrazumijeva smanjenje doze ovog lijeka, kao i ukupnog broja dnevnih doza [4,15]. Posebno je važno izbjegavanje "interventnih" doza L-dope, odnosno davanje slobode bolesnicima da u slučaju potrebe (npr. iznenadni "off" periodi) koriste "ekstra" doze lijekova, a ne preporučuje se ni primjena preparata L-dope sa bržim dejstvom ili injekcije apomorfina. Za očekivati je da će smanjenje doze L-dope dovesti do pogoršanja pokretljivosti bolesnika, zbog čega se kao najbezbolniji prvi korak predlaže obustavljanje kasnih večernjih i noćnih doza L-dope, a potom i započinjanje terapije agonistima dopaminskih receptora koji u ovom slučaju predstavljaju racionalan terapijski izbor [4]. U težim slučajevima, posebno onim koji su praćeni psihotičnim ispoljavanjima, treba razmotriti i primjenu antipsihotika (klozapine) u malim

dozama [55], uz prateće mjere opreza usljed potencijalnih neželjenih dejstava ovog lijeka.

Za razliku od patološkog kockanja i sindroma dopaminergičke disregulacije, povezanost pundinga sa specifičnom grupom antidopaminergičkih lijekova nije u potpunosti jasna. Stoga je prvi korak u liječenju ovog fenomena uspostavljanje vremenske povezanosti izmjene terapije (ili povećanja doze) sa promjenom ponašanja. Ukoliko promjena ponašanja ne remeti normalno funkcionisanje bolesnika i njegovog okruženja, onda značajnija izmjena terapije nije neophodna, već je potreban pojačani nadzor nad bolesnikom. Obustavljanje terapije MAO-B inhibitorom selegilinom takođe je racionalan potez, s obzirom da razgradnja ovog lijeka u organizmu dovodi do stvaranja intermedijarnih produkata nalik amfetaminu koji mogu indukovati repetitivno ponašanje [56]. Skorija studija na manjem broju bolesnika pokazuje na mogući povoljan efekat amantadina u tretmanu pundinga [57]. U slučaju udruženosti pundinga sa diskinezijama, halucinacijama ili nesanicom može se primijeniti

klozapin u malim dozama, s obzirom na sedativni, antipsihotični i mogući antidiskinetični efekat ovog lijeka [4,16,35].

Zaključak

Poremećaj kontrole impulsa i specifični oblici repetitivnog ponašanja predstavljaju relativno rijetku, ali po svojim negativnim efektima ozbiljnu komplikaciju dopaminergičke terapije. Spektar neobičnih poremećaja ponašanja u Parkinsonovoj bolesti se i dalje uvećava i skorije opisane fenomene filantropije na sopstvenu štetu [58] i poremećene percepcije altruizma [59] teško je kategorizovati u aktuelno postojeće psihijatrijske kategorije i predmet su intenzivnog proučavanja istraživača širom svijeta. Rasvjetljavanje mehanizma nastanka ovih poremećaja važno je u razumijevanju ne samo patofiziologije Parkinsonove bolesti, već i mogućih terapijskih pristupa ovim psihopatološkim ispoljavanjama u opštoj populaciji.

