

BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

Časopis Medicinskog fakulteta Foča,
Univerzitet u Istočnom Sarajevu

Godište 6, broj 2, decembar 2015.

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

Volume 6, No 2, December 2015



BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

Godište 6, broj 2, decembar 2015.

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 Milan Kulić, dekan

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

Članci su u cijelosti dostupni
na interent stranici:
<http://biomedicinskastrazivanja.com>

Prelom teksta i priprema za
štampu
Goran Lečić

Štamparija
PPGD "Comesgrafika" d.o.o.

Tiraž
300 primjeraka

Uređivački odbor

Glavni i odgovorni urednik

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

Savjetnici urednika

Prof. dr Ljubica Đukanović (Srbija)
Prof. dr Slavenka Janković (Srbija)

Pomoćnici glavnog urednika

Prof. dr Dejan Bokonjić
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Snežana Medenica
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Doc. dr Maja Račić
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Izdavački savjet

Predsjednik

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

Članovi

Akademik Marko Vuković,
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Akademik Drenka Šećerov-Zečević
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Akademik Mirko Šošić
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Veljko Marić
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Doc. dr Biljana Mijović
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Doc. dr Ljiljana Milović
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Kosovka Obradović-Đurišić
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)

Članovi Uređivačkog odbora

Prof. dr Athanasios Athanasiou
(Grčka)
Prof. dr Tatjana Bućma
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Dragana Čukić (Crna Gora)
Prof. dr Dragan Delić (Srbija)
Prof. dr Stevana Đordjević
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Slobodanka Đukić (Srbija)
Prof. dr Radoslav Gajanin
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Ranko Golijanin
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Doc. dr Nedeljka Ivković
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Slobodan Janković (Srbija)
Prof. dr Nadica Jovanović-Simić
(Srbija)
Prof. dr Slađana Jović (Srbija)
Prof. dr Vladimir Jurišić (Srbija)
Doc. dr Igor Kocijančić (Slovenija)
Prof. dr Radojka Kocijančić (Srbija)
Prof. dr Zvezdana Kojić (Srbija)
Prof. dr Ružica Kozomara (Srbija)

Prof. dr Zvonko Magić (Srbija)
Prof. dr Michael Marberger
(Austrija)
Akademik Dragan Micić (Srbija)
Prof. dr Mirjana Mirić (Srbija)
Prof. dr Ranka Mirković
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Goran Nedović (Srbija)
Prof. dr Milomir Ninković
(Njemačka)
Akademik Miodrag Ostojić (Srbija)
Prof. dr Novica Petrović
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Dušan Popadić (Srbija)
Prof. dr Dragan Rapaić (Srbija)
Prof. dr Slavica Ristić
(R. Srpska, Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Arif Smajkić
(Bosna i Hercegovina)
Prof. dr Satoshi Toh (Japan)
Doc. dr Goran Trajković (Srbija)
Prof. dr Georgios Vergoulas (Grčka)
Doc. dr Davorka Vrdoljak
(Hrvatska)

Sekretari urednika

Dr Đorđe Božović
Dr Branislava Ćurčić
Dr Jelena Krunic
Ing. Srđan Mašić
Dr Danijela Trifunović
Dr Aleksandra Žuža

Sekretar uredništva

Ana Simović

Lektor za srpski jezik
Aleksandra Bokonjić

Lektor za engleski jezik
Jovanka Tešanović

BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

Volume 6, No 2, December 2015

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. Milan Kulić, MD, PhD, Dean

Editorial office

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

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

Editor Assistants

Djordje Božović, MD
Branislava Ćurčić, MD
Jelena Krunic, MD
Srđan Mašić, Ing.
Danijela Trifunović, MD
Aleksandra Žuža, MD

Technical secretary

Ana Simović

Serbian language lector

Aleksandra Bokonjić

English language editor

Jovanka Tešanović

Text capture and processing

Goran Lečić

Print

PPGD "Comesgrafika" d.o.o.

Printing

300 copies

Editorial Board

Editor-in-Chief

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

Advisory Editors

Prof. Ljubica Djukanović, MD, PhD
(Serbia)
Prof. Slavenka Janković, MD, PhD
(Serbia)

Associate Editors

Assoc. Prof. Dejan Bokonjić, MD,
PhD (the Republic of Srpska, B&H)
Prof. Snežana Medenica, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)
Assoc. Prof. Maja Račić, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)

Publishing Council

President

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

Members

Academician Drenka Šećerov-
Zečević, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)
Academician Marko Vuković, MD,
PhD (the Republic of Srpska, B&H)
Academician Mirko Šošić, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)
Prof. Veljko Marić, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)
Assoc. Prof. Biljana Mijović, MD,
PhD (the Republic of Srpska, B&H)
Assoc. Prof. Ljiljana Milović, MD,
PhD (the Republic of Srpska, B&H)
Prof. Kosovka Obradović-Djurišić,
MD, PhD (the Republic of Srpska,
B&H)

Members of the Editorial Board

Prof. Athanasios Athanasiou, MD,
PhD (Greece)
Assoc. Prof. Tatjana Bućma, MD,
PhD (the Republic of Srpska, B&H)
Prof. Dragana Čukić, MD, PhD
(Montenegro)
Prof. Dragana Delić, MD, PhD
(Serbia)
Prof. Stevana Đorđević, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)
Prof. Slobodanka Đukić, MD, PhD
(Serbia)
Prof. Radoslav Gajanin, MD, PhD
(the Republic of Srpska, B&H)
Prof. Ranko Goljanin, MD, PhD (the
Republic of Srpska, B&H)
Assoc. Prof. Nedeljka Ivković, MD,
PhD (the Republic of Srpska, B&H)
Prof. Slobodan Janković, MD, PhD
(Serbia)
Prof. Nadica Jovanović-Simić, MD,
PhD (Serbia)
Prof. Slađana Jović, MD, PhD
(Serbia)
Prof. Vladimir Jurišić, MD, PhD
(Serbia)
Assoc. Prof. Igor Kocijančić, MD,
PhD (Slovenia)
Prof. Radojka Kocijančić, MD, PhD
(Serbia)
Prof. Zvezdana Kojić, MD, PhD
(Serbia)
Prof. Ružica Kozomara, MD, PhD

Sadržaj

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI

Kvantitativna analiza magnocelularnog dijela nucleus ruber-a

Vesna Gajanin, Zdenka Krivokuća, Igor Sladojević,
Tatjana Bućma, Mirka Šarović Vukajlović 83

Analiza kognitivnog deficitu u subakutnoj fazi insulta: korelacija sa anatomske lokalizacijom lezije

Zlatan Stojanović, Sanja Vukadinović Stojanović, Goran Spasojević 90

Primjena cistatina C u određivanju jačine glomerularne filtracije kod oboljelih od tipa 2 dijabetes melitusu

Ivona Risović, Snježana Popović-Pejićić, Vlastimir Vlatković 99

Faktori rizika za nastanak raka grlića materice

Jadranka Pešević-Pajčin, Brankica Galic,
Snježana Šipka, Žani Banjanin 106

Analiza povezanosti kriminalnog ponašanja sa demografskim, porodičnim i psihosocijalnim faktorima

Dragan Jovanović, Milan Novaković,
Novica Petrović, Aleksandra Salamadić 115

Odnos između intenziteta ispoljavanja depresivnosti i hipohondričnosti sa samofikasnošću adolescenata

Ivana Jovanović, Gorica Vuksanović,
Snežana Medenica, Aleksandra Salamadić 122

Uticaj korišćenja protokola „Indeks urgentnog zbrinjavanja“ na procenu tegoba i hitnosti pacijenta

Slavoljub Živanović, Suzana Stanković 129

Socio - demografske determinante školskog uspjeha

Olivera Kalajdžić, Gorica Vuksanović,
Ljiljana Rašević, Andrijana Pavlović,
Bojana Mastilo, Ivana Zečević, Slađana Čalasan, Bojana Vuković 138

PREGLEDNI RADOVI

Rekurentne infekcije mokraćnih puteva: antimikrobnia i imunoaktivna profilaksa

Ljubica Đukanović 146

Autoimunski hepatitis: savremeni stavovi o dijagnostici i lečenju

Tamara Alempijević 157

Contents

ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

Quantitative analysis of magnocellular part of the red nucleus Vesna Gajanin, Zdenka Krivokuća, Igor Sladojević, Tatjana Bućma, Mirka Šarović Vukajlović	83
Analysis of cognitive deficit in subacute phase of stroke: a correlation with anatomical localization of lesion Zlatan Stojanović, Sanja Vukadinović Stojanović, Goran Spasojević	90
Application of cystatin C in estimating glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes mellitus Ivona Risović, Snježana Popović-Pejičić, Vlastimir Vlatković	99
Risk factors for cervical cancer Jadranka Pešević-Pajčin, Brankica Galić, Snježana Šipka, Žani Banjanin	106
Analysis of the relation between criminal behavior and demographic, family and psychosocial factors Dragan Jovanović, Milan Novaković, Novica Petrović, Aleksandra Salamadić	115
Relation between intensity of depression manifestation and hypochondria and self - efficacy in adolescents Ivana Jovanović, Gorica Vuksanović, Snežana Medenica, Aleksandra Salamadić	122
Influence of using „Index of Emergency Medical Assistance“ on assessment of complaints and urgency of patients Slavoljub Živanović, Suzana Stanković	129
Sociodemographic determinants of academic success Olivera Kalajdžić, Gorica Vuksanović, Ljiljana Rašević, Andrijana Pavlović, Bojana Mastilo, Ivana Zečević, Slađana Čalasan, Bojana Vuković	138

REVIEWS

Recurrent urinary tract infection: antimicrobial and immunoactive prophylaxis Ljubica Djukanović	146
Autoimmune hepatitis: contemporary attitudes toward diagnosis and treatment Tamara Alempijević	157

Originalni naučni rad

Kvantitativna analiza magnocelularnog dijela nucleus ruber-a

Vesna Gajatin, Zdenka Krivokuća, Igor Sladojević,
Tatjana Bućma, Mirka Šarović Vukajlović

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

Kratak sadržaj

Uvod. *Nucleus ruber* zauzima centralni dio retikularne formacije srednjeg mozga, od donjeg kraja gornjih krvica srednjeg mozga do ventralnog talamus. Vaskularizuju ga grane P_1 i P_2 segmenta arteriae cerebri posterior, arteriae communicans posterior i arteriae choroidea anterior. Ciljevi rada su kvantitativna analiza neurona i vaskularne mreže magnocelularnog dijela *nucleus ruber-a*, kao i ispitivanje uticaja starenja na parametre kvantitativne analize.

Metode. Deset srednjih mozgova odraslih lica oba pola je nakon fiksacije u 10% rastvoru formalina ukalupljeno u parafinu. Zbog lokalizacije magnocelularnog dijela *nucleus ruber-a*, uzorci srednjih mozgova su presječeni u visini sredine gornjih krvica srednjeg mozga i idući kaudalno pravljeni su semiserijski rezovi (1,5,10...50) debljine 4 μm , koji su bojeni Mallory metodom. Pomoću digitalne kamere slikano je intermitentno svako drugo vidno polje pod uvećanjem 400x, a dobijene fotografije su analizirane pomoću programa ImageJ, uz korišćenje testnog sistema A 100. Statistička analiza je obavljena uz upotrebu programa SPSS, uz nivo značajnosti razlike od 5%.

Rezultati. Prosječne vrijednosti kvantitativnih parametara neurona su iznosile: volumenska gustina $0,018 \text{ mm}^0$, površinska gustina $3,56 \text{ mm}^{-1}$ i absolutni broj po vidnom polju 35,39. Prosječna volumenska gustina vaskularne mreže magnocelularnog dijela *nucleus ruber-a* je $0,014 \text{ mm}^0$, površinska gustina $4,19 \text{ mm}^{-1}$ i dužinska gustina $90,82 \text{ mm}^{-2}$. Nije postojala korelacija između godina života i određivanih kvantitativnih parametara neurona i vaskularne mreže magnocelularnog dijela *nucleus ruber-a*.

Zaključak. Ispitivani kvantitativni parametri neurona i vaskularne mreže magnocelularnog dijela *nucleus ruber-a* se smanjuju sa godinama života, ali smanjenje nije statistički značajno.

Ključne riječi: *nucleus ruber*, neuroni, krvotok

Adresa autora:
Prof. dr Vesna Gajatin
Save Mrkalja 14
78000 Banja Luka
vesnag73@yahoo.com

Uvod. *Nucleus ruber* je smješten u centralnom dijelu retikularne formacije srednjeg mozga. Bogat je željezom, pa se na svježem presjeku mozga uočava kao jedro

crvene boje [1,2]. Od okoline je odvojen čahurom koju obrazuju vlakna aferentnih i eferentnih puteva ovog jedra. Počinje kod donjeg kraja gornjih krvica sred-

njeg mozga i svojim gornjim krajem ulazi u ventralni talamus. Opisuju se dva dijela *nucleus ruber-a*, znatno manji magnocelularni i veći parvocelularni dio. Kod čovjeka magnocelularni dio zauzima najkaudalniji dio jedra i sastoji se od krupnih multipolarnih neurona [1].

Vaskularno korito mezencefalona gradi više arterijskih stabala. Grane *arteriae (a.) cerebri posterior* se izdvajaju iz njena oba segmenta: iz P1 segmenta (*aa. interpedunculares s. thalamoperforate et a. collicularis*) i iz P2 segmenta (*a. choroideae posterior medialis et rami pedunculares*). Od grana *a. basilaris* najrostralniji dio mezencefalona ishranjuju njene anteromedijalne grane, a ostatak srednjeg mozga grane *a. cerebelli superior*. Treći izvor vaskularizacije srednjeg mozga je *a. carotis interna* preko *a. communicans posterior* i *a. choroideae anterior*. Sve grane spomenutih arterija dijele se na: prednje (ventralne), lateralne i zadnje (dorzalne). Marinković [3] navodi da su za vaskularizaciju *nucleus ruber-a* zadužene anteromedijalne (talamoperforantne) arterije, koje osim anterolateralnih arterija predstavljaju dio prednje grupe arterija. Ovi krvni sudovi podijeljeni su na kratke, mezencefalične i diencefalične. Duvernoy [4] ih dijeli na kaudalne, lateralne, srednje i rostralne, pri čemu *nucleus ruber* vaskularizuju srednje i lateralne arterije. Srednje arterije su tipični mezencefalični sudovi (*aa. paramedianae*), koji se najčešće odvajaju od P₁ segmenta *a. cerebri posterior* [4].

Nucleus ruber je jedan od najvažnijih elemenata ekstrapiramidalnog sistema [5]. putevi koji dolaze u *nucleus ruber* su: *fasciculus dentatorubralis*, *tractus tectorubralis*, *tractus palidorubralis*, *tractus corticorubralis*. Iz *nucleus ruber-a* odlaze rubroretikularna i rubroolivarna vlakna, *tractus rubrospinalis* [2]. Kortikospinalni i rubrospinalni put se komplementarno dopunjaju i njihovo dejstvo retikulospinalnog puta koji polazi iz produžene moždine se sastoji u aktivaciji motoneurona koji oživčavaju mišiće pregibače (flexore) i inhibiciji perifernih motornih neurona koji oživčavaju mišiće opružače (ekstenzore) [1,6]. *Nucleus ruber* učestvuje u kontroli cerebelarnih, palidalnih i kortikalnih motornih nadražaja, važnih u usklađivanju mišićne napetosti, držanja tijela i hodanja. Oštećenje *nucleus ruber-a* uzrokuje tremor u mirovanju i promjene mišićne napetosti [2].

Starenjem dolazi do histoloških promjena u magnocelularnom dijelu *nucleus ruber-a*. Zaki [7] u studiji o histološkim promjenama

nucleus ruber-a kod albino pacova navodi da uslijed starenja dolazi do promjena u samim motoneuronima čija se membrana "smežura" uz nakupljanje lipofuscina u međućelijskom prostoru.

Mali broj podataka o kvantitativnim parametrima neurona i vaskularne mreže magnocelularnog dijela *nucleus ruber-a*, kao i uticaj starenja na promjene ovih parametara podstakli su nas na ovo istraživanje.

Ciljevi rada su kvantitativna analiza neurona i vaskularne mreže magnocelularnog dijela *nucleus ruber-a*, kao i ispitivanje uticaja starenja na parametre kvantitativne analize.

Metode rada

Analizirano je 10 srednjih mozgova odraslih lica oba pola (4 žene i 6 muškaraca), starosti od 24 do 82 godine života (prosječna starost 48,42 godine) koji su umrli bez dijagnostikovanih neuroloških oboljenja. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Kliničkog centra Banjaluka. Materijal je sakupljan u Zavodu za patologiju Kliničkog centra Banjaluka. Uobičajenom obdukcionom tehnikom, mozgovi su vađeni iz kranijalne duplje, 24-48 časova nakon smrti. Iz moždane mase su se izdvajala moždana stabla i potom bila potapana u 10% rastvor formalina, zbog fiksacije, u trajanju 30 dana. Nakon fiksacije, preparati srednjih mozgova su kalupljeni u parafinu. Zbog lokalizacije magnocelularnog dijela *nucleus ruber-a*, uzet je isječak debljine 3 mm u visini sredine gornjih kvržica srednjeg mozga. Od uzetog isječka prema kaudalno su pravljeni semiserijski rezovi (1,5,10...50), debljine 4 µm, koji su bojeni Mallory metodom. Prvi rez nije analiziran, kako bi se isključila mogućnost analize parvocelularnog dijela *nucleus ruber-a*. Referentni prostor u svim slučajevima je bio magnocelularni dio *nucleus ruber-a*, a proučavane faze neuroni i krvni sudovi.

Fotografije objekata istraživanja su slikane pomoću kamere "Leica" DFC 310 FX (*Leica Microsystems CMS GmbH, Wetzlar, Germany*), TIFF formata, 24-bitne, rezolucije 1392 x 1040 piksele, pri povećanju 400x svjetlosnog mikroskopa "Leica" DM 6000B (*Leica Microsystems CMS GmbH, Wetzlar, Germany*).

Odabiranje uzoraka je vršeno sistatski-intermitentno tj. korišćeno je svako drugo

vidno polje [8], a veličina uzoraka, tj. potreban broj mjerjenja za svako jedro i za svaki parametar određivan je prema formuli [9].

$$n = (200/y \times s/x)^2$$

- n - broj polja koje treba analizirati,
- x - aritmetička sredina orijentacijskog uzorka,
- s - standardna devijacija orijentacijskog uzorka,
- y - dopušteno odstupanje od rezultata aritmetičke sredine.

Za kvantitativnu analizu korišćen je softver ImageJ (verzija 1,49 a). Prije izvođenja analize urađena je spacialna kalibracija pomoću objektnog mikrometra, a potom su određeni parametri testnog sistema A 100 na osnovu kojih je, uz pomoć opcije "grid" formiran mrežasti test sistem A 100. Parametri testnog sistema (vrijednosti za objektiv 40x) su: broj tačaka testnog sistema-Pt=100, dužina jedne linije testnog sistema- d=0,03084 mm, dužina testnih linija-Lt=6,169 mm, površina testnog područja-At=0,09517 mm².

$$Lt = P_t \times d \times 2$$

$$At = P_t \times d^2$$

Nakon postavljanja mrežice, slika je analizirana uz pomoć alatke za brojanje ćelija ("cell counter"). Za kvantitativnu analizu neurona korišćeni su sljedeći relativni stereološki parametri: volumenska gustina, površinska gustina i apsolutni broj neurona po vidnom polju, dok su u ispitivanju krvnih sudova korišćeni sljedeći stereološki parametri: volumenska gustina, površinska gustina i dužinska gustina. Za izračunavanje volumenske gustine (Vv), koja pokazuje koliki dio ukupnog prostora pripada proučavanoj fazi, korišćena je sljedeća formula:

$$Vv = Pf / Pt \text{ (mm}^0\text{)}$$

(Pf - broj pogodaka testnih tačaka koje padaju na proučavanu fazu;

Pt - ukupan broj tačaka unutar testnog sistema A 100) [9].

Drugi ispitivani parametar, površinska gustina (Sv), ukazuje kolika je veličina neke određene unutrašnje ili spoljašnje površine u jedinici zapremine. Određivana je na osnovu formule:

$$Sv = 2xIf / Lt \text{ (mm}^{-1}\text{)}.$$

(If - broj presjeka ocrta ispitivane faze sa testnim linijama;

Lt - ukupna dužina testnih linija) [8].

Dužinska gustina (Lv) je relativna stereološka veličina koja obavještava o dužini određene krive u jedinici zapremine. Njena vrijednost je određivana prema formuli:

$$Lv = 2xQf / At \text{ (mm}^{-2}\text{)}$$

(Qf - broj probodišta ispitivane strukture na testnom arealu;

At - površina testnog polja) [8].

Apsolutni broj neurona (N) po vidnom polju je određivan prostim brojanjem.

Statistička analiza dobijenih rezultata je urađena pomoću softvera SPSS (SPSS Inc, Chicago, USA), verzija 16,0. Osim metoda deskriptivne statistike (aritmetička sredina i standardna devijacija), korišćen je Pearson-ov koeficijent korelacije pomoću koga je proučavano postojanje promjena određivanih relativnih stereoloških parametara sa starenjem. Statistička značajnost je ispitivana za nivo značajnosti razlike od 5 %.

Rezultati

Analizirano je 10 srednjih mozgova odraslih lica oba pola (4 žene i 6 muškaraca), starosti od 24 do 82 godine života (prosječna starost 48,42 godine) koji su umrli bez dijagnostikovanih neuroloških oboljenja. Metodom slučajnog izbora analizirani su uzorci dva ispitanika starosti 55 godina, ali različitog pola.

U Tabeli 1 su prikazane pojedinačne vrijednosti ispitivanih stereoloških parametara. Prosječna vrijednost volumenske gustine (Vv) neurona magnocelularnog dijela nucleus ruber-a iznosi $0,018 \pm 0,007 \text{ mm}^0$. Prosječna vrijednost površinske gustine (Sv) neurona magnocelularnog dijela nucleus ruber-a je $3,56 \pm 1,11 \text{ mm}^{-1}$, a prosječna vrijednost apsolutnog broja neurona (N) magnocelularnog dijela nucleus ruber-a po vidnom polju iznosi $35,39 \pm 9,85$ (Tabela 2).

Analizirana je vaskularna mreža magnocelularnog dijela nucleus ruber-a koja se odnosi na krvne sudove raspoređene između neurona, a krvni sudovi okoline jedra nisu analizirani. Prosječna vrijednost volumenske gustine (Vv) vaskularne mreže magnocelularnog dijela nucleus ruber-a iznosi $0,014 \pm 0,005 \text{ mm}^0$. Prosječna vrijednost površinske gustine (Sv) vaskularne mreže magnocelularnog dijela nucleus ruber-a

Tabela 1. Pojedinačne vrijednosti parametara kvantitativne analize neurona i vaskularne mreže magnocelularnog dijela *nucleus ruber-a*

Starost, godine	Pol	Volumenska gustina (Vv) neurona, mm ⁰	Površinska gustina (Sv) neurona, mm ⁻¹	Apsolutni broj neurona po vidnom polju	Volumenska gustina (Vv) krvnih sudova, mm ⁰	Površinska gustina (Sv) krvnih sudova, mm ⁻¹	Dužinska gustina (Lv) krvnih sudova, mm ⁻²
75	M	0,0247	4,5388	48,6848	0,0122	3,9012	77,4053
68	M	0,0218	3,6635	32,5733	0,0172	3,5662	81,6083
43	M	0,0133	3,1772	31,8728	0,0122	4,0741	93,1666
55	M	0,0153	3,0043	30,6469	0,0158	5,1764	95,9686
34	M	0,0258	5,2413	42,0301	0,0213	6,4408	127,1409
24	M	0,0117	2,6044	32,0479	0,0100	3,2636	77,7556
82	Ž	0,0077	2,1830	24,1673	0,0075	2,3667	55,6898
78	Ž	0,0130	2,4423	25,5683	0,0097	3,4149	58,4918
67	Ž	0,0148	3,5446	31,8728	0,0090	4,0633	66,8978
55	Ž	0,0278	5,2413	54,4639	0,0205	5,6195	174,0745

Tabela 2. Prosječne vrijednosti parametara kvantitativne analize neurona i vaskularne mreže magnocelularnog dijela *nucleus ruber-a*

	Vv, mm ⁰	N	Lv, mm ⁻²
Neuroni	0,0176 ± 0,0068	3,564 ± 1,112	35,3928 ± 9,8511
Vaskularna mreža	0,0135 ± 0,0048	4,188 ± 1,218	

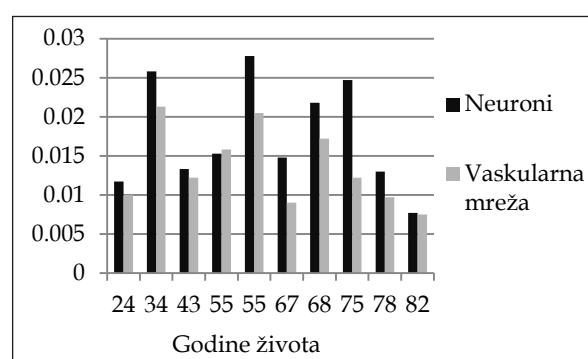
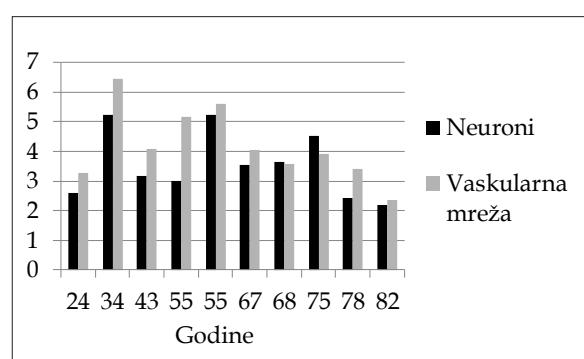
je $4,188 \pm 1,218 \text{ mm}^{-1}$, a prosječna vrijednost dužinske gustine (Lv) vaskularne mreže magnocelularnog dijela *nucleus ruber-a* iznosi $90,82 \pm 35,85 \text{ mm}^{-2}$ (Tabela 2).

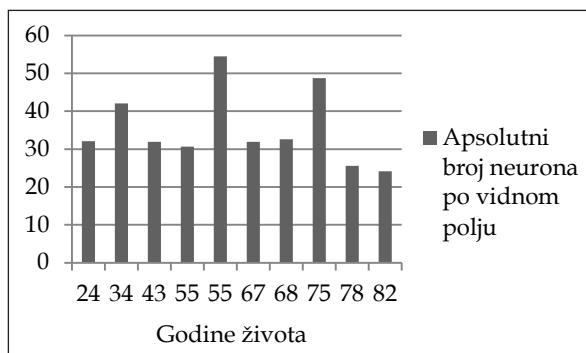
Na Grafikonu 1 su prikazane promjene pojedinačnih vrijednosti volumenske gustine (Vv) neurona i vaskularne mreže magnocelularnog dijela *nucleus ruber-a*, u odnosu na godine života. Vrijednosti volumenske gustine (Vv) neurona i vaskularne mreže magnocelularnog dijela *nucleus ruber-a* su najviše kod

ispitanika dobi 34 i 55 godina, a najniže kod ispitanika starosti preko 78 godina.

Grafikon 2 prikazuje promjenu pojedinačnih vrijednosti površinske gustine (Sv) neurona i vaskularne mreže magnocelularnog dijela *nucleus ruber-a* sa godinama života. Vrijednosti površinske gustine (Sv) neurona i vaskularne mreže magnocelularnog dijela *nucleus ruber-a* su najviše kod ispitanika dobi 34 i 55 godina, a najniže kod ispitanika starosti preko 78 godina.

Grafikon 3 prikazuje promjenu pojedi-

**Grafikon 1.** Promjena pojedinačnih vrijednosti volumenske gustine neurona i vaskularne mreže magnocelularnog dijela *nucleus ruber-a* sa godinama života**Grafikon 2.** Promjena pojedinačnih vrijednosti površinske gustine neurona i vaskularne mreže magnocelularnog dijela *nucleus ruber-a* sa godinama života

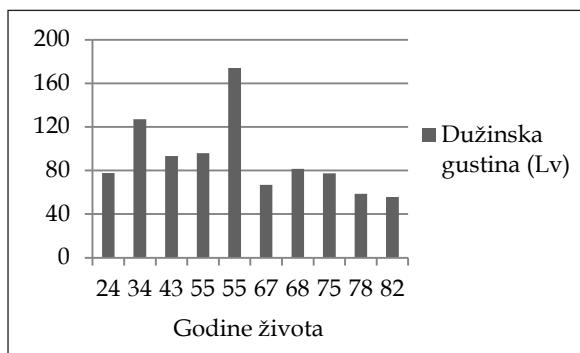


Grafikon 3. Promjena pojedinačnih vrijednosti absolutnog broja neurona po vidnom polju (N) magnocelularnog dijela *nucleus ruber*-a sa godinama života

načnih vrijednosti absolutnog broja neurona po vidnom polju (N) magnocelularnog dijela *nucleus ruber*-a sa godinama života. Vrijednost absolutnog broja neurona po vidnom polju je najviša kod ispitanika starog 55 godina, a u dobi iznad 78 godina vrijednosti absolutnog broja neurona se smanjuju.

Grafikon 4 prikazuje promjenu pojedinačnih vrijednosti dužinske gustine (Lv) krvnih sudova magnocelularnog dijela *nucleus ruber*-a sa godinama života. Vrijednosti absolutnog broja neurona po vidnom polju, kao i vrijednosti krvnih sudova magnocelularnog dijela *nucleus ruber*-a su najveće u dobi od 34 i 55 godina, a najniže kod ispitanika iznad 78 godina.

Za sve ispitivane relativne stereološke parametre neurona i vaskularne mreže magnocelularnog dijela *nucleus ruber*-a Pearson-ov koeficijent je pokazao da se smanjuju sa godinama života, ali da smanjenje ne dostiže



Grafikon 4. Promjena pojedinačnih vrijednosti dužinske gustine (Lv) krvnih sudova magnocelularnog dijela *nucleus ruber*-a sa godinama života

statističku značajnost. Intenzitet veze ovih varijabli je bio slab za sve ispitivane parametre ($p>0,05$) (Tabela 3).

Diskusija

Rezultate ovog istraživanja smo poredili sa vrijednostima kvantitativnih parametara neurona i vaskularne mreže *substantiae nigrae*, s obzirom da *substantia nigra* takođe pripada ekstrapiramidnom motornom sistemu. Vršili smo poređenje i analizu uticaja starenja na parametre kvantitativne analize magnocelularnog dijela *nucleus ruber*-a i *substantiae nigrae*. Iako treći moždani živac nije u direktnoj funkcionalnoj vezi sa navedenim strukturama, zbog bliskog topografskog smještaja u istoj transverzalnoj ravni, rezultate istraživanja smo poredili i sa vrijednostima kvantitativnih parametara neurona i vaskularne mreže *nucleus nervi oculomotorii*.

Prosječna vrijednost volumenske gustine neurona *substantiae nigrae* iznosi $0,023 \text{ mm}^0$, a površinske gustine $3,337 \text{ mm}^{-1}$ [10]. Za neurone *nucleus nervi oculomotorii* vrijednost volumenske gustine je iznosila $0,058 \text{ mm}^0$, a površinske gustine $10,167 \text{ mm}^{-1}$ [11]. Može se uočiti da su prosječne vrijednosti volumenske i površinske gustine neurona *substantiae nigrae* i neurona magnocelularnog dijela *nucleus ruber*-a približno istih dimenzija, dok su neuroni *nucleus nervi oculomotorii* mnogo većih dimenzija.

Istraživanjem se uočava da je absolutni broj neurona po vidnom polju *nucleus nervi oculomotorii* ($N=103,305$), gotovo tri puta veći u odnosu na absolutni broj neurona magnocel-

Tabela 3. Korelacija između godina života i ispitivanih parametara kvantitativne analize neurona i vaskularne mreže magnocelularnog dijela *nucleus ruber*-a

	r*	p
Volumenska gustina neurona (Vv)	- 0,123	0,735
Površinska gustina neurona (Sv)	- 0,222	0,537
Absolutni broj neurona po vidnom polju	- 0,194	0,591
Volumenska gustina vaskularne mreže (Vv)	- 0,377	0,283
Površinska gustina vaskularne mreže (Sv)	- 0,466	0,175
Dužinska gustina vaskularne mreže (Lv)	- 0,438	0,206

* Pearson-ov koeficijent korelacijske

larnog dijela *nucleus ruber-a* [11]. Ova razlika u broju neurona se može objasniti ispitivanjima Bartona [12] kojima se potvrđuje mnogo veća preciznost pri izvođenju pokreta koje kontroliše *nervi oculomotorii principalis*, u odnosu na magnocellularni dio *nucleus ruber-a*.

Prosječna vrijednost volumenske gustine vaskularne mreže *nucleus nervi oculomotorii* je $0,031\text{mm}^0$ [13], a *substantiae nigrae* je $0,058116\text{mm}^0$ [10]. Prosječna vrijednost površinske gustine vaskularne mreže *nucleus nervi oculomotorii* je $8,351\text{mm}^{-1}$ [13], a *substantiae nigrae* je $7,853\text{ mm}^{-1}$ [10]. Na osnovu prosječnih vrijednosti volumenske gustine i površinske gustine vaskularne mreže, može se uočiti da su krvni sudovi *nucleus nervi oculomotorii* i *substantiae nigrae* gušće raspoređeni i većih dimenzija u odnosu na ispitivanu vaskularnu mrežu magnocelularnog dijela *nucleus ruber-a*.

Prosječne vrijednosti dužinske gustine vaskularne mreže *nucleus nervi oculomotorii* ($Lv=359,8020\text{mm}^{-2}$) [13], ukazuju na to da su krvni sudovi *nucleus nervi oculomotorii* više izvijugani u odnosu na krvne sudove magnocelularnog dijela *nucleus ruber-a*. Na ovaj način se može objasniti veća mogućnost okluzije krvnih sudova okulomotornog jedra u odnosu na magnocellularni dio *nucleus ruber-a*.

Literatura

- Đorđević Z. Funkcionalna anatomija nervnog sistema. Drugo izdanje. Niš: Zvonimir V. Đorđević; 1997. p. 139–2.
- Platzer W. Priručni anatomski atlas. Deseto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 136–1.
- Marinković S, Milisavljević M, Antunović V. Arterije mozga i kičmene moždine. Beograd: Bit inžinjering; 2001. p. 95–9.
- Duvernoy HM. Human brain stem vessels. 2nd ed. New York: Springer; 2003. p. 53–7.
- Gong NJ, Wong CS, Chan CC, Leung LM, Chu YC. Aging in deep gray matter and white matter revealed by diffusional kurtosis imaging. *Neurobiol Aging* 2014;35(10):2203–16.
- Gruber P, Gould JD. The red nucleus: past, present and future. *Neuroanatomy* 2010;9:1–3.
- Zaki M. Histological structure of midbrain red nucleus in albin rats at different ages. *Neuroanatomy* 2009;8:7–14.
- Gudović R, Matavulj M, Stefanović N, Lozanov-Crvenković Z. Osnovi stereologije. Ma i sar. [14] su ispitivali broj neurona u crnoj supstanci na nivou osnove trećeg živca kod 67 „kontrolnih subjekata“ (starosti od 11 do 97 godina) i zabilježili su gubitak od 35% neurona do 90. godine. Ispitivani kvantitativni parametri neurona i vaskularne mreže magnocelularnog dijela *nucleus ruber-a* se smanjuju sa godinama života, ali smanjenje ne dostiže statističku značajnost. Kvantitativna mjerena *substantiae nigrae* pokazuju smanjenje vrijednosti svih kvantitativnih parametara neurona i porast svih kvantitativnih mjerena vaskularne mreže sa starenjem [10]. Prepostavljamo da je riječ o kompenzatornom porastu krvnih sudova koji se uočava u *substantia nigra*, ali ne i u magnocelularnom dijelu *nucleus ruber-a* bez obzira na njihovu funkciju.
- Folia Anatomica 1994;21:722(2):1–25.
- Kališnik M. Temelji stereologije. *Acta Stereologica* 1985;4 (1):1–148.
- Macanović G. Morfometrijska analiza substantiae nigrae čovjeka. Magistarska teza. Univerzitet u Banjaluci, 2012.
- Sladojević I, Krivokuća Z, Bućma T, Gajanin V. Stereološka analiza nervnih ćelija ekstraokularnih motornih jedara. *Scr Med* 2010;41(1):9–13.
- Barton JJS. Neuroophthalmology III: Eye movement. In: Joynt R, Griggs R, editors. *Baker's Clinical Neurology on CD-ROM*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.
- Sladojević I, Krivokuća Z, Bućma T, Gajanin V. Kvantitativna analiza vaskularne mreže jedara okulogirnih živaca. *Med Pregl* 2011;64(3–4):143–7.
- Ma SY, Rinne JO, Collan Y, Roytta M, Rinne U.K. A quantitative morphometrical study of neuron degeneration in the substantia nigra in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1996;140:40–5.

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

Quantitative analysis of magnocellular part of the red nucleus

Vesna Gajanin, Zdenka Krivokuća, Igor Sladojević, Tatjana Bućma, Mirka Šarović Vukajlović

Medical Faculty, University of Banja Luka, Banja Luka, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. The red nucleus is located centrally in mesencephalic reticular formation, and extends from caudal end of superior colliculus up to ventral thalamus. It is supplied by branches of P1 and P2 segment of posterior cerebral artery, posterior communicant artery and anterior choroidal artery. Aims of the research were to quantify neurons and blood vessels of the magnocellular part of the red nucleus and to investigate age-related changes of quantitative parameters.

Methods. Ten adult midbrains of both genders were fixed in a 10% formalin solution and casted in paraffin. Because of position of magnocellular part of the red nucleus, we cut midbrains in the middle of superior colliculus and, going caudally, made 4 µm thick semiserial sections (1,5,10...50) and stained them with Mallory method. Under digital camera we photographed intermittently every second visual field under 400X magnification and analyzed images with ImageJ software under A100 test system. Statistical analysis was performed using SPSS software with 5% level of significance.

Results. Average values of quantitative parameters of neurons were: volume density 0.018 mm^0 , surface density 3.564 mm^{-1} and absolute number per visual field 35.393. Average volume density of vascular network was 0.013 mm^0 , surface density 4.188 mm^{-1} and longitudinal density 90.820 m^{-2} . There was no correlation between age and quantitative parameters of neurons and vascular network.

Conclusion. Analyzed quantitative parameters of neurons and vascular network of the magnocellular part of the red nucleus decrease with age, but the decrease is not statistically significant.

Keywords: red nucleus, neurons, blood stream

Primljen – Received: 15/06/2015

Prihvaćen – Accepted: 15/07/2015

Originalni naučni rad

Analiza kognitivnog deficit u subakutnoj fazi insulta: korelacija sa anatomske lokalizacijom lezije

Zlatan Stojanović¹, Sanja Vukadinović Stojanović²,
Goran Spasojević¹

¹Zavod za anatomijsku, Medicinski fakultet Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Klinika za psihijatriju, Klinički centar Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Prema radovima pojedinih autora 10% bolesnika razvija demenciju nakon prvog insulta, a u slučaju ponovljenog insulta 30% bolesnika. Cilj ovog rada je da se ispita zavisnost intenziteta kognitivnog deficit i morfo-anatomske lokalizacije lezije kod bolesnika u subakutnom stadijumu insulta.

Metode. Istraživanje je obuhvatilo 118 osoba oboljelih od cerebrovaskularnog insulta. Lokalizacija lezije određivana je na nekontrastnim kompjuterizovanim tomografskim (CT) snimcima debljine sloja 5 mm, a površina i obim lezije primjenom AutoCAD digitalne planimetrije. Psihometrijsko ispitivanje pomoći skale za orijentaciju kognitivnog deficit (Mini Mental State Examination - MMSE) izvođeno je metodom slučajnog odabira 11-40 dana nakon insulta. Korelaciona analiza vršena je prostom linearном/nelinearnom regresijom, i Cox-ovim hazardnim regresionim modelom.

Rezultati. Prema našim nalazima cerebrovaskularni insult se kod žena, u odnosu na muškarce, javlja u kasnijim dobnim skupinama ($p=0,003$). Površina najvećeg poprečnog presjeka cerebrovaskularne lezije kod žena je veća u odnosu na muškarce ($p=0,046$). Učestalost kognitivnog deficit iznosila je 51,7%. Cox-ovim regresionim modelom utvrđen je veći rizik osoba ženskog pola ($p=0,031$), osoba starije dobi ($p=0,004$) kao i zavisnost kognitivnog deficit od veće površine najvećeg poprečnog presjeka cerebrovaskularnih lezija ($p=0,001$). Učestalost i intenzitet kognitivnog deficit nije bila u korelaciji sa anatomskom lokalizacijom i lezijama čeonog režnja (čeon režanj/drugi regioni prosencephalona: $p=0,846$).

Zaključak. Kao faktore rizika za pojavu kognitivnog deficit kod bolesnika sa insultom utvrdili smo: ženski pol, stariju dob i veću površinu najvećeg poprečnog presjeka cerebrovaskularne lezije. Nepostojanje korelacije između anatomske lokalizacije lezije i pojave kognitivnog deficit govori u prilog uticaju nespecifičnih efekata lezije na pojavu kognitivne deteriorijacije tj. narušavanja opšteg somatskog stanja, smanjenja globalne moždane aktivnosti i metaboličkih promjena mozga kod pacijenata u subakutnoj fazi insulta.

Ključne riječi: kognicija, procjena, insult, lokalizacija lezije, korelacija

Uvod

Cerebrovaskularna lezija predstavlja oštećenje moždanog tkiva nastalo kao posljedica oboljenja krvnih sudova mozga, dok termin cerebrovaskularni insult podrazumijeva i kliničke manifestacije vaskularnih oštećenja mozga. Osnovne patološke promjene u vaskularnoj mreži mozga, a koje dovode do pojave cerebrovaskularnih lezija, su arterioskleroza i ateromatoza. Do vaskularnih poremećaja u mozgu mogu dovesti i zapaljeni procesi kod infektivnih bolesti, sistemske bolesti vezivnog tkiva, traume, bolesti srca i sl. Smatra se da 10% bolesnika razvija demenciju nakon prvog insulta, dok u slučaju ponovljenog insulta, 30% bolesnika [1].

Cilj ovog rada je da se ispita zavisnost intenziteta kognitivnog deficitata od morfo-anatomske lokalizacije lezije kod bolesnika u subakutnom stadijumu insulta. Prva radna hipoteza je da postoji statistički značajna korelacija između veličine cerebrovaskularne lezije i intenziteta kognitivnog deficitata, a druga da lokalizacija lezije u zavisnosti od zahvaćenih morfoanatomskih struktura (zahvaćenost lobus frontalisa, corpus striatum, diencephalona) uslovjava razlike u pojavi i intenzitetu kognitivnog deficitata.