Literatura

1. Bear M, Connors B, Paradiso M. *Neuroscience: Exploring the brain*; 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 481-533.
2. Kostić VS. *Parkinsonova bolest i parkinsonizam*. Beograd; Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu – CIBIF. 1998.
3. Voon V, Fernagut PO, Wickens J, et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol* 2009;8(12):1140-9.
4. Evans AH, Strafella AP, Weintraub D, Stacy M. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24(11):1561-70.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. Text Revision ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2000.
6. Quinn NP, Toone B, Lang AE, Marsden CD, Parkes JD. Dopa dose-dependent sexual deviation. *Br J Psychiatry* 1983;142:296-298.
7. Jimenez-Jimenez FJ, Sayed Y, Garcia-Soldevilla MA, Barcenilla B. Possible zoophilia associated with dopaminergic therapy in Parkinson disease. *Ann Pharmacother* 2002;36:1178-1179.
8. Goodwin FK. Psychiatric side effects of levodopa in man. *JAMA* 1971;218:1915-1920.
9. Ellinwood EH Jr, Sudilovsky A, Nelson LM. Evolving behavior in the clinical and experimental amphetamine (model) psychosis. *Am J Psychiatry* 1973;130:1088-1093.
10. McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Smith JM, Strakowski SM. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J Clin Psychiatry* 1994;55:242-248.
11. Rylander G. Psychoses and the punding and choreiform syndromes in addiction to central stimulant drugs. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1972;75:203-212.
12. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004;19:397-405.
13. Schiörring E. Changes in individual and social behaviour induced by amphetamine and related compounds in monkeys and man. In: Ellinwood EH Jr, Kilbey MM, editors. *Cocaine and other stimulants*. New York: Plenum Press; 1977. p. 481-522.
14. Friedman JH. Punding on levodopa. *Biol Psychiatry* 1994;36:350-351.
15. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson

- AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:423-428.
16. Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet Neurol* 2003; 2:595-604.
 17. Bearn J, Evans A, Kelleher M, Turner K, Lees A. Recognition of a dopamine replacement therapy dependence syndrome in Parkinson's disease: a pilot study. *Drug Alcohol Depend* 2004;76:305-310.
 18. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, Whetteckey J, Wunderlich GR, Lang AE. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010;67(5):589-95.
 19. Isaias IU, Siri C, Cilia R, De GD, Pezzoli G, Antonini A. The relationship between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:411-415.
 20. Djamshidian A, Cardoso F, Grosset D, Bowden-Jones H, Lees AJ. Pathological gambling in Parkinson's disease—a review of the literature. *Mov Disord* 2011;26(11):1976-84.
 21. Wardle H, Sproston K, Orford J, et al. British Gambling Prevalence Survey. London: Stationary Office; 2007.
 22. Shaffer HJ, Hall MN, Vander Bilt J. Estimating the prevalence of disordered gambling behavior in the United States and Canada: a research synthesis. *Am J Public Health*. 1999;89:1369-1376.
 23. Gallagher DA, O'Sullivan S, Evans AH, Lees AJ, Schrag A. Pathological gambling in Parkinson's disease: Risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov Disord* 2007;22(12):1757-1763.
 24. Janner P. Dopamine agonists, receptor selectivity and dyskinesia induction in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2003;16 Suppl 1:S3-7.
 25. Evans AH, Lawrence AD, Potts J, et al. Relationship between impulsive sensation seeking traits, smoking, alcohol and caffeine intake, and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:317-321.
 26. Lee JY, Kim JM, Kim JW, et al. Association between the dose of dopaminergic medication and the behavioral disturbances in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;16:202-207.
 27. Fan W, Ding H, Ma J, Chan P. Impulse control disorders in Parkinson's disease in a Chinese population. *Neurosci Lett* 2009;465:6-9.
 28. Duvoisin RC, Yahr MD. Epidemiological approach to Parkinson's disease. *Lancet* 1972;1:1400-1401.
 29. Bowers MB, Jr., Van WM, Davis L. Sexual behavior during Ldopa treatment for Parkinsonism. *Am J Psychiatry* 1971;127:1691-1693.
 30. Voon V, Hassan K, Zurowski M, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 2006;67:1254-1257.
 31. Avanzi M, Baratti M, Cabrini S, Uber E, Brighetti G, Bonfa F. Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:2068-2072.
 32. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG Jr, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry* 2007;61:348-58.
 33. Koran LM, Faber RJ, Aboujaoude E, Large MD, Serpe RT. Estimated prevalence of compulsive buying behavior in the United States *Am J Psychiatry* 2006;163:1806-12.
 34. Miyasaki JM, Al Hassan K, Lang AE, Voon V. Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22:1179-1181.
 35. Fasano A, Petrovic I. Insights into pathophysiology of punding reveals possible treatment strategies. *Mol Psychiatry* 2010;15(6):560-73.
 36. Silveira-Moriyama L, Evans AH, Katzenschlager R, Lees AJ. Punding and dyskinesias. *Mov Disord* 2006;21:2214-2217.
 37. Evans AH, Lawrence AD, Potts J, Appel S, Lees AJ. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. *Neurology* 2005;65:1570-1574.
 38. Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, et al. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20(1);77-81.
 39. Halliday G, Hely M, Reid W, Morris J. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2008;115:409-415.
 40. Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med* 1988;318:876-880.
 41. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Levodopa treatment may benefit or impair "frontal" function in Parkinson's disease. *Lancet* 1986;2:8970-8511.
 42. Swainson R, Rogers RD, Sahakian BJ, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW. Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe

- lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication. *Neuropsychologia*. 2000;38:596-612.
43. Jenner P. Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:665-677.
44. Ye Z, Hammer A, Camara E, Munte TF. Pramipexole modulates the neural network of reward anticipation. *Hum Brain Mapp* 2011;35:800-811.
45. van Eimeren T, Ballanger B, Pellecchia G, Miyasaki JM, Lang AE, Strafella AP. Dopamine agonists diminish value sensitivity of the orbitofrontal cortex: a trigger for pathological gambling in Parkinson's disease? *Neuropsychopharmacology* 2009;34: 2758-2766.
46. Frank MJ, O'Reilly RC. A mechanistic account of striatal dopamine function in human cognition: psychopharmacological studies with cabergoline and haloperidol. *Behav Neurosci* 2006;120:497-517.
47. Baler RD, Volkow ND. Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *Trends Mol Med* 2006;12:559-566.
48. van der Kooy D, Swerdlow NR, Koob GF. Paradoxical reinforcing properties of apomorphine: effects of nucleus accumbens and area postrema lesions. *Brain Res* 1983;259:111-118.
49. Zito KA, Vickers G, Roberts DC. Disruption of cocaine and heroin self-administration following kainic acid lesions of the nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav* 1985;23:1029-1036.
50. Robbins TW, Mittleman G, O'Brien CP, Winn P. The neuropsychological significance of stereotypy induced by stimulant drugs. In: Cooper SJ, Dourish CT (eds). *Neurobiology of Stereotyped Behaviour*. Oxford: Clarendon Press; 1990. pp 25-63.
51. Toates F. The interaction of cognitive and stimulus-response processes in the control of behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 1998;22:59-83.
52. Weintraub D, Hoops S, Shea JA, Lyons KE, Pahwa R, Driver-Dunckley ED, Adler CH, Potenza MN, Miyasaki J, Siderowf AD, Duda JE, Hurtig HI, Colcher A, Horn SS, Stern MB, Voon V. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24(10):1461-1467.
53. Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010;67:58-63.
54. Thomas A, Bonanni L, Gambi F, Di Iorio A, Onofrij M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol* 2010;68:400-404.
55. O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2009;23(2):157-70
56. Shin HS. Metabolism of selegiline in humans. Identification, excretion, and stereochemistry of urine metabolites. *Drug Metab Dispos* 1997;25:657-662.
57. Fasano A, Ricciardi L, Pettorruso M, Bentivoglio AR. Management of punding in Parkinson's disease: an open-label prospective study. *J Neurol* 2011;258(4):656-660.
58. O'Sullivan SS, Evans AH, Quinn NP, Lawrence AD, Lees AJ. Reckless generosity in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25(2):221-223.
59. Djamshidian A, O'Sullivan SS, Doherty K, Lees AJ, Averbek BB. Altruistic punishment in patients with Parkinson's disease with and without impulsive behaviour. *Neuropsychologia* 2011;49(1):103-107.