Metode rada

Istraživanje je obuhvatilo ukupno 118 osoba oboljelih od cerebrovaskularnog insulta (ishemijskog i hemoragijskog porijekla), a koje nisu imale ranije dijagnostikovana psihijatrijska oboljenja: 59 osoba muškog i 59 osoba ženskog pola, starosti 44-87 godina. Bolesnici su pregledani na Neurološkom odjeljenju Zavoda za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i ortopedsku hirurgiju Dr Miroslav Zotović, Banja Luka. Studija je uključivala bolesnike sa prvim insultom i makroskopskim lezijama *prosencephalona* na nekontrastnim kompjuterizovanim tomografskim (CT) snimcima. CT snimci su rađeni u periodu do 72 h od insulta, a psihometrijsko ispitivanje 11-40 dana nakon insulta. Bolesnici su pregledani jedanput u posmatranom periodu, a tačan dan psihometrijskog ispitivanja je određivan metodom slučajnog odabira. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Banja Luka, a bolesnici su dali pismeni prista-

nak za učestvovanje u studiji.

Zbog značajnog miješanja uticaja, iz studije su isključeni bolesnici sa težim komorbidnim stanjima (srčana dekompenzacija, nestabilna angina pektoris, infarkt u prethodnoj i godini ispitivanja, infektivne bolesti, maligna i hronična imunološka oboljenja). Takođe, u studiju su uključivani samo bolesnici sa "baseline" NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) skorom u trenutku psihološkog testiranja $2 \leq X \leq 10$. Ukupni skor na NIHSS skali se kreće u rasponu od 0-42 pri čemu više vrijednosti odražavaju veću težinu cerebralnog oštećenja. Prema Brott-u i sar. [2] NIHSS skor manji od 10 uključuje pacijente sa "mild" i "adequately severe" neurološkim deficitom. Od bolesnika sa blagim neurološkim deficitom uključivani su oni kod kojih je "proba tonjenja" bila pozitivna na oba istostrana ekstremiteta (NIHSS 1+1) ili je NIHSS skor imao vrijednost najmanje 2 na jednom od ekstremiteta. Kriterijumi za isključivanje su bili i teška disfazija i disleksija budući da u velikoj mjeri otežavaju izvođenje testova koji su korišteni za neuropsihološka testiranja u ovoj studiji.

Morfometrijsko ispitivanje obuhvatilo je perakutne (do 24 sata) i akutne ishemiske/hemoragijske lezije (24 sata do 3 dana). Senzitivnost CT skenera u detekciji ranih ishemiskih lezija je ograničena, i samo polovina svih insulta se vizualizuje unutar 48 sati od insulta [3,4]. Akutni stadijum infarkta (prva nedjelja nakon insulta) karakteriše se pojačanjem hipodenziteta zahvaćenog moždanog tkiva (sive i bijele mase). Moždani edem i efekat mase dostižu maksimum obično 3-5 dana nakon insulta. Budući da se u ovom slučaju patološki proces sve više širi u zdravo tkivo, u našoj studiji morfološko ispitivanje bilo je ograničeno na lezije do 72 h nakon insulta. Određivanja površina hemoragijskih lezija (kod 13 pacijenata) uključivala je i zonu citotoksičnog edema.

Lokalizacija lezije podrazumijevala je jasno navođenje afekcije specifičnih morfoanatomskih struktura: kora i supkortikalne strukture čeonog režnja, bazalne ganglije – corpus striatum, strukture međumozga. Određivana je na nekontrastnim CT snimcima (debljine sloja 5 mm) na površini najvećeg poprečnog presjeka lezije. Za određivanje dubinskih frontalnih lezija granicu čeonog lobusa u nivou sekcije cortex insulae i para-inzularnih struktura činila je ortogonalna linija povučena kroz prednji

kraj sulcusa circularis insulae na osovinu neuroaxisa (mediosagitalne ravni), obuhvatajući na taj način prekaudatne strukture. Površina i obim lezije određivani su primjenom AutoCAD digitalne planimetrije (Slika 1) prethodnim prevođenjem CT snimaka u digitalni format digitalnom kamerom rezolucije 8 Mpx. AutoCAD 2004 za PC Windows (razvijen od Autodesk, Inc. San Rafael, California, U.S., <http://usa.autodesk.com/autocad>) pripada grupi programskih paketa namijenjenih crtanju, projektovanju i drugim vidovima primjene računara u inženjerskoj praksi. Ovaj programski paket se može koristiti i za mjerjenje površina nepravilnih geometrijskih figura, kao što su strukture centralnog nervnog sistema [5].

Sljedeći psihometrijski testovi su korišteni za procjenu ispitivanih psihičkih funkcija:

1. Skala za orientaciju kognitivnog deficit-a [Mini Mental State Examination (MMSE)]. Vrijednosti 21-24 upućuju na blagi kognitivni deficit; 10-20 umjereni kognitivni deficit; i vrijednosti 0-9 teški kognitivni deficit [6].
2. Za procjenu dominantnosti hemisfere u obavljanju senzorno-motornih funkcija tj. fenomena lateralizacije funkcija korišten je "Handedness Questionnaire" [7,8].

Podaci koji se odnose na obrazovni nivo

pacijenata (osnovno, srednje i više obrazovanje), a koji su korišteni u statističkoj analizi utvrđivani su autoanamnestički.

Metodama deskriptivne statistike određivane su mjere centralne tendencije: aritmetička sredina, mediana, mod. Veličina žarišne lezije primjenom Pearson-ovog koeficijenta linearne korelacije dovedena je u vezu sa intenzitetom kognitivnog deficit-a (osnovne pretpostavke modela: linearnost i homoskedastičnost reziduala su testirane). Da bi se napravila razlika da li je simptomatologija reakcija na samu bolest ili na specifičnu morfoanatomsku lokalizaciju lezije, ispitivana je signifikantnost razlike u zavisnosti od zahvaćenih struktura centralnog nervnog sistema /signifikantne razlike ukazivale bi na specifične - lokus deficit-e psihičkih funkcija/. Signifikantnost razlike ispitivana je upotrebom neparametrijskog Fisher-ovog egzaktnog testa. Zavisnost psihopatološkog reagovanja od površine lezije također je ispitivana jednostrukom nelinearnom regresijom kao i Spearman-ovom rang korelacijom. Za procjenu rizika psihopatološkog ispoljavanja, pored klasičnih parametara kao što su "odds ratio" (OR) i "relative risk" (RR), korišten je Kaplan-Meier-ov i Cox-ov hazardni model. Zbog toga je određivana učestalost kognitivnog deficit-a kod bolesnika sa insultom, a rizik ispitivan upoređivanjem između dvije grupe bolesnika, onih sa pozitivnim i negativnim



Slika 1. AutoCAD digitalna planimetrija cerebrovaskularne lezije koja zahvata potiljačni i sljepoočni režanj. Površina lezije 1453,55 mm², obim lezije 20,68 cm.

psihijatrijskim nalazom. Statistički zaključci izneseni su na osnovu dvosmjernog $P<0,05$. Podaci su obrađivani u SPSS 16.0 programskom paketu.

Rezultati

Na ispitivanom uzorku bolesnika sa insultom ($n=118$, 59 muškaraca) utvrdili smo veću prosječnu starost kod osoba ženskog pola (žene 70,14 godina, muškarci 65,22 godine) (Tabela 1). Utvrđeno je da se cerebrovaskularni insult kod žena statistički značajno javlja u kasnijim dobnim skupinama (Mann Whitney U test: $p=0,003$). Osobe ženskog pola su pretežno osnovnog nivoa obrazovanja (Fisher-ov test: $p=0,001$). Prosječna površina najvećeg poprečnog presjeka lezije kod muškog pola je bila 547,34 mm², a kod osoba ženskog pola 590,64 mm² (Tabela 1). Ustanovljena je statistički značajno veća površina najvećeg poprečnog presjeka cerebrovaskularnih lezija kod žena (Mann Whitney U test: $p=0,046$). Kod ispitanika češće je bila zahvaćena dominantna hemisfera mozga (56,78% ili $n=67$ slučajeva). Frontalni režanj je bio zahvaćen kod 35 (29,66%) bolesnika. Prugasto tijelo u odnosu na strukture prosencefalona kod pacijenata je bilo zahvaćeno u 33 (27,97%) slučaja, a međumozak u 15 (12,71%) bolesnika.

Srednja vrijednost MMSE skora kod bo-

lesnika oboljelih od cerebrovaskularnog insulta iznosila je 24,07 (Tabela 1). Regresionom analizom koeficijenta determinacije (R^2) ustanovljena je statistički značajna linearna zavisnost površine najvećeg poprečnog presjeka cerebrovaskularne lezije i intenziteta kognitivnog deficitu ($p<0,05$) (Tabela 2). Observirane vrijednosti MMSE skora značajno odstupaju od normalne raspodjele. Prisutna je bila i heteroskedastičnost MMSE skora. Zbog narušavanja osnovnih pretpostavki linearne regresione modela (normalnosti i homoskedastičnosti) za procjenu intenziteta i smjera korelacije korištena je Spearman-ova rang korelacija. Potvrđena je negativna korelacija površine najvećeg poprečnog presjeka cerebrovaskularne lezije i vrijednosti MMSE skora (Spearman $r = -0,372$, $p<0,001$).

Rezultati rizika pojave kognitivnog deficitu tj. pozitivnog MMSE skora (<25) kod bolesnika sa insultom od varijabli od interesa prikazani su u Tabeli 3. Ispitivanje signifikantnosti razlike vršeno je primjenom Fisher-ovog egzaktnog testa. Utvrđen je veći rizik pojave kognitivnog deficitu kod osoba ženskog pola ($p<0,001$), osoba nižeg obrazovnog statusa ($p<0,001$), i kod ispitanika sa depresijom ($p=0,014$). Kaplan-Meier-ovom analizom utvrđen je veći rizik pojave kognitivnog deficitu kod osoba ženskog pola (Log Rank test: $p<0,001$), i osoba nižeg obrazovnog statusa (Log Rank test: $p<0,001$).

Rezultati Cox-ove analize kojom je ispitana

Tabela 1. Intenzitet kognitivnog deficitu i površina najvećeg poprečnog presjeka cerebrovaskularne lezije u odnosu na pol i godine starosti ispitanika

Pol	Broj ispitanika	Prosječna površina poprečnog presjeka lezije, mm ²	Prosječna vrijednost MMSE skora
Žene	59	590,64 ± 376,86	22,59 ± 2,89
Muškarci	59	547,34 ± 567,18	25,54 ± 3,20
Ukupno	118	568,99 ± 479,94	24,07 ± 3,38

Tabela 2. Koeficijent determinacije (R^2) površine najvećeg poprečnog presjeka cerebrovaskularne lezije i intenziteta kognitivnog deficitu

Jednačina	R ²	p	Konstanta	Regresioni koeficijent b1
Linearna	0,045	0,022	24,914	-0,001
Logaritamska	0,111	< 0,001	33,313	-1,523
Stepenovanje	0,114	< 0,001	35,593	-0,066
Eksponencijalna	0,049	0,016	24,743	-0,00007

Nezavisna varijabla: površina lezije (mm²)

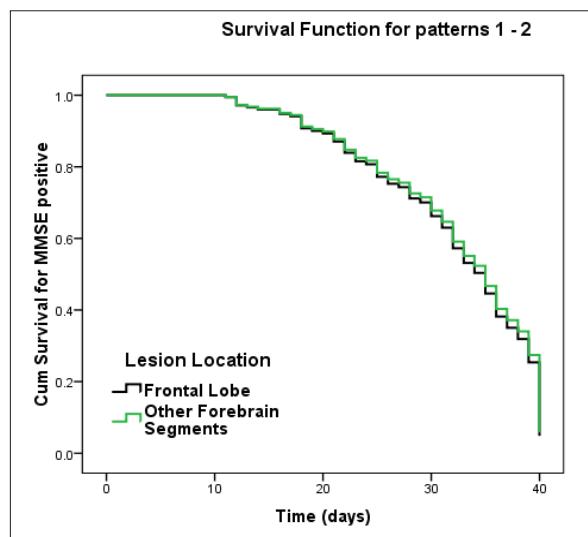
Linearna: $-0,00148 * x + 24,914$

Stepenovanje: $35,5928 * x^{**} - 0,06613$

Tabela 3. Omjer vjerovalatnoće (odds ratio - OR) i relativni rizik (RR) pojave kognitivnog deficitu kod pacijenata sa insultom

Obilježje	OR	RR	p*
Pol (žene/muškarci)	4,442	2,050	< 0,001
Obrazovanje (osnovno/ drugo)	5,625	2,373	< 0,001
Depresija (da/ ne)	3,049	1,603	0,014
Dominantna hemisfera (da/ ne)	0,916	0,959	0,854
Čeoni lobus/ Drugi regioni prednjeg mozga	2,270	1,435	0,069
Corpus striatum (da/ ne)	1,172	1,078	0,838
Diencephalon (da/ ne)	1,471	1,188	0,585
Hemoragijska lezija (da/ ne)	2,293	1,398	0,243

* Za ispitivanje signifikantnosti razlike korišćen je Fisher-ov egzaktni dvosmjerni test.

**Grafikon 1.** Cox-ova analiza hazarda pojave kognitivnog deficitu u zavisnosti od zahvaćenosti struktura prosencephalona bolesnika oboljelih od cerebrovaskularnog insulta.

rizik za pojavu kognitivnog deficitu kod lezija čeonog režnja u odnosu na druge regije prednjeg mozga (prosencephalona) prikazani su Tabeli 4 i na Grafikonu 1. Cox-ovom analizom utvrđen je veći rizik pojave kognitivnog deficitu kod osoba starije dobi ($p<0,01$), osoba ženskog pola ($p<0,05$) i onih sa većom površinom presjeka cerebrovaskularne lezije ($p<0,01$). Nije utvrđena zavisnost sa afekcijom čeonog lobusa ($p>0,05$). Ovi rezultati su potvrđeni uvođenjem samo varijabli pola, starosti i veličine cerebrovaskularne lezije u Cox-ov regresioni model. Takođe, primjenom Cox-ovog modela sa istim nezavisnim varijablama korištenim u Tabeli 4 (izuzev varijable oštećenje čeonog lobusa) nije utvrđena zavisnost pojave kognitivnog deficitu sa afekcijom corpus striatum (p=0,921).

Diskusija

Skala za orijentaciju kognitivnih deficitu (Mini Mental State Examination: MMSE) pokazala se kao pouzdan instrument za dijagnostikovanje organskih kognitivnih poremećaja, naročito u gerijatrijskoj populaciji. MMSE ne pripada grupi visoko-specifičnih testova za procjenu zavisnosti intenziteta kognitivnog deficitu od oštećenja anatomske strukture. Ono što u velikoj mjeri utiče na senzitivnost i specifičnost MMSE testa je granični (*cut-off*) skor, odnosno ona vrijednost testa koja najbolje ukazuje na specifični kognitivni deficit. Yang et al. [9] stoga preporučuju niži granični skor MMSE-a za dijagnostikovanje demencije kod gerijatrijskih pacijenata. Sa druge strane, O'Bryant et al. [10]

Tabela 4. Cox-ova regresiona analiza pojave kognitivnog deficitu kod pacijenata oboljelih od cerebrovaskularnog insulta (afekcija struktura prosencephalona)

	B	p	Exp(B)	95% CI za Exp(B)	
				Donji	Gornji
Starost (godine)	0,054	0,004	1,056	1,017	1,096
Obrazovanje (osnovno/ drugo)	0,346	0,445	1,413	0,583	3,426
Depresija (da/ ne)	0,105	0,707	1,111	0,641	1,925
Pol (ženski/ muški)	0,904	0,031	2,469	1,087	5,608
Površina lezije (mm^2)	0,001	0,001	1,00087	1,0003	1,001
Dominantna hemisfera (da / ne)	-0,206	0,443	0,814	0,481	1,377
Čeoni režanj/ Drugi regioni prosencephalona	0,058	0,846	1,060	0,590	1,905

kod visoko obrazovanih pacijenta preporučuju granični skor 27, dok Rakuša et al. [11] preporučuju niži vrijednosni skor tj. 26.

Kod bolesnika sa cerebrovaskularnim oboljenjima, MMSE se pokazao pouzdanim u dijagnostikovanju umjerenih kognitivnih deficit, dok mu je senzitivost kod blažih formi upitna. Bour et al. [12] ukazuju da niske vrijednosti MMSE-a mjesec dana nakon insulta imaju značajnu prediktivnu vrijednost, ali da povoljnije vrijednosti ne ukazuju nužno na manju deterioraciju kognitivnih funkcija tokom vremena.

Smatra se da 10% pacijenata razvija demenciju nakon prvog insulta, dok u slučaju ponovljenog insulta i do 30% bolesnika [1]. Pendlebury et al. [1] dijagnostikuju kognitivne poremećaje u oko 9-10% bolesnika šest do četraest mjeseci nakon insulta. Treba naglasiti da su u toj studiji uključivani bolesnici sa blažim neurološkim deficitom/nesposobnošću (Rankin 0-2, 20-point Barthel index 20), kao i da se ovaj postotak odnosi na vrijednosti MMSE-a<24. Patel et al. [13] utvrđuju MMSE skor < 24 u 38% slučajeva tri mjeseca nakon prvog insulta, dok Paker et al. [14] u subakutnoj fazi insulta (8-21 dan) MMSE<21 pronalaze u 63,6 % slučajeva. Sa druge strane, House et al. [15] mjesec dana nakon insulta pronalaze pozitivan MMSE skor kod 26% bolesnika, dok je nakon šest i dvanaest mjeseci MMSE bio pozitivan u 21% bolesnika. Isti autori ukazuju na zavisnost kognitivnog deficitu od veličine lezije, kao i na korelaciju nižeg MMSE skora i izraženijeg intenziteta depresivnog reagovanja.

Kognitivni deficit najčešće se javlja kod frontalnih lezija: kortikalne atrofije, lezija sup-kortikalnih bijelih masa, a kod kojih je utvrđena i volumetrijska zavisnost [16-18]. Takođe je utvrđena udruženost poremećaja kognitivnih funkcija i redukcije volumena corpus amygdaloideuma osoba oboljelih od cerebrovaskularnog insulta [19]. Petty et al. [20] opisuju poremećaje izvršnih ("executive") funkcija nakon bilateralnih infarkcija nc. caudatusa, dok Fukutake et al. [21] kognitivne deficitne udružene sa poremećajima ponašanja uočavaju kod paramedijalnih talamičkih infarkcija. Kognitivni deficit (MMSE pozitivan, granični skor 25) u našem istraživanju bio je prisutan u 51,7% slučajeva. Ovaj nalaz se nalazi na sredini nalaza studija Paker et al. [14] od 63,6%, i nalaza studije House et al. [15] od 26%, a koji su, takođe,

ispitivali kognitivni deficit u subakutnoj fazi insulta. Niža učestalost kognitivnog deficitu naše studije u odnosu na rezultate Paker et al. [14] objašnjava se kasnjim periodom testiranja naših bolesnika sa pratećim zdravstvenim oporavkom (test 11-40 dana nakon insulta u našem istraživanju naspram 8-21 dan kod Paker et al.). Takođe, mi nismo ispitivali MMSE skor pacijenata sa teškim insultom. Kao što je ranije napomenuto, ulazni kriterijum našeg istraživanja bio je NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) skor 2-10.

Srednja vrijednost MMSE skora kod bolesnika oboljelih od cerebrovaskularnog insulta u našem istraživanju iznosila je 24,07 (Tabela 1). Komparativnom analizom i prostom linearnom regresijom zavisnosti površine cerebrovaskularne lezije i intenziteta kognitivnog deficitu utvrđen je koeficijent determinacije $R^2=0,045$ ($p=0,022$). Uslijed narušavanja osnovnih pretpostavki linearног modela: normalnosti i homoskedastičnosti, a što značajno utiče na valjanost inferencijalne statistike, ispitivana je signifikantnost koeficijenta rang korelacije. Spearmanov koeficijent iznosio je $r_s = -0,372$ ($p < 0,001$). Na ovaj način potvrđena je zavisnost veličine cerebrovaskularne lezije i intenziteta kognitivnog deficitu tj. veća lezija \geq veći kognitivni deficit. Prednost Spearman-ovog modela je u tome da ocjenjuje prosti rast ili pad zavisno promjenljive ne uzimajući u obzir geometrijsku pravilnost forme (linearne ili nelinearne), čime se značajno smanjuje uticaj interferirajućih varijabli. Od nelinearnih regresionih (alometrijskih) modela, empirijskim podacima najbolje je odgovarala regresija stepenovanjem $R^2=0,114$; $p < 0,001$ (Tabela 2).

Pored veličine lezije, kao faktori rizika za pojavu kognitivnog deficitu u našoj studiji utvrđeni su obrazovni status - primarno obrazovanje ($OR=5,625$; $p < 0,001$), ženski pol ($OR=4,442$; $p < 0,001$), i depresivno ispoljavanje ($OR=3,049$; $p = 0,014$) (Tabela 3). Rizik za razvoj kognitivnog deficitu kod afekcije čeonog lobusa iznosio je ($OR=2,270$; $p = 0,069$). Iako se kognitivni deficit dovodi u vezu sa funkcionalnim poremećajima ekstrapiramidalnog sistema (npr. Dementia in Morbo Huntington F02.2, Dementia in Morbo Parkinson F02.3), nije utvrđen u našoj studiji značajniji rizik kod afekcije corpus striatum ($OR=1,172$; $p = 0,838$). Budući da je sam akt mišljenja praćen refleksnim - automatskim mišićnim akcijama [22],

kao i zbog značajnijeg radno-funkcionalnog deficitata kod bolesnika sa insultom ispitivana je povezanost kognitivnih poremećaja i afekcije motorno-dominantne hemisfere. Ova studija nije potvrdila tu zavisnost.

Stroži kriterijum za procjenu rizika predstavlja Kaplan-Meier-ova analiza koja u obzir uzima i vremensku koordinatu, tim više što je u našoj studiji psihometrijsko ispitivanje vršeno metodom slučajnog odabira u periodu 11-40 dana nakon insulta. Kaplan-Meier-ova analiza potvrdila je uticaj osnovnog obrazovanja (Log Rank: $p<0,001$), ženskog pola (Log Rank: $p<0,001$), ali ne i depresivnog ispoljavanja na pojavu kognitivnog deficitata. Da bi se isključilo miješanje uticaja (*confounding*) nezavisnih varijabli na zavisnu varijablu, učestalost kognitivnog deficitata kod pacijenata oboljelih od cerebrovaskularnog insulta ispitivana je Cox-ovim multiplim regresionim modelom. Cox-ov model pripada grupi semiparametrijskih testova, i slično Kaplan-Meierovom modelu koristi analizu funkcija kumulativnih proporcija. Za varijable od interesa određene su afekcija struktura prosencephalona i corpus striatum. U oba slučaja potvrđena je zavisnost kognitivnog deficitata od pola, godišta i površine najvećeg poprečnog presjeka cerebrovaskularne lezije. Npr. u slučaju afekcije čeonog lobusa, rizik pojave kognitivnog deficitata je 1,06 puta izraženiji nego u slučaju afekcije drugih regiona prosencephalona (Tabela 4). Kod osoba ženskog pola rizik je 2,47 puta veći nego kod muškaraca. Za osobu pet godina stariju rizik je $1,056^{\wedge}5$, odnosno 1,31 puta veći, a za 100 mm^2 veću površinu poprečnog presjeka cerebrovaskularne lezije 1,09 puta veći. Cox-ova analiza nije potvrdila statistički značajan rizik primarnog obrazovanja ($\text{Exp}(B)=1,413$; $p=0,445$). Inverzija statističke značajnosti Cox-ovog hazarda varijable primarnog obrazovanja u odnosu na prethodne parametre rizika (OR i Kaplan-Meier-ov hazard) može se objasniti manjom relacionom veličinom uzorka zbog korištenja većeg broja objašnjavajućih varijabli u Cox-ovom modelu, kao i faktorom miješanja uticaja (*confoundinga*). Kao što smo ranije naveli, osobe sa osnovnim obrazovanjem su pretežno ženskog pola. Kod ženskog pola takođe je utvrđena kasnija pojava cerebrovaskularnog insulta, kao i veća površina najvećeg poprečnog presjeka cerebrovaskularne lezije. Veća apsolutna površina najvećeg

poprečnog presjeka cerebrovaskularne lezije kod žena dobija još više na značenju ukoliko se u obzir uzmu antropološke karakteristike i manji volumen encefalona u odnosu na muškarce. Na ovaj način lezija jednake površine ošteće relativno veći dio moždanog tkiva kod žena. Stoga dio vrijednosti "odds ratio" (OR) i Kaplan-Meier-ovog hazarda primarnog obrazovanja potпадa pod uticaj ženskog pola, godišta i veličine lezije.

Korekcijom za korištene varijable, kao u Tabeli 4 (izuzev varijable *oštećenje čeonog lobusa*), utvrđen je 3% manji rizik pojave kognitivnog deficitata kod afekcije corpus striatum. Niske vrijednosti Cox-ovog hazarda za pojavu kognitivnog deficitata (lobus frontalis: $\text{Exp}(B)=1,060$, i corpus striatum $\text{Exp}(B)=\dot{z}0,970$) ukazuju da se kod pacijenata u subakutnoj fazi insulta kognitivna onesposobljenost javlja bez obzira u kojem regionu mozga je lezija locirana. Ovdje možemo povući paralelu sa infarktom miokarda. Kao što lezija miokarda nezavisno od lokalizacije kao kranji efekat uzrokuje poremećaj funkcije tj. smanjenje minutnog volumena, tako i lezija mozga uzrokuje ispad funkcije, i to filogenetski najmlađe: kognicije.

Zaključak

Prema našim nalazima cerebrovaskularni insult se kod žena javlja u kasnijim dobnim skupinama. Površina najvećeg poprečnog presjeka cerebrovaskularne lezije kod žena je veća u odnosu na muškarce. Učestalost kognitivnog deficitata u subakutnoj fazi insulta iznosila je 51,7%. Kao faktore rizika za pojavu kognitivnog deficitata kod bolesnika sa insultom utvrdili smo: ženski pol, stariju dob i veću površinu najvećeg poprečnog presjeka cerebrovaskularne lezije. Učestalost i intenzitet kognitivnog deficitata nisu bili u korelaciji sa anatomskom lokalizacijom i lezijama čeonog režnja. Nepostojanje korelacije između anatomske lokalizacije lezije i pojave kognitivnog deficitata govori u prilog uticaju nespecifičnih efekata lezije tj. narušavanja opšteg somatskog stanja, smanjenja globalne moždane aktivnosti i metaboličkih promjena mozga na pojavu kognitivne deterioracije kod bolesnika u subakutnoj fazi insulta.

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

Literatura

1. Pendlebury S, Rothwell PM, Mariz J, Mehta Z, Baig F. Simple functional scales miss significant cognitive impairment: implications for assessing outcome after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(11):e68.
2. Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864–70.
3. Rumbaugh CL, Wang AM, Tsai FY. Cerebrovascular disease: imaging and interventional treatment options. New York: Igaku-Shoin Medical Publishers; 1995.
4. Daffner RH. Clinical radiology. Baltimore: Williams and Wilkins; 1993.
5. Spasojevic G, Stojanovic Z, Suscevic D, Malobabic S, Vujnovic S. Morphological variations of the limbic-lobar border cortex on the inner side of human brain hemisphere. *Period biol* 2010;112:89–95.
6. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189–98.
7. Porac C, Coren S. Lateral preferences and human behavior. New York: Springer-Verlag; 1981.
8. Coren S. The left-hander syndrome: the causes and consequences of left-handedness. New York: Vintage; 1993.
9. Yang CH, Hwang JP, Tsai SJ, Liu CM. The clinical applications of Mini-Mental State Examination in geropsychiatric inpatients. *Int J Psychiatry Med* 2000;30(3):277–85.
10. O'Bryant SE, Humphreys JD, Smith GE, et al. Detecting dementia with the Mini-Mental State Examination (MMSE) in highly educated individuals. *Arch Neurol* 2008;65(7):963–7.
11. Rakuša M, Granda G, Kogoj A, Mlakar J, Vodušek DB. Mini-Mental State Examination: standardization and validation for the elderly Slovenian population. *Eur J Neurol* 2006;13(2):141–5.
12. Bour A, Rasquin S, Boreas A, Limburg M, Verhey F. How predictive is the MMSE for cognitive performance after stroke? *J Neurol* 2010;257(4):630–7.
13. Patel MD, Coshall C, Rudd AG, Wolfe CD. Cognitive impairment after stroke: clinical determinants and its associations with long-term stroke outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(4):700–6.
14. Paker N, Buğdaycı D, Tekdöş D, Kaya B, Dere C. Impact of cognitive impairment on functional outcome in stroke. *Stroke Res Treat* 2010;2010:652612. doi: 10.4061/2010/652612.
15. House A, Dennis M, Warlow C, Hawton K, Molayneux A. The relationship between intellectual impairment and mood disorder in the first year after stroke. *Psychol Med* 1990;20(4):805–14.
16. Mok V, Wong KK, Xiong Y, et al. Cortical and frontal atrophy are associated with cognitive impairment in age-related confluent white-matter lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(1):52–7.
17. Mok VC, Wong A, Lam WW, et al. Cognitive impairment and functional outcome after stroke associated with small vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(4):560–6.
18. Mok VC, Liu T, Lam WW, et al. Neuroimaging predictors of cognitive impairment in confluent white matter lesion: volumetric analyses of 99 brain regions. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25(1):67–73.
19. Sachdev PS, Chen X, Joscelyne A, Wen W, Brodaty H. Amygdala in stroke/transient ischemic attack patients and its relationship to cognitive impairment and psychopathology: the Sydney Stroke Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15(6):487–96.
20. Petty RG, Bonner D, Mouratoglou V, Silverman M. Acute frontal lobe syndrome and dyscontrol associated with bilateral caudate nucleus infarctions. *Br J Psychiatry* 1996;168(2):237–40.
21. Fukutake T, Akada K, Ito S, Okuda T, Ueki Y. Severe personality changes after unilateral left paramedian thalamic infarct. *Eur Neurol* 2002;47(3):156–0.
22. Fenichel O. Psihoanalitička teorija neuroza. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1961.

Analysis of cognitive deficit in subacute phase of stroke: a correlation with anatomical localization of lesion

Zlatan Stojanović¹, Sanja Vukadinović Stojanović², Goran Spasojević¹

¹Department of Anatomy, Faculty of Medicine Banja Luka, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

²Psychiatry Clinic, Clinical Center Banja Luka, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Recent studies found dementia in 10% of patients after the first stroke and in 30% of patients after the repeated strokes. The aim of the present study was to investigate the correlation between cognitive deficits and morpho-anatomical localization of lesions in patients during subacute phase of stroke.

Methods. The study included 118 patients with stroke. Lesion localization was defined on noncontrast computerized axial tomography (CAT) records of 5 mm layer thickness, whereas the area and perimeter of lesions were measured by AutoCAD 2004 software. Psychometric testing using Mini Mental State Examination (MMSE) was carried out by the method of random selection 11 to 40 days after stroke. Correlation analysis was done by simple linear/nonlinear regression and Cox's hazard regression model.

Results. Stroke occurred in females of older age compared to males ($p = 0.003$). The largest cross-sectional area of cerebrovascular lesions was larger in female than in male patients ($p = 0.046$). The frequency of cognitive deficit was 51.7%. Cox's regression model found higher risk for cognitive deficit in females ($p = 0.031$) and older patients ($p = 0.004$), as well as the association of cognitive deficit with the larger cross-sectional area of cerebrovascular lesions ($p = 0.001$). Frequency and intensity of cognitive deficit was not associated with anatomic localization of lesions and frontal lobe lesions (frontal lobe/other prosencephalon segments: $p = 0.846$).

Conclusion. Female gender, older age and larger cross sectional area of cerebrovascular lesions were selected as significant risk factors for cognitive deficit in patients after stroke. No association between cognitive deficit and anatomical localization of lesion indicates the significance of nonspecific lesion effects. Impaired general medical condition, decrease in global cerebral activity and the metabolic changes in brain could have a strong influence on the development of cognitive deterioration of patients in subacute phase of stroke.

Keywords: cognition, assessment, stroke, lesion localization, correlation

Primljen – Received: 12/04/2014

Prihvaćen – Accepted: 07/08/2015

Originalni naučni rad

Primjena cistatina C u određivanju jačine glomerularne filtracije kod oboljelih od tipa 2 dijabetes melitusa

Ivona Risović¹, Snježana Popović-Pejičić², Vlastimir Vlatković²

¹Internacionalni dijaliza centar, Laktasi, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Univerzitetska bolnica-Klinički centar, Banja Luka, Republika Srpska,
Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Funkcija bubrega se u praksi najčešće procjenjuje izračunavanjem jačine glomerularne filtracije (JGF) na osnovu koncentracije kreatinina u serumu. Primjena relativno novijeg parametra, cistatina C pokazala se pouzdanom i osjetljivom u procjeni bubrežne funkcije. Cilj rada je bio da se kod oboljelih od dijabetes melitusa (DM) tipa 2 odredi JGF pomoću 24-časovnog klirensa kreatinina, primjenom jednačina iz serumskog kreatinina i cistatina C, te da se utvrdi stepen senzitivnosti i specifičnosti primjenjenih metoda.

Metode. Šezdeset ispitanika, dobi od 40-70 godina starosti, podijeljeno je u dvije grupe od po 30 ispitanika: grupa oboljelih od DM tipa 2 i kontrolna grupa. Za određivanje JGF korišćen je 24-časovni klirens kreatinina, jednačine prema *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) za kreatinin i *Chronic Kidney Disease Epidemiology* (CKD-EPI) za cistatin C.

Rezultati. Prosječne vrijednosti serumskog cistatina C su bile statistički značajno više kod oboljelih od DM u poređenju sa kontrolnom grupom ($p < 0,001$). Utvrđena je statistički visoko značajna pozitivna korelacija između JGF izračunate pomoću jednačina koje koriste koncentracije kreatinina i cistatina C u serumu ($r = 0,74$, $p < 0,001$). Jednačina po CKD-EPI pokazala je veću senzitivnost i specifičnost kod svih ispitanika. Ova senzitivnost je bila izraženija kod oboljelih od DM i iznosila je za CKD-EPI 0,938, za MDRD 0,878, za 24-časovni klirens kreatinina 0,818, a specifičnost za CKD-EPI 0,878, za MDRD 0,867, a za 24-časovni klirens kreatinina 0,802.

Zaključak. Koncentracija cistatina C u serumu se pokazala kao pouzdan, senzitivan i specifičan parametar za izračunavanje JGF, posebno osjetljiv kod osoba sa blagim smanjenjem funkcije bubrega.

Ključne riječi: dijabetes melitus, cistatin C, kreatinin, jačina glomerularne filtracije

Adresa autora:
Dr Ivona Risović, mr sc.
Maksima Gorkog 15
78 000 Banja Luka
ivona.risovic@gmail.com

Uvod

Jačina glomerularne filtracije (JGF) se definiše kao volumen plazme koju glomeruli filtriraju u jedinici vremena [1,2]. Određuje se metodom klirensa supstanci. Klirens neke supstance predstavlja određeni volumen krvi koji se u jedinici vremena očisti od te supstance. Promjene u JGF mogu biti prvi znak oštećenja bubrežne funkcije [2]. Prema vodiču Američke Nacionalne fondacije za bubreg predložena je podjela hronične bubrežne bolesti u stadijume u zavisnosti od JGF [3]. Idealan marker za procjenu JGF je supstanca koja se stvara u organizmu u konstantnoj količini, filtrira se u glomerulima, ne sekretuje se u tubulima i ne vraća se u cirkulaciju [2,4]. Metode zlatnog standarda za određivanje JGF poput klirensa inulina ili primjene radioizotopa se rijetko primjenjuju u kliničkoj praksi [1,2]. U svakodnevnom radu JGF se određuje iz nivoa kreatinina u serumu i urinu metodom klirensa endogenog kreatinina ili primjenom jednačina izvedenih iz serumske koncentracije kreatinina [2,3]. Kod oboljelih od tipa 2 dijabetes melitusa (DM) treba odmah po postavljanju dijagnoze bolesti da se izračuna JGF na osnovu koncentracije kreatinina u serumu, a potom najmanje jednom godišnje, nezavisno od stepena albuminurije. Za izračunavanje JGF preporučuje se primjena jednačina po *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)* ili *Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI)* [5].

Na vrijednosti kreatinina utiče dob, pol, rasa, ishrana i konstitucija. Zato se kreatinin ne smatra najpreciznijim parametrom za procjenu bubrežne funkcije [4,6]. Niskomolekularni proteini, poput cistatina C su pokazali veću pouzdanost u procjeni bubrežne funkcije, u odnosu na dosadašnje metode koje se baziraju na kreatininu. Cistatin C se filtrira u glomerulima, reapsorbuje u tubulima i ne vraća se u cirkulaciju [6,7]. Slično kao i za serumski kreatinin, postoji više jednačina za određivanje JGF iz serumske koncentracije cistatina C [8]. Ovaj parametar je pokazao dobru korelaciju sa metodama zlatnog standarda za određivanje JGF [1,4]. Cistatin C se do sada pokazao i kao osjetljiv parametar za procjenu početnog oštećenja bubrežne funkcije, što kod oboljelih od DM omogućava prevenciju i preduzimanje mjera u usporavanju ili zaustavljanju progresije hronične bubrežne bolesti i razvoju terminalne

bubrežne insuficijencije [9,10].

Cilj rada je bio da se kod oboljelih od DM tipa 2 odredi JGF pomoću 24-časovnog klirensa kreatinina, primjenom jednačina iz serumske koncentracije cistatina C i kreatinina, te da se utvrdi stepen senzitivnosti i specifičnosti JGF određene tim metodama.

Metode rada

Studija je sprovedena na Odjeljenju endokrinologije Univerzitetske bolnice- Kliničkog centra u Banjoj Luci, u periodu od jula 2011. godine do februara 2012. godine. Studijom je obuhvaćeno 60 ispitanika u dobi od 40-70 godina starosti, koji su bili podijeljeni u dvije grupe od po 30 ispitanika: prva grupa su bili oboljeli od DM tip 2 i druga kontrolna grupa, zdravi ispitanici. Ispitivanje je sprovedeno uz poštovanje Helsinskih deklaracija o medicinskim istraživanjima i principima dobre naučne prakse. Saglasnost za protokol istraživanja odobrio je Etički komitet Univerzitetske bolnice-Kliničkog centra u Banjoj Luci. Prosječno trajanje DM bilo je $10,16 \pm 8,74$ godina. Zbog mogućeg uticaja na vrijednosti cistatina C u serumu iz ispitivanja su isključeni bolesnici sa akutnim dijabetičkim komplikacijama, poremećajem funkcije štitaste žlezde (hipotireoidizam i hipertireoidizam), malnutricijom, srčanom dekompenzacijom, znacima zapaljenskog procesa, te oni koji su u terapiji imali kortikosteroide [7,11].

Sistolni i dijastolni krvni pritisak mjereni su aneroidnim sfingomanometrom firme Welch Allyn prije fizikalnog pregleda. Hipertenzija je kod oboljelih od DM tipa 2 definisana kao vrijednosti krvnog pritiska $>140/80$ mmHg, prema smjernicama Američke Dijabetološke Asocijacije iz 2014. godine ili ukoliko su ispitanici koristili antihipertenzivne lijekove [5]. Izračunavanje indeksa tjelesne mase (*Body Mass Index, BMI*) za procjenu i praćenje stanja uhranjenosti vršeno je prema Quetelet-ovoj formuli: $BMI = \text{tjelesna težina u kg} / (\text{tjelesna visina u m})^2$.

Biohemiske analize krvi i urina rađene su u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Univerzitetske bolnice-Kliničkog centra u Banjoj Luci. Uzorci krvi i urina za laboratorijsku obradu uzimani su ujutru. Uzimanjem anamnestičkih podataka i uvidom u medicinsku

dokumentaciju utvrđeni su dužina trajanja DM, prisustvo komorbiditeta i terapija koju su bolesnici koristili. Cistatin C u serumu je određivan imunoturbidimetrijskom metodom, primjenom Roche komercijalnih testova, na aparatu Cobas 6000, firme Roche. Referentne vrijednosti, prema upustvu proizvođača su 0,47 - 1,09 mg/l. Na aparatu AU 680, firme Olympus određivani su: kreatinin u serumu puferiranom kinetičkom Jaffe-ovom reakcijom bez deproteinizacije; glikemija enzimatskom metodom sa heksokinazom i glikolizirani hemoglobin (HbA1c%) testom inhibicije lateks aglutinacije. Na osnovu koncentracije kreatinina u urinu i serumu i minutnog volumena urina izračunat je 24-časovni klirens kreatinina. Dobijena vrijednost je korigovana prema DuBois formuli za površinu tijela $TP (m^2) = 0,20247 \times \text{tjelesna visina (m)}^{0.725} \times \text{tjelesna težina (kg)}^{0.425}$, uz pomoć elektronskog kalkulatora [12]. Uz pomoć elektronskog kalkulatora izračunata je JGF prema MDRD i CKD-EPI jednačini [13]. $JGF(\text{MDRD}) (\text{ml/min}/1,73\text{m}^2) = 186 \times \text{kreatinin}^{-1.154} (\mu\text{mol/l}) \times \text{godine}^{-0.203} (x 0,742 \text{ ukoliko je osoba ženskog pola})$. $JGF(\text{CKD-EPI}) (\text{ml/min}/1,73\text{m}^2) = 76,7 \times \text{Cistatin C}^{-1.19}$ [14].

Za obradu i analizu podataka u radu primijenjene su metode deskriptivne statistike. Za upoređivanje razlika između grupa korišćen je X^2 test kontigencije, za upoređivanje srednjih vrednosti obilježja korišćen je Student-ov t-test za nezavisne uzorke (ako razlika varijansi posmatranih obilježja nije statistički značajna)

i neparametarski Mann-Whitney test (ako je razlika u varijansama posmatranih obilježja statistički značajna). Za utvrđivanje stepena povezanosti (korelacijske) posmatranih obilježja korišćena je Pearson-ova parametarska korelacija. Stepen senzitivnosti i specifičnosti određivan je primjenom binarne logističke regresije, nakon koje su uporedno predstavljene ROC krivom. Prag značajnosti bila je vjerovaljnoća 0,05. Za statističku analizu, tabelarne i grafičke prikaze rezultata korišćeni su MS Office Word 2007 i MS Office Excel 2007, SPSS 16.0 for Windows.

Rezultati

U tabeli 1 prikazani su demografski, klinički i laboratorijski podaci o ispitanicima. Prosječne vrijednosti glikemije natašte, HbA1c i dijastolnog krvnog pritiska u grupi oboljelih od DM su bile iznad preporučenih. Za regulaciju glikemije 15 bolesnika koristilo je insulin, 12 bolesnika oralne antihiperglikemike, a 3 bolesnika su imala kombinaciju oralne i insulinske terapije. Prosječne vrijednosti serumskog cistatina C su bile statistički značajno više kod oboljelih od DM u poređenju sa kontrolnom grupom ($p < 0,001$), za razliku od prosječnih vrijednosti serumskog kreatinina i 24-časovnog klirensa kreatinina koje su bile u okviru referentnih vrijednosti. Prosječne vrijednosti JGF su bile smanjene kod oboljelih od DM. U grupi obolje-

Tabela 1. Demografski, klinički i laboratorijski podaci o ispitanicima

Parametar	Oboljeli od DM tipa 2	Kontrolna grupa	Statistička značajnost
Pol (žene / muškarci)	15/15	14/16	nz
Dob, godine	$60,1 \pm 8,5$	$58,03 \pm 6,23$	nz
TA sistolni, mmHg	$132,16 \pm 15,40$	$132,17 \pm 15,41$	nz
TA dijastolni, mmHg	$81,17 \pm 7,15$	$78,0 \pm 6,36$	nz
BMI, kg / m ²	$28,53 \pm 4,24$	$23,36 \pm 8,51$	$p < 0,05$
Glukoza, mmol/l	$11,54 \pm 4,31$	$5,26 \pm 0,53$	$p < 0,05$
HbA1c, %	$10,24 \pm 2,47$	-	
Kreatinin, $\mu\text{mol/l}$	$91,10 \pm 59,09$	$83,6 \pm 9,71$	nz
Cistatin C, mg/l	$1,21 \pm 0,49$	$0,71 \pm 0,77$	$p < 0,001$
24-časovni klirens kreatinina, ml/min/ 1,73m ²	$97,25 \pm 23,16$	$93,86 \pm 37,15$	nz
JGF po MDRD, ml/min/ 1,73m ²	$80,2 \pm 23,86$	$95,96 \pm 5,14$	$p < 0,05$
JGF po CKD-EPI, ml/min/ 1,73m ²	$83,56 \pm 30,12$	$98,53 \pm 15,04$	$p < 0,05$

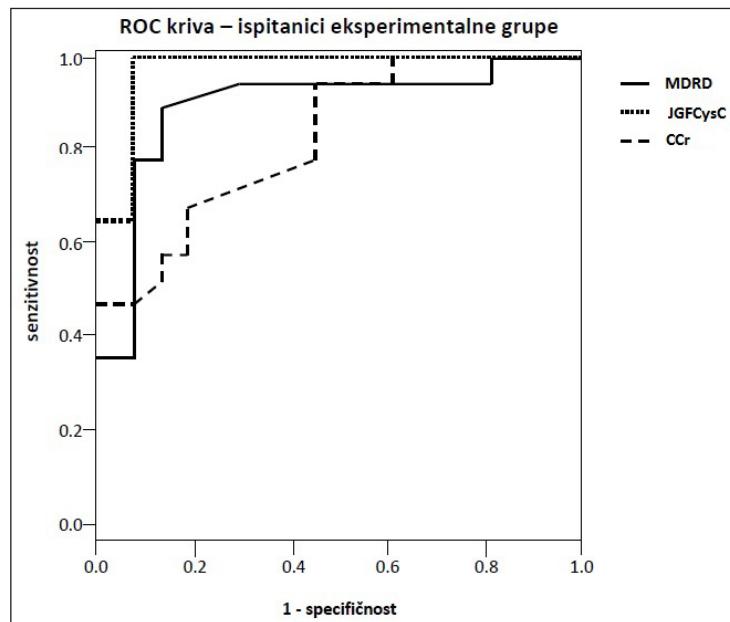
Rezultati prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija ($X \pm SD$); nz - nije značajno; BMI- indeks tjelesne mase; TA- krvni pritisak; HbA1c-hemoglobin A1c; JGF- jačina glomerularne filtracije; MDRD - Modification of Diet in Renal Disease; CKD-EPI- Chronic Kidney Disease Epidemiology

lih od DM, kod 4 ispitanika, prema CKD-EPI, i 3 ispitanika prema MDRD jednačini, uočene su vrijednosti $JGF < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Utvrđena je statistički visoko značajna pozitivna korelacija između JGF izračunate prema jednačinama iz serumske koncentracije kreatinina i cistatina C ($r = 0,74$, $p < 0,001$). Cistatin C nije pokazao statistički značajnu korelaciju sa dobi, polom i BMI kod oboljelih od DM tipa 2. U ovoj grupi ispitanika vrijednosti serumskog cistatina C pokazale su statistički značajnu pozitivnu korelaciju sa sistolnim krvnim pritiskom ($r = 0,46$, $p < 0,05$), trajanjem DM ($r = 0,31$, $p < 0,05$) i vrijednostima HbA1c ($r = 0,38$, $p < 0,05$). Veća pouzdanost cistatina C u procjeni JGF pokazana je primjenom binarne logističke regresije na osnovu traženih parametara, te analizom ROC krive. Dobijeni rezultati su pokazali da je CKD-EPI jednačina bila osjetljivija i specifičnija za procjenu JGF. Ovo je bilo naročito izraženo u grupi oboljelih od DM gdje je senzitivnost za CKD-EPI bila 0,938, za MDRD 0,878, a za klirens kreatinina 0,818. Specifičnost za CKD-EPI je bila 0,878, za MDRD 0,867, za klirens kreatinina 0,802. Ovo je prikazano grafički ROC krivom na kojoj se vidi da oblast koju pokriva CKD-EPI iznosi 0,973, MDRD 0,887, a 24-časovni klirens kreatinina 0,819 (Grafikon 1).

Diskusija

Određivanje JGF predstavlja jednu od najčešćih metoda za procjenu bubrežne funkcije, koja odražava stanje i funkciju nefrona [1-4]. S obzirom da DM predstavlja jedan od vodećih uzroka hronične bubrežne bolesti, preporuke su da se evaluacija bubrežne funkcije kod oboljelih od tipa 2 DM uradi odmah po postavljanju dijagnoze bolesti [5]. Jedan od glavnih ciljeva procjene bubrežne funkcije kod oboljelih od DM jeste da se otkriju bolesnici sa oštećenjem bubrega u ranoj fazi, kako bi se preduzele mjere sa ciljem da se uspori dalja progresija bubrežnog oštećenja [6]. Ovo prvo ispitivanje treba da obuhvati određivanje nivoa albumina u urinu i vrijednosti kreatinina u serumu. Na osnovu vrijednosti serumskog kreatinina se izračunava JGF primjenom matematičkih jednačina. Kod oboljelih od DM preporučuje se primjena MDRD ili CKD-EPI jednačine za izračunavanje JGF [5]. Značaj određivanja JGF u ovoj populaciji je u tome što može da postoji smanjena JGF bez prisustva albuminurije [5]. U našem istraživanju JGF je određivana primjenom jednačina za procjenu JGF na osnovu koncentracije kreatinina i cistatina C.

Kod oboljelih od DM utvrđene su povisene



CCr-24-časovni klirens kreatinina; JGF CysC – JGF izračunata pomoću CKD-EPI jednačinu za cistatin C; MDRD – JGF izračunata pomoću MDRD jednačine

Grafikon 1. ROC krive za jačinu glomerularne filtracije određenu pomoću CKD-EPI jednačine za cistatin (JGF CysC), MDRD jednačine i 24-časovnog klirensa kreatinina (CCr). CKD-EPI jednačina je senzitivnija i specifičnija u određivanju JGF u odnosu na MDRD jednačinu i 24-časovni klirens kreatinina (CKD-EPI: ROC oblast: 0,973, standardna greška – SE: 0,076, $p < 0,000$; MDRD: ROC oblast: 0,887, SE: 0,067, $p < 0,000$; CCr: ROC oblast: 0,819, SE: 0,076, $p < 0,003$).

prosječne vrijednosti serumskog cistatina C, za razliku od prosječnih vrijednosti serumskog kreatinina i 24-časovnog klirensa kreatinina, koje su bile u okviru referentnih kod obje grupe ispitanika. Povišene vrijednosti cistatina C i normalne vrijednosti kreatinina u serumu, pokazuju da je cistatin C osjetljiv na promjene u "slijepom opsegu kreatinina" [15,16]. Poznato je da se normalne vrijednosti kreatinina u serumu mogu održavati sve dok se bubrežna funkcija ne ošteći za polovinu od normalne. Pucci i saradnici [9] su u svom istraživanju pokazali prednost cistatina C, u odnosu na kreatinin, za procjenu početnog oštećenja bubrežne funkcije kod oboljelih od oba tipa DM. Cistatin C je u njihovom istraživanju bio povišen kada su vrijednosti JGF bile blizu referentnih vrijednosti ($90\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) ili u opsegu od 60 do $90\text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. Stoga su zaključili, da cistatin C omogućava ranu detekciju, prevenciju i liječenje dijabetesne nefropatije. U našem istraživanju vrijednosti cistatina C su bile u značajnoj korelaciji sa glavnim faktorima rizika za oštećenje bubrežne funkcije u DM: vrijednostima sistolnog krvnog pritiska, HbA1c i dužinom trajanja DM. Ovu povezanost su utvrdili i drugi autori [9,15]. Cistatin C nije pokazao značajnu korelaciju sa dobi, polom i BMI kod oboljelih od DM, što mu daje prednost u odnosu na kreatinin. Bevc i saradnici [16] su u svom istraživanju pokazali da je cistatin C dobar pokazatelj JGF kod gajzinskih osoba i osoba sa DM tipa 2. Oni su zaključili da on ne može u potpunosti da zamjeni metode „zlatnog standarda“ za izračunavanje JGF, ali može da pomogne u selekciji bolesnika za primjenu tih invazivnih metoda. Perkins i saradnici [17] su pratili vrijednosti JGF kod oboljelih od DM tokom četiri godine. Vrijednosti JGF izračunavane su pomoću jednačina iz serumskih vrijednosti cistatina C i kreatinina, te upoređivane sa klirensom jotalamata kao metodom „zlatnog standarda“ za određivanje JGF. Vrijednosti JGF iz serumskog cistatina C su imale bolju korelaciju sa jotalamatom i pratile su promjene JGF koje su se dešavale

tokom vremena [17]. Ležaić i saradnici [18] su istraživali da li cistatin C može da bude prediktor odbacivanja bubrežnog grafta. Pored cistatina C, određivan je serumski kreatinin, 24-časovni klirens kreatinina, proteinurija, te izračunavana JGF prema jednačinama za cistatin C i kreatinin. Period praćenja je bio pet godina. Retultati su pokazali da su cistatin C, ali i serumski kreatinin i proteinurija, dobri prediktori odbacivanja grafta [18].

Određivanjem senzitivnosti i specifičnosti primjenjenih metoda u određivanju JGF utvrđeno je da je CKD-EPI jednačina imala najveću senzitivnost i specifičnost, koja je bila izraženija u grupi oboljelih od DM. Na prikazu ROC krive je oblast koju pokriva CKD-EPI iznosila 0,973, za MDRD 0,887, a za klirens kreatinina 0,819. El-Shafey i saradnici [19] su pokazali da je oblast koju pokriva ROC kriva bila najviša za jednačinu JGF iz cistatina C u odnosu na jednačinu iz kreatinina i 24-časovni kreatinin. Slične rezultate pokazao je MacIsaac sa saradnicima [20]. Oni su kod oboljelih od DM tipa 2 upoređivali jednačine JGF izračunate iz serumskog cistatina C i kreatinina, te dobijene vrijednosti JGF upoređivali sa referentnom metodom, odnosno klirensom dietilen-triaminopentaacidna kiselina. Najveća oblast ROC krive bila je JGF iz cistatina C (97,9%). Ovi rezultati upućuju da je cistatin C osjetljiv i pouzdan parametar za izračunavanje JGF.

Zaključak

Određivanje JGF je obavezan dio procjene bubrežne funkcije kod oboljelih od DM. U ovom istraživanju cistatin C se pokazao kao osjetljiv, specifičan i pouzdan parametar u određivanju JGF. Zbog svoje relativno visoke cijene, cistatin C za sada ne spada u rutinske parametre za procjenu bubrežne funkcije namijenjene širokoj upotrebi.

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

Literatura

1. Woo KS, Choi JL, Kim BR, Kim JE, Han JY. Clinical usefulness of serum cystatin C as marker of renal function. *Diabetes Metab J* 2014;38(4):278-84.
2. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec M. Serum cystatin C as a endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Neph Dial Transplant* 2006;21:1855-62.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(suppl 1):S1-S266. Available from: https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf Accessed June 15, 2015
4. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013;3(Suppl 1):S5-14. Available from: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf Accessed June 15, 2015
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S14-80.
6. Walczak K, Rosniak-Bak K, Paradowski M, Moczulski D. Cystatin C as a marker of renal function in diabetic kidney disease. *Diabet Dosw Klin* 2009;9(2):69-72.
7. Brguljan PM, Cimerman N. Human Cystatin C. *Turk J Biochem* 2007;32(3):95-103.
8. Beauvieux M.C, Le Moigne F, Lasseur C, et al. New predictive equations improve monitoring of kidney function in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(8):1988-94.
9. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem* 2007;53:480-8.
10. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 2003;63:1944-7.
11. Bokenkamp A, Van Wil A E, Lentze M J, Stof-fel-Wagner B. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and β 2-Microglobulin concentrations. *Clin Chem* 2002;48:1123-6.
12. Body Surface Area - Cornell University Available from: <http://www-users.med.cornell.edu/~spon/picu/calc/bsacalc.htm> Accessed March 26, 2014
13. National Kidney Foundation. Calculator For Health Care Professionals. Available from: http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator Accessed March 18, 2014
14. National Kidney Foundation. Cystatin C. Available from: <https://www.kidney.org/atoz/content/CystatinC> Accessed March 18, 2014
15. Jeon YK, Kim MR, Huh JE, et al. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci* 2011;26:258-63.
16. Bevc S, Hojs R, Kart R, Završnik M, Gorenjak M, Puklavec L. Simple cystatin C formula for estimation of glomerular filtration rate in overweight patients with diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:1-8.
17. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1404-12.
18. Lezaic V, Dajak M, Radivojevic D, Ristic S, Marinkovic J. Cystatin C and serum creatinine as predictors of kidney graft outcome. *Int Urol Nephrol* 2014;46(7):1447-54.
19. El-Shafey M, El-Nagar GF, Selim MF, El-Sorogy HA, Sabry AA. Is serum cystatin C an accurate endogenous marker of glomerular filtration rate for detection of early renal impairment in patients with type 2 diabetes mellitus? *Ren Fail* 2009;31(5):355-9.
20. MacIsaac RJ, Premaratne E, Jermus G. Estimating glomerular filtration rate in diabetes using serum cystatin C. *Clin Biochem Rev* 2011;32(2):61-7.

Application of cystatin C in estimating glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes mellitus

Ivona Risović¹, Snježana Popović-Pejičić², Vlastimir Vlatković²

¹ International Dialysis Center Laktaši, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

² University Hospital – Clinical Center , Banja Luka, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Kidney function is usually assessed by estimating the glomerular filtration rate (GFR) from serum creatinine. Application of a relatively newer parameter, cystatin C, has proven to be a reliable and sensitive method in estimating kidney function. The aim of this study is to estimate GFR in patients with type 2 diabetes mellitus (DM), using 24-hour creatinine clearance test and applying equations from serum creatinine and cystatin C, and to determine the sensitivity and specificity of these methods.

Methods. Sixty respondents, aged 40-70 years, were divided into two groups of 30: the group of patients with type 2 DM and the control group. 24-hours creatinine clearance test was used to estimate GFR, according to the equation *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) for creatinine and *Chronic Kidney Disease Epidemiology* (CKD-EPI) for cystatin C.

Results. The mean values of cystatin C were significantly higher in patients with DM compared with the control group ($p<0,001$). Highly significant positive correlation was determined between GFR estimated by the equations of serum creatinine and cystatin C ($r = 0.74$, $p < 0.001$). Equation by CKD-EPI has shown higher sensitivity and specificity in all patients. This sensitivity was more expressed in patients with type 2 DM and was for CKD-EPI 0.938 vs. 0.878 for MDRD vs. 0.818 for 24-hours creatinine clearance, and the specificity for CKD-EPI 0.878 vs. 0.867 for MDRD vs. 0.802 for 24-hour creatinine clearance.

Conclusion. In this study, the application of serum cystatin C has proven to be a reliable, sensitive and specific parameter for GFR estimation, especially in patients with mild decrease in GFR.

Keywords: diabetes mellitus, cystatin C, creatinine, glomerular filtration rate

Primljen – Received: 22/03/2015

Prihvaćen – Accepted: 24/08/2015

Originalni naučni rad

Faktori rizika za nastanak raka grlića materice

Jadranka Pešević-Pajčin¹, Brankica Galić², Snježana Šipka³,
Žani Banjanin¹

¹JZU Dom zdravlja „Dr Mladen Stojanović“, Laktaši, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²JZU Dom zdravlja, Prijedor, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

³Student II ciklusa studija, Medicinski fakultet Banja Luka, Univerzitet u Banjoj Luci,
Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Premaljne i maligne promjene grlića materice mogu biti udružene sa različitim faktorima rizika. Cilj rada je bio da se analiziraju faktori rizika za nastanak raka grlića materice, utvrdi prisutnost humanog papiloma virusa (HPV) kod ispitanica sa patološkim Papanikolau (Papa) nalazom i analizira korelaciju između citoloških, kolposkopskih, patohistoloških i HPV nalaza.

Metode. Prospektivnom studijom obuhvaćeno je 108 žena (25–65 godina) pregledanih u specijalističkoj ambulanti DZ Banja Luka od 2008–2010. godine. Ispitanice su odabrane slučajnim izborom, a isključene su trudnice i pacijentice kod kojih je urađena histerektomija. Svim ispitanicama su uzeti podaci pomoću anketnog upitnika, urađen ginekološki pregled, a u zavisnosti od nalaza i inspekcije grlića materice, citološka analiza metodom Papa. Kod ispitanica sa sumnjivim nalazom pri ginekološkom pregledu, abnormalnim citološkim nalazom ili nalazom koilocita rađena je kolposkopija, a kod posljednjih i testiranje na HPV. Ispitanicama sa ponovnim citološkim i/ili kolposkopskim abnormalnim nalazom urađena je biopsija.

Rezultati. Učestalost abnormalnog Papa nalaza nije zavisila od prethodnih infekcija ($\chi^2=5,40$, $p=0,369$). Abnormalni Papa nalaz bio je značajno češći kod ispitanica koje su koristile oralnu hormonalnu kontracepciju (5/5) u odnosu na one koje je nisu koristile (34/88) ($\chi^2=9,61$, $p=0,022$), kod ispitanica sa više partnera ($\chi^2=14,42$ $p<0,0001$) i kod pušača (16/27) u odnosu na nepušače (25/70) ($\chi^2=6,202$, $p=0,045$). Od 72 ispitanice testirane na HPV pozitivan nalaz su imale 33, a 26 od njih je imalo abnormalan Papa nalaz, dok je od 39 sa negativnim HPV 6 imalo abnormalan Papa nalaz. Patološki kolposkopski nalaz otkriven je kod 57 od 76 pregledanih ispitanica. Biopsija je urađena kod 50 ispitanica i između abnormalnog Papa i pozitivnog patohistološkog nalaza postoji značajna povezanost.

Adresa autora:
Dr Jadranka Pešević-Pajčin, mr sc.
Ulica Vladimira Rolovića 6b,
78 000 Banja Luka
jadranka.pajcin@gmail.com

Zaključak. Abnormalan Papa nalaz otkriven je značajno češće kod ispitanica koje su imale HPV infekcije, bile pušaši, koristile oralnu hormonalnu kontracepciju i imale više partnera.

Ključne riječi: faktori rizika, rak grlića materice, HPV infekcija

Uvod

Svjetska zdravstvena organizacija definiše faktore rizika kao bilo koje svojstvo, karakteristiku ili ekspoziciju osoba koje povećava vjerovatnoću razvoja oboljenja ili nastanka povrede. Rizik predstavlja šansu da se naruše određene vrijednosti, u ovom slučaju zdravlje i kvalitet života. Faktor rizika je sve što može povećati mogućnost nastanka bolesti. Tek 10% malignih bolesti su rezultat djelovanja genetskih faktora, a preko 2/3 su faktori sredine koji, prije svega, proizilaze iz savremenog života [1]. Rak grlića materice smatra se bolešću koja se može izlječiti zbog toga što ima dug preinvazivni period, što je moguće organizovati efikasan skrining i zato što je tretman preinvazivnih lezija uspješan. Poslije dojke, grlić materice je mjesto najčešćeg javljanja malignog procesa u organizmu žene. Prema podacima Global Burden of Cancer Study (GLOBOCAN) svake godine u svijetu od raka grlića materice oboli oko 500 000, a umre oko 250 000 žena [2].

Učestalost invazivnog raka grlića materice se smanjuje, a karcinoma *in situ* se povećava [3]. Epidemiološka zapažanja vezana za rak grlića materice datiraju još iz XIX vijeka, kada je uočeno da se oboljenje češće javlja kod prostitutki, a rijetko kod časnih sestara i monahinja. Rak grlića materice danas je još uvijek česta bolest u nerazvijenim i manje razvijenim zemljama. Premaljne i maligne promjene grlića materice mogu biti udružene sa različitim faktorima rizika. Što je duža i češća izloženost tim faktorima, mogućnost nastanka patoloških promjena na grliću materice je veća [4]. Faktori rizika za nastanak raka grlića materice su godine starosti pri stupanju u polne odnose, mijenjanje i veći broj partnera, partneri koji su imali veći broj partnerki, broj porođaja, pobačaja, menarha, seksualna higijena. U novije vrijeme, interesovanje svakako budi zdravstvena kultura tj. navike redovnog odlaska na kontrole kod ginekologa, primjena hormonske terapije i kontracepcija. Postoji i korelacija između rizika za rak grlića materice i socio-ekonomskog statusa. Smatra se da socio-kulturalne navike imaju značajan uticaj na seksualne navike, kao i na reproduktivne karakteristike. Rak grlića materice je češći kod žena sa nižim socio-ekonomskim statusom. Ovo se dovodi u vezu sa nivoom polne higijene

žena, vremenom stupanja u polne odnose i drugim faktorima rizika. Konzumacija alkohola (2-3 pića na dan) povećava rizik za oko 25% u poređenju sa osobama koje ne piju. Porodična anamneza može da ukaže na povećanu vjerovatnoću nastanka raka grlića materice. Žene koje imaju gen za predispoziciju raka grlića materice imaju 85% šansi da će dobiti rak do svoje 80. godine, a preko polovine njih do 50. godine života [5]. Faktor rizika podrazumjeva i lične navike kao što je pušenje, koje je odavno prepoznato kao faktor rizika za mnoge maligne tumore [6,7].

Veliki broj istraživanja ustanovio je da u etiologiji raka grlića materice transmisivni agensi igraju značajnu ulogu. U prilogu učešća infektivnog agensa govore i neka istraživanja u kojima je ustanovljeno da na rizik za nastanak raka grlića kod žena utiču i seksualne navike njihovih muževa tj. veći broj partnerki [8]. Relativni rizik od nastanka raka grlića materice je oko 65% veći kod žena sa pozitivnim nalazom na humani papiloma virus u odnosu na one sa negativnim nalazom, a takođe je ustanovljeno da kod žena sa hroničnom infekcijom humanim papiloma virusom, postoji 200% veći rizik od progresije normalnog Papa nalaza u cervicalnu intraepitelnu neoplaziju II ili III (CIN II i CIN III) u dvogodišnjem razdoblju, u odnosu na žene sa negativnim nalazom humanog papiloma virusa [9]. Novija istraživanja pokazuju da žena koja je pozitivna na infekcije visokoookogenim sojem humanog papiloma virusa u dva navrata nakon šest ili dvanaest mjeseci, ima sklonost razvoja prekanceroznih lezija grlića materice.

Cilj rada je bio analizirati glavne faktore rizika za nastanak raka grlića materice, utvrditi prisutnost humanog papiloma virusa kod žena sa patološkim nalazom Papapnikolau testa (Papa) i analizirati korelaciju između patoloških-citoloških nalaza, kolposkopije, nalaza humanog papiloma virusa i biopsije.

Metode rada

Ispitivanje je vršeno kao prospektivna studija u grupi od 108 žena, starosne dobi od 25 do 65 godina, koje su u periodu od 2008. do 2010. godine pregledane i ispitivane u konsultativno-specijalističkoj ambulanti Javne zdra-

vstvene ustanove Dom zdravlja Banja Luka. Ispitanice su odabране slučajnim izborom prilikom redovnih pregleda. Iz istraživanja su isključene trudnice i pacijentice kod kojih je urađena histerekтомija. Prije započinjanja dijagnostičkih procedura sve ispitanice su prihvatile da usmeno daju podatke za anketni upitnik.

Uzeti su anamnestički podaci uključujući sljedeće podatke o faktorima rizika: pušačke navike, korištenje kontracepcije, infekcije, genetska predispozicija, broj partnera. Ginekološki pregled urađen je svim ženama spekulom i palpatornim pregledom. Pored ginekološkog pregleda i inspekcije grlića materice urađena je citološka analiza metodom Papanikolau. Papa test je uziman špatulom sa površine grlića materice, a štapićem omotanim vatom uziman je bris iz cervikalnog kanala grlića materice. Papa test je kategorizovan kao: a) normalan (negativan), b) abnormalan nalaz (IIIa atipične ćelije i IIIb diskarioza laka i srednja). Kod pacijentica sa prvim abnormalnim Papa testom prema predlogu citološkog laboratorijskog urađen je kontrolni nalaz Papa testa poslije dva mjeseca.

Kolposkopija je rađena kod svih ispitanica sa abnormalnim citološkim nalazom, kao i kod ispitanica sa normalnim citološkim nalazom, ali na osnovu sumnjivog ginekološkog pregleda, odnosno kod pacijentica kod kojih su u citološkom nalazu prisutni koilociti. Kolposkopija je rađena u ginekološkoj ambulanti prema standardnim principima za izvođenje ove procedure, na aparatu Olympus OCS 500. Nakon što se pacijentica smjesti u ginekološki položaj, pristupi se grliću materice upotreboom standardnog spekuluma. Nakon zadovoljene vizuelizacije sa grlića materice se sterilnim tupferom skidaju naslage sluzi. Potom se tupferom koji je natopljen 3-5% sirćetnom kiselinom premazuje grlić i posmatra pod kolposkopom. Nakon prvog dijela pregleda primjenjuje se tehnika Šilerove probe, prebojavanjem grlića Lugolovim rastvorom. Pregleda se jasna skvamo-kolumna granica, originalni pločasti epitel i zona transformacije. Kolposkopski nalazi su kategorisani kao uredni i abnormalni koji obuhvataju nalaz aceto wait epitelia (AW), mozaika, punktacije, leukoplakije. Kod pacijentica sa ponovljenim citološkim i/ili kolposkopskim abnormalnim nalazom, urađena je i biopsija sa

patohistološkom analizom i na osnovu patohistološkog nalaza proveden je dalji tretman. Sve biopsije su rađene kao ciljane (punch) biopsije, a kohleat cervikalnog kanala kiretom za kiretažu. Dobijeni uzorci su fiksirani u alkoholu, označeni u boćicama kao 1) komadići tkiva sa grlića materice i 2) kohleta cervikalnog kanala. Nalazi su upućeni u Zavod za patologiju na dalju obradu. Histopatološku dijagnozu je postavljao specijalista patolog. Dijagnoza je postavljena kao: 1) cervicitis chronica; 2) cervikalna intraepitalna lezija I, II, III (CIN I, CIN II i CIN III); 3) karcinom *in situ* i 4) invazivni karcinom grlića materice.

Kod pacijentica sa abnormalnim citološkim nalazom, kod pacijentica koje su u citološkom nalazu imale prisutne koilocite urađeno je testiranje na humani papiloma virus (HPV) tj. molekularno-dijagnostički test hybrid-capture (hc2DNK) test za određivanje 13 tipova HPV visoko onkogenog potencijala (16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 56, 59, 68). Uzimanje uzorka vršeno je isključivo originalnim setom, koji sadrži epruvete sa transportnim medijumom, četkicom i uputstvom. Nakon uzetog brisa iz cervikalnog kanala, četkica se uranja u medijum i ostaje u epruveti, koja se zatvara i obilježava. Svi podaci (ime i prezime, jedinstven matični broj, datum kad je uzorak uzet) su upisani u knjigu protokola. Uzorci su čuvani u frižideru i transportovani u laboratoriju Ginekološko-akušerske klinike Banja Luka, sa pratećom uputnicom i podacima. Uzorak sa odnosom RLU/CO ≥ 1 upućuje na prisustvo sekvene humanog papiloma virusa DNK visokog rizika u uzorku, a uzorak sa odnosom RLU/CO ≤ 1 upućuje na odsustvo sekvene humanog papiloma virusa DNK visokog rizika u uzorku.

Rezultati

Iz anketnog upitnika smo dobili da je 96 (88,9%) ispitanica bilo bez prethodnih infekcija, 44 (40,7%) su imale abnormalan Papa test. Sa infekcijama je bilo 12 (11,1%) ispitanica. Trihomonas je imala 1 (0,9%) ispitanica i negativan Papa test, hlamidijska je bila pozitivna kod 2 (1,8%) ispitanice i imale su negativan Papa test; streptokoknu infekciju i mikoplazmu su imale 2 (1,8%) ispitanica i negativan Papa test; E. coli je imala jednu (0,9%) ispitanica i abnormalan

Papa nalaz, virus i kondilome imalo je 6 (5,5%) ispitanica, 3 (2,7%) su imale negativan Papa test, a 3 (2,7%) abnormalan test. Statističkom metodom smo dobili da ne postoji značajna razlika u distribuciji abnormalnih Papa testova u odnosu na infekciju ($\chi^2=5,40$, $p=0,369$) (Tabela 1).

Oralnu kontracepciju nije koristilo 88 (81,4%) ispitanica, od kojih su abnormalne Papa nalaze imale 34 (31,5%) ispitanice. Oralnu hormonsku kontracepciju je koristilo 5 (4,6%) ispitanica i svih 5 (0,46%) je imalo abnormalne Papa nalaze. Učestalost ispitanica sa pozitivnim i negativnim Papa nalazom se statistički značajno razlikuje među grupama formiranim prema korištenju kontracepcije ($\chi^2=9,61$, $p=0,022$). Druge vrste kontracepcije je koristilo 15 (13,8%) ispitanica od kojih je 9 (8,3%) imalo abnormalne nalaze (Tabela 2).

Od anketiranih 108 ispitanica 58 (53,7%) je imalo jednog partnera, od kojih je 16 (14,8%) imalo abnormalne Papa nalaze. Više partnera je imalo 50 (46,3%) ispitanica, 32 (29,6%) su imale abnormalne nalaze Papa testa. Statistički značajna razlika postoji ($\chi^2=14,42$, $p<0,0001$).

Pušačku naviku je imalo 27 (25%) ispitanica od kojih je 16 (14,8%) imalo abnormalne nalaze Papa testa. Ukupan broj ispitanica koje nisu pušile je bio 70 (64,8%), bivših pušača je bilo

11 (10,2%). Statistički značajna razlika postoji u učestalosti abnormalnog i normalnog Papa nalaza između ispitanica pušača, nepušača i bivših pušača ($\chi^2=6,202$, $p=0,045$). Pozitivnu porodičnu anamnezu tj. pojavu karcinoma grlića materice u porodici je imalo 11 (10,2%) ispitanica, a njih 3 (2,7%) su imale abnormalne Papa nalaze. Negativnu porodičnu anamnezu je imalo 97 (89,8%) ispitanica i 45 (41,6%) ih je imalo abnormalne nalaze Papa. Ne postoji statistički značajna razlika između pozitivne porodične anamneze i abnormalnih Papa nalaza ($\chi^2=1,46$, $p=0,227$) (Tabela 3).

Testiranje na humani papiloma virus je urađeno kod 72 (66,7%) ispitanica. Među njima je negativan nalaza Papa testa imalo 40 (55,5%) ispitanica, a samo 7 (9,7%) od njih je imalo pozitivne nalaze na humani papiloma virus. Abnormalne nalaze Papa IIIa je imalo 25 (34,7%) ispitanica među kojima je humani papiloma virus dokazan kod 19 (26,4%). Papa nalaz IIIb je imalo 7 (9,7%) ispitanica i sve su bile pozitivne na humani papiloma virus. Postoji statistički značajno veća učestalost Papa abnormalnog nalaza kod ispitanica sa prisutnim humanim pailoma virusom ($\chi^2=30,47$, $p<0,0001$). Kao mjeru slaganja koristili smo koefficijent. On je statistički značajan, ali veoma nizak (0,11), te predstavlja vrlo nisko slaganje

Tabela 1. Prethodne infekcije i nalaz Papanikolau testa (Papa)

Prethodne infekcije	Negativan Papa nalaz	Abnormalan Papa nalaz	Ukupno
Trichomonas vaginalis	1 (0,9 %)	0	1 (0,9 %)
Chlamydia	2 (1,8 %)	0	2 (1,8 %)
Streptococcus i Mycoplasma	2 (1,8 %)	0	2 (1,8 %)
Escherichia coli	0	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)
Virusi i kondilomi	3 (2,7 %)	3 (2,7 %)	6 (5,5 %)
Bez infekcija	52 (48 %)	44 (40,7 %)	96 (88,9 %)
Ukupno	60 (55,5 %)	48 (44,4 %)	108 (100 %)

$\chi^2=5,40$, $p=0,369$

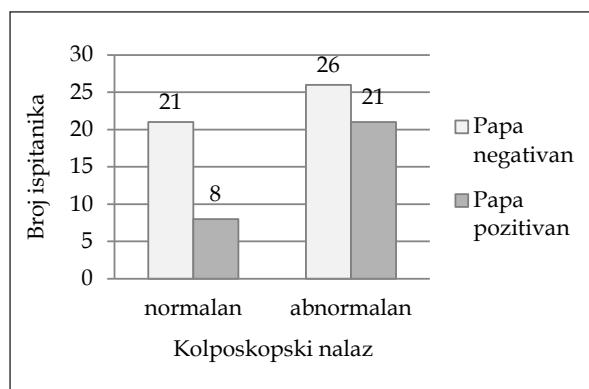
Tabela 2. Korištenje kontracepcije i nalaz Papanikolau testa (Papa)

Kontracepcija	Negativan Papa nalaz	Abnormalan Papa nalaz	Ukupno
Oralna hormonska kontracepcija	0	5 (4,6 %)	5 (4,6 %)
Bez kontracepcije	54 (50 %)	34 (31,5 %)	88 (81,4 %)
Druge kontracepcije	6 (5,5 %)	9 (8,3 %)	15 (13,8 %)
Ukupno	60 (55,5 %)	48 (44,4 %)	108 (100 %)

$\chi^2=9,61$, $p=0,022$

dva testa ($\kappa=0,118$, $p=0,50$) (Tabela 4).

Kod 76 (70,4%) ispitanica je urađena kolposkopija. Normalan kolposkopski nalaz je imalo 29 (38,2%) ispitanica, a 8 (10,5%) od njih je imalo abnormalne Papa nalaze. Abnormalne kolposkopske nalaze je imalo 47 (61,8%) ispitanica, a od njih je 21 (27,6%) ispitanica imala pozitivne Papa nalaze (Slika 1).



Slika 1. Odnos kolposkopskog nalaza i nalaza Papanikolau testa (Papa)

Od 50 (46,3%) ispitanica kod kojih je urađena biopsija i patohistološka analiza cervikalnu intraepitelnu leziju I (CIN I) su imale 4 (8%) ispitanice od kojih su 2 (4%) imale negativne Papa nalaze, a 2 (4%) su imale IIIa nalaz. Cervikalnu intraepitelnu leziju II (CIN II) je imala 1 (2%) ispitanica a njen Papa test je bio IIIa. Cervikalnu intraepitelnu leziju III (CIN III) je imalo 13 (26%) pacijentica i samo jedna (2%) pacijentica je imala negativan Papa test, 9 (18%) pacijentica IIIa, a 3 (6%) pacijentice IIIb. Karcinom *in situ* je imalo 11 (22%) pacijentica i nijedna pacijentica nije imala uredan Papa nalaz, 7 (14%) ih je imalo IIIa i 4 (8%) pacijentice su imale IIIb. Invazivni karcinom su imale dvije pacijentice, jedna (2%) je imala Papa IIIa a jedna (2%) Papa IIIb. Cervicitis chronica je imalo 19 (38%) pacijentica, 10 (20%) je imalo uredne Papa nalaze, 6 (12%) ih je imalo IIIa, a 3 (6%) su imale Papa IIIb. Postoji statistički značajna povezanost kada su u pitanju abnormalni Papa nalazi i pozitivni patohistološki nalazi ($\chi^2=32,87^*$ $p=0,017$). Koeficijent κ pokazao je

Tabela 3. Učestalost negativnog, odnosno pozitivnog nalaz Papanikolau testa (Papa) u zavisnosti od broja partnera, pušačkih navika i porodične anamneze o karcinomu grlića materice

	Negativan Papa nalaz	Abnormalan Papa nalaz	Ukupno	χ^2
Broj partnera				
jedan	42 (38,8 %)	16 (14,8 %)	58 (53,7 %)	$\chi^2=14,42$
više	18 (16,6 %)	32 (29,6 %)	50 (46,3 %)	$p<0,0001$
Pušačka navika				
pušači	11 (10,2 %)	16 (14,8 %)	27 (25 %)	$\chi^2=6,202$
nepušači	45 (41,6 %)	25 (23,1 %)	70 (64,8 %)	$p=0,045$
bivši pušači	4 (3,7 %)	7 (6,5 %)	11 (10,2 %)	
Porodična anamneza				
pozitivna	8 (7,4 %)	3 (2,7 %)	11 (10,2 %)	$\chi^2=1,46$
negativna	52 (48,1 %)	45 (41,6 %)	97 (89,8 %)	$p=0,227$

Tabela 4. Nalaz Papanikolau testa kod bolesnica sa pozitivnim, odnosno negativnim nalazom humanog papiloma virus (HPV)

Papanikolau test	Negativan HPV	Pozitivan HPV	Ukupno
Negativan	33 (45,8 %)	7 (9,7 %)	40 (55,5%)
III a	6 (8,3 %)	19 (26,4 %)	25 (34,7 %)
III b	0	7 (9,7 %)	7 (9,7 %)
Ukupno	39 (54,2 %)	33 (45,8 %)	72 (66,7 %)

$\chi^2=30,47$, $p<0,0001$

Tabela 5. Poređenje patohistoloških nalaza i nalaza Papanikolau testa

Patohistološki nalazi	Papanikolau test			Ukupno
	Negativan	III A	III B	
CIN I	2 (4 %)	2 (4 %)	0	4 (8 %)
CIN II	0	1 (2 %)	0	1 (2 %)
CIN III	1 (2 %)	9 (18 %)	3 (6 %)	13 (26 %)
Carcinoma in situ	0	7 (14 %)	4 (8 %)	11 (22 %)
Carcinoma invasivum	0	1 (2 %)	1 (2 %)	2 (4 %)
Cervicitis chronica	10 (20 %)	6 (12 %)	3 (6 %)	19 (38 %)
Ukupno	13 (26 %)	26 (52 %)	11 (22 %)	50 (46,3 %)

$\chi^2=0,124$, $p=0,067$; $\chi^2=32,87$, $p=0,017$

da je saglasnost ova dva testa slaba ($\kappa=0,124$ $p=0,067$) (Tabela 5).

Diskusija

Faktori rizika za rak grlića materice ispituju se od sredine prošlog vijeka i značajan dio ovih ispitivanja je obavljen. Svi faktori rizika za jednu bolest nisu od istog značaja u nastanku te bolesti. Faktori rizika se međusobno sumiraju pa ukoliko ih je u okolini jedne osobe više, mogućnost nastanka bolesti je veća. U našem istraživanju sa prethodnim infekcijama bilo je 12 ispitanica. Sa virusnim infekcijama je bilo 6 ispitanica, a od njih 6 tri su imale abnormalne Papa nalaze. Inkubacija humanog papiloma virusa relativno dugo traje, od 2 do 9 mjeseci (i duže), zbog toga zaražene osobe mogu biti neprepozнат, subklinički izvor zaraze i vjerovatno su razlog relativno teškog načina otkrivanja izvora i praćenja puteva širenja humanog papiloma virusa. Hlqidiju su imale 2 pacijentice, ali su imale negativne Papa nalaze. Opisano je da perzistencija hlqidije ima ulogu u karcinogenezi kod raka grlića materice, kao i u patogenezi razvoja autoimunih reakcija kod hlqidjskih infekcija. Kod pacijentica koje koriste oralnu hormonsku kontracepciju, češća je cervikalna ektopija, ali da li je češći i rak grlića materice ipak je još nejasno [10,11]. Novije studije više naglašavaju važnost prisutnosti humanog papiloma virusa i vremenskog razdoblja uzimanja oralne hormonske kontracepcije (više od 5 godina) kao faktora rizika u nastanku raka grlića materice kod pacijentica koje koriste oralnu hormonsku kontracepciju. U studiji objavljenoj 2007. godine Appleby i saradnici [12] pregledali su 24 epidemiološke

studije koje su proučavale moguću vezu raka grlića materice i uzimanje oralne hormonske kontracepcije. Našli su da je relativni rizik od pojave invazivnog raka grlića materice veći kod pacijentica koje koriste terapiju 5 ili više godina, u odnosu na žene koje nisu uzimale terapiju. I u našem istraživanju smo imali 5 (4,6%) ispitanica koje su koristile oralnu hormonsku kontracepciju i svih 5 (0,46%) je imalo abnormalne Papa nalaze.

Veći broj epidemioloških istraživanja ukazuju da pušenje povećava rizik od nastanka raka grlića materice. Studije koje opisuju povećan rizik pripisuju ga brojnim karcinogenima u duvanskom dimu [13]. U našem istraživanju smo imali 27 (25%) ispitanica koje su imale pušačku naviku. Od njih 27, kod 16 (14,8%) je otkriven abnormalan nalaz Papa testa. Sumirajući sve činjenice u vezi sa epidemiološkom situacijom raka grlića materice, naročito mjesto zauzima seksualna aktivnost, doba započinjanja seksualnog života i broj seksualnih partnera. To sve ukazuje na infektivnu etiologiju ove bolesti. Očigledno je da žena visokog rizika postaje to u nekim slučajevima zbog svog seksualnog partnera. Mnoga ispitivanja potvrđuju da je rizik od obolijevanja povećan u slučajevima postojanja dugotrajne infekcije genitalnog trakta, tako da je nesumnjivo od značaja postojanje infektivnog agensa koji se prenosi polnim odnosima. Stoga se rak grlića materice danas opravданo ubraja u seksualno prenosive bolesti. U brojnim studijama je pokazana povezanost karcinoma grlića materice sa infekcijom humanog papiloma virusa. Faktori rizika za prijenos infekcije humanog papiloma virusa zavise prvenstveno od imunskog stanju organizma. Prvi polni odnos u ranoj životnoj dobi, udaja, rađanje u ranoj životnoj

dobi, višebrojni polni partneri, porodi većeg broja djece, polni odnosi sa rizičnim muškim partnerom. Polno prenosiv put je najčešći put prenošenja virusa. Prema rezultatima studija kod 60% seksualno aktivnih žena pronađen je humani papiloma virus u brisu grlića materice [14]. Humani papiloma virus je etiološki faktor zločudne promjene grlića materice. U tkivu karcinoma grlića materice u 100% slučajeva može se izolovati DNK visokorizičnog genotipa humanog papiloma virusa [15]. Humani papiloma virus tip 16 je dominantni onkogeni genotip (51%) u skvamoznim lezijama, dok je humani papiloma virus 18 najčešći (56%) uzročnik glandularnog karcinoma [16].