Impulse control disorder and repetitive behaviour patterns in Parkinson's disease

Novica T. Petrović¹, Vekoslav Mitrović¹, Igor N. Petrović², Sanja S. Marić¹, Ksenija Bulatović³

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

²Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

³ Faculty of Medicine Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia

Dopamine is one of the essential neurotransmitters of the brain functions, and its dysfunction is implicated in both neurological and psychiatric disorders. Parkinson's disease is an archetype of dopamine dysfunction characterised by motor, cognitive, and behavioural disorders. Antiparkinsonian therapy significantly improves motor symptoms, but at the same time it can be the primary cause of a range of nonmotor symptoms and a set of complex disinhibitory psychomotor pathologies which are linked to their repetitive nature with harmful consequences. These behaviour patterns related to aberrant or excessive dopamine receptor stimulation encompass impulse control disorders (ICDs), punding, and the dopamine dysregulation syndrome (DDS). This review focuses on the phenomenology, epidemiol-

ogy, and methods of identifying these disorders. We integrate epidemiological considerations and the available data from experimental models with the emerging view of the basal ganglia function in the selection and facilitation of movements, acts, and emotions. The possible management guidelines are proposed in the light of the current understanding of the neurobiological substrate of these disorders.

Keywords: Parkinson's disease, impulse control disorder, dopamine dysregulation syndrome, punding, basal ganglia, therapy

Prilog 1. UPITNIK ZA IMPULSIVNO-KOMPULZIVNI POREMEĆAJ U PARKINSONOVOJ BOLESTI [52]

A. Poremećaj kontrole impulsa

1. Da li Vi ili osobe u Vašem okruženju misle da imate problem sa kockanjem, poremećenim seksualnim ponašanjem, pretjeranom kupovinom ili poremećenim apetitom (Pitanje se odnosi na period od početka bolesti)

- Kockanje (kazino, kockanje preko interneta, tombola, loto, sportska kladionica, „slot“ mašine, poker aparati, igre kartama i dr.) Da Ne
- Seksualne navike (učestalo primoravanje partnera na seksualni odnos, promiskuitet, prostituisanje, promjena seksualne orijentacije, potreba za stalnom masturbacijom, internet ili telefonska pornografija) Da Ne
- Kupovina (pretjerana kupovina nepotrebnih stvari ili gomilanje sličnih artikala) Da Ne
- Jedenje (jedenje veće količine hrane od uobičajenih, brzo jedenje, prejedanje do mučnine, jedenje i bez osjećaja gladi, noćno prejedanje) Da Ne

2. Da li imate osjećaj krivice ili problem da ne možete prestanete da mislite o: (Pitanje se odnosi i na raniji period od početka bolesti)

- Kockanju Da Ne
- Seksu Da Ne
- Kupovini Da Ne
- Hrani Da Ne

3. Da li osjećate neodoljiv nagon ili želju za ponašanjem za koje mislite da je neadekvatno, a čije ne izvršavanje izaziva uznemirenost? (Pitanje se odnosi i na raniji period od početka bolesti)

- Kockanju Da Ne
- Seksu Da Ne
- Kupovini Da Ne
- Hrani Da Ne

4. Da li imate teškoće sa kontrolisanjem Vašeg ponašanja u vezi sa navedenim aktivnostima (sve učestalije upražnjavanje problematične aktivnosti, nemogućnost prekidanja određene aktivnosti)? (Pitanje se odnosi i na raniji period od početka bolesti)

- Kockanju Da Ne
- Seksu Da Ne
- Kupovini Da Ne
- Hrani Da Ne

5. Da li se dodatno angažujete u aktivnostima neophodnim za nastavak upražnjavanja vaših navika (npr. sakrivanje aktivnosti od ostalih članova porodice, laganje, stvaranje zaliha, pozajmljivanje novca ili stvari, zaduživanje, krađa, učestvovanje u ilegalnim aktivnostima). (Pitanje se odnosi i na raniji period od početka bolesti)

- | | | |
|------------|----|----|
| - Kockanju | Da | Ne |
| - Seksu | Da | Ne |
| - Kupovini | Da | Ne |
| - Hrani | Da | Ne |

B. Ostali oblici poremećaja kontrole impulsa

1. Da li Vi ili osobe u Vašem okruženju misle da provodite previše vremena u:
(Pitanje se odnosi i na raniji period od početka bolesti)

A. Obavljanju specifičnih aktivnosti, vašeg hobija ili drugih organizovanih aktivnosti (npr. pisanje, slikanje, baštovanstvo, popravljanje pokvarenih stvari, kolekcionarstvo, upotreba kompjutera, rad na specifičnim projektima i slično)?