U našem istraživanju je urađeno testiranje na humani papiloma virus kod 72 pacijentice. Pozitivnih pacijentica na humani pailoma virus je bilo 33, a negativnih 38. Slično istraživanje je provedeno na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Banja Luka. U istraživanju je učestvovalo 3914 pacijentica, 913 žena je bilo pozitivno na humani papiloma virus što predstavlja prevalencu od 23,33% [17]. Ovaj rezultat je sličan onom u Sjedinjenim Američkim Državama gdje je nađena prevalenca od 26,8% [18]. U našem istraživanju je urađeno 50 biopsija. Cervicitis chronica je imalo 19 ispitanica od kojih je abnormalni Papa test imalo 9 ispitanica. Cervikalnu intraepitelnu leziju I (CIN I) su imale 4 pacijentice, a Papa abnormalne nalaze su imale dve od njih. Cervikalnu intraepitelnu leziju II (CIN II) je imala jedna ispitanica koja je imala abnormalan nalaz Papa testa, dok je cervikalna intraepitelna lezija III (CIN III) dokazana kod 13 ispitanica od kojih je 12 imalo abnor-

malne Papa nalaze. Karcinom *in situ* je imalo 11 ispitanica i svih 11 su imale abnormalne Papa nalaze, a invazivni karcinom su imale 2 pacijentice i sve su imale abnormalne Papa nalaze. Slično istraživanje je bilo u Kraljevu od 2009. do 2011. godine, gdje je urađeno 24 709 preventivnih pregleda Papa testom [19]. Pozitivnih Papa nalaza je bilo 798. Nakon toga su rađene biopsije i od 237 pacijentica, 69 je imalo cervikalnu intraepitelnu neoplaziju I (CIN I), 67 cervikalnu intraepitelnu neoplaziju II (CIN II) i 101 cervikalnu intraepitelnu neoplaziju III (CIN III), 15 karcinom *in situ*, 3 invazivni karcinom, 21 infiltrativni karcinom, a kod 5 je dijagnostikovan adenokarcinom. Kod 374 je potvrđeno postojanje hroničnog cervicitisa, a kod 143 cervicitis sa koilocitozom [19].

Zaključak

Istraživanja sprovedena u ovom radu su pokazala da je abnormalan Papa nalaz bio značajno češći kod ispitanica koje su imale infekciju humanim papiloma virusom, bile pušači, koristile oralnu kontracepciju i imale više partnera. U našem istraživanju upoređen je nalaz humanog papiloma virusa sa Papa nalazima i pokazano da su Papa nalazi češće abnormalni kod bolesnica sa infekcijom ovim virusom. Takođe, poređenje Papa nalaza sa patohistološkim nalazima je pokazalo da postoji značajna vezanost između abnormalnih Papa nalaza i pozitivnih patohistoloških nalaza.

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

Literatura

1. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice (C4-GEP) Geneva: World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research and Department of Chronic Diseases and Health Promotion; 2006. Available from: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9241547006/en/> Accessed August 12, 2014
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide IARC CancerBase No. 5 [Internet]. Version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004. Available from <http://www-dep.iarc.fr/> Accessed August 12, 2014
3. World Health Organization position paper: Human papilloma virus vaccines. Weekly epidemiological record. 2009;15(84):117-32. Available from: <http://www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf> Accessed August 12, 2014
4. American Cancer Society. Detailed guide: cervical cancer. Can cervical cancer be prevented? Available from: <http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/index>. Accessed August 12, 2014
5. Macgregor JE, Moss SM, Parkin DM, Day NE. A case-control study of cervical cancerscreening in north east Scotland. Br Med J (Clin Res Ed) 1985;290(6481):1543-6.
6. Brinton LA. Epidemiology of cervical can-

- cer-overview. IARC Sci Publ 1992;(119):3-23.
7. Hellberg D, Nisson S, Haley NJ, Hoffman D, Wynder E. Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: nicotine and cotinine in serum and cervical mucus in smokers and nonsmokers. Am J Obstet Gynecol 1988;158(4):910-3.
 8. Chen C, Yang Z, Li Z, Li L. Accuracy of several cervical screening strategies for early detection of cervical cancer: a meta-analysis. Int J Gynecol Cancer 2012;22(6): 908-21.
 9. Hodžić D, Navratil R, Marković-Puač LJ, Rališ R, Grce M. Female genital HPV infection in Požega region. Šesti simpozij o spolno prenosivim bolestima i urogenitalnim infekcijama – simpozij Slavka Schoenwalda s međunarodnim sudjelovanjem. 2004, Opatija. Knjiga sažetaka. Zagreb: Hrvatsko društvo za urogenitalne infekcije HLZ-a; 2004; p. 27.
 10. Sperof L, Fritz MA. Oral contraception. In: Sperof L, Fritz MA, editors. Clinical gynecologic endocrinology and infertility, 7th edition. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 861-942.
 11. Mishell Jr, Daniel R. Contraception. In: Strauss J F III, Barbieri RL, editors. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology, 5th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. p. 899-938.
 12. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. Lancet 2007;370(9599):1609-21.
 13. Ho Gy, Kadish AS, Burk RD, Basu J, Palan PR, Mikhail M, Romney SL. HPV 16 and cigarette smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Int J Cancer 1998;75(3):281-5.
 14. Husnjak K, Grce M, Magdić L, Pavelić K. Comparison of five different polymerase chain reaction methods for detection of human papillomavirus in cervical cell specimens. J Virol Methods 2000;88(2):125-34.
 15. Bohmer G, van den Brule AJ, Brummer O, Meijer CL, Petry KU. No confirmed case of human papillomavirus DNA-negative cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or invasive primary cancer of the uterine cervix among 511 patients. Am J Obstet Gynecol 2003;189(1):118-20.
 16. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. Int J Cancer 2007;121(3):621-32.
 17. Jovanić N, Sibinčić S, Babić N, Perendija V, Bokan M. Prevalencija infekcije žena visoko rizičnim humanim papiloma virusima u regiji Banja Luke. 56. Ginekološko akušerska nedelja SLD. 2012, Beograd. Zbornik radova. Beograd: Srpsko lekarsko društvo-Ginekološko-akušerska sekcija; 2012; p. 653-61.
 18. Stamatakis P, Papazafiroglou A, Elefsonitis I, et al. Prevalence of HPV infection among Greek women attending a gynecological outpatient clinic. BMC Infect Dis 2010;10:27.
 19. Andželković T, Jovanović D, Drašković M, Milenković J, Miletić A, Dimitrijević S. Preventivni pregledi grlića materice i analiza urađenih biopsija u periodu od 2009-2011 u ZC "Studenica" u Kraljevu. 55. Ginekološko-akušerska nedelja SLD. 2011, Beograd. 2011. Zbornik radova. Beograd: Srpsko lekarsko društvo-Ginekološko-akušerska sekcija; 2011; p. 365-9.

Risk factors for cervical cancer

Jadranka Pešević-Pajčin¹, Brankica Galić², Snježana Šipka³, Žani Banjanin¹

¹Health Care Center Mladen Stojanović, Laktaši, Bosnia and Herzegovina

²Health Care Center, Prijedor, Bosnia and Herzegovina

³Postgraduate student, Faculty of Medicine Banja Luka, University of Banja Luka, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Premalignant and malignant changes of the cervix may be associated with different risk factors. The aim of our study was to analyze the main risk factors for cervical cancer, determine the presence of human papilloma virus in women with pathological Papanicolaou (Pap) smear finding, as well as to analyze a correlation between pathological cytology, colposcopy, human papillomavirus (HPV) and biopsy.

Methods. The prospective study included 108 women (aged 25-65) examined in Health Care Center Banja Luka in 2008-2010. The patients were selected randomly. Pregnant women and patients who have

undergone hysterectomy have been excluded from the study. All patients have filled in the Questionnaire, have had a gynecological examination and cervical inspection and subsequently cytology analysis using the Papa method. In patients with suspicious finding after gynecological examination, with abnormal cytology finding or koilocyte finding, colposcopy has been done as well as HPV testing. In patients with repeated cytology and/or colposcopic abnormal finding, biopsy has been done.

Results. The frequency of abnormal Pap smear finding was not dependent on the previous infections ($\chi^2=5.40$, $p=0.369$). Abnormal Pap smear finding was significantly more common in women who used oral hormonal contraception (5/5) compared to the ones who did not use it (34/88) ($\chi^2=9.61$, $p=0.022$), in women with many partners ($\chi^2=14.42$ $p<0.0001$) and in smokers (16/27) compared to non-smokers (25/70) ($\chi^2=6.202$, $p=0.045$). Out of 72 patients tested for HPV, 33 had positive finding, 26 had abnormal Pap smear finding, whereas out of 39 with negative HPV, 6 had abnormal Pap smear finding. Pathological colposcopic finding was found in 57 out of 76 patients. Biopsy was carried out in 50 patients and there is a significant relation between abnormal Pap smear finding and positive pathohistological finding ($\chi^2=32.87$, $p=0.017$).

Conclusion. Abnormal Pap smear findings were significantly more common in patients who had HPV infection and many partners and who were smokers and used oral contraceptives.

Keywords: risk factors, cervical cancer, HPV infections

Primljen – Received: 25/09/2014

Prihvaćen – Accepted: 04/05/2015

Originalni naučni rad

Analiza povezanosti kriminalnog ponašanja sa demografskim, porodičnim i psihosocijalnim faktorima

Dragan Jovanović^{1,2}, Milan Novaković^{1,3}, Novica Petrović^{1,2}, Aleksandra Salamadić^{1,2}

¹Medicinski fakultet Foča, Univerzitet Istočno Sarajevo, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Centar za neurologiju, psihijatriju i medicinsku psihologiju, Univerzitetska bolnica Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

³Dom zdravlja Bijeljina, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Dosadašnja istraživanja dokazuju da postoji povezanost između kriminalnog ponašanja i godina starosti kriminalaca, kriminaliteta i zloupotrebe alkohola i droga u primarnoj porodici kriminalaca, zloupotrebe alkohola i droga samih kriminalaca, patološkog kockanja i ratnih stresova kriminalaca.

Cilj rada je da se izvrši analiza povezanosti kriminalnog ponašanja sa godinama starosti kriminalaca, kriminalitetom i zloupotrebom alkohola i droga u primarnoj porodici kriminalaca, zloupotrebom alkohola i droga, patološkim kockanjem i ratnim stresovima kriminalaca.

Metode. Studija je kontrolisana, transverzalna i obuhvata štićenike Kazneno-pravnih zavoda iz Republike Srpske: 60 štićenika koji su počinili ubistvo i 60 štićenika koji nisu počinili ubistvo. U svrhu eksploracije osnovnog problema koristi se upitnik Lista opštih podataka. To je specifično konstruisana skala koja sadrži 8 pitanja od kojih se 5 pitanja rješava zaokruživanjem DA ili NE, na jedno pitanje se odgovara upisivanjem broja, a ostala dva pitanja sadrže podgrupe određene varijable i zaokruživanjem se određuje pripadnost nekoj od podgrupa.

Rezultati. Poređenje dvije ispitivane grupe je pokazalo da su ubice bile značajno starije od neubica (40 godina ubice, 34 godine neubice; $p=0,003$), a nije bilo značajne razlike u učestalosti alkoholizma u primarnoj porodici ispitanika (15,8% u porodicama ubica, 13,4% neubica), kao ni kriminaliteta (11,4% u porodicama neubica, 8,35% ubica), dok je narkomanija bila prisutna samo u jednoj porodici neubica. Sklonost štićenika kockanju nije se statistički značajno razlikovala između ispitanika dvije grupe (13,3% ubica, 18,35% neubica), a postoji visoko statistički značajna razlika u učestalosti alkoholizma štićenika (68,35% ubica, 36,7% neubica je u potpunoj apstineziji; $p=0,001$) i narkomanije (0 ubica i 5 neubica; $p=0,029$). Obje grupe su u visokom procentu bile izložene ratnim stresovima (56,7%).

Zaključak. Zloupotreba alkohola ispitanika i njihovih porodica, izloženost ratnim stresovima mogu se povezati sa kriminalnim ponašanjem ispitanika, dok ova povezanost nije uočena između kriminalnog ponašanja i narkomanije ispitanika i njihovih porodica.

Ključne riječi: kriminalci, kriminalitet, godine starosti, alkoholizam, narkomanija, ratni stresovi, patološko kockanje.

Adresa autora:

Prim. dr sc. med. Dragan Jovanović
Medicinski fakultet Foča
Studentska 5, 73300 Foča
drdragana@teol.net

Uvod

Ličnost sadrži sve karakteristike jedne osobe, njenu jedinstvenost i osobenost, po čemu se ona razlikuje od svih drugih osoba. Ličnost se formira u interakciji nasljeđa i spoljnje sredine, odnosno, pod uticajem bioloških, psiholoških i socijalnih faktora [1].

U zatvoreničkoj populaciji najviše krivičnih djela vrše osobe sa disocijalnim poremećajem ličnosti - broj psihopata se kreće od 15 do 25%, a među zatvorenicima osuđenim za razbojničke krađe i razbojništva taj postotak je i dvostruko veći [2,4-8].

U dosadašnjim istraživanjima kriminaliteta nasilja utvrđeno je da su djela nasilja dominantno karakteristika osoba muškog pola, mlađeg uzrasta i srednjih godina, odnosno do 45 godina. Krivična djela koja najčešće vrše mlađa lica su ubistva (30-35 godina), tjelesne povrede (35-40 godina), razbojništva (18-25 godina) [2-9].

Što se tiče socijalnih osobina nasilnika, oni uglavnom potiču iz porodica sa niskim obrazovanjem i kvalifikacijom [2-12]. Ranija istraživanja dovode u vezu kriminalitet u primarnoj porodici sa agresivnošću i kriminalnim djelima, a i procenat osuđivanih u porodicama nasilnika je iznad prosjeka [2,4,7]. U porodica-ma nasilnika mnogo je alkoholičara, narkomana i lica sa drugim psihičkim poremećajima [2-14]. Tako je u studiji sprovedenoj u Engleskoj i Velsu alkohol imao izvjesnu ulogu kod 39% izvršenih ubistava, a prema podacima iz SAD između 37,8% i 44,6% [6,13,14]. Mišljenja o postojanju uzročne veze između zavisnosti od droga i kriminaliteta su podijeljena. Ipak, mnoge studije, koje upoređuju učešće izvršilaca koji uživaju drogu sa onima koji je ne uzimaju, ukazuju da je uživanje droge faktor koji dovodi do kriminaliteta i socijalno-patološkog ponašanja uopšte [4-8,14].

Cilj rada je bio da se izvrši analiza povezanosti kriminalnog ponašanja sa godinama starosti kriminalaca, kriminalitetom i zloupotrebljom alkohola i droga u primarnoj porodici kriminalaca, zloupotrebljom alkohola i droga kriminalaca, patološkom kockanju i ratnim stresovima samih kriminalaca.

Metode rada

Istraživanje obuhvata štićenike Kazneno-pravnih zavoda iz Republike Srpske (KPZ

«Tunjice» Banja Luka, KPZ «Kula» Istočno Sarajevo, KPZ Foča) i Sudskog odjeljenja Klinike za psihijatriju Sokolac. Ukupno je ispitano 105 štićenika koji su počinili ubistvo i 100 štićenika počinilaca nehomicidalnih djela. Iz grupe ubica isključeno je 15 štićenika koji su osuđeni po pitanju ratnog zločina (ratni zločinci nisu obuhvaćeni radom) i 30 štićenika zbog nepotpuno i nepravilno popunjениh testova. Isključenja iz grupe neubica su izvršena zbog pretjerane vezanosti deliktne situacije za ratna zbivanja (12 štićenika) i zbog nepotpuno i ili nepravilno popunjениh testova (28 štićenika). Poslije navedenih isključenja, formirana je ispitna grupa ubica od 60 štićenika i kontrolna grupa neubica, takođe od 60 štićenika. Kontrolna grupa je formirana od počinilaca krivičnih djela razbojništva (N=22), krađe (N=18) i ostalih krivičnih djela (N=20). U podgrupi neubica počinilaca ostalih krivičnih djela nalaze se počinioци nedozvoljene proizvodnje i prometa opojnih droga (N=7), ugrožavanja javnog saobraćaja (N=4), silovanja (N=3), utaje poreza (N=2), nedozvoljene proizvodnje i prometa oružja i eksplozivnih sredstava (N=1), falsifikovanja novca (N=1), polnog nasilja nad djecom (N=1) i prevare (N=1).

Ispitanici u ispitnoj i kontrolnoj grupi su istraživanju pristupili na dobrovoljnoj bazi.

Studija je kontrolisana, transverzalna (studija presjeka).

U svrhu eksploracije osnovnog problema i ciljeva istraživanja koristi se upitnik Lista opštih podataka. To je specifično konstruisana skala koja sadrži 8 pitanja od kojih se 5 pitanja rješava zaokruživanjem DA ili NE, na jedno pitanje se odgovara upisivanjem broja, a ostala dva pitanja sadrže podgrupe određene varijable i zaokruživanjem se određuje pripadnost nekoj od podgrupa. Na taj način se dobijaju podaci vezani za navedene faktore.

Obilježja posmatranja u studiji su podvrgнутa deskriptivnim statističkim metodama. Zapažene međugrupne razlike su analizirane parametarskim (Studentov-t-test homogenih varijansi) i neparametarskim (Fisher, Pearson Chi-Square test,) statističkim metodama. Pomoću statističkih metoda (ANOVA - analiza varianse i LSD - test najmanje značajne razlike) analizirane su razlike između grupe homicidanata i podgrupa nehomicidanata (podgrupa počinilaca razbojništva, podgrupa počinilaca krađe i podgrupa počinilaca ostalih krivičnih djela).

Tabela 1. Godine starosti štićenika – deskriptivni statistički podaci za grupu ubica i podgrupe neubica s obzirom na vrstu počinjenog krivičnog djela

Krivično djelo	Broj ispitanika	Starost, godine	Opseg godina starosti
Razbojništvo	22	36,92 ± 10,99	19,0 – 54,0
Krađa	18	30,28 ± 6,42	22,0 - 45,0
Ostala djela	20	34,95 ± 10,54	21,0 – 54,0
Ubistvo	60	40,40 ± 11,83	19,0 – 76,0
Ukupno	120	37,33 ± 11,30	19,0 -76,0

Tabela 2. Alkoholizam i kriminalitet u primarnoj porodici i alkoholizam samih štićenika

		Krivično djelo			
		Razbojništvo N=22	Krađa N=18	Ostala djela N=20	Ubistvo N=60
Alkoholizam u primarnoj porodici	Da	Broj (%)	2 (9,1)	2 (11,1)	4 (20,0)
	Ne	Broj (%)	20 (90,9)	16 (88,9)	16 (80,0)
Kriminalitet u primarnoj porodici	Da	Broj (%)	4 (18,2)	2 (11,19)	1 (5,0)
	Ne	Broj (%)	18 (81,8)	16 (88,9)	19 (95,0)
Alkoholizam štićenika	Apstinent	Broj (%)	8 (36,4)	9 (50,0)	5 (25,0)
	Povremeni konuzment	Broj (%)	14 (63,6)	9 (50,0)	14 (70,0)
	Zavisnik	Broj (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,0)
					0 (0,0)

Rezultati

Studentovim t-testom međugrupnih razlika ($t=-3,8$; $df=118$; $p=0,003$) je pokazano da postoji visoko statistički značajna razlika u starosti ubica i neubica. Ubice su u prosjeku starije (40,4 godine) od neubica (34,27 godina).

Analiza varijanse, takođe, pokazuje postojanje statistički značajne razlike u starosti između podgrupa s obzirom na vrstu krivičnog djela, kao i test najmanje značajne razlike, koji pokazuje visokostatistički značajnu razliku između grupe počinilaca ubistva i podgrupe neubica, počinilaca krađe (prosječna starost ubica 40,4, a počinilaca krađe 30,28 godina).

Alkoholizam je prisutniji u primarnim porodicama ubica (18,3%) nego u porodicama neubica (13,4%) ali bez statistički značajne razlike: Pearson-Chi-square test - $\chi^2=0,56$; $df=1$; $p=0,453$.

Pearson-Chi-square testu pokazuje visoko statistički značajnu razliku između grupe u pogledu alkoholizma samih štićenika: 68,35% ubica i 36,7% neubica je u potpunoj apstineziji ($\chi^2=12,1$; $df = 1$; $p=0,001$).

Kriminalitet u primarnoj porodici je pri-

Tabela 3. Učestalost narkomanije u primarnoj porodici štićenika

		Grupa	
		Ubice	Neubice
Narkomanija u primarnoj porodici	Da	Broj (%)	0 (0,0)
	Ne	Broj (%)	60 (100)
			59 (98,3)

sutan kod 11,4% porodica neubica i 8,3 % porodica ubica. U podgrupi neubica, počinilaca razbojništva, prisutan je u 18,2% ispitanika. Pearson-Chi-square test ne otkriva statistički značajnu razliku ($\chi^2=0,37$; $df = 1$; $p=0,543$).

Fisher-ov test međugrupnih razlika ne pokazuje statistički značajnu razliku u učestalosti narkomanije koja je nađena samo u jednoj porodici, i to, neubica ($p=0,999$).

Fisher-ov test je pokazao da postoji statistički značajna razliku u učestalosti narkomanije kod štićenika ($p=0,029$), tj. 5 ili 8,3% neubica su povremeni konzumenti droge.

Pearson-Chi-square testom međugrupnih razlika je dokazano da nema statistički značajne razlike između grupe u sklonosti kockanju ($\chi^2=0,563$; $df=1$; $p=0,45$). Kod osam (13,3%) ubica i 11 (18,3%) neubica prisutna sklonost

Tabela 4. Učestalost narkomanije, sklonosti kockanju i ratnih stresova u grupama štićenika

			Krivično djelo			
			Razbojništvo N=22	Krađa N=18	Ostala djela N=20	Ubistvo N=60
Narkomanija štićenika	Apstinent	Broj (%)	22 (100)	15 (83,3)	18 (90,0)	60 (100)
	Povremen konzument	Broj (%)	0 (0,0)	3 (16,7)	2 (10,0)	0 (0,0)
Sklonost kockanju	Da	Broj (%)	2 (9,1)	3 (16,7)	6 (30,0)	8 (13,3)
	Ne	Broj (%)	20 (90,9)	15 (83,3)	14 (70,0)	52 (86,7)
Ratni stresovi	Da	Broj (%)	15 (68,2)	10 (55,6)	9 (45,0)	34 (56,7)
	Ne	Broj (%)	7 (31,8)	8 (44,4)	11 (55,0)	26 843,3)

kockanju. Najizraženija sklonost kockanju je u podgrupi neubica počinilaca ostalih djela (30%).

Bez statistički značajne razlike je i učestalost ratnih stresova između grupa ubica i neubica. Obje grupe su u visokom procentu bile izložene ratnim stresovima (56,7%).

Diskusija

Ispitivana grupa ubica je statistički značajno starija - 40,4 godine, od grupe neubica - 34,27 godina. U grupi neubica (podgrupa počinilaca razbojništva je najstarija, 36,91 godina, a podgrupa počinilaca krađe najmlađa, 30,28 godina), dok je starost počinilaca ostalih krivičnih djela bila 34,95 godina. Prema ranijim kriminološkim istraživanjima krivična djela ubistva najčešće vrše mlađe osobe muškog pola između 30 i 35 godina, razbojništva između 18 i 25 godina, tjelesne povrede između 35 i 40 godina [2-8]. Slično našim rezultatima Kovačević i Kecman [8] navode da je prosječna starost izvršilaca krivičnih djela protiv života i tijela 42 godine, protiv imovinskih delikata 28 godina, seksualnih delikata 39 godina. U SAD je prosjek godina starosti za počinioce krivičnog djela krađe 27,1 godina [6]. Prema istraživanju Rushton [15] agresivnost opada sa starenjem, a altruizam, koji je suprotan pojam od agresivnosti, raste. Prosjek godina starosti u našem istraživanju je povezan sa dužinom izdržavanja kazne štićenika u momentu ispitivanja. U svim istraživanjima je opisana niža prosječna starost izvršilaca krivičnih djela protiv imovine.

Nema statistički značajne razlike između grupe u učestalosti alkoholizma u primarnoj porodici. Porodice ubica u 18,3% slučajeva i

porodice neubica u 13,3% slučajeva (podgrupa počinilaca razbojništva u 11,1% slučajeva, podgrupa počinilaca krađe u 9,1% i podgrupa počinilaca ostalih krivičnih djela u 20% slučajeva) imaju alkoholizam u primarnoj porodici, što je dosta visok procenat, pogotovo kod grupe homicidanata i podgrupe počinilaca ostalih djela. To je u saglasnosti sa podacima iz dosadašnjih istraživanja koja povezuju pojavu agresivnosti i nasilnih krivičnih djela kod djece i odraslih sa alkoholizmom u porodici [2-4,9-13]. Alkoholizam u primarnoj porodici utiče kako na osobine ličnosti pojedinih članova porodice tako i na komunikaciju među njima. Alkoholizam potencira crte ličnosti, kao što su emocionalna nestabilnost, paranoidnost i narcisoidnost koji mogu uticati na pojavu nasilnog pa i homicidalnog ponašanja. Odnosi među članovima porodice alkoholičara su lišeni ljubavi, razumijevanja i podrške, a umjesto njih se pojavljuju egoizam, animozitet i agresija. Agresija je u pravilu dvosmjerna. Alkoholičar usmjerava svoju agresiju prema drugim članovima porodice, jer je nezadovoljan svojim statusom u porodici. S druge strane, ostatak porodice je lišen emocionalne i svake druge podrške i usmjerava agresiju prema alkoholičaru. Agresija nastala na terenu negativnih emocija podržavana je stalnom napetošću, pa ponekad izmiče racionalnoj kontroli i može da generiše opasno, čak i homicidalno ponašanje [4].

S druge strane, postoji visoko statistički značajna razlika između grupe u učestalosti alkoholizma. U potpunoj apstinenciji je 68,35% homicidanata i 36,7% neubica; povremenih konzumenata je 31,7% ubica i 61,7% neubica; zavisnika u grupi ubica nema, dok je 1,7% zavisnika u grupi neubica. Nizak procenat zavisnika i povremenih konzumenata u grupi

ubica se objašnjava načinom zatvoreničkog života i dužinom izdržavanja kazne. S druge strane, visok procenat apstinenata među ubicama ukazuje da su svi oni ranije konzumirali alkohol. Najniži procenat apstinenata (25%) je u podgrupi počinilaca ostalih krivičnih djela, što se može povezati sa manjom dužinom zatvorske kazne u odnosu na druge podgrupe štićenika. Ranija istraživanja su pokazala da je alkohol imao izvjesnu ulogu kod 39% izvršenih ubistava, a prema podacima iz SAD između 37,8 i 44,6% izvršilaca ubistva je bilo alkoholisano [6,13,14]. Istraživanje Tomovića [6] pokazuje da je 33% počinilaca ubistva i 30% počinilaca krađe bilo alkoholisano u vrijeme izvršenja krivičnog djela. Uopšte rečeno, alkohol je jedan od najznačajnijih precipitirajućih i deklanširajućih faktora devijantnog ponašanja kao i njegovog najtežeg oblika ubistva, jer u stanju akutnog alkoholizma dolazi do pada sposobnosti shvatanja i rasuđivanja, pada koncentracije, slabije kontrole emocija i afekata, lakšeg izbjiganja agresivnosti i uopšte, slabi kontroli ponašanja. Hronični alkoholizam može dovesti do teže psihičke bolesti sa pojmom sumanutih ideja persekuicije i ljubomore što može dovesti do nasilnog ponašanja, pa i ubistva [1,2,4,10-12].

Nema statistički značajne, a ni faktičke razlike u učestalosti narkomanije u primarnoj porodici, jer je prisutna u samo jednoj porodici i to iz grupe neubica, pa samim tim, narkomanija nije imala značajnijeg uticaja na strukturu ličnosti ispitanika i njihovo kriminalno ponašanje. Inače, slično kao i kod alkoholizma u primarnoj porodici, ovaj faktor može uticati na osobine ličnosti ubica u smislu slabije kontrole afekata i impulsa sa posljedičnim ispoljavanjem agresivnosti. U sklopu narkomanije pojavljuju se kriminalne radnje u smislu krađa i prevara da bi se došlo do droge, o čemu govore ranija istraživanja [1,10-12].

Na pitanje o korištenju droge sve ubice su se izjasnile kao apstinenti, dok je 5 neubica (8,3%), - 3 štićenika iz podgrupe počinilaca krađe i 2 štićenika iz podgrupe počinilaca ostalih krivičnih djela- bili povremeni konzumenti droge. Razlika u učestalosti korištenja droge između grupe ubica i neubica bila je statistički značajna. Visok procenat apstinenata u obje grupe je posljedica, vjerovatno, načina zatvoreničkog života i prisilne apstinenecije, a možda, i tendencije prikazivanja u socijal-

no poželjnijem svjetlu. Narkomanija dovodi do izmjene ličnosti (slabija kontrola emocija i impulsa sa čestim izbjiganjem agresivnosti, slabija sposobnost shvatanja i rasuđivanja, sklonost krađi, prevarama i drugim disocijalnim radnjama, da bi se došlo do droge) [1,4]. Prema ranijim istraživanjima zavisnost od psihoaktivne supstance prisutna je kod 50% pripadnika počinilaca krađe i 3% počinilaca ubistva [6]. Prema istraživanju sprovedenom u Australiji čak 81% recidivantnih počinilaca krađe redovno koristi psihoaktivne supstance [6]. Istraživanje ukazuje da je 39% izvršilaca imovinskih delikata bilo pod uticajem droge u vrijeme izvršenja krivičnog djela, a da ih je 36% zavisno od droge [8].

Kriminalitet u primarnoj porodici je zastupljen kod 8,3% porodica ubica i 11,7% porodica neubica – podgrupa počinilaca razbojništva 18,2%, podgrupa počinilaca krađe 11,1% i podgrupa počinilaca ostalih krivičnih djela 5,0% štićenika. Podaci iz ranijih istraživanja dovode u vezu kriminalitet u primarnoj porodici sa agresivnošću i nasilnim kriminalnim djelima [2,4,7,10]. Prisustvo kriminaliteta u primarnoj porodici može uticati na razvoj osobina ličnosti i ubica i neubica, jer kriminalno ponašanje u porodici može biti model ponašanja za članove tih porodica [2]. Istovremeno, porodice sa kriminalitetom nemaju pogodne uslove za razvoj normalne unutarporodične atmosfere sa razvijanjem empatije i povjerenja pa su česte frustracije, izliv i bijesa i agresivnost, a sve to pogoduje formiranju devijantnih crta ličnosti [2,4]. U ovim porodicama ne postoje ni dobri uslovi za izgradnju moralnih normi njihovih članova, što može da bude jedan od razloga za kriminalno ponašanje [2].

Sklonost štićenika kockanju bila je prisutna kod 13,3% ubica i 18,3% neubica što dovodi do finansijskih, bračnih i profesionalnih problema, kao i do kriminalnog ponašanja zbog potrebe da se dođe do novca. Prema podacima iz literature kockanje u značajnom procentu (14%) ide u komorbiditetu sa disocijalnim poremećajem ličnosti a može da bude i jedan od njegovih simptoma ili njegova komplikacija [1,2].

U relativno visokom procentu ispitanici su bili izloženi ratnim stresovima (56,7% štićenika u obje grupe). Ovaj faktor može uticati na osobine ličnosti štićenika jer uticaj intenzivnog, kontinuiranog i kumulativnog stresa može dovesti do trajne izmjene ličnosti – povišene

sumnjičavosti, osjetljivosti (arousala), impulsivnosti i agresivnosti, te sniženog praga tolerancije na frustracije, što pogoduje delinkventnom, pa i nasilnom homicidalnom ponašanju, što se navodi i u dosadašnjim istraživanjima [1,2,4].

Zaključak

Grupa ubica bila je statistički značajno starija, a značajno je veći procenat apstinenata od alko-

hola i droge među ubicama nego neubicama, što se može povezati sa zatvoreničkim životom i dužim izdržavanjem kazne. Obje grupe su u visokom procentu bile izložene ratnim stresovima. Nije bilo razlike u skolonosti kockanju između grupa. Nije utvrđena značajna razlika u učestalosti alkoholizma, kriminaliteta u porodicama dvije grupe ispitanika, a narkomanija je bila izuzetno rijetka u ovim porodicama.

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

Literatura

1. Jašović Gašić M, Lečić Toševski D. Psihijatrija. Udžbenik za studente medicine. Beograd: Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet; 2007.
2. Mejovšek M. Uvod u penološku psihologiju. Zagreb: «Naklada Slap»-Jastrebarsko i Edukacijsko-Rehabilitacijski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2002.
3. Šimunec S. Demografska obilježja nasilnika. Zagreb: Zbornik Srce Zagreb; 1979.
4. Kovačević R, Kecman B. Ubistvo u porodici. Beograd: Institut za kriminološka i sociološka istraživanja; 2006.
5. Ponde MP, Freire AC, Mendonca MS. The prevalence of mental disorders in prisoners in the city of Salvador, Bahia, Brazil. *J Forensic Sci* 2011;56(3):456–61.
6. Tomović D. Psihijatrijski aspekt počinilaca krivičnog djela ubistva i krivičnog djela krađe. *Eskulap* 2007;2(3):36–42.
7. Kumar V, Daria U. Psychiatric morbidity in prisoners. *Indian J Psychiatry* 2013;55(4):366–70.
8. Kovačević R, Kecman B. Komparativna analiza osobina ličnosti izvršilaca seksualnih, imovinskih i delikata protiv života i tijela. *Engrami* 2007;29(1-2):5–20.
9. Momirović K. Socijalna obilježja nasilnika. 1979, Zagreb. Zbornik radova. Krivično-pravni i kriminološki aspekti delikata nasilja. Zagreb, 1979.
10. Cajner Mraović I, Došen A. Obiteljske prilike i agresivni poremećaji u ponašanju maloljetnih nasilnih delinkvenata u Zagrebu. Zagreb: Policijska akademija, Vojno-policijska škola; 2002.
11. Baker EC, Cameron EC, Rimm-Kaufman ES, Grissmer D. Family and sociodemographic predictors of school readiness among african american boys in Kindergarten. *Early Educ Dev* 2012;23 (6):833–54.
12. Mejovšek M, Buđanovac A, Šućur Z. Povezanost između agresivnosti zatvorenika i njihova socioekonomskog obiteljskog statusa. *Hrvatska revija za rehabilitacijska istraživanja* 2000;(36):63–74.
13. Shaw J, Hunt IM, Flynn S, et al. Rates of mental disorder in people convicted of homicide. National clinical survey. *Br J Psychiatry* 2006;188:143–7.
14. Greenfeld LA, Henneberg MA. Victim and offender self-reports of alcohol involvement in crime. US. Department of Justice. Washington: Bureau of Justice Statistics; 1998.
15. Rushton JP, Fulker DW, Neale MC, Eysenck HJ. Altruism and aggression: the heritability of individual differences. *J Pers Soc Psychol* 1986;50(6):1192–8.

Analysis of the relation between criminal behavior and demographic, family and psychosocial factors

Dragan Jovanović^{1,2}, Milan Novaković^{1,3}, Novica Petrović^{1,2}, Aleksandra Salamadić¹

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

²Center of Neurology and Psychiatry, University Hospital Foča, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

³Health Care Center Bijeljina, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. The aim of the study was to analyze the relation between criminal behavior and age, criminality and alcohol and drug abuse in the primary family of criminals, alcohol and drug abuse of the criminals themselves, pathological gambling and war-related stress of criminals.

Methods. The study is controlled and transversal, and includes prisoners of Penal Institutions of the Republic of Srpska- PI "Tunjice" Banja Luka, PI "Kula" East Sarajevo, PI "Foča" and Court Department of Psychiatric Clinic Sokolac: 60 prisoners who have committed murder and 60 prisoners who have not committed murder. In order to achieve the aims of the study, the questionnaire List of general data is used. It is a specifically designed scale which contains 8 questions: 5 of them are answered by circling YES or NO, 1 question is answered by entering a number, and the remaining 2 questions contain subgroups of a certain variable and belonging to one of the subgroups is shown by circling.

Results. Killers were significantly older than non-killers (40.4 years vs. 34.3 years); there was no significant difference in the frequency of alcoholism in the primary family (15.8% in killers' families, 13.4% in non-killers' families) as well as in criminality (11.4% in non-killers' families, 8.35 % in killers' families); drug addiction was found in only one family of non-killers. The susceptibility to gambling was not significantly different between the two groups (13.3% of killers, 18.35 % of non-killers). There is a highly statistically significant difference in the frequency of alcoholism (68.35 % of killers and 36.7% of non-killers in total abstinence) and drug addiction (5 non-killers and 0 killers). Both groups were exposed to war stressors to a great extent (56.7%).

Conclusion. Alcohol abuse of the respondents and their families as well as the exposure to war stressors can be associated with criminal behavior of the respondents, whereas this relation has not been found between the criminal behavior and drug addiction of the respondents and their families.

Keywords: criminals, criminality, age, alcoholism, drug addiction, war stressors, pathological gambling.

Primljen – Received: 15/02/2015

Prihvaćen – Accepted: 02/09/2015

Originalni naučni rad

Odnos između intenziteta ispoljavanja depresivnosti i hipohondričnosti sa samoefikasnošću adolescenata

Ivana Jovanović¹, Gorica Vuksanović², Snežana Medenica², Aleksandra Salamadić³

¹Zdravstvena ustanova Čumić, Dobojski, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

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

³Centar za neurologiju, psihijatriju i medicinsku psihologiju, Univerzitetska bolnica, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Rad je usmjerjen na potpunije sagledavanje strukture patološko konativnih faktora i njihove međusobne interakcije, kao i interakcije sa kognitivnim aspektom. Cilj istraživanja je ispitivanje odnosa i intenziteta ispoljavanja određenih patoloških konativnih faktora (depresivnosti i hipohondričnosti) u zavisnosti od nivoa ispoljavanja samoefikasnosti kod adolescenata.

Metode. Korištene metode u istraživanju su: metoda teorijske analize i servej metoda. Podaci su prikupljeni: objektivnim upitnicima (pseudo-upitnici), skalom patoloških konativnih faktora, skalom opšte samoefikasnosti, upitnikom za ispitivanje socijalno demografskih obilježja (pol, uzrast, školski uspjeh i vladanje). Uzorak je činilo 140 učenika starosti od 15 do 18 godina.

Rezultati. Analizom rezultata utvrđena je najprije distribucija intenziteta ispoljavanja depresivnosti i hipohondričnosti adolescenata, zatim je sagedana priroda odnosa zavisne i nezavisne varijable, kao i odnos sa socijalno-demografskim obilježjima. Najveći broj adolescenata 48 (34%) ispoljava nizak intenzitet depresivnosti, 51 (36,4%) adolescent ispoljava umjeren nivo hipohondričnosti. Statistička značajnost nije potvrđena u odnosu depresivnosti i hipohondričnosti sa samoefikasnošću adolescenata. Od socijalno-demografskih obilježja (školski uspjeh, vladanje, pol) statistička značajnost potvrđena je u odnosu između pola i depresivnosti adolescenata. Učenice su sklonije ispoljavanju depresivnih simptoma u adolescenciji. Razlike u ispoljavanju hipohondričnosti u zavisnosti od socijalno-demografskih obilježja (školski uspjeh, vladanje, pol) nisu statistički značajne.

Zaključak. Najveći broj adolescenata ispoljava nizak i umjeren intenzitet ispoljavanja depresivnosti i hipohondričnosti. Od socijalno-demografskih obilježja (školski uspjeh, školsko vladanje i pol) potvrđena je statistička značajnost u odnosu pola i intenziteta ispoljavanja depresivnosti. Ostala socijalno-demografska obilježja nisu determinante koje značajno utiču na intenzitet ispoljavanja depresivnosti i hipohondričnosti adolescenata.

Ključne riječi: depresivnost, hipohondričnost, samoefikanost, adolescencija

Uvod

Adolescenciju ne treba gledati kao period koga karakterišu dobne granice, već period koji ima svoje psihološke karakteristike, koje čine da se adolescencija razlikuje od svih ostalih životnih perioda [1]. Adolescentni period nosi sa sobom turbulentne, neizvjesne promjene, sasvim nove doživljaje „sebe“ tako da ovaj period predstavalja „okidač“ za javljanje poremećaja ponašanja i patoloških konativnih faktora (npr. depresivnosti i hipohondričnosti). Ipak „adolescentna kriza“ je prekretnica u normalnom razvoju ličnosti, tako da patološka uplitana mogu biti samo trenutna i kratkotrajna. Normalni konativni faktori su međusobno nezavisni i imaju adaptivnu funkciju. Međutim, kada se adaptivna funkcija individue naruši dejstvuju *patološki konativni faktori* [2]. Patološki konativni faktori odgovorni su za ponašanja koja smanjuju adaptivni nivo, za koje je čovjek bio potencijalno sposoban. Pod potencijalno adaptivnim reakcijama podrazumjevaju se reakcije za koje je pojedinac bio sposoban s obzirom na svoje antropometrijske karakteristike, fiziološke osobine, psihomotorne i kognitivne sposobnosti i normalne konativne faktore [3]. Urađena je faktorska analiza neurotskih konativnih faktora, da bi se bliže upoznali sa struktukom patoloških konativnih faktora. Na osnovu dosadašnjih faktorskih studija, empirijskih klasifikacija, patološkog ponašanja, Momirović [2,3] je izdvojio *strukturu faktora prvog reda*: anksiozna reakcija, fobična reakcija, opsesivna reakcija, kompulsivna reakcija, hipersenzitivna reakcija, depresivna reakcija, inhibitorna reakcija, senzorna konverzija, motorna konverzija, kardiovaskularana konverzija, respiratorna konverzija, gastrointestinalna konverzija, hipohondrijska reakcija, impulsivna reakcija, agresivna reakcija, manična reakcija, shizoidna reakcija, paranoidna reakcija. Od patoloških konativnih faktora iz prostora prvog reda, za ovo istraživanje izdvojili smo dva faktora, *depresivnost i hipohondričnost*, koje smatramo izraženim u adolescentnom periodu. *Depresivnost* u djetinjstvu i mladosti je stanje preplavljenosti depresivnim afektom, sniženim raspoloženjem različitog stepena, smanjenjem kretanja i intelektualnih djelatnosti, osjećanjem beznadužnosti, manje vrijednosti [4]. Obično se javlja kao odgovor na gubitak objekata, društvenog položaja, na neuspjehe,

osujećivanja, obeshrabrenja, povrede, razočaranja [5]. Ono što je važno istaći da se *depresivni simptomi* mogu javiti kod svakog čovjeka i kao normalna reakcija na stresne situacije, gubitak drage osobe, životne nedaće [6,7]. *Hipohondrični poremećaj* je oblik somatoformnog poremećaja, koji se karakteriše stalnim preokupacijama oboljelih da boluju od jedne ili više tjelesnih bolesti [8]. Grupa somatoformnih poremećaja okarakterisana je prisustvom tjelesnih simptoma koji na prvi pogled ukazuju na postojanje tjelesnog oboljenja [8].

Samoefikasnost je središnji koncept socijalno-kognitivne teorije [9]. Po Banduri koncept samoefikasnosti je poseban aspekt *opažanja sebe* [10]. Samoefikasnost se odnosi na suđenje ili procjenu ljudi o posjedovanju sposobnosti za izvršenje ponašanja relevantnog za specifičan zadatak ili situaciju [11,12].

Cilj istraživanja u okviru ovog rada bilo je ispitivanje intenziteta ispoljavanja određenih patoloških konativnih faktora (depresivnost i hipohondričnost) u zavisnost od nivoa samoefikasnosti kod adolescenata.

Metode rada

U ovom istraživanju korištene su dvije osnovne metode za prikupljanje podataka: metod teorijske analize primarnih i sekundarnih izvora i sistematsko-neeksperimentalni metod. Uzorak istraživanja činilo je 140 učenika, 56 ženskog pola i 83 muškog pola, a među njima 65 učenika sa osamnaest i sedamnaest godina i 75 učenika sa petnaest i šesnaest godina.

Od instrumenata za prikupljanje podataka korišteni su:

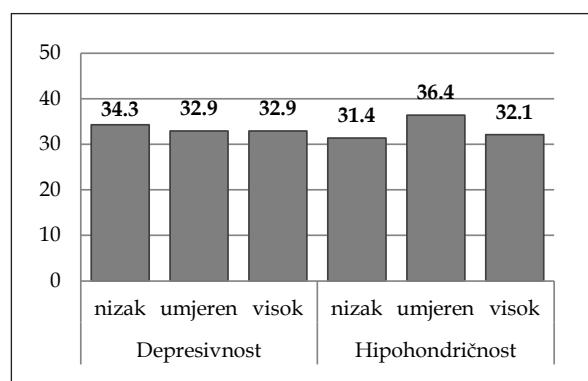
- Objektivni upitnici (pseudo-upitnici) skala patoloških konativnih faktora [2]. Pseudo-upitnici se sastoje od liste verbalnih stimulansa sa alternativnim reakcijama, „tačno i netačno“. Reakcija „tačno“ po pravili je patološka, u binarnom kodu dobija vrijednost 1, a reakcija „netačno“ vrijednost 0.
- Skala opšte samoefikasnosti [13]. Upitnik se sastoji od 10 tvrdnji. Veći rezultat na skali, predstavlja viši nivo ostvarene samoefikasnosti.
- Upitnik za ispitivanje socijalno-demografska obilježja: pol, uzrast, školski uspjeh, uspjeh vladanja.

Na osnovu zbiru bodova dobijenih ovim upitnicima ispitanici su svrstani u tri grupe prema intenzitetu ispoljavanja depresivnosti i hipohondričnosti, kao i nivou samoefikasnosti tako što je maksimalni broj bodova podeljen u tri podjednaka nivoa – nizak, srednji i visok.

U skladu sa postavljenim ciljevima istraživanja korišteni su sljedeći statistički postupci: mjere varijabiliteta, mjere centralne tendencije, Pearson Hi-kvadrat za ispitivanje značajnosti razlika među varijablama, koeficijent kontigencije C za povezanost među varijablama. Statistička obrada podataka rađena je u SPSS – programu 17.

Rezultati

Rezultati su prvo prikazani kao distribucija ispitanika prema ispoljavanju depresivnosti, odnosno hipohondričnosti (Grafikon 1). Najveći broj ispitanika 48 (34%) ispoljava nizak intenzitet depresivnosti, dok je u kategorijama umjerenog i visokog intenziteta ispoljavanja depresivnosti ujednačen broj ispitanika 46 (32,9%). Najveći broj adolescenata ispoljava umjeren intenzitet hipohondričnosti, odnosno njih 51 (36,4%) od ukupnog broja adolescenata.



Grafikon 1. Intenzitet ispoljavanja depresivnosti i hipohondričnosti

Najmanji broj adolescenata 44 (31,4%) je sa niskim intenzitetom ispoljavanja hipohondričnosti.

Na osnovu dobijenih statističkih parametara, utvrdili smo da ne postoji statistički značajna razlika između intenziteta ispoljavanja patoloških konativnih faktora u zavisnosti od ostvarenog nivoa samoefikasnosti adolescenata. U kategoriji niske depresivnosti sa niskim nivoom ostvarene samoefikasnosti bilo je 16 (33,3%) ispitanika, a u kategoriji niske depresivnosti sa visokim nivom ostvarene samoefikasnosti 14 (29,2%) ispitanika. Nadalje, u kategorijama visoke depresivnosti i niskog ostvarenog nivoa samoefikasnosti, visoke depresivnosti i visokog nivoa ostvarene samoefikasnosti bio je isti broj ispitanika 14 (30,4%). Najveći broj ispitanika se nalazi u kategoriji umjerene depresivnosti sa srednjim nivoom ostvarene samoefikasnosti. Stoga zaključujemo da depresivno raspoloženje ne utiče bitno na kognitivni aspekt doživljavanja vlastite samoefikasnosti (Tabela 1).

Dobijeni rezultati ukazuju da ne postoji statistička značajna razlika u intenzitetu ispoljavanja hipohondričnosti u zavisnosti od ostvarenog nivoa samoefikasnosti adolescenata (Tabela 2). Naime, u kategoriji niske hipohondričnosti sa niskim nivoom samoefikasnosti bilo je 12 (27,3%) ispitanika, a u kategoriji niske hipohondričnosti sa visokim nivoom samoefikasnosti 15 (34,1%) ispitanika. U kategoriji visoke hipohondričnosti sa niskim nivoom samoefikasnosti bilo je 15 (33,3%) ispitanika, kategorija visoke hipohondričnosti sa visokim nivoom samoefikasnosti ima 14 (31,1%) ispitanika. Najveći broj je adolescenata je u kategoriji umjerene hipohondričnosti sa srednjim nivoom samoefikasnosti, što upućuje na zaključak da hipohondrična stanja bitno ne ometaju doživljaj i povjerenje u vlastite sposobnosti i ciljeve.

Tabela 1. Intenzitet ispoljavanja depresivnosti sa ostvarenim nivoom samoefikasnosti adolescenata

Depresivnost	Samoefikasnost			Ukupno
	Niska	Srednja	Visoka	
Nizak	16 (33,3%)	18 (37,5%)	14 (29,2%)	48 (100%)
Umjeren	12 (26,1%)	20 (43,5%)	14 (30,46)	46 (100%)
Visok	14 (30,35)	18 (39,1%)	14 (30,4%)	46 (100%)

$$\chi^2 = 0,66; df = 4; p = 0,95; C = 0,68$$

Tabela 2. Intenzitet ispoljavanja hipohondričnosti sa ostvarenim nivoom samoefikasnosti adolescenata

Hipohondričnost	Samoefikasnost			Ukupno
	Niska	Srednja	Visoka	
Niska	12 (27,3%)	17 (38,6%)	15 (34,1%)	44 (100%)
Umjerena	15 (29,4%)	23 (45,1%)	13 (25,5%)	51 (100%)
Visoka	15 (33,3%)	16 (35,3%)	14 (31,1%)	45 (100%)

$\chi^2=1,46$; df= 4; p= 0,83; C= 0,10

Tabela 3. Razlike u ispoljavanju depresivnosti u zavisnosti od socijalno-demografskih obilježja

Socijalno - demografska obilježja	Depresivnost				Statistička značajnost	
	Niska	Srednja	Visoka	Ukupno		
Pol	Muški	28 (50%)	14 (25,0%)	14 (25,0%)	56 (100%)	$\chi^2=12,03$ df= 4 p= 0,02
	Ženski	20 (24,1%)	31 (37,3%)	32 (38,6%)	83 (100%)	
Uspjeh	Odličan	16 (42,1%)	10 (26,3%)	12 (31,6%)	38 (100%)	$\chi^2= 5,01$ df= 4 p= 0,28 C= 0,18
	Vrlo dobar	15 (26,3%)	23 (40,4%)	19 (33,3%)	57 (100%)	
	Dobar i dovoljan	17 (37,8%)	13 (28,9%)	15 (33,3%)	45 (100%)	
Vladanje	Primjerno	37 (35,6%)	29 (27,9%)	38 (36,5%)	104 (100%)	$\chi^2= 5,01$ df= 4 p= 0,28 C= 0,18
	Dobro	06 (28,6%)	10 (47,6%)	05 (23,8%)	21 (100%)	
	Zadovoljavajuće i loše	05 (33,3%)	07 (46,7%)	03 (20,0%)	15 (100%)	

Rezultati iz tabele 3 pokazuju da ne postoji statistička značajnost između depresivnosti i školskog uspjeha ($\chi^2=3,60$, p=0,46). Odlični, vrlodobri, dobri i dovoljni učenici ispoljavaju na sličan način depresivne simptome. Takođe, rezultati iz tabele 3 potvrđuju da ne postoji statistička značajnost između intenziteta ispoljavanja depresivnosti i vladanja adolescenata ($\chi^2= 5,01$, p= 0,28). To upućuje da se depresivnost kao stanje može javiti sa podjednakom vjerovatnoćom kod svih adolescenata, bez obzira na školsko vladanje.

Na osnovu dobijenih statističkih podataka,

zaključili smo sa 95% sigurnosti da postoji statistički značajna razlika između intenziteta ispoljavanja depresivnosti u zavisnosti od pola adolescenata ($\chi^2=12,03$, p=0,02). Analizom dobijenih podataka, može se zaključiti da 38,6% ženskih ispitanika ispoljava visok intenzitet depresivnosti, a 50,0 % muških ispitanika ispoljava nizak intenzitet depresivnosti. Na osnovu ovih podataka možemo zaključiti da su osobe ženskog pola u adolescenciji sklonije ispoljavanju depresivnog afekta.

Rezultati iz tabele 4 pokazuju da ne postoji statistički značajna razlika između intenziteta

Tabela 4. Razlike u ispoljavanju hipohondričnosti u zavisnosti od socijalno-demografskih obilježja

Socijalno-demografska obilježja	Hipohondričnost				Statistička značajnost	
	Niska	Srednja	Visoka	Ukupno		
Pol	Muški	20 (35,7%)	20 (35,7%)	16 (28,6%)	56 (100%)	$\chi^2= 2,67$ df= 4 p= 0,61
	Ženski	24 (28,9%)	31 (38,6%)	29 (34,9%)	84 (100%)	
Uspjeh	Odličan	15 (39,5%)	11 (28,9%)	12 (31,6%)	38 (100%)	$\chi^2= 1,99$ df= 4 p= 0,73 C= 0,12
	Vrlo dobar	17 (29,8%)	22 (38,6%)	18 (31,6%)	57 (100%)	
	Dobar i dovoljan	12 (26,7%)	18 (40,0%)	15 (33,3%)	45 (100%)	
Vladanje	Primjerno	33 (31,7%)	36 (34,6%)	35 (33,7%)	104 (100%)	$\chi^2= 1,05$ df= 4 p= 0,90 C= 0
	Dobro	07 (33,3%)	09 (42,9%)	05 (23,8%)	21 (100%)	
	Zadovoljavajuće i loše	04 (26,7%)	06 (40,0%)	05 (33,3%)	15 (100%)	

ispoljavanja hipohondričnosti i školskog uspjeha ($\chi^2=1,99$, $p=0,73$), kao i školskog vladanja ($\chi^2= 1,05$, $p=0,90$). Hipohondrični simptomi ne uslovjavaju adolescentne prema boljem ili lošijem školskom uspjehu ili vladanju. Vjerovatnoća ispoljavanja hipohondričnih simptoma je podjednaka. Statistički značajna povezanost pola i hipohondričnosti, takođe, nije potvrđena ($\chi^2=2,67$, $p= 0,61$). Adolescenti i muškog i ženskog pola imaju istu vjerovatnoću i mogućnost za ispoljavanje hipohondričnosti.

Diskusija

Adolescencija predstavlja normalni neizbjegjan put razvoja čovjeka. Ispoljavanje depresivnih i hipohondričnih simptoma, sastavni su dio adolescentske krize [15]. Rezultati u našem istraživanju pokazuju da, najveći broj ispitanika 48 (34%), ispoljava nizak intenzitet depresivnosti. U kategorijama umjerenog i visokog intenziteta ispoljavanja depresivnosti ujednačen je broj ispitanika 46 (32,9%). Marić [5] navodi da se depresivnost češće javlja kod žena, odnos je 2:1. U našem istraživanju je potvrđena statistička značajna razlika u ispoljavanju depresivnosti između adolescenata različitog pola: 38,6% ženskih ispitanika ispoljava visok intenzitet depresivnosti, a 50,0 % muških ispitanika ispoljava nizak intenzitet depresivnosti ($\chi^2=12,03$, $p=0,02$). Na osnovu ovih podataka možemo zaključiti da su djevojčice u adolescenciji sklonije ispoljavanju depresivnog afekta. Uočavamo razlike, ali koje nisu statistički značajne u odnosu depresivnosti i školskog uspjeha: 42,1% odličnih učenika ispoljava nizak intenzitet depresivnosti, dok vrlodobri, dobri i dovoljni učenici ispoljavaju u 33,3% slučajeva visok intenzitet depresivnosti. Depresivno raspoloženje karakteriše pad intelektualnih kapaciteta, nezainteresovanosti, neefikasno obavljanje školskih zadataka.

Takođe, odnos depresivnosti i školskog vladanja nisu dali rezultate kojim se potvrđuje statistička značajnost. Ispitanici sa primjernim vladanjem ispoljavaju 36,5% visok intenzitet depresivnosti, dok učenici sa dobrim vladanjem ispoljavaju 47,6% umjeren nivo depresivnosti. Učenici sa lošijim vladanjem vjerovatno su skloniji depresivnim raspoloženjima, unutrašnjim konfliktima i tenziji.

Novija istraživanja nastanak hipohondrije

objašnjavaju frustracionom željom za ljubavlju i pažnjom. Takvo narcističko upravljanje interesovanja od spoljašnjeg svijeta ka sebi dozvoljava osobi da koncentriše pažnju na rad tjelesnih organa i da se drugima žali zbog toga. Klinički rad je pokazao da je ovo objašnjenje realno, jer kod najvećeg broja osoba poslije značajnih poslovnih i društvenih bezuspjeha, osjećenja i degradacija otvara se put za razvoj hipohondrije. Strah je zasnovan na pacijentovoj interpretaciji uobičajenih tjelesnih senzacija kao patoloških koji na taj način predstavljaju dokaz same bolesti [14]. Hipohondrične smetnje često su udružene sa opštim strahovanjem, fobičnim, konverzivnim, prisilnim i depresivnim simptomima [9].

U našem istraživanju rezultati upućuju da najveći broj adolescenata ispoljava umjeren intenzitet hipohondričnosti, odnosno njih 51 (36,4%) od ukupnog broja adolescenata. Najmanji broj adolescenata 44 (31,4%) je sa niskim intenzitetom ispoljavanja hipohondričnosti, visok intenzitet hipohondričnosti ispoljava svega 45 (32,1%). Tako da vidimo da su hipohondrični simptomi zastupljeni u adolescentskoj ličnosti i da treba posvetiti pažnju datim stanjima kako ne bi ostavljali posljedice na higijensko-menatalnom aspektu osobe. U pogledu ispoljavanja hipohondričnosti sa školskim vladanjem i uspjehom nisu potvrđene znatne razlike. Takođe, odnos hipohondričnog stanja i pola adolescenata, dala je velike sličnosti i slaganja. Naime, muškarci i žene su slični i jednakost zastupljeni prilikom manifestacije hipohondričnih simptoma.

Svakako da tokom adolescentske krize dolazi i do promjena i u kognitivnom aspektu ličnosti, prevashodno u postavljanju ciljeva, vjerovanju u vlastite kompenetenosti i sposobnosti, istrajnosti ka ostvarenju ciljeva. Na procjenu sopstvene samoefikasnosti utiču: misli, emocije i aktivnosti. Tako, svaka individua pravi jedinstvene kombinacije ciljeva i procjena, koji se temelje na sposobnostima za izvođenje postavljenog zadatka. Osoba razvija postavljene ciljeve i kriterijume koji služe kao osnova za akciju. Uspješnost u obavljanju vlastitih ciljeva dovodi do povećanja procjene vlastite samoefikasnosti i zadovoljstva i postavljanje većih kriterijuma, dok, neuspjeh dovodi do odustajanja u daljim pokušajima, nižeg doživljavanja samoefikasnosti u postavljanju budućih ciljeva. U odnosu određenog nivoa intenziteta

ispoljavanja depresivnosti i hipohondričnosti, a u odnosu na nivo samoefikasnosti, postoje neznatene razlike, tako da statistička značajnost nije potvrđena. U našem istraživanju nije potvrđeno da određeni patološki konativni faktori bitno utiču na kognitivni aspekt samoefikasnosti.

Prilikom analiziranja uspjeha u bilo kojoj aktivnosti ne treba se oslanjati samo na sposobnosti, nego i na osobine ličnosti ili konativne faktore. Kako postoje i normalne i patološke dimenzijske ponašanja, tako postoje i normalni i patološki *konativni faktori*. Djelovanje i važnost patoloških konativnih faktora, često je zanemarena prilikom procjene strukture ličnosti.

Oslanjajući se isključivo na kognitivni aspekt strukture ličnosti, dobijamo netačne i nepouzdane procjene. Važno je istaći da djelovanje *patoloških konativnih faktora* nije isto za sve aktivnosti koje pojedinac obavlja. Djelovanje patoloških konativnih faktora izraženo je kod aktivnosti koje zahtjevaju brzu i intenzivnu mobilizaciju energije, kao i aktivnosti kod kojih su interpersonalni odnosi važni za uspjeh. Kako moderno društvo zahtjeva sve ove navedene aktivnosti, tako je prisustvo i uticaj patoloških konativnih faktora veoma rasprostranjeno u našem vremenu. Patološki konativni faktori mogu da utiču i na funkcionalisanje kognitivnog aspekta ličnosti, koji reguliše ljudsko funkcionalisanje putem: motivacionih, emocionalnih procesa i procesom pravljenja izbora. S obzirom na to da se radi o adolescentnom periodu, javljanje datih patoško konativnih faktora najčešće su kratkotrajna i trenutna, bez ostavljanja posljedica za dalji razvoj ličnosti. Ovim istraživanjem smo do-

prinjeli rasvjetljavanju strukture određenog patološkog konativnog prostora i interaktivnog dejstva sa kognitivnom dimenzijom ličnosti. Dobijeni podaci istraživanja mogu da posluže za brojna naučna polazišta u proučavanju ovih faktora. S obzirom na to da smo našim radom osvijetlili samo mali dio strukture ličnosti, otvara se put za javljanje mnogih ideja za naučna istraživanja u domenu proučavanja ovog širokog i kompleksnog sistema.

Zaključak

Istraživanje je sprovedeno u cilju razmatranja odnosa između određenih patoloških konativnih faktora (depresivnost i hipohondričnost) i socijalno-demografskih obilježja sa jedne strane i samoefikasnosti sa druge strane.

Obrada podataka je pokazala sljedeće:

1. Najveći broj adolescenata ispoljava nizak intenzitet depresivnosti, a najveći broj adolescenata ispoljava umjereno nivo hipohondričnosti.
2. Od socijalno-demografskih obilježja statistička značajnost potvrđena je u odnosu pola i depresivnosti adolescenata - učenice su sklonije ispoljavanju depresivnih simptoma.
3. Ne postoji statistički značajana razlika u ispoljavanju hipohondričnosti u zavisnosti od socijalno-demografskih obilježja (školski uspjeh, vladanje, pol).

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

Literatura

1. Lerner RM, Galambos NL. Adolescent Development, Challenges and Opportunities for Research, Programs and Policies. Ann Rev Psychol 1998;49:413-46.
2. Momirović K. Struktura i mjerjenje patoloških konativnih faktora. Zagreb: Republički zavod za zapošljavanje; 1971.
3. Momirović K, Ignjatović I. Struktura konativnih faktora. Beograd: Psihologija;1977.
4. Tadić N. Psihijatrija djetinjstva i mladosti. Beograd: Naučna KMD; 2006.
5. Marić J. Klinička psihijatrija. Beograd: Megraf; 2005.
6. Vulić - Prtorić A, Macuka I. Depresivnost i psihosomatski simptomi u djetinjstvu i adolescenciji. Prvi hrvatski kongres primjenjene psihologije. 2006, Zagreb. Knjiga sažetaka. Zagreb: 2006; p. 88.
7. Vulić- Prtorić A. Depresivnost dece i adolescenata. Zagreb- Jastrebarsko: Naklada Slap; 2004.
8. Gropalis M, Bleichhardt G., Witthoft M, Hiller W. Hypochondriasis, somatoform disorders and anxiety disorders :sociodemographic variables, general psychopathology and naturalistic treatment effects. J Nerv Ment Dis 2012;200 (5):406-12.

9. Bandura A. Social Learning theory. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall; 1997.
10. Bandura A. Self-efficacy: Toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol Rev* 1997;84(2):191–215.
11. Schwarzer R. Self-efficacy in the adoption and maintenance of health behaviors: Theoretical approaches and a new model. In: Schwarzer R, editor. *Self-efficacy: Thought control of action*. Washington, DC: Hemisphere; 1992. p. 217–243.
12. Schwarzer R, Renner B. Social- cognitive predictors of health behavior: Action self-efficacy and coping self-efficacy. *Health Psychol* 2000;19:487– 95.
13. Ivanov L, Penezić Z. Skala opće samoefikasnosti. U: Grgin KL, urednik. *Zbirka psihologijskih skala i upitnika- Svezak 1*. Zadar: Filozofski fakultet; 2002. p. 6–8.
14. Kecmanović D. *Psihijatrija*. Beograd – Zagreb: Medicinska knjiga; 1980.
15. Garber J I, Flynn C. Predicators of Depressive Cognitions in Young Adolescents. *Cognitive Therapy and Research* 2001;25 (4):353–76.

Relation between intensity of depression manifestation and hypochondria and self - efficacy in adolescents

Ivana Jovanović¹, Gorica Vuksanović², Snežana Medenica², Aleksandra Salamadić³

¹Health Care Institution Čumić, Doboj, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

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

³Center of Neurology, Psychiatry and Medical Psychology, University Hospital, Foča, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. In the present study pathological conative factors and their interactions, as well as interactions with certain cognitive aspect are examined. The aim of the study was to examine the relation and intensity of manifestation of certain pathological conative factors (depression and hypochondria) depending on the level of the manifestation of self - efficacy in adolescents.

Methods. The methods included the method of theoretical analysis and survey method. The data were collected by the objective questionnaires (pseudo- questionnaires), the scale of pathological conative factors, general self- efficacy scale, questionnaire of sociodemographic characteristics: gender, age, academic success and behavior. The study sample included 140 students aged 15- 18 years.

Results. The obtained data were shown as distribution of intensity of depression manifestation and hypochondria in adolescents, then the nature of relations of dependent and independent variables was examined, as well as relations with sociodemographic characteristics. The largest number of adolescents manifested low intensity of depression 48 (34%), whereas the largest number of adolescents manifested moderate intensity of hypochondria 51 (36.4%). Statistical significance was not confirmed when comparing depression and hypochondria with self - efficacy in adolescents. Out of sociodemographic characteristics (academic success, behavior, gender) statistical significance was confirmed in relation of gender and depression in adolescents. Women are more prone to manifesting depressive symptoms in adolescents. Differences in manifesting hypochondria according to sociodemographic characteristics are not statistically significant.

Conclusion. The largest number of adolescents show low and moderate intensity of manifestation of depression and hypochondria. Out of sociodemographic characteristics (academic success, behavior, gender), statistical significance was confirmed in relation of gender and the intensity of depression manifestation. Other sociodemographic characteristics are not determinants that significantly affect the intensity of depression and hypochondria in adolescents.

Keywords: depression, hypochondria, self-efficacy, adolescence

Originalni naučni rad

Uticaj korišćenja protokola „Indeks urgentnog zbrinjavanja“ na procenu tegoba i hitnosti pacijenta

Slavoljub Živanović¹, Suzana Stanković²

¹Gradski zavod za hitnu medicinsku pomoć, Beograd, Srbija

²Dom zdravlja Pirot, Srbija

Kratak sadržaj

Uvod. Godine 2006. Gradski zavod za hitnu medicinsku pomoć (HP) u Beogradu je počeo da koristi „Indeks urgentnog zbrinjavanja“ (Index), uputstvo za rad na telefonskoj centrali 194. Index se sastoji od „start strane“ i 38 grupa tegoba, stanja i definisanih pitanja koja operater mora da postavi pozivaocu zavisno na koje tegobe ukazuje. Tegobe koje navede operater na telefonskom broju 194 ne slažu se uvek sa onim tegobama na koje se žali pacijent lekaru HP koji je pored njega. Često ne postoji slaganje između procene hitnosti operatera na telefonskoj centrali i lekara uz pacijenta. Cilj rada je bio da se analizira uticaj Index-a na tačno prepoznavanje tegoba, kao i na broj crvenih poziva i pravilnu procenu hitnosti stanja pacijenta koju daje operater.

Metode. Analiziran je rad jednog lekara na terenu u periodu od 14.05.2003. godine do 17.02.2012. godine u kom su izvršene 6324 intervencije koje su podeljene u tri grupe: pre primene Index-a, neposredno posle uvođenja Index-a, kao i tokom njegove kasnije upotrebe.

Rezultati. Slaganje tegoba pacijenta koje je registrovao operater i onih koje je utvrdio lekar bilo je 80% u prvom, 85% u drugom i 90% u trećem periodu u kojima je pregledano po 2108 pacijenata. Broj crveno označenih poziva je po periodima bio 81, 1015 i 247. Procentualno slaganje procene crvene hitnosti operatera na telefonu 194 sa procenom lekara na terenu povećalo se u drugom periodu da bi se u trećem periodu praktično vratilo na stanje u prvom periodu.

Zaključak. Rastući procenat dobro procenjenih tegoba i crvenih poziva operatera direktna su posledica korišćenja Index-a.

Ključne reči: hitna medicinska pomoć, Beograd, prijem poziva, hitnost, Indeks urgentnog zbrinjavanja

Uvod

U slučaju iznenadne bolesti ili povređivanja, u stanjima koja ugrožavaju život, građani Beograda pozivanjem Gradskog zavoda za hitnu medicinsku pomoć

(HP) aktiviraju lanac aktivnosti koje imaju za cilj da se spreče neželjeni zdravstveni ishodi. Na prijemnom broju beogradskog HP (dispečerski centar, call centar), ranije broj telefona 94, a od 2013. godine 194, rade operateri koji

Adresa autora:

Prim. dr Slavoljub Živanović
Mrakovićka 25/26, 11000 Beograd
slavoljubz3@mts.rs

su lekari ili medicinski tehničari-sestre pod nadzorom lekara. Operateri razgovaraju sa građanima koji zbog svojih ili tuđih zdravstvenih tegoba pozivaju HP. Do 2006. godine operateri su razgovarali sa građanima koji su tražili medicinsku pomoć i donosili odluke bez detaljnog uputstva za rad. Jedina smernica je bilo kratko uputstvo sa potpisom direktora koje je stajalo na zidu telefonske centrale i u kom su uopšteno, na nekoliko strana nabrojane najčešće bolesti i stanja koja mogu da ugroze život. Smatralo se da je "predmet rada HP naglo narušavanje zdravlja koje može da ima ozbiljne posledice ili smrt". Pozivi u pomoć su se tada obeležavali kao *hitno jedan* tj. hitni pozivi koji zahtevaju da se medicinska ekipa uputi pacijentu što pre, ako je moguće prva slobodna i najbližu, i *hitno dva*, oni pozivi koji su procenjeni kao manje hitni te mogu po potrebi da sačekaju dok se pozivi u pomoć sa oznakom hitno jedan ne obave. Po ugledu na norvešku hitnu pomoć u Ministarstvu zdravlja je napravljen "Indeks urgentnog zbrinjavanja" (Index), koji detaljno određuje propise i način rada lekara na prijemnom broju HP. U njemu je pojedinačno opisana svaka situacija zbog koje ljudi traže lekarsku pomoć, kao i svi načini na koje može da im se pomogne. HP Beograda i još jedanaest službi HP u Srbiji dobija 2006. godinu od Ministarstvo zdravlja Index kao praktično uputstvo za rad. Od tada se prihvaćeni pozivi u pomoć građana označavaju kao crveni i žuti. U ekipi HP na terenu rade lekar, medicinski tehničar i vozač obučen u pružanju prve pomoći i reanimaciji. Često se dešava da se tegobe koje su navedene od strane pozivaoca operateru na prijemnom broju beogradskog Zavoda za hitnu medicinsku pomoć ne slažu sa tegobama na koje se žali pacijent lekaru koji je stigao do njega. Takođe, često ne postoji slaganje između procene hitnosti operatera i lekara na terenu uz pacijenta. Primećeno je da se broj crvenih poziva u pomoć mnogo povećao u odnosu na period pre korišćenja Index-a. Istraživanje prikazano u ovom radu je rađeno zbog čestih primedbi i operatera i ekipa na terenu da je rad sa Index-om nepotrebno opterećenje ekipama na terenu. Ekle smatraju da se previše poziva označava kao crveno a da oni to nisu, te da ako bi se radilo striktno po Index-u, bilo bi toliko prihvaćenih poziva za rad da HP ne bi bila u stanju da odgovori u razumnom roku ni na one pozive koji

su označeni kao crveni. Koliko je autorima poznato niko u Srbiji nije procenjivao uticaj Index-a na rad HP.

Protokol Index se koristi u kraljevini Norveškoj od 1994. godine i sadrži 39 poglavlja [1]. Norveška hitna pomoć je drugačije organizovana od hitne pomoći u Srbiji. U Norveškoj lekar ne radi na priјемu poziva, niti je standardni član ekipe na terenu (moguće ga je dobiti za savet ili ređe na terenu), osim u helikopterskoj jedinici hitne pomoći, što je regulisano zakonom o specijalim zdravstvenim ustanovama.

Prema poslednjem popisu stanovništva iz 2011. beogradska HP zbrinjava oko 1 400 000 stanovnika centralnih i dela perifernih opština grada Beograda [2]. HP ima ograničene resurse u pogledu broja ekipa, 22 u svakom trenutku, a potrebe za intervencijama na terenu često prevezilaze mogućnosti HP.

Ciljevi rada su bili: (1) da se analizira uticaj Index-a na prepoznavanje tegoba od strane operatera u poređenju sa procenom lekara koji je na licu mesta pored pacijenta; (2) da se upoređi broj crvenih poziva koje je označio operater na telefonu 194 pre i posle Index-a, (3) da se ispita slaganje procenjene hitnosti crvenih poziva koju daje operater sa procenom lekara koji je uz pacijenta.

Metode rada

Index je praktično štampano uputstvo za rad operatera. Knjiga sadrži 80 stranica u boji i sastoji se od start strane i 38 grupa tegoba ili stanja. Protokol Index se koristi u Norveškoj od 1994. godine i sadrži 39 poglavlja. U Index-u su unapred definisana pitanja za svako od ovih tegoba, odnosno stanja koja operater mora da postavi pozivaocu, zavisno od toga na kakve tegobe ukazuje pozivalac, bolesnik sam ili neko u njegovo ime. Postavljajući odgovarajuća pitanja definisana Index-om i dobijajući odgovore na njih, operater procenjuje da li je potrebno uputiti ekipu HP pozivaocu ili ne. Ako je ekipu potrebno uputiti, operater stavlja oznaku hitnosti crveno, tj. prvi red hitnosti, ili žuto, drugi red hitnosti. Index sadrži i uputstvo za reanimaciju koje operater daje osobama koje su na licu mesta pored pacijenta. Index je baziran na tegobama tj. stanjima, npr bol, tegobe sa disanjem, poremećaji stanja svesti itd,

pa je na taj način i komunikacija prilagođena pozivaocu. Pre uvođena Index-a u rad operater je koristio svoje medicinsko znanje, iskustvo i veština u komunikaciji, često tražeći u razgovoru određena oboljenja.

U ovom radu su prikupljene sve intervencije jednog lekara, ukupno 6546, koji je radio na terenu u periodu od 14. 05. 2003. godine do 19. 01. 2012. godine. U studiju nisu uvrštene intervencije bez kompletnih podataka u slučaju kada je poziv u pomoć otkazan ili pacijent nije pronađen. Analizirano je 6324 intervencija.

Dispečer je osoba koja telefonom ili radio vezom uručuje poziv za intervenciju ekipi i obavezno navodi i tegobe zbog kojih je pozivalac tražio pomoć od službe HP, kao i to da li je poziv u pomoć označen kao crveni ili žuti. Kada ekipa HP stigne na datu adresu, lekar uzimajući anamnezu i pregledajući bolesnika procenjuje da li se tegobe na koje se žali bolesnik slažu sa tegobama koje su navedene od strane operatera kao razlog traženja pomoći, tj. da li se tegobe koje je pozivalac naveo operateru, slažu sa tegobama na koje se žali pacijent lekaru HP pored sebe. Takođe, lekar na licu mesta procenjuje da li se oznaka crveno kojom je operater označio poziv, slaže sa procenom hitnosti stanja pacijenta na licu mesta. Na kraju pregleda, lekar na terenu sve podatke upisuje u poseban formular namenjen istraživanju. Baza podataka je organizovana u programu Excel, odakle su dobijeni i osnovni statistički podaci. Podaci su podeljeni u tri dela u zavisnosti od perioda posmatranja. Prvi period od 26. 05. 2003. do 30. 01. 2006. godine, period pre uvođenja Index-a u svakodnevni rad, a obuhvatilo je 2108 poziva koji su dati ekipi na izvršenje. Drugi period je od 10. 03. 2006.

godine do 26. 10. 2008. godine, neposredno po uvođenju Index-a u rad u kom je 2108 poziva dato ekipi na izvršenje, treći period je od 26. 10. 2008. godine do 17. 02. 2012. godine sa 2108 poziva koji su dati ekipi na izvršenje, a to je kasniji period korišćenja Index-a.

Hitno stanje u ovom istraživanju smo definisali kao: "nepredviđeno stanje (zdravlja) koje zahteva neodložno delovanje, iznenadno oštećenje tela koje verovatno zahteva neodložnu medicinsku pažnju, nepovoljni događaj ili stanje koje je često moguće naslutiti ili se za njega pripremiti, ali je retko moguće tačno predvideti" [3]. Crveni poziv po Index-u je npr: svako stanje bez svesti, pacijent ne diše ili otežano diše, konvulzije - još uvek ima napad, grčevi traju duže od pet minuta, moguća ozbiljna povreda u nesreći, krvarenje kod žena sa više od dva uloška na sat, iznenadan napad snažne nepoznate glavobolje, slabost, ne reaguje na vikanje i drmusanje, bol u grudima, samo što se nije onesvestio itd.

Statistički podaci su dobijeni u programu Excel. Podaci su prikazani kao frekvencije, a za poređenje razlika između grupa korišćen je χ^2 test.

Rezultati

Ispitivanje je obuhvatilo 6324 intervencije jednog lekara HP koje je obavio u periodu od marta 2003. godine do maja 2012. godine. Ukupan broj intervencija podeljen je u tri grupe po 2108 intervencija u tri perioda, od kojih je prvi bio neposredno pre uvođenju Index-a u upotrebu. U Tabeli 1 prikazana saglasnost između tegoba koje je registrovao operater i onih

Tabela 1. Slaganje tegoba na koje se pacijent žalio operateru sa tegobama na koje se žali lekaru Gradskog zavoda za hitnu medicinsku pomoć koji je pored njega na terenu.

Period	Ukupan broj poziva	Neslaganje	Slaganje	χ^2 p
1	2108	424 (20,1%)	1684 (79,9%)	$\chi^2: 12,37277$ $p<0,01$
2	2108	318 (15,1%)	1790 (84,9%)	
3	2108	210 (10,0%)	1898 (90,0%)	
X ² - p	1-2	X ² : 3,23 p>0,05		
	1-3	X ² : 12,83 p<0,01		
	2-3	X ² : 3,17 p>0,05		

Period 1: 26.05.2003. do 30.01.2006. godine

Period 2: 10.03.2006. do 26.10.2008. godine

Period 3: 26.10.2008. do 17.02.2012. godine

Tabela 2. Broj poziva koji su operateri označili kao „hitno jedan“ tj. crveno

Period	Ukupan broj poziva	Crveno označeni pozivi	X ² p
1	2108	81 (3,8%)	X ² : 1197,2 p<0,01
2	2108	1015 (48,2%)	
3	2108	247 (11,7%)	
	1-2		X ² : 795,94 p<0,01
X ² - p	1-3		X ² : 84,01 p<0,01
	2-3		X ² : 467,37 p<0,01

Periodi su opisani u Tabeli 1.

na koje se žalio bolesnik lekaru pri pregledu na terenu. Procenat slaganja se povećao od prvog do trećeg perioda i statističko testiranje pokazuje i visoko značajnu razliku između tva dva perioda p<0,01.

Najmanji broj poziva označenih crveno bio je u prvom periodu tj. pre korišćenja Index-a, a ovaj broj se više nego 10 puta povećao u drugom, da bi se u trećem periodu smanjio, ali na nivo koji je tri puta veći nego u prvom periodu. Statistički postoji visoko značajna razlika između broja crvenih poziva u prvom u odnosu na drugi i treći period. Smanjenje broja crveno označenih poziva u pomoć je visoko statistički značajno manje u trećem periodu poredeći drugi i treći period (Tabela 2).

Ako pogledamo broj pacijenata koje je lekar na terenu procenio da spadaju u kategoriju najhitnijih zdravstvenih stanja, on je u sva tri perioda približan, mada se uočava trend rasta

u posmatranim periodima. Statističkim testiranjem utvrđeno je da postoji visoko značajna razlika u broju hitnih stanja u prvom i trećem periodu X²=84,01, p<0,01. Prosječno je 16,6% stanja na terenu označeno kao hitna (Tabela 3).

U prvom periodu vrlo mali broj poziva je označen kao hitni - crveni pozivi u pomoć. Procenat slaganja procene operatera i lekara uz pacijenta je 28%. U drugom periodu sa korišćenjem Index-a i velikim brojem crveno označenih poziva u pomoć, broj slaganja operater - lekar uz pacijenta u absolutnom iznosu je mnogo veći, iako je procenat manji nego u prvom periodu. U trećem periodu su rezultati slični prvom periodu i absolutno i u procentima (Tabela 4). Očigledno da procena hitnosti crveno koju daje operater na telefonu 194 nije dovoljno valjana, i da se u velikom procentu ne slaže sa procenom lekara uz pacijenta.

Tabela 3. Poređenje broja poziva koje je operater označio kao hitnost prvog reda tj. crveni pozivi i broja koje je lekar na terenu uz pacijenta procenio kao hitna stanja

Period	Ukupan broj poziva	Broj crvenih poziva koje je označio operater	Broj hitnih stanja koje je procenio lekar uz pacijenta
1	2108	81 (3,8%)	315
2	2108	1015 (48,2%)	347
3	2108	247 (11,7%)	388

Periodi su opisani u Tabeli 1.

Tabela 4. Slaganje procenjene crvene hitnosti između operatera i lekara uz pacijenta

Period	Broj crvenih poziva koje je označio operater	Broj poziva koje operater i lekar na terenu procenjuju kao crvena hitnost	% poziva koje operater i lekar na terenu procenjuju kao crvena hitnost
1	81	23	28,4, %
2	1015	214	21,08 %
3	247	74	29,96%

Diskusija

Procenat poziva u pomoć gde se razlog slanja ekipe pacijentu na terenu koji je naveo operater slaže sa tegobama na koje se žali pacijent lekaru koji je pored njega, se stalno povećavao od prvog perioda pre korišćenja Index-a do trećeg perioda istraživanja. Procenat poziva u pomoć koji su označeni kao crveni od strane operatera se povećavao od prvog perioda pre korišćenja Index-a ka drugom periodu kada je korišćen Index. U trećem periodu ovaj procenat se smanjio u odnosu na drugi period, ali je više nego tri puta veći u odnosu na prvi period kada Index nije korišćen. Procentualno slaganje procene crvene hitnosti operatera upoređujući sa procenom lekara uz pacijenta raste u drugom periodu da bi se u trećem periodu praktično vratilo na stanje kao u prvom periodu.

Odluke operatera imaju svoje praktične posledice, jer se HP pridržava oznake hitnosti i crvene pozive predaje na izvršenje ekipama pre nego žute, što je pokazano u istraživanju u Beogradu 2011. i 2014. godine [4,5]. U svetu postoje različiti protokoli koji pomažu operaterima na prijemu poziva, da procene poziv u pomoć kao manje ili više hitan. Ovi protokoli su manje ili više uspešni u prepoznavanju hitnih stanja. Npr. u svom istraživanju u Norveškoj publikovanom 2010. godine Zakariassen i sar. [6] navode na osnovu poziva 816000 Norvežana da se pozivi odnose na medicinske probleme koji u najvećem broju ne ugrožavaju život pacijenata. Oni smatraju da, između ostalog, trijaža i dispečerska služba treba da obezbede bazu za sigurno odlučivanje u budućoj organizaciji sistema.

Price i sar. [7] u svom istraživanju publikovanom 2005. godine opisuju kako osoblje hitne pomoći na terenu procenjuje pacijente prema unapred definisanom protokolu i zaključuju da pružaoci usluga hitne pomoći ispravno procene najveći broj pacijenata koji ne zahtevaju hitno smeštanje u bolnicu. Khorram-Manesh i sar. [8] u svom radu ističu da poboljšanje trijažnog sistema i razumno obučavanje javnosti o odgovarajućem korišćenju hitne EMS pomoći predstavljaju dva važna koraka u boljem korišćenju nacionalnih resursa.