Da Ne

B. Ponavljanju nekih jednostavnih (uobičajenih) aktivnosti (npr. čišćenje, sortiranje, sređivanje, aranžiranje i slično)?

Da Ne

C. Šetnji ili vožnji bez određenog cilja ili specifične potrebe?

Da Ne

2. Da li Vi ili osobe u Vašem okruženju misle da imate poteškoće u kontrolisanju vremena koje provodite radi obavljanja naprijed pomenutih aktivnosti? (Pitanje se odnosi i na raniji period od početka bolesti)

Da Ne

3. Da li ove aktivnosti remete vaše uobičajeno dnevno funkcionisanje, odnose sa drugim ljudima ili uzrokuju probleme na poslu? (Pitanje se odnosi i na raniji period od početka bolesti)

Da Ne

C. Upotreba dopaminergičke terapije

1. Da li Vi ili osobe u Vašem okruženju (uključujući i vašeg ljekara) misle da uzimate veću količinu anti-parkinsonskih lijekova od preporučene? (Pitanje se odnosi i na raniji period od početka bolesti)

Da Ne

2. Da li vremenom povećavate doze antiparkinsonskih lijekova, mimo savjeta ljekara zbog psiholoških razloga, kakvi su poboljšanje raspoloženja ili motivacije? (Pitanje se odnosi i na raniji period od početka bolesti)

Da Ne

3. Da li vremenom povećavate doze antiparkinsonskih lijekova, mimo savjeta ljekara zato što se osjećate potpuno pokretni jedino kada imate i nevoljne pokrete (diskinezije)? (Pitanje se odnosi i na raniji period od početka bolesti)

Da Ne

4. Da li imate problem sa kontrolom uzimanja antiparkinsonske terapije (npr. osjećaj snažne potrebe za više lijekova, osjećaj lošeg raspoloženja ili smanjene motivacije na nižim dozama lijekova)? (Pitanje se odnosi i na raniji period od početka bolesti)

Da Ne

5. Da li gomilate ili krijete od ostalih ukućana vašu antiparkinsonu terapiju zbog samoinicijativnog povećanja doze? (Pitanje se odnosi i na raniji period od početka bolesti)

Da Ne

UPUTSTVO AUTORIMA

Biomedicinska istraživanja, časopis Medicinskog fakulteta Foča Univerziteta u Istočnom Sarajevu, objavljuje originalne naučne radove, prethodna ili kratka saopštenja, preglede literature, prikaze slučajeva, radove iz istorije medicine, prikaze knjiga, izvještaje sa naučnih i stručnih skupova, dopise za rubriku In memoriam, novosti i pisma Uredništvu iz svih oblasti medicine, stomatologije, defektologije i zdravstvene njege.

Sve rukopise Uređivački odbor šalje recenzentima radi stručne procjene. Konačnu odluku o prihvatanju rada za štampu donosi glavni i odgovorni urednik. Autori se obavještavaju o prijemu ili odbijanju rada najkasnije osam nedjelja od podnošenja rukopisa.

Za objavljene radove se ne isplaćuje honorar, a autorska prava se prenose na izdavača. Rukopisi i prilozi se ne vraćaju. Za reprodukciju ili ponovno objavljivanje nekog segmenta rada publikovanog u „Biomedicinskim istraživanjima“ neophodna je saglasnost izdavača.

Radovi se štampaju na srpskom ili engleskom jeziku sa kratkim sadržajem na srpskom i engleskom.