U istraživanju različitih protokola Feldman i saradnici [9] 2006. godine zaključuju da je prepoznavanje hitnosti preko telefona nekad manje zasluga nekih protokola, a više stvar

slučaja, tj. da The Medical Priority Dispatch System pokazuje u krajnjem slučaju umerenu senzitivnost i specifičnost u otkrivanju hitnih stanja. Treba istaći da u tom radu nije analiziran norveški Index.

U našem analiziranom materijalu su prikazana tri perioda. U prvom analiziranom periodu, pre uvođenja Index-a u svakodnevni rad, podaci pokazuju da se tegobe koje su prijavljene operateru slažu u 80% slučajeva sa tegobama na koje se žali pacijent lekaru Hitne pomoći koji je došao na intervenciju. Postoji neslaganje u prijavljenim tegobama operateru sa tegobama koje se navode lekaru uz pacijenta u 20% slučajeva. To znači da operater nije dobro prepoznao tegobe pacijenta ili da nije postavio dobra pitanja ili nije tražio dodatna objašnjenja o pacijentovom stanju. U svom istraživanju Deakin i sar. [10] navode da je samo jedan od 18 slučajeva bola u grudima akutni koronarni sindrom te da njihov protokol (AMPDS) nije u stanju da identificuje pacijente sa akutnim koronarnim sindromom. Fourny i sar. [11] opisuju da je dispečer (ovde je to osoba koja i prima pozive u pomoć i odlučuje o daljem tretmanu poziva u pomoć) doneo neodgovarajuću odluku u 30% slučajeva.

U našem drugom istraživanom periodu se procenat prepoznavanja tegoba povećao na 85%, a u trećem na 90% svih slučajeva. Poredeći prvi i treći period vidimo da postoji statistički visoko značajna razlika. Statističkom analizom poređenja prvog i drugog perioda dobijamo da nema statistički značajne razlike u prepoznavanju tegoba pacijenta, kao ni poređenjem drugog i trećeg perioda (Tabela 1).

Ako pogledamo koliko je poziva operater procenio kao crveno pre upotrebe Index-a, vidimo da je taj broj izuzetno mali, oko 3,84%, a Zakariassen i saradnici [12] navode da je crvenih poziva u tom istraživanju bilo 2.3%. Broj poziva u pomoć koji su obeleženi kao hitno jedan tj. crveni, od strane operatera je u prvom periodu izuzetno mali, tek 81 u poređenju sa 315 koliko je na terenu procenio lekar (Tabela 2). Istina je da je često bilo usmenog upozorenja od strane operatera da se radi o hitnom stanju i da treba što pre poslati ekipu, ali da pozivi u pomoć nisu tako obeležavani. Podaci iz drugog perioda, neposredno posle uvođenja Index-a u svakodnevni rad nam pokazuju da je broj crveno označenih poziva od strane operatera mnogo veći, 1015 u odnosu na 347 koliko je

procenio lekar uz pacijenta. U drugom periodu je čak 50% intervencija, tj. svaku drugu, operater označio kao crveni poziv. Procenat slaganja hitnosti operater - lekar na terenu je u 214 slučajeva, što je više nego dobro (Tabela 4). To znači da je veći broj pacijenata kod kojih se zaista radi o hitnom zdravstvenom stanju dobilo pomoć u kraćem vremenskom roku [4,5]. Međutim, to je takođe značilo i mnogo veće opterećenje za ekipe HP u smislu da je bilo mnogo više crvenih intervencija gde je moralno što pre uputiti ekipu.

Treći period, knjiga Index je fizički po habana i skoro da nestaje sa centrale. Postoje organizacioni problemi. Operateri se više oslanjaju na iskustvo i osećaj nego na striktno uzimanje podataka u skladu sa Index-om. Rezultati prepoznavanja tegoba pacijenta su mnogo bolji nego u periodu neposredno po uvođenju protokala u rad. Procenat poziva na kojima nisu prepoznate tegobe pacijenta je oko 10%. Statistička analiza poređenja drugog i trećeg perioda pokazuje da nema statistički značajne razlike $p>0,05$, iako su rezultati bolji. Statističkim poređenjem podataka prvog i trećeg perioda, X^2 test pokazuje statistički visoko značajnu razliku $p<0,01$ što znači da se statistički visoko značajano povećao broj prihvaćenih poziva u pomoć na kojima je operater pravilno prepoznao tegobe. U trećem periodu, broj poziva koje je operater označio kao crveni se izuzetno smanjio. Velikom procentu pacijenata su pravilno prepoznate tegobe, ali se smanjio broj crveno označenih poziva u pomoć. Mnoga stanja se po Index-u moraju označiti kao crvena hitnost, npr. ako pozivalac izjavljuje da je neko bez svesti. Operateri u stanjima bez svesti, u kojima bi morali da označe poziv crvenim, to ne čine u preko 50% slučajeva [5]. Operateri se očigledno ne pridržavaju uvek protokola za rad ali to je opisano i u Norveškoj [13]. To zavisi od toga da li su oni koji rade na terenu u rotaciji, tj povremeno zaposleni i na radnom mestu onih koji primaju pozive u pomoć na telefonu hitne pomoći, pa od toga zavisi i da li se neko više ili manje pridržava Index-a [13]. Veoma je teško preko telefona proceniti stanje hitnosti pacijenta. Čak i u prijemno trijažnim odeljenju, koje ima svoj protokol, gde postoji direktni kontakt sa pacijentima, nema sigurnosti u proceni hitnosti pacijenata. U svom istraživanju 2004. godine Vertesi [14] istražujući prijemno trijažno odeljenje kaže da

koristeći CTAS protokol, procena pacijenta koji bi se premeštali iz ovog odeljenja pokazala se nesigurnom i vodila je neodgovarajućem otpuštanju onih koji zahtevaju bolnički tretman.

Povremeno operateri trpe pritisak od ekipa sa terena da se smanji prijem crvenih poziva. Dobijaju usmena saopštenja da je npr. stanje bez svesti kao crveni poziv nastalo najčešće zbog pada krvnog pritiska koji se kasnije vratio na normalu i da je osobi dobro i bez ekipe HP na licu mesta. Kada bi se svi pozivi označili kao crveni, procenat slaganja u proceni operatera na telefonu 194 i lekara na terenu bi bio 100%. Primedba operatera je da u velikom broju prihvaćenih poziva koje moraju da označe crveno ima mnogo i onih koji nisu hitna stanja na terenu i da onda najveći broj prihvaćenih poziva u pomoć praktično ima isti vremenski tretman što nije cilj Index-a, tj. trijaže koju treba da uredi operater. To bi značilo da taj deo trijaže i nije potreban, ili nema smisla. Scenario u kome su svi prihvaćeni pozivi u pomoć crveni u trenutnim uslovima nije moguć iz raznih razloga. Takođe, postoje i pritisici na operatore da se radi suprotno Index-u i da se prima manje crvenih poziva, jer se čini da je nemoguće sve crvene pozive obaviti u kratkom vremenskom roku pa i crveno označeni pozivi moraju povremeno duže da čekaju. Postoje i usmene preporuke da se crveni pozivi moraju dati na izvršenje ekipama u kraćem roku, npr. tri minuta, što nije uvek moguće ispoštovati. Takva duža čekanja crvenih poziva mogu da imaju i sudska medicinske posledice. Kako u svom radu navode Hjälte i sar. [15] Hitna pomoć kao organizacija mora da razvije jasne kriterijume za korišćenje automobila hitne pomoći koja će biti prihvaćena i implementirana od strane dispečerskog centra i medicinskih radnika. Ovi kriterijumi moraju da uključe i sigurnosne granice i u isto vreme i odgovarajuće korišćenje resursa. Broj označavanja poziva u pomoć crvenom oznakom u trećem periodu se drastično smanjio u odnosu na drugi period, a iz podataka vidimo da se udeo poziva koji su od strane lekara na terenu procenjeni kao hitni stalno povećava (Tabela 3). Uzimajući podatke iz sva tri perioda, srednja zastupljenost hitnih stanja na terenu je 16,6% i verovatno da bi označavanje nekog stanja na prijemnom broju HP crvenim trebalo da se kreće oko tog procenta. Operateri nisu imali zadovoljavajuću obuku za rad osim male grupe

u samom trenutku uvodjenja Index-a u život.

Naše istraživanje uticaja Index-a pokazuje očigledno značajno poboljšanje u radu u delu prepoznavanja tegoba u odnosu na stanje pre Index-a. Nasuprot tome Lidal i sar. [16] kažu da postoji nedostatak dokaza o efektima prehospitalnog trijažnog sistema. To ne znači da je prijemno trijažni sistem bez efekta već da mi nemamo znanja o njegovim potencijalnim efektima. S druge strane postoje podaci da protokol može uspešno da prepozna pacijente koji ne ispoljavaju hitnu bolest ili povredu u više od 99% slučajeva. Naravno treba definisati i razuman nivo neprepoznavanja tegoba, tj. hitnosti crveno ili žuto, tj. da se u masi ukupnih intervencija prime i oni pozivi gde nije moguća dobra procena, i gde treba primiti poziv u pomoć, čak i kao crveni, pa makar i lekar na licu mesta utvrdio da nema nikakvih oboljenja [17]. Fourny i sar. [11] u istraživanju osoba koje su pozvali hitnu pomoć zbog akutnog koronarnog sindroma kažu da je dispečer doneo inicijalno neodgovarajuću odluku, kao npr. da se pacijent javi svom lekaru, da je dat neki savet, ili da je poslata transportna umesto mobilne intenzivne jedinice sa urgentnim lekarom u 30% slučajeva.

Slaganje crvene hitnosti operatera se kreće između 21% i 30% sa hitnošću stanja koje je procenio lekar na terenu (Tabela 4). Razlike postoje, jer je operater morao da označi crveno npr. stanje kolapsa, gde se stanje do dolaska ekipe HP najčešće promeni na bolje. Ili, da je stanje pacijenta u trenutku pozivanja Hitne pomoći bilo takvo da je zahtevalo oznaku žuto, a da se u međuvremenu promenilo. Problem su oni pozivi u pomoć koji nisu prepoznati kao crveni, a oni to praktično jesu, što se video uz pacijenta. Deakin i sar. [10] nalaze da je 12,5% pacijenata sa potvrđenim akutnim koronarnim sindromom klasifikovano kao životno neugrožavajuće, i da je samo jedan od 18 slučajeva bola u grudima bio akutni koronarni sindrom, te da protokol AMPDS, koji su primenjivali, nije u stanju da identificuje pacijente sa akutnim koronarnim sindromom. Pringle i sar. [18] su ispitivali pacijente koji su iz raznih razloga odbili transport hitne pomoći do bolnice ili je sama hitna pomoć odbila transportovanje pacijenta. Zaključili su da pacijenti koji nisu transportovani doživljavaju neželjene ishode, i to verovatnije oni koje je odbila hitna pomoć od onih koji su sami odbili transport. Po pro-

tokolu, pacijenti koji su odbili transport češće ispunjavaju kriterijume za transport. Pošto uvek postoji mogućnost pogrešnih procena, veoma je bitno definisati prihvatljive granice u kojima se bezbedno prepoznačaju tegobe tj. hitno stanje, a ne odbiti pacijenta prilikom poziva telefonom [11,17]. Rad operatera nije jednostavan i treba voditi računa da je bolje primiti poziv koji možda i nije za upućivanje HP bolesniku nego odbiti one pozive u pomoć koje bi trebalo primiti. Uz sve dobre osobine Index-a, osnovni praktičan problem njegove primene u Srbiji je u različitoj organizaciji HP u Norveškoj. Zbog toga bi bila neophodna izmena Index-a u skladu sa našim uslovima.

U istraživanju su analizirane intervencije jednoga lekara, što je dobro sa stanovišta ujednačenosti kriterijuma, ali je istovremeno i slabost ove studije. Moguće je da bi različiti lekari na terenu različito procenjivali stanja pacijentata, ali trenutno nema pisanih uputstava šta je hitno stanje na terenu. Izgleda da nisu sve ekipe hitne pomoći koje rade na terenu isto tretirane, pa neke dobijaju više, a neke manji broj crveno označenih poziva.

Na kraju ćemo navesti moguće predloge za poboljšanje rada operatera sa Index-om. Moguće je da se sa neopravdano strožim kriterijumima za prijem poziva u pomoć, i odbijanjem poziva u pomoć pacijenata, nasuprot preporukama Index-a, u trećem periodu povećava broj onih poziva gde su prepoznate tegobe. Iz istih razloga moguće je da opada i označavanje crvene hitnosti. Postoji potreba sistematskog praćenja i istraživanje ovog problema uz statističke analize. Potrebna je stalna i sistematska obuka za rad operatera na centrali sa Index-om. Smatramo da postoji potreba redovne kontrola rada operatera, da li rade po Index-u. Moguće je da se uz dovoljno istraživanja promeni protokol za prijem poziva u onom delu u kome odražava razlike između norveške i beogradske hitne pomoći.

Zaključak

Smatramo da su dobri rezultati u dobroj proceni tegoba i povećanje broja označenih crvenih poziva u odnosu na vreme pre uvođenja Index-a u rad direktna posledica njegovog korišćenja. Tačnije, upotrebe niza obaveznih pitanja iz Index-a koja se postavljaju pozivaocu,

dobijanje odgovora na njih, odnosno komunikacija koja je prilagođena laicima, a ne medicinskim radnicima, su prednosti primene Index-a. Slaganje između procene crvene hitnosti koje je označio operater i hitnog stanja koje je potvrdio lekar na terenu moglo bi da

se poboljša ako bi se Index više poštovao tj. ako bi se upriličila obuka operatera za rad na telefonu 194.

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

Literatura

1. Norwegian Medical Association: Norsk indeks for medisinsk nødhjelp [Norwegian Index of Emergency Medical Assistance], 21st edition. Stavanger: Åsmund S Lærdal A/S – The Laerdal Foundation for Acute Medicine; 2005.
2. Popis stanovništva Republike Srbije 2011. godine. Available from: http://popis2011.stat.rs/?page_id=2162 Accessed June 10, 2015
3. Emergency, on line dictionary. Available from: <http://www.merriam-webster.com/medical/emergency> Accessed June 10, 2015
4. Živanović S. Razlika u vremenskoj raspodeli poziva prvog i drugog reda hitnosti kod bola u grudima u Gradskom zavodu za hitnu medicinsku pomoć u Beogradu. Opšta Medicina 2011;17(3-4):136-40.
5. Živanović S, Stefanović V. Problemi u praktičnoj primeni protokola INDEX u Gradskom zavodu za hitnu medicinsku pomoć u Beogradu. Opšta Medicina 2014;20(1-2):18-24.
6. Zakariassen E, Burman RA, Hunskaar S. The epidemiology of medical emergency contacts outside hospitals in Norway - a prospective population based study. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2010;18(1):9.
7. Price TG, Hooker EA, Neubauer J. Prehospital provider prediction of emergency department disposition: Implications for selective diversion. Prehosp Emerg Care 2005;9(3):322-5.
8. Khorram-Manesh A, Montán KL, Hedelin A, Kihlgren M, Örtenwall P. Prehospital triage, discrepancy in priority-setting between emergency medical dispatch centre and ambulance crews. Eur J Trauma Emerg Surg 2011;37(1):73-8.
9. Feldman MJ, Verbeek PR, Lyons DG, Chad SJ, Craig AM, Schwartz B. Comparison of the Medical Priority Dispatch System to an Out-of-hospital Patient Acuity Score. Acad Emerg Med 2006;13(9):954-60.
10. Deakin CD, Sherwood DM, Smith A, Cassidy M. Does telephone triage of emergency (999) calls using advanced medical priority dispatch (AMPDS) with Department of Health (DH) call prioritisation effectively identify patients with an acute coronary syndrome? An audit of 42657 emergency calls to Hampshire Ambulance Service NHS Trust. Emerg Med J 2006;23(3):232-5.
11. Fourny M, Lucas AS, Belle L, et al. Inappropriate dispatcher decision for emergency medical service users with acute myocardial infarction. Am J Emerg Med 2011;29:(1):37-42.
12. Zakariassen E, Elisabeth Holm Hansen, Hunskaar S. Incidence of emergency contacts (red responses) to Norwegian emergency primary healthcare services in 2007 - a prospective observational study. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2009;17(1):30.
13. Ellensen EN, Hunskaar S, Wisborg T, Zakariassen E. Variations in contact patterns and dispatch guideline adherence between Norwegian emergency medical communication centres - a cross-sectional study. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2014;2(1):2.
14. Vertesi L. Does the Canadian Emergency Department Triage and Acuity Scale identify non-urgent patients who can be triaged away from the emergency department? CJEM 2004;6(5):337-42.
15. Hjälte, L, Suserud, BO, Herlitz J, Karlbergs I. Why are people without medical needs transported by ambulance? A study of indications for pre-hospital care Eur J Emerg Med 2007;14 (3):151-6.
16. Lidal IB, Holte HH, Vist GE. Triage systems for pre-hospital emergency medical services - a systematic review. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2013;21:28.
17. Hinchey P, Myers B, Zalkin J, Lewis R, Garner Jr D. Low acuity EMS dispatch criteria can reliably identify patients without high-acuity illness or injury. Prehosp Emerg Care 2007;11(1):42-8.
18. Pringle RP Jr, Carden DL, Xiao F, Graham DD Jr. Outcomes Of Patients Not Transported After Calling 911. J Emerg Med 2005;28(4):449-54.

Influence of using „Index of Emergency Medical Assistance“ on assessment of complaints and urgency of patients

Slavoljub Živanović¹, Suzana Stanković²

¹City Institute for Emergency Medical Care, Belgrade, Serbia

²Health Care Center Pirot, Serbia

Introduction. In 2006 City Institute for Emergency Medical Care in Belgrade started using „Index of Emergency Medical Assistance“ (Index), the instructions for working at the emergency call center 194. The index consists of 38 groups of complaints, conditions and defined questions which should be asked by the dispatcher depending on the complaints of the caller. Problems stated by the dispatcher during the 194 call do not always coincide with problems the patients complain about to a doctor at hand. There is no coincidence between the assessment of urgency of the dispatcher and a doctor treating the patient. The aim of the study was to analyze the influence of Index on the exact problem recognition as well as on the number of red calls and proper assessment of urgency condition of the patient by the dispatcher.

Methods. The work of one visiting doctor was analyzed from 14 May 2003 to 17 February 2012, with 6324 visits divided into 3 groups: before the use of Index, upon the use of Index as well as during its later use.

Results. Coincidence of patient's complaints registered by the dispatcher and those determined by the doctor was 80% in the first period, 85% in the second and 90% in the third period. 2018 patients were examined in each period. The number of red calls in these periods was 81, 1015 and 247 respectively. In terms of percentage, coincidence of red urgent assessment by the dispatcher with the assessment of the visiting doctor increased in the second period and in the third returned to the initial state.

Conclusion. Increasing percentage of properly assessed complaints and red calls of the dispatcher is the consequence of the use of Index.

Keywords: Index of Emergency Medical Assistance, emergency medical service, Belgrade

Primljen – Received: 08/12/2014

Prihvaćen – Accepted: 5/09/2015

Originalni naučni rad

Socio-demografske determinante školskog uspjeha

Olivera Kalajdžić, Gorica Vuksanović, Ljiljana Rašević, Andrijana Pavlović, Bojana Mastilo, Ivana Zečević, Slađana Čalasan, Bojana Vuković¹

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

Kratak sadržaj

Uvod. Uspjeh učenika, kao vaspitno-obrazovni fenomen škole, bio je i ostao predmet interesovanja mnogih naučnika čiji su rezultati istraživanja imali teorijski i empirijski karakter. To je predmet i ovog rada čiji je cilj ispitivanje i analiziranje povezanosti socio-demografskih karakteristika učenika i njihovog uspjeha u školi.

Metod. U ovom radu koristili smo dvije naučno-istraživačke metode: metod teorijske analize i empirijsko-neeksperimentalni metod. Uzorak istraživanja čini 309 ispitanika (140 dječaka i 169 djevojčica), a u svrhu eksploracije osnovnog problema i cilja istraživanja korišten je anketni upitnik za učenike.

Rezultati. Između djevojčica i dječaka postoji značajna razlika u školskom uspjehu ($\chi^2=18,51$, $p=0,000$) i djevojčice postižu bolji školski uspjeh od dječaka. Postoji značajna razlika u školskom uspjehu između učenika osnovnih i srednjih škola ($\chi^2=13,48$, $p=0,004$). Odličnih i vrlodobrih više je među osnovnoškolcima, dok je među dovoljnim i đacima koji postižu dobar uspjeh više srednjoškolaca. Mjesto stanovanja je značajan izvor razlika u školskom uspjehu ($\chi^2=28,28$, $p=0,000$). Najveći broj odličnih i vrlodobrih učenika je iz grada, dok je među dovoljnim i dobrim najviše učenika iz prigradskih naselja i iz sela. Postoji razlika u školskom uspjehu učenika s obzirom na obrazovanje majke ($\chi^2=35,93$, $p=0,000$). Bolji školski uspjeh postižu učenici čije majke su završile visoku ili višu školu od onih učenika čije majke su završile srednju i osnovnu školu. Ne postoji značajna razlika u školskom uspjehu učenika s obzirom na obrazovanje oca i odnos porodice prema učenju.

Zaključak. Pol, škola koju učenik pohađa, mjesto stanovanja i obrazovanje majke predstavljaju socio-demografske činioce koji su značajno povezani sa školskim uspjehom ispitanih učenika.

Ključne riječi: učenici, školski uspjeh, socijalno-demografska obilježja

Uvod

Uspjeh učenika u školi je pitanje koje je u žiži interesovanja ne samo učenika, već i nastavnika, roditelja, naučnih radnika, krea-

tora obrazovne politike, kao i šire društvene zajednice. Veliki broj teorijskih i empirijskih radova koji se bave upravo ovim problemom, pokazatelj je značaja školskog uspjeha i njegove kontinuirane aktuel-

Adresa autora:
Olivera Kalajdžić
Studentska 5, 73300 Foča
olivera.kalajdzic@yahoo.com

nosti, složenosti i višestruke uslovljenosti [1,2]. Neosporno je, naime, da se u svakom društву visokim školskim uspjehom obezbjeđuje viši društveni status i društvena prohodnost, a neuspjehom niži društveni status ili status prosječnosti. Zbog toga je uspjeh učenika u nastavi i dalje predmet interesovanja mnogih naučnika i spada u red najsloženijih problema obrazovnog sistema, jer povlači za sobom niz socio-ekonomskih, pedagoških i psiholoških posljedica koje se odražavaju kako na učenike i njihove roditelje, tako i na društvo kao cjelinu [3].

Brojna istraživanja pokazuju da je školski uspjeh složena pojava na koju utiču mnogobrojni faktori, kako oni koji se odnose na sposobnosti i osobine samih učenika, tako i oni koji se odnose na organizaciju vaspitno-obrazovnog procesa u cjelini.

Školski uspjeh kao postignuće podjednako objašnjava intelektualna sposobnost, motivacija i osobine ličnosti. Predviđanje školskog uspjeha i traženje uzroka za školski neuspjeh samo na osnovu poznavanja intelektualne sposobnosti vrlo je nepouzdano. Tačnost prognoze školskog uspjeha ili neuspjeha moguće je znatno povećati ako se uzmu u obzir i druge dvije determinante, a to su motivacija i osobine ličnosti, koje su jednako važne kao i intelektualne sposobnosti. Značajni prediktori školskog uspjeha jesu i snažniji osjećaj školske kompetencije i manje negativnih osjećaja prema školi [4]. Takođe, ispitivanje odnosa između školskog uspjeha i socijalnih vještina ima svoje pedagoško uporište u svakoj razvojnoj dobi školske djece. Međutim, tradicionalna škola, usmjerena na kognitivni razvoj i sticanje znanja, zanemarivala je odnos školskog uspjeha i socijalnih vještina djece i mlađih. S druge strane, savremena shvatanja, vezana za sveobuhvatan razvoj djeteta, navode socijalne vještine kao ključ školskog uspjeha i ponašanja učenika.

Vrijeme u kome sada živimo i radimo, pokazuje snažan uticaj faktora socijalne sredine ne samo na koncepciju vaspitno-obrazovnog rada, nego na ponašanje nastavnika i učenika, a time i na njihove ukupne rezultate u vaspitno obrazovnom radu. Socijalni uticaji na školu manifestuju se kroz djelovanje faktora iz uže i šire socijalne situacije [5].

Iako na obrazovno postignuće učenika utiču različiti faktori, koji mogu djelovati bilo direktno bilo indirektno, najčešće se pomin-

ju kognitivne sposobnosti, osobine ličnosti i motivacija. Međutim, ne treba zanemariti ni faktore koji se odnose na socijalno-statusne karakteristike. Brojna pitanja u sagledavanju uspjeha učenika u školi nisu dovoljno rasvetljena i elaborirana, kako sa naučne tačke gledišta, tako i sa aspekta primjene tih saznanja u svakodnevnoj vaspitno-obrazovnoj praksi. Prema Krneti jedno od tih pitanja je i uticaj socio-demografskih faktora na uspjeh učenika u školi [5].

Školski uspjeh definiše se kroz dvije perspektive: vanjsku i unutrašnju [6]. Vanjska perspektiva odnosi se na akademski uspjeh, tj. na školske ocjene, a unutrašnja perspektiva odnosi se na unutrašnji doživljaj učenika, tj. na subjektivnu procjenu vlastitog uspjeha na akademskom, ličnom i interpersonalnom planu. U istraživanjima školskog uspjeha učenika kao mjera najčešće se koriste školske ocjene.

Cilj ovog istraživanja jeste da se ispita i analizira priroda odnosa između socio-demografskih karakteristika, s jedne strane, i školskog uspjeha učenika s druge strane.

Metode rada

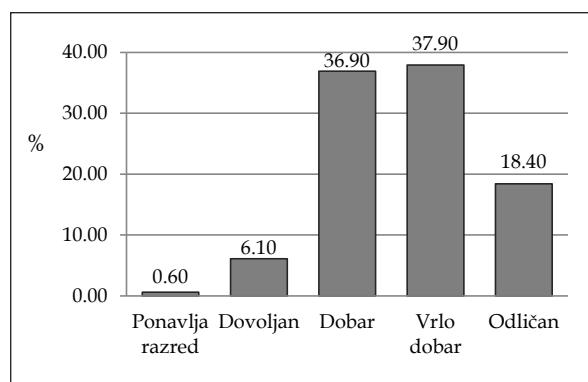
U ovom istraživačkom radu koristili smo dvije osnovne metode prikupljanja podataka : a) metod teorijske analize koristili smo kroz razradu teorijske osnove istraživanja i pri upoznavanju i analizi sadržaja prethodnih istraživanja koja su predmetno i metodološki srodna ovom problemu i b) empirijsko-neeksperimentalni (survey) metod za tipično terensko istraživanje na izabranom uzorku pomoću instrumenata odabranih za potrebe ovog istraživanja. Istraživanje je realizovano na populaciji učenika IX razreda osnovnih škola i II razreda srednjih škola. Uzorak ispitanika ima elemente namjernog i prigodnog uzorka, što se u literaturi naziva višeetapni kombinovani uzorak. Iako prigodni uzorak često ne odražava strukturu populacije, istraživanjem su obuhvaćeni ispitanici različitim socijalno – statusnih i psiholoških karakteristika, te zbog toga smatramo da su moguća određena uopštavanja dobijenih rezultata. Uzorak čini 309 ispitanika (140 učenika i 169 učenica). Istraživanje je provedeno grupno, za vrijeme redovne nastave, u trajanju

od dvadesetak minuta. U svrhu eksploracije osnovnog problema i cilja istraživanja korišten je upitnik za učenike koji nam je pružio podatke o socijalno-demografskim obilježjima učenika koja su relevantna za ovo istraživanje.

Postupak obrade podataka je vršen putem programskog paketa SPSS verzija 16, a χ^2 test primjenjen je za testiranje statističke značajnosti razlika u školskom uspjehu među kategorijama učenika prema socio-demografskim karakteristikama.

Rezultati

U ovom radu školski uspjeh posmatran je kroz vanjsku perspektivu, tj. kao opšti uspjeh učenika na kraju školske godine. Na slici 1 prikazana je distribucija školskog uspjeha učenika koji su bili uključeni u ovo istraživanje. Najveći broj učenika postigao je vrlodobar uspjeh, njih 117



Slika 1. Distribucija školskog uspjeha

ili 37,9%, dobar uspjeh je postiglo 114 (36,9%) učenika, odličan 57 (18,4%) učenika. Dovoljan uspjeh je postiglo 19 (6,1%) učenika, dok samo dva učenika ili 0,6% ponavlja razred. S obzirom da samo dva učenika iz cijelog uzorka ponavljaju razred, zbog valjanosti rezultata, oni su isključeni iz dalje analize.

Rezultati dobiveni ovim istraživanjem, prikazani u tabeli 1, pokazuju da postoji statistički značajna razlika u školskom uspjehu između djevojčica i dječaka ($\chi^2=18,51$, $p=0,000$), te da djevojčice postižu bolji školski uspjeh od dječaka. Među odličnim i vrlodobrim učenicima je 66,9% djevojčica i 44,2% dječaka, dok je među dovoljnim i dobrim učenicima 55,8% dječaka i 33,1% djevojčica (Tabela 1). Rezultati iz tabele 1 pokazuju da postoji statistički značajna razlika u školskom uspjehu između učenika osnovnih i srednjih škola ($\chi^2=13,48$, $p=0,004$). Odličnih i vrlodobrih učenika više je među osnovnoškolcima 64%, dok 50,9% srednjoškolaca postiže odličan i vrlodobar uspjeh. Među dovoljnim i đacima koji postižu dobar uspjeh je 49,2% srednjoškolaca, a 36% osnovnoškolaca (Tabela 1). Mjesto stanovanja učenika je značajan izvor razlika u školskom uspjehu, jer rezultati prikazani u tabeli 1 pokazuju da je dobijeni $\chi^2=28,28$ statistički značajan ($p=0,000$). Na osnovu rezultata iz tabele 1 evidentno je da je najveći broj odličnih i vrlodobrih učenika iz grada (67,2%), a manji broj iz sela (47,6%) i iz prigradskih naselja (39,0), dok je među dovoljnim i dobrim najviše učenika iz prigradskih naselja (61%) i iz sela (52,4), a znatno manji broj učenika iz grada (32,8%). Iz rezultata

Tabela 1. Pol, razred, mjesto življenja i školski uspjeh ispitanih učenika

		Školski uspjeh				χ^2	p
		dovoljan	dobar	vrlo-dobar	odličan		
Pol	Muški	11 8,0%	66 47,8%	46 33,3%	15 10,9%	18,51	<0,001
	Ženski	8 4,7%	48 28,4%	71 42,0%	42 24,9%		
Škola i razred	Deveti OŠ	4 2,9%	45 33,1%	51 37,5%	36 26,5%	13,48	<0,005
	Drugi SŠ	15 8,8%	69 40,4%	66 38,6%	21 12,3%		
Mjesto življenja	Selo	0 0,00%	11 52,4%	7 33,3%	3 14,3%		
	Prigradsko naselje	13 13,0%	48 48,0%	26 26,0%	3 13,0%	28,28	<0,001
	Grad	6 3,2%	55 29,6%	84 45,2%	41 22,0%		

oš-osnovna škola; sš-srednja škola

Tabela 2. Obrazovanje roditelja, odnos porodice prema učenju i školski uspjeh

		Školski uspjeh				χ^2	p
		dovoljan	dobar	vrlo-dobar	odličan		
Obrazovanje oca	Osnovna škola	2 16,7%	5 41,7%	3 25,0%	2 16,7%		
	Srednja škola	13 5,8%	88 39,5%	88 39,5%	34 15,2%	11,64	>0,05
	Viša ili visoka škola	4 5,6%	21 29,2%	26 36,1%	21 29,2%		
Obrazovanje majke	Osnovna škola	5 16,1%	19 61,3%	4 12,9%	3 9,7%		
	Srednja škola	13 6,0%	84 39,1%	79 36,7%	39 18,1%	35,93	<0,001
	Viša ili visoka škola	1 1,6%	11 18,0%	34 55,7%	15 24,6%		
Odnos porodice prema učenju	Ne mogu da procjenim	6 7,9%	32 42,1%	29 38,2%	9 11,8%		
	Izaziva odbojnost	1 7,7%	4 30,8%	6 46,2%	2 15,4%		
	Ravnodušan je	1 2,5%	21 52,5%	9 22,5%	9 22,5%	11,63	>0,05
	Podstiče učenje	11 6,2%	57 32,0%	73 41,0%	37 20,8%		

predstavljenih u tabeli 2 zaključujemo da ne postoji statistički značajna razlika u školskom uspjehu učenika s obzirom na obrazovanje oca jer dobijeni $\chi^2=11,64$ nije statistički značajan ($p=0,234$). Postoji razlika u školskom uspjehu učenika s obzirom na obrazovanje majke, a rezultati predstavljeni u tabeli 2 pokazuju da je ta razlika i statistički značajna ($\chi^2=35,93, p=0,000$). Rezultati predstavljeni u tabeli 2 pokazuju da učenici čije majke su završile samo osnovnu školu imaju lošiji školski uspjeh od učenika čije su majke završile srednju i visoku ili višu školu, odnosno da bolji školski uspjeh postižu učenici čije majke su završile visoku ili višu školu od onih učenika čije majke su završile srednju i osnovnu školu. Odličan i vrloodobar uspjeh postiže 80,3% učenika čija je majka završila visoku ili višu školu, 54,8% učenika čije majke su završile srednju školu i 22,6% učenika čije majke imaju osnovno obrazovanje (Tabela 2). Dovoljan uspjeh na kraju školske godine postiže 16,1% učenika čija majka je završila samo osnovnu školu, 6,0% učenika čija majka je završila osnovnu školu i 1,6% učenika čija majka ima završenu višu ili visoku školu (Tabela 2). Dobijeni rezultati predstavljeni u tabeli 2 pokazuju da postoji razlika u školskom uspjehu učenika s obzirom na odnos porodice prema

učenju, ali kao što se iz tabele 2 može vidjeti, ta razlika nije statistički značajna ($\chi^2=11,63, p=0,235$).

Diskusija

Školski uspjeh, nivo stečenih znanja tokom školovanja ili nivo sposobljenosti važni su faktori u životu svakog pojedinca. Od njih zavisi izbor budućeg zanimanja, mogućnost zapošljavanja ili daljnog školovanja te ukupan kvalitet budućeg života. Uspjeh učenika je ključni faktor pri izboru zanimanja, a stečeno znanje preduslov budućeg obrazovnog i profesionalnog uspjeha [7].

U istraživanjima obrazovnih postignuća jedno od osnovnih pitanja jeste u kojoj mjeri i na temelju kojih obilježja učenika i njihove okoline možemo objasniti, odnosno predvidjeti, školski uspjeh [8]. Brojna istraživanja o determinanta školskog uspjeha daju samo djelimična objašnjenja, koja zavise od orientacije istraživača, predmeta mjerjenja ili metodologije istraživanja. Iako se kao prediktori školskog upjeha, posebno u tradicionalnim studijama u području psihologije obrazovanja, najčešće pominju kognitivne sposobnosti, osobine ličnosti i mo-

tivacija učenika, u novije vrijeme naglašava se da nije zanemarljiv ni uticaj sociodemografskih karakteristika učenika i njihovih porodica, te obilježja škole i nastavnog procesa. Ovo stanovište potkrepljuje veliki broj istraživanja koja pokazuju da su sociodemografske karakteristike učenika i njihovih porodica povezane sa akademskim postignućem učenika [5,9,10]. U istraživanju Šimšić-Šašić i Klarin, koje je pored Hrvatske i Makedonije, obuhvatilo i Bosnu i Hercegovinu, zaključeno je da bolji školski uspjeh imaju učenice od učenika, učenici koji žive u gradu u odnosu na one koju žive u selu, učenici čiji su roditelji obrazovani, zaposleni i učenici boljih materijalnih prilika u porodici [10].

Brojna istraživanja vezana za polne razlike u školskom uspjehu učenika, pokazala su da djevojčice nadmašuju dječake u školskom uspjehu i u većini školskih predmeta [5,10-12]. Naše istraživanje je potvrdilo da pol učenika može biti izvor razlika u školskom uspjehu, tj. da postoji statistički značajna razlika u školskom uspjehu između dječaka i djevojčica i da djevojčice postižu bolji školski uspjeh. Klasična objašnjenja ovakvih rezultata išla su u smjeru većih disciplinskih problema dječaka u školi i manje redovnih obavljanja školskih obaveza ili pak bolje prilagođenosti djevojčica na školu i nastavni proces, odnosno njihove veće sklonosti konformizmu [13]. Drugi su autori objašnjenje razlika tražili u različitim kognitivnim sposobnostima djevojčica i dječaka. Naime, iako dječaci i djevojčice ne pokazuju razlike u opštim intelektualnim sposobnostima, oni se razlikuju u specifičnim faktorima inteligencije [7]. Jedno od objašnjenja boljeg postignuća školskog upjeha djevojčica jeste i to da se školske ocjene u znatnoj mjeri temelje i na subjektivnoj procjeni nastavnika, koja uveliko zavisi od ponašanja učenika, što na određeni način pogoduje djevojčicama koje su prosječno mirnije i poslušnije od dječaka [14].

Kada je riječ o uspjehu učenika u osnovnim i srednjim školama, Krneta iznosi svoje rezultate koji pokazuju da je u osnovnoj školi znatno veći broj učenika koji postižu odličan uspjeh (40,16%), u odnosu na srednju školu gdje se procenat odličnih učenika 15,69% [5]. Školski uspjeh djeteta smanjuje se s povećanjem dobi djeteta, a takođe s povećanjem dobi djeteta smanjuje se neposredna uključenost majki u

učenje [15]. Kao što smo mogli pretpostaviti i naše istraživanje je pokazalo da postoji razlika u školskom uspjehu između učenika osnovnih i srednjih škola i da je ta razlika statistički značajna. Među učenicima koji postižu odličan uspjeh znatno je veći broj osnovnoškolaca, nego srednjoškolaca, i obratno, među učenicima koji postižu dovoljan školski uspjeh znatno je više srednjoškolaca, nego osnovnoškolaca.

Dosadašnja saznanja pokazuju da socijalne i kulturne varijable, kao što su mjesto življenja i kultura, utiču na karakteristike roditelja (vjerovanja, vrijednosti i ciljevi), a karakteristike roditelja utiču na opšte porodične odnose i interakciju roditelj-dijete (stil roditeljstva i roditeljski postupci). Dalje, opšta porodična klima i odnosi na relaciju roditelj-dijete utiču na karakteristike učenika (ciljevi, motivacija, strategije učenja, učenje), a karakteristike učenika su u direktnom odnosu sa školskim uspjehom [10]. Oslanjajući se na navedeno, provjerili smo da li mjesto življenja može biti izvor razlika u školskom uspjehu među učenicima. Dobijeni rezultati pokazali su da postoji statistički značajna razlika u školskom uspjehu učenika u odnosu na mjesto stanovanja, i da učenici koji stanuju u gradu postižu bolji školski uspjeh od učenika koji stanuju u selu i prigradskom naselju. Jedno od objašnjenja navedenih razlika može biti i to što učenici iz sela i prigradskih naselja putuju do škole, pa samim tim gube više vremena, zbog čega su u nepovoljnijem položaju u odnosu na učenike iz grada. Razlike možemo tražiti i u tome što su učenici iz sela niže razrede, uglavnom, poхаđali u seoskim školama, a dosadašnja praksa je pokazala da su organizaciono-kadrovske prilike seoskih škola nepovoljnije od centralnih (gradskih) škola. Takođe, može se pretpostaviti da je životni standard učenika koji žive u gradu, a i njihov kulturni nivo, bolji od životnog standarda učenika koji su iz sela ili prigradskih naselja. Ovo su samo neke od pretpostavki koje bi mogle objasniti razliku u školskom uspjehu učenika s obzirom na mjesto stanovanja i koje bi u nekom budućem istraživanju trebalo provjeriti.

Veliki broj istraživanja pokazao je da postoji značajna povezanost između školske spreme roditelja i uspjeha učenika u školi, te da dječa obrazovanijih roditelja postižu u prosjeku bolje rezultate u školi [16-19]. U Havelkinom

istraživanju o efektima osnovnog školovanja koje je obuhvatilo uzorak od 2653 učenika osmog razreda, uočena je tendencija porasta učeničkih postignuća sa porastom obrazovnog statusa roditelja [20]. Ovakvi rezultati najčešće se potkrepljuju tvrdnjama da su obrazovanići roditelji u većoj mogućnosti da osiguraju bolje obrazovanje svojoj djeci, da postavljaju veće zahtjeve pred dijete, prenose stavove i uvjerenja o važnosti školovanja, pomažu djeци u učenju te im na taj način mogu prenijeti kognitivne kompetencije, uključuju se u proces obrazovanja i saradjuju sa školom [10,21]. Babarović i sar. [8] ističu da su među obilježjima učenikove okoline najbolji prediktori boljeg školskog uspjeha viši obrazovni status učenikovih roditelja, te da iako su obrazovanje majke i oca relativno visoko povezani ($r=0,58$), ipak objašnjavaju relativno posebne dijelove varijanse školskog postignuća djeteta, pri čemu su nešto veći regresije koeficijenti dobijeni za obrazovanje majke. Što je nivo obrazovanja oca i majke viši, povećava se vjerovatnoća višeg obrazovnog uspjeha djeteta. Iako obrazovanje oba roditelja predstavlja značajne prediktore, u svim je istraživanjima obrazovanje majke nešto važniji prediktor, vjerovatno zbog tradicionalno većeg angažmana majki u obrazovnom procesu, pogotovo u našim osnovnim školama [8]. Najveći procenat odličnih i vrlodobrih učenika je iz kategorije gdje majka ima višu ili visoku školu i naučni stepen [5]. Takođe, Markuš [22] posebno naglašava važnost obrazovanja majke za uspjeh učenika u školi, s obzirom da je ona, najčešće, više nego otac uključena u svakodnevne školske aktivnosti. Istraživanje Bedenikovića [15] je pokazalo da majčina uključenost i njen angažman imaju velik uticaj na školski uspjeh učenika, te da djeca obrazovаниjih majki imaju bolji školski uspjeh. Rezultati našeg istraživanja pokazali su da postoji statistički značajna razlika u školskom uspjehu učenika s obzirom na obrazovanje majke i da djeca obrazovanijih majki imaju bolji školski uspjeh, a da obrazovanje oca nije statistički značajan izvor razlika u školskom

uspjehu djece. Možemo reći da dobijeni rezultati upućuju na potrebu razvoja kvalitetnijih interaktivskih odnosa između roditelja i škole. Veliki broj istraživača naglašava da socijalno-ekonomski status porodice, koji obično podrazumijeva ekonomski položaj porodice, obrazovanje oca i obrazovanje majke, nije dobar samostalan prediktor školske uspješnosti, ali se značajno povećanje povezanosti sa školskim uspjehom postiže kada se kao porodične varijable koriste elementi koji opisuju „porodičnu obrazovnu atmosferu“: roditeljske stavove prema školi, učenju, čitanju, važnost i vrijednost obrazovanja, roditeljske aspiracije za dječje napredovanje [9,23]. Bedeniković [15] ističe da učenikova sposobnost učenja, a samim tim i školski uspjeh, umnogome može zavisiti od toga šta se dešava kod kuće, imaju li djeca podršku, podsticaj i pomoć roditelja. Suprotno očekivanjima, rezultati dobijeni ovim istraživanjem pokazali su da ne postoji značajna razlika u školskom uspjehu učenika s obzirom na odnos porodice prema učenju.

Zaključak

Socio-demografska obilježja kao što su pol, škola koju učenik pohađa, mjesto stanovanja i obrazovanje majke predstavljaju značajne činioce koji dovode do razlika u školskom uspjehu učenika, dok obrazovanje oca i odnos porodice prema učenju nisu značajno povezani sa školskim uspjehom ispitanih učenika. Za dobijanje potpune slike prediktora školskog postignuća treba uzeti u obzir i intelektualne sposobnosti, osobine ličnosti te dodatne mjere učenikove okoline i socijalno-ekonomskog statusa, ali i specifične pokazatelje koji se odnose na osobine učitelja, nastavnog procesa i samih škola. Jedino se na taj način mogu planirati smjernice za pojedine, nužne i poželjne, intervencije na području obrazovnog sistema.

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

Literatura

1. Božin A. Školski uspjeh kao psihološki problem. *Pedagoška stvarnost* 2003;49(5-6):499-509.
2. Bogdanović ČJ. Stres i školski uspjeh. Trebinje: Akademija likovnih umjetnosti; 2013.
3. Kadum-Bosnjak S, Peršić I, Brajković D. Stalnost uspjeha učenika u mlađim razredima osnovne škole i na prijelazu iz 4. u 5. razred. *Metodički ogledi* 2007;14 (2):49-66.
4. Raboteg-Šarić Z, Šakić M, Brajša-Žganec A. Kvaliteta života u osnovnoj školi: povezanost sa školskim uspjehom, motivacijom i ponašanjem učenika. *Društvena istraživanja* 2009;18(102-103):697-716.
5. Krneta Lj. Faktori školskog uspjeha. Banjaluka: Banjaluka kompani; 2000.
6. Bašić J, Kranželić-Tavra J. O ponašanjima učenika i njihovo pojavnosti u školskom okruženju . U: Bašić J, Koller-Trbović N, Uzelac S. Poremećaji u ponašanju i rizična ponašanja: pristupi i pojmovna određenja. Zagreb: Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2004. p. 107-18.
7. Babarović T, Burušić J, Šakić M. Psihosocijalne i obrazovne odrednice školskog uspjeha učenika osnovnih škola: dosezi dosadašnjih istraživanja. *Suvremena psihologija* 2010;13(2):235-56.
8. Babarović T, Burušić J, Šakić M. Uspješnost predviđanja obrazovnih postignuća učenika osnovnih škola Republike Hrvatske. *Društvena istraživanja* 2009;18(102-103):673-95.
9. White KR. The relation between socioeconomic status and academic achievement. *Psychological Bulletin* 1982;91(3):461-81.
10. Šimšić-Šašić S, Klarin M. Socioekonomske prilike obitelji i kvaliteta obiteljske interakcije kao prediktori školkog uspjeha srednjoškolaca u Hrvatskoj, Bosni i Hercegovini i Makedoniji. *Ljetopis socijalnog rada* 2011;18(1):31-62.
11. Wong K, Lam YR, Ho L. The effects of schooling on gender differences. *British Educational Research Journal* 2002;28:827-43.
12. Steinmayr R, Spinath B. Sex differences in school achievement: What are the roles of personality and achievement motivation. *Eur J Pers* 2008;22:185-209.
13. Mac an Ghaill M. *The making of men*. Buckingham: Open University Press; 1994.
14. Kotte D. *Gender Differences in science achievement in 10 countries – 1970/71 to 1983/84*. Frankfurt: Lang; 1992.
15. Bedeniković M. Uloga majke u školskom uspjehu djeteta. *Školski vjesnik* 2009;58(3):331-4.
16. Bowey JA. Socioeconomic status defferences in preschool phonological sensitivity and first-grade reading achievement. *Journal of Educational Psychology* 1995;87(3):476-87.
17. Luster T, McAdoo H. Family and child influences on educational attainment: A second analysis of the High/Scope Perry preschool data. *Developmental Psychology* 1996;32(1):26-39.
18. Smith SS, Dixton RG. Literary concepts of low and middle class four year olds entering preschool. *Journal of Educational Research* 1995;88(4):243-53.
19. Rečić M. Obitelj i školski uspjeh učenika. Đakovo: Tempo d.o.o; 2003.
20. Havelka N, Vučić L, Hrnjica S, i sar. Efekti osnovnog školovanja-obrazovna i razvojna postignuća učenika na kraju osnovnog školovanja. Beograd: Institut za psihologiju; 1990.
21. Noack P. The family context of preadolescents orientations toward education: Effects of maternal orientations and behavior. *Journal of Educational Psychology* 2004;96(4):714-22.
22. Markuš M. Psihosocijalne determinante školskih izostanaka. Diplomski rad. Filozofski fakultet u Zagrebu, 2005.
23. Ćudina-Obradović M, Obradović J. Utjecaj bračnog emocionalnog sklada roditelja na školski uspjeh i ponašanje djece. *Društvena istraživanja* 1995;4(18-19):627-39.

Sociodemographic determinants of academic success

Olivera Kalajdžić, Gorica Vuksanović, Ljiljana Rašević, Andrijana Pavlović, Bojana Mastilo
Ivana Zečević, Slađana Čalasan, Bojana Vuković

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

Introduction. Academic success, as an educational phenomenon, has always been of great interest to many scientists whose research results have had theoretical as well as empirical character. It is also the subject of our research from which we have formulated the aim of our research related to testing and analyzing connections between sociodemographic characteristics of students and their academic success.

Methods. In this research, two main data collection methods were used: the method of theoretical analysis and empirical non-experimental (survey) method. The sample consisted of 309 (140 boys and 169 girls) students. The Student Questionnaire was used for the investigation of the research objectives.

Results. There is a significant difference in academic success between girls and boys ($\chi^2 = 18.51, p = 0.000$) and girls achieve better success in school than boys. There is a statistically significant difference in academic success between primary and secondary schools ($\chi^2 = 13.48, p = 0.004$). There are more A-grade and B-grade students among primary school students, whereas there are more C-grade and D-grade students in high school. Place of residence has an important influence on the differences in academic success ($\chi^2 = 28.28, p = 0.000$). The largest number of A-grade and B-grade students are from the city, whereas most of C-grade and D-grade students are from the suburbs or the village. There is a difference in academic success of students regarding the education of mothers ($\chi^2 = 35.93, p = 0.000$). Better academic success is achieved by students whose mothers have completed high school or higher education than by those students whose mothers have completed secondary and primary school. There is no statistically significant difference in academic success of students regarding the education of father and family's attitude to learning.

Conclusion. Gender, student's school, place of residence and mother's education are sociodemographic characteristics significantly associated with students' academic success.

Keywords: students, academic success, sociodemographic characteristics

Primljen – Received: 26/12/2014

Prihvaćen – Accepted: 16/06/2015

Pregledni rad

Rekurentne infekcije mokraćnih puteva: antimikrobna i imunoaktivna profilaksa

Ljubica Đukanović

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Infekcije mokraćnih puteva su najčešće bakterijske vanbolničke infekcije od kojih češće oboljevaju žene, a oko 20% do 35% žena nakon prve ima ponovnu infekciju mokraćnih puteva. Rekurentnom infekcijom mokraćnih puteva se smatra infekcija koje se ponavlja najmanje tri puta u prethodnoj godini. Faktori rizika za rekurentne infekcije mokraćnih puteva su menopauza, pozitivna porodična anamneza o urinarnim infekcijama, seksualna aktivnost, promena seksualnog partnera, korišćenje spermicida, kao i deficit lokalnog imuniteta. U svim slučajevima u kojima se dokaže da se radi o renfekcijama neophodno je da se primene mere profilakse.

Profilaksa se može sprovoditi antimikrobnim lekovima i drugim metodama i sredstvima. Antimikrobni lekovi se primenjuju kontinuirano ili postkoitalno u trajanju od godinu dana, a kod motivisanih bolesnica može se primeniti samozapočinjanje antimikrobne terapije pri recidivu infekcije.

Ostale ne-antimikrobne mere profilakse obuhvataju vaginalnu primenu estrogena kod žena u postmenopauzi koje nisu na hormonskoj supsticionej terapiji estrogenima, vaginalnu primenu laktobacila, imunoprofilaksu, kao i korišćenje produkata brusnice, izbegavanje primene spermicida, izbegavanje kupanja u kadi i penama. Imunoaktivna profilaksa (vakcine) rekurentnih infekcija mokraćnih puteva je uvedena sa ciljem da se stimuliše lokalni imunski odgovor protiv uropatogenih bakterija. Vakcine su sastavljene ili od umrtvljenih uropatogenih bakterija ili od liofilizovanih proteina membrane uropatogenih bakterija. Da bi se prevazišla velika antigenska varijabilnost uropatogenih bakterija i njihovi različiti mehanizmi virulencije, brojna eksperimentalna istraživanja su usmerena ka proizvodnji vakcina protiv pojedinih komponenti virulencije bakterija, kao i vakcina protiv genetski modifikovanih sojeva bakterija.

Postojanje brojnih mera profilakse govori o njihovoj nedovoljnoj efikasnosti, a kombinovano i uporno sprovođenje proverenih mera predstavlja, za sada, jedini način za sprečavanje recidiva infekcije.

Ključne reči: rekurentne infekcije mokraćnih puteva, profilaksa, vakcine

Uvod

Adresa autora:

Prof. Dr Ljubica Djukanović
Pere Velimirovića 54/15,
11 000 Beograd
ljubicadjukanovic@yahoo.com

sterilan mokraćni sistem, njihovo razmnožavanje i održavanje koje izaziva zapaljenje kao odgovor domaćina. One predstavljaju ne samo ozbiljan zdravstveni nego

i socijalno-ekonomski problem zbog njihove velike učestalosti, čestog recidiviranja, a u slučaju hroničnih komplikacija i ponavljanju hospitalizacija [1,2].

Infekcije mokraćnih puteva su češće kod žena nego kod muškaraca u svim uzrastima, osim u periodu novorođenčeta kada su češće kod dečaka [1,3]. Kod devojčica školskog uzrasta učestalost infekcija mokraćnog sistema je 1-3%, a sa povećanjem seksualne aktivnosti u adolescentnom dobu ona se povećava i postaje najčešća bakterijska vanbolnička infekcija. Navodi se da svaka žena bar jednom tokom svog života ima infekciju mokraćnih puteva, a kod mnogih se ove infekcije ponavljaju više puta. Posle četrdesete godine života raste prevalenca infekcija mokraćnih puteva kod muškaraca usled opstrukcija izazvanih bolestima prostate i kalkulozom. Asimptomatska bakteriurija je podjednako česta u starijih žena kao i starijih muškaraca i po nekim studijama postoji čak u 40-50% osoba starijeg životnog doba [1,2,4].

Infekcije mokraćnih puteva se mogu podeliti prema:

- uzročnicima infekcije (bakterije, gajivice, virusi)
- lokalizaciji (donji i gornji mokračni putevi)
- prisustvu simptoma (asimptomatske i simptomatske)
- toku (akutne, hronične, rekurentne)
- postojanju komplikujućih oboljenja (komplikovane, nekomplikovane) [1].

Iako različiti mikroorganizmi mogu inficirati mokračni sistem, najčešće su to bakterije koje su uobičajeni stanovnici debelog creva. Oko 80% akutnih infekcija mokraćnih puteva uzrokuje *Escherichia coli*, a zatim bakterije iz roda *Proteus*, *Klebsiella*, redje *Enterobacter sp.*, *Serratia*, *Staphylococcus saprophyticus* [5-7].

Za nastanak infekcije mokraćnih puteva podjednako su značajni virulencija mikroorganizma i osetljivost mokraćnih puteva na infekciju. Mokračni sistem ima niz odbrambenih mehanizama kojima se suprotstavlja infekcijama i koji će biti nabrojani u sledećoj tački ovog rada, ali postoje i brojni činioci koji mogu da povećaju osetljivost mokraćnog sistema na infekciju (Tabela 1) [1].

Infekcije mokraćnih puteva koje se javlja kod prethodno zdravih osoba bez strukturalnih ili funkcionalnih nenormalnosti mokraćnog

Tabela 1. Faktori povezani sa komplikovanim infekcijama mokraćnih puteva

Opstrukcija mokraćnih puteva

strikture uretre i uretera
hipertrofija prostate
tumori mokraćnih puteva
urolitijaza
ciste bubrega

Poremećaji mokrenja

vezikoureteralni refluks
cistocela
neurogena bešika
ilealni kondukt
inkontinencija

Urološke intervencije

kateterizacija
nefrostoma
operacije

Ostalo

dijabetes
trudnoća
druge bolesti bubrega
imunodeficijencija

sistema označavaju se kao *nekomplikovane infekcije mokraćnih puteva*. Infekcije kod bolesnika kod kojih postoje strukturne i/ili funkcionalne nenormalnosti mokraćnog sistema (Tabela 1) smatraju se *komplikovanim infekcijama mokraćnih puteva* [1-3].

Infekcija mokraćnih puteva – primer, interakcije domaćin-mikroorganizam

Infekcije mokraćnih puteva se dešavaju kada uropatogene bakterije prođu u mokračni sistem čija je sluznica inače sterilna, za razliku od sluznica drugih sistema (disajni putevi, genitalni organi) koje su i kod zdravih osoba kolonizovane bakterijama. Ipak, svaki prodor patogenih bakterija u mokračne puteve ne izaziva bolest. Od odnosa između virulencije bakterija i odbrambenih mehanizama domaćina zavisi ishod prodora uropatogenih bakterija u mokračni sistem.

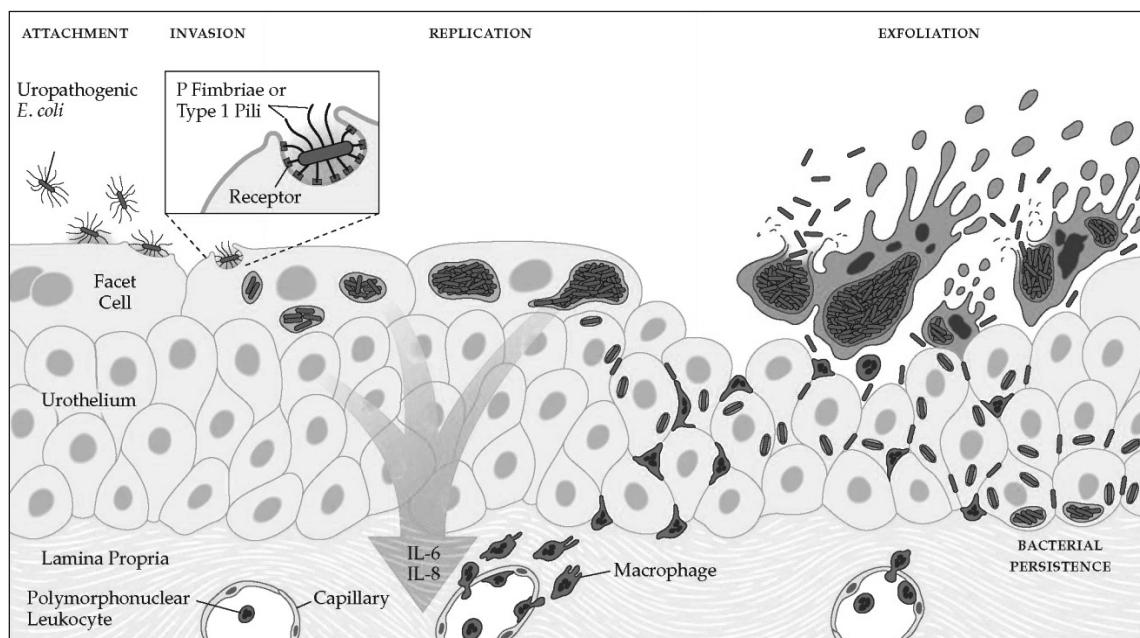
Uropatogene bakterije raspolažu brojnim činiocima koji doprinose njihovoj sposobnosti da izazovu oboljenje. Najviše su ispitivani faktori virulencije uropatogene *E. coli* pa je pokazano da oni uključuju adhezine (npr. tip1 i P fimbrije), toksine (npr. hemolizin, citotoksичni faktor nekroze), sistem siderofora i hem receptora, a neke studije smatraju i flagle

faktorima virulencije [8-10].

Odbrambeni mehanizmi kojima se mokračni sistem brani od infekcije se mogu podeliti na nespecifične i specifične. Nespecifične odbrambene mehanizme čine: normalna bakterijska flora vagine i periureteralne regije, protok urina i mikcija, sastav i kiselost urina, antibakterijske supstance koje oblažu sluznicu, Tamm-Horsfall glikoprotein, polimorfonuklearni leukociti [1]. Pored toga, epitelne ćelije urinarnog trakta sekretuju citokine koji posreduju u inflamatornom odgovoru domaćina. Tako produkcija IL-8 sa snažnim hemotaktičkim dejstvom ima veoma značajan uticaj na migraciju polimorfonuklearnih neutrofilskih leukocita koji predstavljaju važan odbrambeni mehanizam u odgovoru na infekciju uropatogenim bakterijama [11,12]. Specifični odbrambeni mehanizmi obuhvataju humoralni i celularni imunski odgovor. Pored klasičnog sistemskog humoralnog odgovora, koji podrazumeva produkciju antitela na različite bakterijske antigene, veoma je značajan lokalni odgovor u kom dominira produkcija sekretornih imunoglobulina A (IgA) koji imaju glavnu ulogu u odbrani protiv uropatogenih bakterija [12,13].

Slika 1 prikazuje uzajamno dejstvo bakterija i domaćina posle prodora uropatogene *E. coli* u mokračnu bešiku. Ako se, uprkos svim nespecifičnim odbrambenim mehanizmima,

bakterija putem svojih fimbrija veže za receptore na površini epitelne ćelije, ona prodire u ćeliju u kojoj može da se deli. Samo vezivanje bakterije za ćeliju, a posebno njen prođor i razmnožavanje u ćeliji, može da izazove apoptozu ćelije i njenu eksfolijaciju, a time odstranjenje inficirane ćelije. Da bi izbegle da budu odstranjene eksfolijacijom, bakterije izlaze iz ćelije i inficiraju druge epitelne ćelije. Interakcija bakterije i epitelne ćelije može da indukuje produkciju inflamatornih citokina (IL-6, IL-8) koji svojim hemotaktičkim dejstvom uzrokuju migraciju polimorfonuklearnih neutrofila u uroepitelijum. Polimorfonuklearni leukociti fagocituju bakterije, što predstavlja veoma značajan odbrambeni mehanizam. Pored toga, različiti antigeni bakterija indukuju lokalnu i sistemsku produkciju antitela. Posebno je značajno da epitelne ćelije mogu da sekretuju sekretorne IgA koji se vezuju za bakterije u urinu i sprečavaju njihovo vezvanje za epitelne ćelije. Takođe, bakterije obložene IgA fagocituju polimorfonuklearni leukociti i time one bivaju odstranjene iz bešike pri mokrenju. Međutim, bakterije mogu da izbegnu ove odbrambene mehanizme i da u epitelnim ćelijama formiraju grupice u obliku grozdova u kojima su zaštićene i mogu predstavljati rezervoare nedostupne odbrambenim mehanizmima [12-14]. Značaj ovih intraćelijskih rezervoara za nastanak rekurentnih infekcija opisan je



Slika 1. Interakcija između uropatogene *E. coli* i epitelijuma mokračne bešike
(Kopirano sa: <http://what-when-how.com/acp-medicine/urinary-tract-infections-part-1/>)

u eksperimentalnim modelima, ali njihova uloga nije potvrđena u humanim rekurentnim infekcijama [15-17].

Rekurentne infekcije mokraćnih puteva

Rekurentne infekcije mokraćnih puteva se definišu kao infekcije koja su se ponavljale najmanje tri puta tokom prethodne godine ili dve infekcije u prehodnih šest meseci. One predstavljaju poseban problem, jer oko 20% do 35% žena nakon prve infekcije mokraćnih puteva ima ponovnu infekciju, a 10% žena ima tri do pet infekcija godišnje [18,19].

Rekurentne infekcije mokraćnih puteva se dele na reinfekcije i relapse. Relaps je povratak infekcije istom vrstom bakterije u toku dve nedelje posle kompletног lečenja kojim je iskorenjena bakteriurija. Izvor je obično izlovan fokus najčešće u bubregu ili prostatu, gde su bakterije bile zaštićene od dejstva antibiotika. Reinfekcija označava novu infekciju, uzrokovanu različitim mikroorganizmom, koja se razvija u toku 7-10 dana posle uspešne terapije kojom je iskorenjena prethodna bakteriurija, ili novu infekciju uzrokovanu istim mikroorganizmom posle više od 2 nedelje od prethodnog lečenja kojim je iskorenjena bakteriurija. Izvor je najčešće flora debelog creva, a ne skriveni fokus. Velika većina rekurentnih infekcija su reinfekcije [1,3,18].

U odsustvu anatomske i funkcionalne anomalije, odnosno u slučaju nekomplikovane infekcije mokraćnih puteva, brojni faktori povećavaju sklonost za nastanak rekurentnih infekcija mokraćnih puteva. One su češće kod žena sa porodičnom anamnezom o urinarnim infekcijama, seksualno aktivnih žena, posebno onih koje koriste spermicide ili su skoro promenile seksualnog partnera, ali i žene u menopauzi imaju veću sklonost ka ovim infekcijama [2,3,18]. Navodi se da nastanku rekurentnih infekcija doprinosi neredovno pražnjenje mokraćne bešike, izbegavanje pražnjenja bešike posle koitusa, tesan donji veš, nepravilno brisanje posle mokrenja ili defekacije, iako za sve ovo nema pouzdanih dokaza [18,20]. Neki medicinski uslovi doprinose nastanku rekurentnih infekcija mokraćnih puteva kao što su trudnoća, dijabetes, imunosupresivna terapija [20]. Pored toga, ponavljanje infekcije mokraćnih puteva mogu biti posledica

deficita lokalnog imuniteta. Na to ukazuje podatak da kod žena sklonih reinfekcijama mokraćnih puteva postoji nedostatak opsonizujućih antitela u sluznici mokraćne bešike [21]. Pored toga, infekcija mokraćnih puteva može da utiče na odbrambene sposobnosti domaćina pa je pokazano da bakterije smanjuju funkciju neutrofila [22]. Sve to ukazuje da je čitav niz činilaca povezan sa nastankom rekurentnih infekcija mokraćnih puteva.

Lečenje akutne epizode rekurentne infekcije mokraćnih puteva

Kod svakog bolesnika sa rekurentom infekcijom mokraćnih puteva neophodno je da se proveri da li postoji neka anomalija mokraćnih puteva ili neki drugi činilac koji može da poveća osetljivost mokraćnog sistema na infekciju i uslovi ponavljane infekcije (Tabela 1). Pored toga, kod žena koje se žale na vaginalne simptome neophodan je ginekološki pregled, posebno ako postoji leukocitacija bez bakteriurije. Ako u tim slučajevima postoje podaci o čestoj promeni partnera ili novom seksualnom partneru, nekorisćenju kontracepcije na bazi barijere ili se tegobe razvijaju postepeno, a ne naglo, treba posumnjati na seksualno prenosive bolesti i dijagnostiku usmeriti u tom pravcu [19,23].

Pre početka lečenja neophodno je da se pošalje uzorak urina u laboratoriju da bi se uradio kvalitativni pregled, urinokultura i antibiogram. Ako simptomi nisu izraženi, savetuje se da se sačeka rezultat urinokulture i antimikrobnih terapija odredi prema antibiogramu. Međutim, ako su simptomi izraženi, predlaže se započinjanje antimikrobne terapije [24]. Za nekomplikovane infekcije donjih mokraćnih puteva savetuje se lečenje u trajanju od 3 dana, jer se pokazalo da je podjednako efikasno kao i lečenje od 7 dana, a bolesnice ga doslednije sprovode, neželjena dejstva lekova su ređa i jeftinije je. Međutim, ako je dokazano da se radi o relapsu savetuje se produženo lečenje u trajanju od 2 nedelje [24]. Za lečenje akutne epizode rekurentne infekcije mokraćnih puteva preporučuju se antimikrobi lekovi navedeni u tabeli 2. Treba istaći da nedelju dana posle završenog lečenja traga ponoviti urinokulturu da bi se proverila efikasnost sprovedenog lečenja. Kod bolesnica sa rekurentnim infekcijama kod

kojih je dokazano da se radi o renfekciji neophodno je da se posle ovog početnog lečenje nastavi primena mera profilakse [2,19,23].

Mere profilakse rekurentnih infekcija mokraćnih puteva

Složena patogeneza rekurentnih infekcija zahteva uporno sprovođenje različitih mera profilakse (Tabela 3). Profilaksa antimikrobnim sredstvima savetuje se u svim vodičima, dok za većinu ostalih mera ne postoje pouzdani dokazi pa je i odnos pojedinih vodiča prema njima različit.

Profilaksa antimikrobnim lekovima može da se sprovodi bilo kao kontinuirana profilaksa antimikrobnim lekovima, postkoitalna primena antimikrobnih lekova ili kao samolečenje.

Kontinuirana antimikrobna profilaksa se smatra efikasnom i savetuje je većina vodiča [2,19,23,24]. Preporučuje se primena trimetoprim-sulfametoksazola, cefalosporina, nitrofurantoina i hinolona, a doze su navedene u Tabeli 2. Meta-analiza koju je sprovedla Cochrane Database, a koja je obuhvatila 10 studija sa 430 žena, pokazala je da je posle primjene kontinuirane terapije relativni rizik za ponovnu infekciju po bolesniku godišnje 0,15. Neželjena dejstva su bila vaginalna i oralna kandidijaza, gastrointestinalni simptomi i ospa [25]. Kontinuirana profilaksa antimikrobnim lekovima sprovodi se svakodnevno ili tri puta nedeljno tokom 6-12 meseci. Nema dokaza da bi duža primena bila korisna, iako su rizici od neželjenih dejstava pri dužoj anitimikroboj profilaksi mali [26].

Postkoitalna antimikrobna profilaksa se pokazala podjednako efikasnom kao i kontinuirana profilaksa [18,27,28]. Sprovodi se uzimanjem

jedne doze antibiotika unutar 2 sata od koitusa (Tabela 2). Ova vrsta profilakse je jeftinija, a neželjena dejstva su ređa.

Samolečenje antimikrobnim lekovima moguće je kod bolesnica koje su sposobne da prepozna simptome urinarne infekcije i dobro sarađuju. Odmah po pojavi simptoma bolesnice započinju trodnevnu antimikrobnu terapiju prema prethodnom savetu lekara. Bolesnicima se savetuje da se u slučaju trudnoće ili održavanja simptoma i posle 48 sati obrate svom lekaru [2]. Prospektivne studije su pokazale da je infekcija potvrđena bakteriološkim pregledom u preko 80% slučajeva u kojima su bolesnice same započele antimikrobo no lečenje, a kliničko i mikrobiološko izlečenje je postignuto kod preko 90% bolesnica [2,29,30]. U nedavnoj studiji Zhonga i sar. [31] upoređena je efikasnost kontinuirane profilakse i samolečenja kod žena u menoopauzi i nije pokazana razlika u efikasnosti, a neželjena dejstva su bila značajno ređa kod bolesnica koje su intermitentno

Tabela 3. Mere profilakse rekurentnih infekcija mokraćnih puteva

Profilaksa antimikrobnim lekovima

- Kontinuirana profilaksa antimikrobnim lekovima
- Postkoitalna primena antimikrobnih lekova
- Samo-započinjanje lečenja

Ostale (ne-antimikrobne) mere profilakse

- Imunoaktivna terapija (vakcine)
- Vaginalna primena estrogena kod žena u post menopauzi
- Vaginalna primena laktobacila
- Primena produkata brusnice
- Izbegavanje primene spermicida
- Izbegavanje kupanja u kadi i penama
- Unos oko 2 l tečnosti dnevno
- Pražnjenje mokraće bešike posle koitusa i češće tokom dana

Tabela 2. Antimikrobnna profilaks: izbor i doza lekova za kontinuiranu i postkoitalnu profilaksu

	Kontinuirana profilaksa	Postkoitalna profilaksa
Trimetoprim-sulfametoksazol	40/200 mg dnevno ili 3 puta nedeljno	40/200 - 80/400 mg
Ciprofloxacin	125 mg/dan	125 mg
Cephalexin	125 - 250 mg/dan	250 mg
Cefaclot	125 - 250 mg/dan	250 mg
Nitrofurantoin	50 - 100 mg/dan	50 - 100 mg
Norfloxacin	200 mg/dan	200 mg
Fosfomycin	3 g svakih 10 dana	
Ofloxacin		100 mg

koristile lekove.

Imunoaktivna profilaksma (vakcine). Ponavljane infekcije urinarnog sistema mogu biti i rezultat nesposobnosti organizma da ostvari efikasan imunski odgovor. Zbog toga se pretpostavilo da bi imunizacija bolesnika sa rekurentnim infekcijama bila korisna profilaktička mera, jer bi stimulisala lokalni imunski odgovor protiv uropatogenih bakterija. Potreba da se vakcine koriste u profilaksi infekcija mokraćnih puteva rasla je kako se povećava rezistencija uropatogenih bakterija na antibiotike. Posle eksperimentalnih studija na miševima i primatima koje su pokazale da specifična imunizacija ima zaštitni efekat u prevenciji i lečenju infekcija mokraćnih puteva [32,33], započeta su klinička ispitivanja. Najpre je pokušana imunizacija kapsularnim polisaharidima i antigenima, ali njihova raznolikost i slab imunski odgovor bio je razlog da se od ovakve imunizacije odustane [34]. Da bi se prevazišli ovi nedostaci, počele su da se ispituju vakcine sastavljene od smeše umrtvijenih uropatogenih bakterija. Na tržištu Evrope pojavila se krajem 80-tih godina prošlog veka prva registrovana vakcina protiv infekcija mokraćnih puteva *SolcoUrovac* (Solco, Basel, Švajcarska). To je koktel celih ćelija toplotom umrtvijenih uropatogenih bakterija koje su najčešći uzročnici infekcija mokraćnih puteva (6 serotipova *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morganii*, *Enterococcus faecalis* i *Klebsiella pneumoniae*) i primenjivana je intramuskularno. Pokazalo se da se vakcinacijom postizao značajan porast specifičnih antitela IgG i IgA klase na vakcinalne antigene u urinu i da su ponovne infekcije ređe [35]. Nedostatak vakcine je bio je relativno kratkotrajan zaštitni efekat i neželjena reakcija posle intramuskularnog davanja [35].

Po uzoru na ove vakcine celim umrtvijenim bakterijama Zavod za imunologiju i virusologiju Torlak, Beograd, proizveo je vakcincu *Prevalur*, preparat za intramuskularnu primenu koji je u jedinici zapremine sadržao tačno utvrđen broj nekoliko uropatogenih bakterija (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus spp*, *Pseudomonas spp*, *Staphylococcus spp*, *Enterococcus*, *Serratia*). Pokazano je da su recidivi infekcija posle primena ove vakcine značajno ređi, a titar antitela na ukupne vakcinalne antigene i antigene pojedinih bakterija se značajno povećao. Neželjena dejstva bila su slična onim opisanim od drugih autora i ispoljavala su se najčešće lokalnim

bolom, crvenilom i otokom na mestu intramuskularnog davanja vakcine [36,37].

Da bi se izbegla neželjena dejstva i stimulisao, pre svega, mukozni imunski odgovor, napravljene su vakcine za oralnu (*Uro-Vaxom*, OM Pharma, Švajcarska) i vaginalnu primenu (*Vaginalni Urovac*). Ideja je zasnovana na činjenici da je sekretorni IgA najvažniji imunglobulin imuniteta sluznica, a s obzirom na postojanje jedinstva mukoznog sistema, mogla bi da se koristiti bilo koja sluznica za podsticanje produkcije IgA antitela. Vakcinacija preko sluznica se pokazala efikasnom i bezbednom [38,39], ali dugotrajnost imunskog odgovora i efikasnost prema heterogenim sojevima nije dokazana [40].

Novije vakcine su napravljenje kao mešavine liofilizovanih proteina membrane uropatogenih bakterija. Takva je *OM-89/Uro-Vaxom* (OM Pharma, Myerlin, Švajcarska) oralna vakcina koja sadrži proteine 18 vrsta uropatogenih bakterija i za koju je pokazano da smanjuje recidive infekcija. Ipak, ova vakcina je, takođe, bila praćena neželjenim dejstvima, a njena svakodnevna primena često nije bila dosledno sproveđena [41].

Posle gotovo dvadeset godina od početka primene vakcina u profilaksi infekcija mokraćnih puteva urađena je meta-analiza objavljenih studija i zaključeno da, osim za vakcincu *OM-89/Uro-Vaxom*, nedostaju studije sa rezultatima faze III kliničkog ispitivanja za većinu preparata pa da se ne može izvesti definitivan zaključak o njihovoj efikasnosti [42].

Konvencionalne vakcine nisu mogle da prevaziđu veliku antigenu varijabilnost uropatogenih bakterija i njihove brojne i različite mehanizme virulencije. Zato je pokušano da se naprave vakcine protiv pojedinih komponenti virulencije bakterija. Cilj ovog funkcionalnog pristupa vakcinaciji bio je da se blokira interakcija između uropatogenih bakterija i domaćina ili da se neutrališu proizvodi bakterija koji oštećuju tkiva. Napravljene su vakcine protiv hemolizina [43], pojedinih subjedinica fimbrija [44], receptora siderofora [45], ali uspešnost ovih vakcina nije bila velika. Nešto više obećava vakcina protiv receptora za gvožđe koja se zasniva na činjenici da je gvožđe neophodno za rast bakterija i sprečavanje korišćenja gvožđa bi sprečilo preživljavanje bakterija [46].

Noviji pristup su vakcine genetski modifikovanim sojevima uropatogenih bakterija

koji stimulišu imunski odgovor domaćina i tako omogućavaju zaštitu ali i odstranjivanje bakterija. Ovakve vakcine su do sada ispitivane u različitim eksperimentalnim modelima [47,48]. Takođe, očekuje se da će analize genoma uropatogenih bakterija omogućiti da se identifikuju antigeni koji bi se kombinovali u multikomponentnim rekombinantrnim vakcinama [49].

Oko 40 godina sprovode se brojna eksperimentalna i klinička ispitivanja različitih vakcina. Iako studije o efikasnosti i bezbednosti ovih vakcina navode da one stimulišu imunski odgovor domaćina i smanjuju recidive infekcija, one još uvek nisu u značajnijoj kliničkoj primeni. Mnogi vodiči i ne pominju vakcine među merama profilakse [2,23] ili ih samo pominju kao jedan od ispitivanih metod profilakse [19]. Jedino vodič Evropskog udruženja urologa navodi da je OM-89 *Urovaxom* vakcina, koja je ispitana u placebo-kontrolisanim studijama, korisna u kliničkoj praksi [24].

Ostale metode profilakse rekurentnih infekcija mokraćnih puteva obuhvatuju niz mera u kojima se koriste ne-antimikrobna sredstva.

Estrogen se koristi vaginalno kao krema ili prsten kod žena u postmenopauzi koje nisu na hormonskoj supstitucionoj terapiji estrogenima. On obnavlja atrofičnu sluznicu vagine i trigonuma mokraćne bešike, stimuliše proliferaciju laktobacila i smanjuje pH, što negativno utiče na kolonizaciju enterobakterijama. Cochrane Database je obradila dve manje studije koje su pokazale povoljno profilaktično dejstvo vaginalno primjenjenog estrogena [50]. Neželjena dejstva su bila osetljivost dojki, vaginalno krvarenje, iritacija, žarenje, svrab. S druge strane, poređenje efikasnosti vaginalnog pesara sa estriolom i oralne terapije nitrofurantoinom kod žena u postmenopauzi sa rekurentnim infekcijama mokraćnih puteva je pokazalo bolju efikasnost nitrofurantoina. Pesar sa estradiolom nije obnovio populaciju laktobacila niti redukovao vaginalni pH pa nije ni imao povoljno dejstvo [51].

Laktobacili mogu da spreče adherenciju, rast i kolonizaciju urogenitalnog epitelijuma uropatogenim bakterijama. Naime, infekcije mokraćnih puteva najčešće izazivaju bakterije koje kolonizuju vaginu i periuretralni prostor i koje najčešće prodiru u mokraćnu bešiku tokom seksualne aktivnosti. Zato ob-

nova vaginalne flore preparatima laktobacila može da spreči kolonizaciju ove regije uropatogenim bakterijama i smanji rizik od infekcije mokraćnih puteva [52,53]. Do sada objavljene studije su pokazale različite rezultate i ima se utisak da efikasnost zavisi od soja laktobacila [52,53]. Zbog toga većina vodiča navodi da nema dovoljno dokaza za primenu ove vrste profilakse [2,19,23].

Soli metenamina produkuju formaldehid iz heksamina koji deluje bakteriostatski pa je zato pokušana njihova primena u profilaksi urinarnih infekcija. Meta-analiza 13 studije u kojima je korišćen metanamin hipurat je pokazala njegovo povoljno dejstvo kod bolesnika sa nekomplikovanim urinarnim infekcijama, a neželjena dejstva su bila retka [54]. Međutim, pošto je formaldehid proglašen karcinogenom, primena ovih preparata se savetuje samo tokom jedne nedelje [53].

Brusnice se, takođe, koriste u profilaksi infekcija mokraćnih puteva. One sadrže tip A proantocijanidin koji inhibira vezivanje P fimbrija *E. coli* za receptore epitala mokraćnih puteva [53]. Postoji veći broj studija u kojima je upoređivana efikasnost brusnica sa drugim merama profilakse. Iako su rezultati različiti, ipak se može zaključiti da primena različitih produkata brusnice može da smanji učestalost ponovnih infekcija, ali je njihova efikasnost ipak manja od antimikrobne profilakse [53].

Pored ekstrakta brusnice ispituju se i druga antiadheziona sredstva koja se vezuju za adhezine patogenih bakterija i sprečavaju njihovu adheziju za epitelne ćelije domaćina. Novija antiadheziona sredstva su manozidi, kurlicidi i pilicidi [55-57].

U tabeli 3 su kao mere za sprečavanje ponavljanju infekcija mokraćnih puteva navedene i sledeće mere: unos oko 2 litra tečnosti dnevno, pražnjenje mokraćne bešike posle koitusa i češće tokom dana, komotan pamučni veš, pravilno održavanje higijene posle defekacije, izbegavanje kupanja u kadi i penama za kupanje. Bolesnicama koje koriste dijafragmu sa ili bez spermicidne paste ili spermicidnog kondoma, savetuje se drugi kontraceptivni metod. Iako nema pouzdanih podataka da su ove mere efikasne, one doprinose efikasnosti antimikrobnih sredstava pa ih savetuje i naš nacionalni vodič za prevenciju i lečenje infekcija mokraćnih puteva [23].

Zaključak

Infekcije mokraćnih puteva predstavljaju značajan zdravstveni, socijalni i ekonomski problem, a rekurentne infekcije zahtevaju posebnu pažnju i upornost u sprovođenju mera profilakse. Postojanje brojnih mera profilakse govori o njihovoj nedovoljnoj efikasnosti ali kombinovano i uporno sprovođenje prove-

renih mera predstavlja za sada jedini način sprečavanja recidiva infekcije. Očekuje se da će istraživanja molekularnih mehanizama pomoći kojih uropatogene bakterije kolonizuju mokraćne puteve doprineti razvoju novih metoda prevencije i lečenja svih, a posebno rekurentnih infekcija mokraćnih puteva.