Rukopisi radova odštampani jednostrano u tri primjerka zajedno sa CD-om, uz oznaku korištenog programa, dostavljaju se na adresu:

Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu

Uredništvo časopisa „Biomedicinska istraživanja“

Studentska 5, 73 300 Foča

e-mail: urednistvo@biomedicinskaistrazivanja.rs.ba

fax: +387 58 210 007

Opšta pravila. Tekst rada pisati kratko i jasno na srpskom jeziku, latinicom ili na engleskom jeziku. Skraćenice koristiti izuzetno i to samo za veoma duge nazive hemijskih supstancija ili za nazive koji su poznati kao skraćenice (npr. AIDS, DNK, itd). Ne mogu se skraćivati nazivi simptoma i znakova, kao i imena bolesti, 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 zagradama - 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.

Uz rukopis članka potrebno je priložiti izjavu sa potpisima svih autora da članak nije ranije objavljan, niti se trenutno razmatra njegovo objavljivanje u drugoj publikaciji.

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

Dijelovi rada: naslovna strana, kratak sadržaj sa ključnim riječima, tekst rada, literatura, prilozi (tabele, grafikoni, slike).

Originalni i stručni radovi treba da imaju sljedeće podnaslove: uvod, metode rada, rezultati, diskusija, zaključak, literatura.

Pregledni rad čine: uvod, odgovarajući podnaslovi, zaključak, literatura. Pregledni rad mora da sadrži citate najmanje 5 radova autora iz uže oblasti iz koje je rad.

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

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

- naslov rada bez skraćenica,
- puna imena i prezimena autora bez titula indeksirana brojevima,
- zvanični naziv ustanova u kojima autori rade, mjesto, država i to redosljedom koji odgovara indeksiranim brojevima autora,
- 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, stručni i rad iz istorije medicine treba priložiti na posebnoj stranici kratak sadržaj do 250 riječi. U njemu se navode ciljevi i metode rada, glavni rezultati (ako je moguće navesti brojčane podatke i njihovu statističku značajnost) i osnovni zaključci rada. Kratak sadržaj originalnih radova treba da ima sljedeću strukturu: Uvod, Metode, Rezultati, Zaključak. Na kraju kratkog sadržaja nabrojati ključne riječi ili kraće fraze (3 do 5) bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju članka.

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

Tabele. Svaka tabela se kuca 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. Tabele raditi isključivo u programu Word, kroz meni Table-Insert-Table uz definisanje tačnog broja kolona i redova koji će činiti mrežu tabele.

Slike (fotografije). Priložiti samo kvalitetno uređene fotografije u crno-bijeloj tehnici i to u originalu i odštampanu na posebnom listu kao prilog. Na poleđini svake slike napisati redni broj slike, imena autora i označiti strelicom vrh slike. Naslov slike otkucati na posebnom listu. Slike obavezno dostaviti i na CD-u.

Crteži (šeme, grafikoni). Priložiti samo kvalitetno urađene crteže na bijelom papiru, uz obavezno dostavljanje podataka na osnovu kojih su urađeni. Grafikoni treba da budu urađeni u programu Excel, a zatim linkovani u Word-ov dokument gdje se grafikoni označavaju arapskim brojevima po redosljedu navođenja u tekstu. Naslove grafikona i legendu za svaki crtež napisati na posebnom listu.

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. Reference se citiraju prema tzv. Vankuverskim pravilima (Vankuverski stil). Koristiti skraćene nazive časopisa po ugledu na „Index Medicus“.

Navode se imena najviše šest autora, a ako ih je više, iza trećeg se dodaje „i sar“, odnosno „et al.“ ukoliko je referenca napisana na engleskom jeziku.

Primjeri citiranja:

Članak u časopisu:

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

Poglavlje u knjizi:

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

Knjiga:

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

Članak s kongresa ili sastanka:

Vuković B, Šeguljev Z. Virusni hepatitis – aktuelan epidemiološki problem 32. Dani preventivne medicine. Niš, 1998. Zbornik rezimea. Institut za zaštitu zdravlja, Niš, 1998; 51-64.

Disertacija:

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

Članak za časopis u elektronskom formatu:

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

Web stranica na internetu:

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The journal, *Biomedicinska istraživanja*, publishes original scientific papers, previous and short communications, review and area-oriented articles, literature review, history of medicine pieces, book reviews, scientific and professional conference reports, news and letters in medicine, dentistry, special education and rehabilitation and nursing.

Editorial Board will send all manuscripts to experts for peer review. The final decision on publishing the paper will be made by Editor-in-Chief. Authors will be informed about the acceptance or refusal of their papers within eight weeks after submitting the manuscripts.

Published manuscripts are not feed, and publishing rights are reserved by the publisher. Manuscripts are not returned. Reproduction or republishing of certain parts of the papers published in *Biomedicinska istraživanja* can be made only with the approval of the publisher.

Papers are printed in Serbian or English with short abstracts in both Serbian and English.

Send three copies of the manuscript with the CD noting the version of the programme used to:

Faculty of Medicine Foča, University of East Sarajevo

Biomedicinska istraživanja Editorial Office

5 Studentska St., 73 300 Foča

e-mail: urednistvo@biomedicinskaistrazivanja.rs.ba

fax: +387 58 210 007

General Guidelines

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

The text should be typed in Word on double-spaced paper, font *Times New Roman* with 12 letter size, size A4 with 2.5 cm margins and with left alignment and each paragraph should be 10mm indented, without division of words. Pagination begins from the title page on the bottom margin. Cited bibliographical references are to be marked with Arabic numerals in square brackets e.g. [3,4] in their order of appearance in the text.

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

A written full statement should be enclosed with the manuscript, signed by every participating author, that the article has not been published previously and that is not currently being considered for publication elsewhere.

The Length of Papers

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

The Structure of Papers

The structure of papers: title page, contents with key words, text, references, attachments (tables, graphs, pictures).

Original scientific papers and area-oriented articles must include the introduction, the aim, methods, results, discussion, conclusion and references.

Review article must include introduction, appropriate headlines, conclusion and references. Review article has to include at least 5 articles of the author in the same field.

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.

The Title Page

The title page of the manuscript should include:

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

Abstract and Key Words

Original scientific articles, short communication, review and area-oriented papers and history of medicine pieces must include an abstract on a separate sheet of paper, not exceeding 250 words. The abstract should state the objectives of the paper, its methods, main findings (if possible, state specific data and their statistical significance) and principal conclusions. In the end, key words or shorter phrases (3 to 5) which are important for fast identification and classification of an article should be provided.

Title of the Paper, Full Names and Surnames of the Authors, Names of Institutions, Abstract and Key Words in English

Abstract in English

On a separate sheet, 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).

Tables

Each table should be printed 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. The tables should be made exclusively in Word via the menu Table-Insert-Table using the Instructions to authors for defining the exact number of columns and rows which will comprise the table.

Figures (Photographs)

Submit only original high-quality black-and-white photographs printed on a separate sheet of paper as an attachment. Paste a label on the back of each photograph or figure containing its sequence number and name of the author and marked page top. The title should be printed on a separate sheet of paper. The photographs should be submitted on a CD as well.

Drawings (Diagrams, Graphs)

Submit only high-quality drawings on a white sheet of paper and data used in graphs and diagrams must be provided. Graphs should be made in Excel and then integrated into Word document where graphs are indexed by Arabic numerals in order of their appearance in the text. The titles of the graphs and footnotes for each drawing should be written on a separate sheet of paper.

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. 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. When there are more than six only the first three should be given followed by 'et al.' or 'i sar.'

Citation Examples

Journals article:

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

Chapters in a book:

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

Books:

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

Articles from a congress or meeting:

Vuković B, Šeguljev Z. Virusni hepatitis - aktuelan epidemiološki problem 32. Dani preventivne medicine. Niš, 1998. Zbornik rezimea. Institut za zaštitu zdravlja, Niš, 1998; 51-64.

Dissertations:

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

Journal articles in electronic format:

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

Web pages on the Internet:

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