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

Literatura

- Djukanović Lj, Simić Ogrizović S. Infekcije mokraćnih puteva. U: Djukanović Lj, Oštrić V, urednici. Bolesti bubrega. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1999. p. 259–98.
- Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J* 2011;5(5):316–22.
- Dielubanza EJ, Schaeffer AJ. Urinary tract infections in women. *Med Clin North Am* 2011;95:27–41.
- Petrović-Tepić S, Vlatković V, Stoislavljević-Šataru S, Jović D, Jandrić K, Milanović S. Učestalost i karakteristike infekcija urinarnog trakta kod djece u prvoj godini života hospitalizovane na Klinici za dječje bolesti Banja Luka. *Biomedicinska istraživanja* 2014;5(2):30–8.
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52:e103–20.
- Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 2002;113(suppl 1A):14S–9S.
- Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 2015;13(5):269–84.
- Wiles TJ, Kulesus RR, Mulvey MA. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic Escherichia coli. *Exp Mol Pathol* 2008;85(1):11–9.
- Oelschlaeger TA, Dobrindt U, Hacker J. Virulence factors of uropathogens. *Curr Opin Urol* 2002;12(1):33–8.
- Lane MC, Alteri CJ, Smith SN, Mobley HL. Expression of flagella is coincident with uropathogenic Escherichia coli ascension to the upper urinurinary tract. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(42):16669–74.
- Totsika M, Moriel DG, Idris A, et al. Uropathogenic Escherichia coli mediated urinary tract infection. *Curr Drug Targets* 2012;13(11):1386–99.
- Godally G, Proudfoot A, Offord R, Svanborg C, Agace W. Role of epithelial interleukin-8 (IL-8) and neutrophil IL-8 receptor A in Escherichia coli-induced transuroepithelial neutrophil migration. *Infect Immun* 1997;65:3451–6.
- Uehling DT, Johnson DB, Hopkins WJ. The urinary tract response to entry of pathogens. *World J Urol* 1999;17(6):351–8.
- Nielubowicz GR, Mobley HL. Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2010;7(8):430–41.
- Bower JM, Eto DS, Mulvey MA. Covert operations of uropathogenic Escherichia coli within the urinary tract. *Traffic* 2005;6:18–31.
- Barber AE, Norton JP, Spivak AM, et al. Urinary tract infections: current and emerging management strategies. *Clin Infect Dis* 2013;57:719–24.
- Kaye D, Sobel JD. Persistence of intracellular bacteria in the urinary bladder. *Clin Infect Dis* 2014;58(3):444.
- Epp A, Larochelle A, Lovatsis D, et al. Recurrent urinary tract infection. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:1082–101.
- University of Michigan. Guidelines for Clinical Care. Ambulatory. Urinary Tract Infection. Update 2011. Available from: <http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/uti.html> Accessed August 18, 2015
- Al-Badr A, Al-Shaikh G. Recurrent Urinary Tract Infections Management in Women: A review. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2013;13(3):359–67.
- Cramer DA. Recurrent urinary tract infection: new theories and old remedy. *Ann Intern Med* 1998;128(4):333–4.
- Khan AJ, Kumar K, Evans HE. Role of neutrophil chemotaxis in the pathogenesis of urinary

- tract infection. *J Urol* 1987;137:342-4.
23. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Infekcije mokraćnih puteva. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID - Centar za izdavačku, bibliotečku i informacionu delatnost; 2004. Available from: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2008/Sa%20Zdravlja/dokumenta/Vodici/URINARNE%20INFEKCIJE.pdf> Accessed August 18, 2015
 24. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. 2014. Available from: http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR.pdf Accessed August 18, 2015
 25. Albert X, Huertas I, Pereiro I, Sanfelix J, Gosálbez V, Perrotta C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD001209.
 26. Cetti RJ, Venn S, Woodhouse CR. The risks of long-term nitrofurantoin prophylaxis in patients with recurrent urinary tract infection: a recent medico-legal case. *BJU Int* 2009;103:567-9.
 27. Stapleton A, Latham RH, Johnson C, Stamm WE. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990;264:703-6.
 28. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:259-68.
 29. Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1999;161:207-11.
 30. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, et al. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med* 2001;135(1):9-16.
 31. Zhong YH, Fang Y, Zhou JZ, et al. Effectiveness and safety of patient initiated single-dose versus continuous low-dose antibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections in postmenopausal women: a randomized controlled study. *J Int Med Res* 2011;39(6):2335-43.
 32. Brooks SJ, Lyons JM, Braude AI. Immunization against retrograde pyelonephritis. II. Prevention of retrograde Escherichia coli pyelonephritis with vaccines. *Am J Pathol* 1974;74(2):359-64.
 33. Kaijser B, Larsson P, Olling S. Protection against ascending Escherichia coli pyelonephritis in rats and significance of local immunity. *Infect Immun* 1978;20(1):78-81.
 34. Pluschke G, Achtman M. Antibodies to O-anti-
 - gen of lipopolysaccharide are protective against neonatal infection with *Escherichia coli* K1. *Infect Immun* 1985;49(2):365-70.
 35. Nayir A, Emre S, Sirin A, Bulut A, Alpay H, Tanman F. The effects of vaccination with inactivated uropathogenic bacteria in recurrent urinary tract infections of children. *Vaccine* 1995;13(11):987-90.
 36. Popović Z. Vakcinacija inaktiviranim uropatogenim bakterijama kod bolesnika sa ponavljanim infekcijama mokraćnih puteva. Magistarska teza. Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, 2006.
 37. Stojanović M, Inić-Kanada A, Popović Z, Zivković I, Dimitrijević L. Changes in pools of autoantibodies and anti-bacterial antibodies in patients suffering from recurrent infections of the urinary tract and undergoing bacterial immunization treatment. *Immunol Lett* 2004;94(1-2):123-33.
 38. Schulman CC, Corbusier A, Michiels H, Taenzer HJ. Oral immunotherapy of recurrent urinary tract infections: a double-blind placebo-controlled multicenter study. *J Urol* 1993;150(3):917-21.
 39. Uehling DT, Jensen J, Balish E. Vaginal immunization against urinary tract infection. *J Urol* 1982;128(6):1382-4.
 40. Uehling DT, Hopkins WJ, Beierle LM, Kryger JV, Heisey DM. Vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection: extended phase II clinical trial. *J Infect Dis* 2001;183 Suppl 1:S81-3.
 41. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, et al. A long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol* 2005;47(4):542-8.
 42. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:111-9.
 43. O'Hanley P, Lalonde G, Ji G. Alpha-hemolysin contributes to the pathogenicity of pilated digalactoside-binding *Escherichia coli* in the kidney: efficacy of an alpha-hemolysin vaccine in preventing renal injury in the BALB/c mouse model of pyelonephritis. *Infect Immun* 1991;59(3):1153-61.
 44. Roberts JA, Kaack MB, Baskin G, et al. Antibody responses and protection from pyelonephritis following vaccination with purified *Escherichia coli* PapDG protein. *J Urol* 2004;171(4):1682-5.
 45. Russo TA, McFadden CD, Carlino-MacDonald UB, Beanan JM, Olson R, Wilding GE. The Siderophore receptor IroN of extraintestinal

- pathogenic *Escherichia coli* is a potential vaccine candidate. *Infect Immun* 2003;71(12):7164–9.
46. Alteri CJ, Hagan EC, Sivick KE, Smith SN, Mobley HL. Mucosal immunization with iron receptor antigens protects against urinary tract infection. *PLoS Pathog* 2009;5(9):e1000586. doi: 10.1371/journal.ppat.1000586.
 47. Russo TA, Beanan JM, Olson R, et al. A killed, genetically engineered derivative of a wild-type extraintestinal pathogenic *E. coli* strain is a vaccine candidate. *Vaccine* 2007;25(19):3859–70.
 48. Billips BK, Yaggie RE, Cashy JP, Schaeffer AJ, Klumpp DJ. A live-attenuated vaccine for the treatment of urinary tract infection by uropathogenic *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 2009;200(2):263–72.
 49. Moriel DG, Bertoldi I, Spagnuolo A, et al. Identification of protective and broadly conserved vaccine antigens from the genome of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(20): 9072–7.
 50. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD005131.
 51. Raz R, Colodner R, Rohana Y, et al. Effectiveness of estriol-containing vaginal pessaries and nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2003;36(11):1362–8.
 52. Foxman B, Buxton M. Alternative approaches to conventional treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women. *Curr Infect Dis Rep* 2013;15(2):124–9.
 53. Geerlings SE, Beerepoot MA, Prins JM. Prevention of recurrent urinary tract infections in women: antimicrobial and nonantimicrobial strategies. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28(1):135–47.
 54. Lee BB, Simpson JM, Craig JC, et al. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD003265.
 55. Pinkner JS, Remaut H, Buelens F, et al. Rationally designed small compounds inhibit pilus biogenesis in uropathogenic bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:17897–902.
 56. Han Z, Pinkner JS, Ford B, et al. Structure-based drug design and optimization of mannose bacterial FimH antagonists. *J Med Chem* 2010;53:4779–92.
 57. Barras A, Martin FA, Bande O, et al. Glycan-functionalized diamond nanoparticles as potent *E. coli* anti-adhesives. *Nanoscale* 2013;5:2307–16.

Recurrent urinary tract infection: antimicrobial and immunoactive prophylaxis

Ljubica Djukanović

Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Urinary tract infections (UTI) are the most common out-patient bacterial infections affecting women more frequently, and after first urinary tract infection approximately 20% to 35% of females suffer from the recurrent infection. Recurrent UTIs are defined by three episodes of a UTI in the preceding 12 months. They are more common in sexually active women, whereas risk factors include the change of a partner, the use of spermicides, menopause, a family history of urinary infections, as well as deficiency of local immunity. It is necessary to apply prophylaxis strategies in all cases proven to be related to recurrent infections.

Prophylaxis can be carried out using antimicrobial agents and other non-antimicrobial strategies. Antimicrobial agents are used continuously or post-coitally for a year, and in motivated patients it is possible to apply the self-initiated antibiotic therapy.

Non-antimicrobial prophylactic measures include the vaginal use of estrogen in women being in menopause who are not subjected to hormonal substitute estrogen therapy, the vaginal use of lactobacillus, immunoprophylaxis, the use of cranberry products, the avoidance of spermicides and bathing in baths or foam. Immunoactive prophylaxis (vaccines) of recurrent UTI has been introduced with the aim of stimulating the local immune response against uropathogenic bacteria. The first vaccines were made as a mixture of heat-killed uropathogenic bacteria and they were firstly administered intramuscularly and later orally and vaginally. The newer vaccines are made as mixtures of lipophilized outer membrane proteins of uropathogenic bacteria. In order to overcome a great antigenic variability of uropathogenic

bacteria and their different mechanisms of bacteria virulence, experimental investigations are directed to vaccines against bacteria virulence factors and vaccines against genetically modified types of bacteria. It is expected that the analysis of genomes of uropathogenic bacteria will enable identification of antigens which will be used for production of effective recombinant vaccines.

The existence of numerous prophylactic measures indicates their insufficient efficacy, and combined and persistent implementation of proven prophylactic measures presents the only way of preventing the recurrence of infection for the time being.

Keywords: recurrent urinary tract infections, antimicrobial prophylaxis, vaccines

Primljen – Received: 31/08/2015

Prihvaćen – Accepted: 11/10/2015

Pregledni rad

Autoimunski hepatitis: savremeni stavovi o dijagnostici i lečenju

Tamara Alempijević

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Sažetak

Autoimunski hepatitis (AIH) je imunološki posredovana progresivna nekroinflamacija jetre, koja se karakteriše hipergamaglobulinemijom, autoantitelima i histološki graničnim hepatitisom. Prvi put je opisan 1950. godine, kada je pokazano da adekvatno lečen AIH ima dobru prognozu, dok u suprotnom vodi u terminalnu insuficijenciju jetre. Bolest prolazi kroz periode remisije i egzarcebacije, a ređe se manifestuje akutnom insuficijencijom jetre. Dijagnoza se zasniva na kombinaciji biohemijskih, seroloških i histoloških parametara, kao i isključenju drugih oboljenja jetre.

Standardna terapija AIH se sastoji od primene kortikosteroida i azatioprina. Pokazano je da ova terapija ima uspeha kod oko 80% pacijenata. U poslednje vreme se sve više ispituju alternativne terapijske metode kod pacijenata koji nisu reagovali na standardnu terapiju ili je došlo do razvoja neželjenih efekata. U grupi lekova tzv. „druge linije“ za lečenje AIH su mikofenolat mofetil, ciklosporin, takrolimus i dr.

Ključne reči: autoimunski hepatitis, imunosupresija, bolest jetre, autoantitela

Uvod

Autoimunski hepatitis (AIH) je prvi put opisao Jan Waldenström 1950. godine [1].

To je retko oboljenje koje se karakteriše hroničnom imunskom inflamacijom hepatocita. Ukoliko se ne prepozna i ne leči progredira u cirozu i terminalnu insuficijenciju jetre. Kliničko ispoljavanje AIH je varijabilno i uključuje asimptomatsko povećanje aminotransferaza i nespecifične simptome kao što je mučnina, malaksalost, artralgije, simptomi i znaci ciroze jetre i fulminantne

hepatične insuficijencije. Uprkos novim saznanjima, AIH je i dalje klinički, dijagnostički i terapijski izazov, s obzirom da je etiologija i dalje nejasna [2-4].

Epidemiologija

Tipično se AIH otkriva kod žena u drugoj ili trećoj deceniji života. Noviji epidemiološki podaci, međutim, ukazuju da je u 72% slučajeva bolest dijagnostikovana u uzrastu preko 40 godina, a prosečan uzrast kada se bolest najčešće dijagnostikuje je 50 godina.

Adresa autora:
Doc. Dr Tamara Alempijević
Klinički centar Srbije,
Klinika za gastroenterologiju i
hepatologiju
Dr Koste Todorovića 2
tamara.alempijevic@med.bg.ac.rs

Godišnja incidencija u SAD je 1,9/100000, a prevalencija je 16,9/100000 stanovnika. U 11-23% slučajeva AIH je uzrok hronične bolesti jetre, a u 6% uzrok za transplantaciju jetre. Bolest se u 70-80% slučajeva dijagnostikuje kod žena, a ukoliko se dijagnostikuje kod muškaraca, to je češće u uzrasnoj grupi preko 70 godina [5].

Patogeneza

Primarni uzrok AIH je nepoznat. U patogenezi bolesti značajnu ulogu imaju oštećenje imuno-tolerancije, genetska predispozicija i spoljašnji činiovi koji u sadejstvu sa T-ćelijskim imunskim odgovorom napadaju antigene hepatocita i dovode do nekroinflamacije i fibrotičnih promena. Naime, oslabođanje citokina *IL-12* i *IL-2* od strane *TH1* i *TH2 CD4* dovodi do proliferacije *CD8* ćelija, a *IL-4* i *IL-10* do proliferacije *B* ćelija [6,7]. Da bi se bolest razvila neophodna je i genetska predispozicija - *HLA B8, B14, DR3, DR4, Dw3* [8]. Najverovatnije da do akutne bolesti dovodi okidač („trigger“), mada tačan okidač još nije utvrđen. Potencijalno su u pitanju virusi, kao što su virusi osipnih

groznica, virusi hepatitisa, citomegalovirus i *Epstein-Barr* virus [9]. Drugi mogući uzroci su lekovi, biljni preparati, antibiotici kao što su minociklin ili ofloksacini, statini itd [10]. Skorašnje studije su opisale potencijalnu povezanost između primene antitela protiv faktora nekroze tumora adalimumaba i infliksimaba i razvoja AIH [11].

Dijagnoza i klinička slika

Kriterijumi za dijagnozu autoimunskog hepatitisa su postavljeni na međunarodnom skupu eksperata 1992. godine, a revidirani 1999. godine (Tabela 1) [12].

Najpre su ovi kriterijumi dati radi dijagnostike AIH u istraživačke svrhe, a potom je počela primena u svakodnevnom kliničkom radu. Takođe je dat numerički skor o sigurnom, mogućem ili odsutnom AIH baziran na kliničkim, biohemijskim i histološkim karakteristikama (Tabela 2) [13].

Ovi dijagnostički kriterijumi imaju senzitivnost preko 80%, a specifičnost preko 95% [13]. Međutim i pored postojanja ovih nu-

Tabela 1. Deskriptivni kriterijumi za dijagnozu autoimunskog hepatitisa (AIH)

	Sigurno AIH	Mogući AIH
Histologija jetre	Granični hepatitis-umerene ili izražene aktivnosti sa ili bez lobularnog hepatitisa ili „bridging“ nekroze. Bez biljarnih oštećenja, granuloma ili drugih promena sugestibilnih za drugu etiologiju	Isto kao za sigurni AIH
Laboratorijski parametri	Svaki porast aminotransferaza, naročito kada je normalna alkalna fosfataza. Normalne koncentracije α 1-antitripsina, bakra i ceruloplazmina.	Isto kao i sigurni AIH, s tim što i pacijenti sa poremećenim koncentracijama bakra i ceruloplazmina mogu biti shvaćeni kao AIH dok se Wilson-ova bolest ne isključi drugim metodama
Imunoglobulini u serumu	Koncentracija globulina, γ -globulini ili IgG, za više od 1,5 puta viša od gornje granice normalnog.	Svaki porast koncentracije globulina, γ -globulina ili IgG, iznad gornje granice normalnog.
Autoantitela u serumu	Anti nuklearna antitela, anti glatkomišićna antitela ili anti jetra-bubreg mikrozomalna antitela tip 1 u titru $\geq 1:80$; niži titar je moguć kod dece, posebno anti jetra-bubreg mikrozomalna antitela tip 1. Nema antimitohondrijalnih antitela.	Isto kao za sigurni AIH, ali sa titrom $\geq 1:40$ ili prisustvo drugih specifičnih autoantitela
Virusni markeri	Odsustvo markera hepatitis A, B i C virusa	Isto kao za sigurni AIH
Ostalo	Prosečan unos alkohola <25 g/dan	Prosečan unos alkohola <50 g/dan. Bez skrašnjeg unosa hepatotoksičnih lekova. Kod pacijenata sa unosom veće količine alkohola ili korištenjem hepatotoksičnih lekova treba smatrati da imaju AIH ukoliko oštećenje jetre progredira nakon apstinencije i prestanka unosa lekova.

Tabela 2. Međunarodni dijagnostički skor za dijagnozu autoimunskog hepatitisa

		Skor
Ženski pol		+ 2
	<1,5	+ 2
Odnos alkalne fosfataze i aspartat aminotransferaza (ili alanin amnitransferaze)	1,5-3,0	0
	>3,0	- 2
	>2,0	+ 3
Koncentracija globulina ili IgG u serumu iznad gornje granice normalnog	1,5-2,0	+ 2
	1,0-1,5	+ 1
	<1,0	0
	>1:80	+ 3
Titar antinuklearnih antitela, anitiglatkomisičnih antitela ili anti jetra-bubreg mikrozomalnih antitela tip 1	1:80	+ 2
	1:40	+ 1
	<1:40	0
Pozitivna antimitohondrijalna antitela		- 4
Hepatitis virusni markeri	Pozitivni	- 3
	Negativni	+ 3
Unos lekova	Pozitivni	- 4
	Negativni	+ 1
Prosečan unos alkohola	<25 g/dan	+ 2
	>60 g/dan	- 2
	Granični hepatitis	+ 3
	Predominantno limfocitna infiltracija	+ 2
Histologija jetre	Rozete od hepatocita	+ 1
	Bilijarne promene	- 3
	Atipične promene	- 3
	Ništa od navedenog	- 5
Postojanje autoimmunske bolesti kod rođaka prvog reda		+ 2
Opcione dodatne varijable	Seropozitivnost za druga autoantitela	+ 2
	HLA DR3 ili DR4	+ 1
Odgovor na terapiju	Remisija	+ 2
	Remisija sa relapsom	+ 3
Sigurno je autoimunski hepatitis ako je skor >15 pre lečenja ili >17 posle lečenja. Verovatno je autoimunski hepatitis ako je skor 10-15 pre lečenja ili 12-17 posle lečenja.		

meričkih kriterijuma dijagnoza AIH mora biti postavljena klinički.

Na osnovu kliničkih i laboratorijskih kriterijuma razlikuju se tri tipa autoimunog hepatitisa (Tabela 3) [3,4,14,15].

Klinička slika varira od subkliničkih oblika do akutne insuficijencije jetre i hronične terminalne insuficijencije jetre. Tipični nespecifični simptomi su anoreksija, mučnina, bol u trbušu, artralgije, svrab, makulo-papularna ospa, tako da se dijagnoza bolesti najčešće postavlja kasnije[16]. Fizikalni pregled je obično bez

osobenosti, sem kada postoji insuficijencija jetre. Žutica može postojati bez korelacija sa stepenom fibroze jetre. Zato se dijagnoza AIH postavlja analizom kombinacije biohemijskih nalaza i seroloških markera kao što su porast serumskih aminotransferaza (*ALT* i *AST*), visoke koncentracije imunoglobulina i prisustva visokog titra cirkulišućih autoantitela (titar $>1:80$, sem kod dece gde je i niži titar od dijagnostičkog značaja). Bitno je isključivanje drugih oboljenja koja dovode do imunološke aktivacije i nekroinflamacije jetre (npr. *Wil-*

Tabela 3. Tipovi autoimunskog hepatitis

	Tip I	Tip II	Tip III
Uzrast	stariji	2-14 godina	30-10 godina
Ženski pol	78%	90%	90%
Autoantigen	asijaloproteinski glikoreceptor?	CYP450 IID6	transferni ribonukleoproteiniski kompleks
Autoantitela	ANA, ASMA	LKM-1	SLA/LP
Druga	pANCA, actin, ASGPR, SLA/LP	LC-1, SLA/LP	actin, ASMA, ANA
Ekstrahepatična autoimuna bolest	15-40%	40%	58%
Elevacija gammaglobulina	izražena	izraženja nego kod tipa I?	umerena

ANA - antinuklearna antitela, ASMA - anti glatkomosična antitela ili anti jetra-bubreg mikrozomalna, pANCA - perinukleusna antineutrofilna citoplazmatska antitela, ASGPR - antitela na asijaloglikoproteinski receptor, SLA/LP - *antitela* specificka za antigene jetre i pankreasa, LC1 - antitela na antigene citosola jetre

son-ova bolest, hronični C virusni hepatitis, hepatotoksični lekovi) [17].

Biopsija jetre je neophodna za inicijalnu dijagnozu i praćenje efekta lečenja kod AIH. Prvo, histološki pregled omogućava procenu stepena fibrose i nekroinflamacije jetre. Drugo, histologija je ključna za dijagnozu AIH jer oko 20% pacijenata ima nedetektibilna autoantitela. Treće, biopsija omogućava diferencijaciju između AIH i drugih autoimunskih bolesti jetre (kao što je primarna bilijarna ciroza, primarni sklerozirajući holangitis i autoimunski holangitis) i može identifikovati preklapajuće sindrome. Na kraju, tokom terapije, biopsija je korisna za praćenje toka bolesti: često se ne poklapaju biohemski i histološki odgovor [18]. Stoga za sveobuhvatnu procenu aktivnosti bolesti, neophodan je kompletan pristup sa analizom svih parametara. Štaviše, fibroza može progredirati, uprkos laboratorijskoj kontroli bolesti. Takođe, na osnovu histološke slike je moguće proceniti tok bolesti. Tako na primer, ako se dijagnostikuje granični hepati-

tis rizik za razvoj ciroze u narednih 5 godina iznosi 17%, ako se dijagnostikuje „bridging“ ili multilobularna nekroza, taj rizik iznosi 82%, a ukoliko se dijagnostikuje ciroza, petogodišnji mortalitet iznosi 45% ukoliko se ne primeni adekvatna terapija [19].

Iako se ne mogu definisati patognomični nalazi pri patohistološkoj analizi tkiva jetre, dominantna limfoplazmocitna infiltracija od portnog prostora ka okolnom parenhimu je najčešći nalaz. Pojam granični hepatitis se odnosi na jasnou granicu između inflamirane zone i normalnog parenhima jetre i ovaj nalaz zajedno sa infiltratom plazma ćelija ukazuje na dijagnozu AIH. Različiti stepeni inflamacije mogu biti prisutni, od minimalne do submasivne nekroze i kolapsa kod teških formi bolesti, što se klinički manifestuje kao akutna ili subakutna insuficijencija jetre [18].

Na osnovu kliničkih i histoloških parametara razlikuje se blaga/umerena i izražena forma bolesti (Tabela 4) [20].

Tabela 4. Klinička podjela autoimunskog hepatitis (AIH)

AIH - blaga do umerena bolest	AIH - izražena bolest
AST < 10 x od gornje granice	AST ≥ 10 x od gornje granice
Gama-GT < 2 x od gornje granice	AST ≥ 5 x od gornje granice + gama-GT ≥ 2 x od gornje granice
Periportalni hepatitis	GT ≥ 2 x od gornje granice
HLA DR 4	Multilobularni kolaps
Komplikacije	HLA B8, DR3
49% rizik za cirozu u periodu od 15 godina desetogodišnji mortalitet je 10%	Mortalitet 50% trogodišnji 90% desetogodišnji

Terapija

S obzirom na heterogenu prezentaciju i progresiju bolesti, pristup i način imunosupresivne terapije može biti klinički izazov. Većina pacijenata ima dobar odgovor na imunosupresivnu terapiju, međutim, korist dobijena lečenjem bolesnika sa blagom formom bolesti još nije dokazana. Lečenje je bazirano na datim smernicama relevantnih udruženja hepatologa. Pacijenti sa izraženom nekroinflamacijom (bazirano na histološkom nalazu i elevaciji aminotransferaza i imunoglobulina) sa simptomima bolesti treba da budu lečeni. Prema savetu ovih udruženja i pacijente sa blažom formom bolesti i one sa većim rizikom od neželjenih efekata kortikosteroida treba lečiti (Tabela 5) [21].

Standardna terapija AIH uključuje kortikosteroide i azatioprin. Kortikosteroidi samostalno ili u kombinaciji sa azatioprinom su se pokazali kao efikasna terapija još početkom 70-ih godina prošlog veka. Postoje različiti režimi za indukciju remisije i njeno održavanje. Najčešće se koristi protokol prikazan u Tabeli 6 za postizanje remisije, na osnovu rezultata brojnih kliničkih studija i metaanaliza [21].

Prednost monoterapiji prednizonom se daje kod teške citopenije, deficijencije thiopurine

methyltransferase (TPMT), ranije netolerancije na azatioprin, trudnoće i maligniteta. Kombinovana terapija je poželjnija posle menopauze, pri postojanju osteoporoze, dijabetesa, gojaznosti, akni, emocionalne labilnosti i hipertenzije. Mora se uzeti u obzir i enzimska aktivnost TPMT pri uvođenju azatioprina, jer ako je ona snižena, neželjeni efekti azatioprina su značajano češći i time je upotreba ovog leka kontraindikovana.

Remisije se definije kao:

- nestanak simptoma
- normalne vrednosti serumskog bilirubina, globulina
- AST, ALT < 2x normalne vrednosti
- normalna histologija jetre ili minimalna inflamacija, bez graničnog hepatitis-a

Za održavanje remisije neophodna je terapija održavanja. Utvrđeno je da je monoterapija azatioprinom (2 mg/kg TT/d) ili niže doze kombinovane terapija azatioprin-prednizon superiornija u odnosu na prednizon monoterapiju. Tokom terapije održavanja neophodno je dodati vitamin D (50,000 IU/nedeljno) i kalcijum (1-1,5 g/dan), pratiti razvoj hipertenzije, katarakte, glaukoma, koštane bolesti, naročito kod terapije prednizonom, a kod terapije azati-

Tabela 5. Indikacije za lečenje autoimunskega hepatitisa

	Apsolutne	Relativne	Nije indikovano lečenje
Serologija	AST >10x iznad gornje granice	AST > normalne vrednosti	Normalne vrednosti
	IgG > 2x iznad gornje granice	IgG > normalne vrednosti	
Histologija	Bridging i multiacinusna nekroza	Granični hepatitis	Inaktivna ciroza Blaga portalna inflamacija
Simptomi	Izraženi	Blagi do umereni	Bez simptoma
Neželjeni efekti lečenja	Bez	Osteopenija, depresija, diabetes, citopenija	Kompresivne frakture, psihote, neregulisan diabetes, intoleranca na prednizon ili azatioprin

Tabela 6. Terapijski protokol za postizanje remisije autoimunskega hepatitisa

Interval	Monoterapija		Kombinovana terapija	
	Prednizon mg/dan		Prednizon mg/dan	Azatioprin mg/dan
Nedelja 1	60		30	50
Nedelja 2	40		20	50
Nedelja 3	30		15	50
Nedelja 4	30		15	50
Do prekida	20		10	50

oprinom pratiti broj leukocita i trombocita [22].

Pokazano je da se remisija održava u manje od 12% pacijenata ukoliko se ne primenjuje terapija održavanje, a mnoge studije su pokazale da je u tom slučaju i značajno veći mortalitet.

Terapija se savetuje do postizanja normalnih vrednosti aminotransferaza i održavanje normalnih vrednosti najmanje 1-2 godine. Radi prekida terapije je neophodna biopsija jetre i potvrda histološke remisije bolesti. Iako vrednosti aminotransferaza najčešće adekvatno korelišu sa stepenom nekroinflamacije, utvrđeno je da kod oko 50% pacijenata i dalje postoji histološka inflamacija i pored normalnih vrednosti aminotransferaza [23]. Rizik od relapsa bolesti iznosi preko 90% ukoliko postoji limfoplazmocitna infiltracija, a preko 70% ako postoji granični hepatitis, dok normalna histologija nosi rizik od oko 30% za razvoj relapsa bolesti [24]. Pokazano je da pacijenti koji imaju jedan relaps imaju sličnu progresiju bolesti kao pacijenti u stabilnoj remisiji, međutim multipli relapsi su udruženi da lošijim ishodom, bržim razvojem ciroze i terminalne insuficijencije jetre [23]. Stoga odluku o prekidu terapije održavanja treba doneti racionalno. Zbog rizika od multiplih relapsa, u kliničkoj praksi najčešće nakon jednog relapsa, terapija održavanja se primenjuje trajno.

Ukoliko nije bilo kliničkog odgovara za postizanje remisije moguće je primeniti drugu liniju koja uključuje primenu prednisona 60 mg/d ili prednizona 30 mg/d + azatioprina 150 mg/dan [21]. Međutim, ukoliko nije bilo terapijskog odgovara ili postoji intolerancija na ove lekove moguće je primeniti sledeće alternativne lekove [21,22]:

- Mycophenolate mofetil (2x1 g/dan)
- Tacrolimus (2x4 mg/d, do serumske

Literatura

1. Waldenström J. Leber Blutproteine und Nahrungseiweib. Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr 1950;15:113-9.
2. Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. Gastroenterology 2010;139:58-72 e4.
3. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. N Engl J Med 2006;354:54-66.
4. Alempijević T, Ješić-Vukićević T. Autoimunski hepatitis. Monografije naučnih skupova AMN SLD 2015;6(1):24-34.
5. Boberg KM. Prevalence and epidemiolo-
- gy of autoimmune hepatitis. Clin Liver Dis 2002;6:635-47.
6. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. J Hepatol 2004;41:677-83.
7. Kanzler S, Weidemann C, Gerken G, et al. Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999;31:635-40.
8. Czaja AJ, Doherty DG, Donaldson PT. Genetic bases of autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci 2002;47:2139-50.

- koncentracije= 6-10 ng/mL)
- Cyclosporine (5-6 mg/kg/dan, do serumske koncentracije= 200-250 ng/mL)

Utvrđeno je da je mikofenolat mofetila efikasan u 39-100% pacijenata, a u poslednje vreme se ispituje i njegova efikasnost u kombinaciji sa prednizonom za postizanje remisije kao prva linija lečenja. Preliminarni rezultati su pokazali da je kod 59% pacijenata postignuta remisija. Iako su rezultati limitirani, preliminarni rezultati lečenja refraktarnog AIH kalcineurinskim inhibitorima (takrolimus i ciklosporin) su obećavajući [25].

Transplantacija jetre je efikasna terapija za lečenje pacijenata koji su progredirali u cirozu jetre u stadijumu dekompenzacije i terminalne insuficijencije. Rezultati su odlični, s obzirom da petogodišnje preživljavanje iznosi 80-90%. Nešto je češća učestalost akutnog odbacivanja, a recidiv se javlja u 30-40% slučajeva te je neophodno češće praćenje biopsijama jetre i u skladu sa nalazom individualna korekcija imunosupresije [26].

Zaključak

AIH je predominantno bolest sredovečnih žena. Nelečen AIH progredira u cirozu i terminalnu insuficijenciju jetre. Patogeneza nije u potpunosti razjašnjena. Faktori rizika za progresiju bolesti su izraženost nekroinflamacije u trenutku postavljanja dijagnoze i brojni relapsi bolesti. Remisija i regresija bolesti se mogu postići imunosupresijom, ali precizni protokol i dužina trajanja lečenja su individualni.

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

9. Béland K, Lapierre P, Alvarez F. Influence of genes, sex, age and environment on the onset of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:102-34.
10. Sugimoto K, Ito T, Yamamoto N, Shiraki K. Seven cases of autoimmune hepatitis that developed after drug-induced liver injury. *Hepatology* 2011;54:1892-3.
11. Efe C, Purnak T, Ozaslan E, Wahlin S. Drug-induced autoimmune hepatitis caused by anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Hepatology* 2010;52:2246-7.
12. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
13. Czaja AJ. Diagnosis and therapy of autoimmune liver disease. *Med Clin North Am* 1996;80:973-94.
14. Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: a point of view. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1206-11.
15. Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2000;32:181-97.
16. Popovic DDj, Kovacevic NV, Kisic Tepavcevic DB, et al. Validation of the chronic liver disease questionnaire in Serbian patients. *World J Gastroenterol* 2013;19(30):4950-7.
17. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-20.
18. Lohse AW, Wiegard C. Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25:665-71.
19. Guindi M. Histology of autoimmune hepatitis and its variants. *Clin Liver Dis* 2010;14:577-90.
20. Czaja AJ. Challenges in the diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Can J Gastroenterol* 2013;27:531-9.
21. Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, et al. Review article: autoimmune hepatitis - current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(8):887-913.
22. Malnick S, Duek G, Melzer E, Basevitz A. The treatment of autoimmune hepatitis. *Curr Clin Pharmacol* 2012;7(4):318-27.
23. Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: new guidelines, new therapies. *Dig Dis* 2012;30 Suppl 1:11-9.
24. Czaja AJ, Carpenter HA. Histological features associated with relapse after corticosteroid withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2003;23(2):116-23.
25. Czaja AJ. Current and prospective pharmacotherapy for autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:1715-36.
26. Liberal R, Zen Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Liver transplantation and autoimmune liver diseases. *Liver Transpl* 2013;19(10):1065-77.

Autoimmune hepatitis: contemporary attitudes toward diagnosis and treatment

Tamara Alempijević

Faculty of Medicine, University of Belgrade,
Gastroenterology and Hepatology Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

Autoimmune hepatitis (AIH) is an immune-mediated necroinflammatory progressive liver disease characterized by hypergammaglobulinemia, autoantibodies detection and interface hepatitis. The disease goes through periods of remissions and exacerbations, and rarely manifests itself by acute hepatic failure. It was first described in 1950, when it was shown that adequately treated disease has a good prognosis, while the opposite, inadequately treated disease, leads to terminal hepatic insufficiency. Diagnosis is based on the combination of biochemical, serological and histological parameters as well as the exclusion of other liver diseases. A standard therapy consists of corticosteroids and azathioprine administration. It has been shown that this therapy is successful in approximately 80% of patients. Lately, more and more alternative therapeutic modalities have been examined in patients who did not respond to standard therapy or developed side effects. Mycophenolate mofetil, cyclosporine, tacrolimus and other drugs are in the group of "second line" drugs for the treatment of AIH.

Keywords: autoimmune hepatitis, immunosuppression, liver disease, autoantibodies

Zahvalnost recenzentima

Zahvaljujemo na saradnji recenzentima radova objavljenim u časopisu „Biomedicinska istraživanja“ tokom 2015. godine. Uredništvo časopisa „Biomedicinska istraživanja“ veoma cijeni trud i vrijeme recenzenata koje su izdvojili za analizu radova. Zahvaljujući njihovim savjesnim i stručnim recenzijama kvalitet našeg časopisa se poboljšava, što doprinosi njegovom ugledu u stručnoj i naučnoj javnosti.

Jasna Bogdanić
Radovan Cvijanović
Mladen Davidović
Nada Dobrota
Ljubica Đukanović
Vesna Ećim Zlojutro
Faris Fočo
Radoslav Gajatin
Nikola Gavrić
Nedeljka Ivković
Slavenka Janković
Dragan Jovanović
Vesna Kesić
Zdravka Kezić
Zvezdana Kojić
Maksim Kovačević
Novak Laketa

Višnja Ležaić
Siniša Maksimović
Mirjana Mirić
Simon Nikolić
Igor Pantić
Mirjana Petrović Lazić
Bojana Popadić
Dragana Puhalo Sladoje
Maja Račić
Ivan Radić
Siniša Ristić
Slavica Ristić
Zlatan Stojanović
Irena Stojković
Drenka Turjačanin
Zoran Vujković
Tripo Zirojević

Uredništvo časopisa
„Biomedicinska istraživanja“

UPUTSTVO AUTORIMA

„**Biomedicinska istraživanja**“ je časopis Medicinskog fakulteta Foča, Univerziteta u Istočnom Sarajevu, sa otvorenim pristupom, dvostrukom slijepom recenzijom, koji izlazi dva puta godišnje. Časopis objavljuje originalne naučne radove, prethodna ili kratka saopštenja, pregledе literature, prikaze bolesnika, radove iz istorije medicine, radove za praksu, edukativne članke, komentare na objavljene članke i pisma uredništvu iz svih oblasti medicine, stomatologije, specijalne edukacije i rehabilitacije i zdravstvene njege.

Otvoreni pristup časopisu *Biomedicinska istraživanja* omogućava sloboden, besplatan i neograničen onlajn pristup svim člancima odmah poslije njihovog onlajn objavljivanja. Korisnici mogu besplatno da preuzmu, čitaju, kopiraju i stampaju kompletne tekstove svih radova.

Uslovi. Časopis „*Biomedicinska istraživanja*“ objavljuje samo one radove koji nisu ranije objavljeni u cijelosti ili djelimočno, osim u obliku sažetka, i koji nisu istovremeno podnijeti za objavljivanje nekom drugom časopisu.

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

Sve prispeje rukopise procjenjuje jedan od urednika i dva nezavisna recenzenta koji su stručnjaci iz oblasti iz koje je rad. Recenzija je dvostruko slijepa. Ukoliko recenzenti predlože izmjene i dopune teksta, kopije recenzije se dostavljaju autorima s molbom da unesu tražene izmjene i odgovore na primjedbe recenzentata. Ako autor dostavi izmijenjen i dopunjjen rukopis prema primjedbama recenzentata, urednik ga može poslati recenzentima radi ponovne procjene. Konačnu odluku o prihvatanju rada za štampu donisu glavni i odgovorni urednik..

Etika. Kada se izvještava o eksperimentu na ljudima potrebno je naglasiti da li je ispitivanje sprovedeno u skladu sa etičkim standardima nacionalnog ili institucionalnog komiteta za eksperimente na ljudima, kao i sa Helsinškom deklaracijom iz 1975, revidiranom 2000. i 200. godine, a dostupne na <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. Obavezna je i saglasnost nadležnog etičkog komiteta. Rukopisi o humanim medicinskim istraživanjima ili istorijama bolesti treba da sadrže izjavu o pristanku ispitivanih osoba.

Kod eksperimenata na životinjama naznačiti da li su poštovani principi zaštite životinja iz nacionalnih propisa i zakona.

Izjava o sukobu interesa. Uz rukopis se prilaže izjava svih autora kojom se izjašnjavaju o svakom mogućem interesu, ili izjava da nemaju sukob interesa. Ova napomena treba da se doda na kraju rada, prije spiska literature. Ako ne postoji sukob interesa autori treba da navedu: autori izjavljuju da nemaju sukob interesa. Za dodatne informacije o različitim vrstama sukoba interesa vidjeti na internet stranici Svjetskog udruženja urednika medicinskih časopisa (*World Association of Medical Editors - WAME*; <http://www.wame.org>) pod „Politika izjave o sukobu interesa“.

Autorstvo. Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da je učestvovao dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za cijelokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Autorstvo se zasniva samo na: bitnom doprinisu koncepciji rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata; planiranju rukopisa ili njegovojo kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja; završnom dotjerivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje. Sve druge koji su doprinijeli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi navesti u zahvalnici s opisom njihovog rada, uz pisani pristanak.

Provjera na plagijarizam. Svi prijavljeni rukopisi se podvrgavaju provjeri na plagijarizam. Plagijarizam se definiše u slučaju kada se u članku reproducuje neki drugi rad sa sličnošću od najmanje 25% i bez navođenja izvora. Ako se otkrije plagijarizam, autori će biti pozvani da ovu tvrdnju opozovu, a ako rad nije objavljen da tekst koriguju. U slučaju da dokazi autora ne budu zadovoljavajući, ili autori ne urade zadovoljavajuću korekciju, rad će biti povučen, a autori kažnjeni tako što u periodu koji odredi Uređivački odbor neće moći da objavljaju radove u časopisu.

Dostavljanje rukopisa

Rukopis rada i svi prilози dostavljaju se elektronskom poštom na adresu: biomedicinskaistraživanja@yahoo.com

Opšta pravila

Tekst rada pisati kratko i jasno na srpskom jeziku, latinicom ili na engleskom jeziku. Skraćenice koristiti izuzetno i to samo za veoma duge nazine hemijskih supstancija ili za nazive koji su poznati kao skraćenice (npr. AIDS, DNK, itd), a svaku skraćenicu treba objasniti pri prvom pojavljivanju u tekstu. Ne mogu se skraćivati nazivi simptoma i znakova, kao i imena bolesti, anatomske ili histološke osobenosti. Koristiti mjere metričkog sistema u skladu sa Internacionalnim sistemom jedinica, a za lijekove generička imena, dok se uređaji označavaju trgovačkim nazivima, pri čemu je ime i mjesto proizvođača u zagradi.

Tekst rada kucati u programu za obradu teksta *Word*, sa dvostrukim proredom, isključivo fontom *Times New Roman* i veličinom slova 12. Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu stranice na A4, a tekst kucati sa lijevim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez dijeljenja riječi. Stranice numerisati redom u okviru donje margine počev od naslovne strane.

Podaci o korištenoj literaturi u tekstu se označavaju arapskim brojevima u uglastim zagradama, npr. [3,4] i to onim redoslijedom kojim se pojavljuju u tekstu.

Za izradu grafičkih priloga koristiti standardne grafičke programe za *Windows*, iz programskog paketa *Microsoft Office (Excel)*. Kod kompjuterske izrade grafika treba izbjegavati upotrebu boja i sjenčenje pozadine.

Obim rukopisa. Obim rukopisa (ne računajući kratak sadržaj i spisak literature) za pregledni rad može iznositi najviše 12 strana, za originalni rad 10 strana, za članke iz istorije medicine, saopštenja, članke za praksu i prikaze bolesnika 6 strane, a za pismo 2 strane.

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

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

- naslov rada bez skraćenica,
- puna imena i prezimena autora bez titula, indeksirana brojevima,
- zvanični naziv ustanova u kojima autori rade, mjesto i državu i to redoslijedom koji odgovara indeksiranim brojevima autora,
- kratak naslov,
- na dnu stranice navesti ime i prezime autora sa kojim će se obavljati korespondencija, njegovu adresu, kontakt telefon i e-mail adresu,
- na ovoj stranici, po želji autora, navesti izvore finansiranja kao i izjave zahvalnosti.

Kratak sadržaj i ključne riječi. Uz originalni naučni rad, saopštenje, pregledni i rad iz istorije medicine treba priložiti na posebnoj stranici kratak sadržaj do 250 riječi. Kratak sadržaj originalnog rada i saopštenja treba da ima sljedeću strukturu: uvod, metod rada, rezultati (ako je moguće navesti brojčane podatke i njihovu statističku značajnost) i zaključak. Kratak sadržaj prikaza bolesnika treba da ima uvod, prikaz bolesnika i zaključak. Kratak sadržaj preglednih radova i radova iz istorije medicine ne treba da bude struktuisan.

Na kraju kratkog sadržaja nabrojati ključne riječi ili kraće fraze (3 do 5) bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju članka. *Medical Subject Headings – MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>) treba koristiti za izbor ključnih riječi.

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

Struktura rada. Svi podnaslovi se pišu boldovano. Originalni rad treba da ima sljedeće podnaslove: Uvod, Metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura. Pregled literature čine: Uvod, odgovarajući podnaslovi, Zaključak, Literatura. Autor preglednog rada mora da navede i autocitate (reference u kojima je bio prvi autor ili koautor rada) radova publikovanih u časopisima sa recenzijom. Prikaz bolesnika čine: Uvod, Prikaz bolesnika, Diskusija, Literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika ili inicijale, brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama. Prikazi bolesnika ne smiju imati više od sedam autora.

Tabele. Svaka tabela treba da je na posebnoj stranici. Tabele se označavaju arapskim brojevima prema redoslijedu navođenja u tekstu. Naslov tabele prikazuje njen sadržaj i kuca se iznad tabele. Korištene skraćenice u tabeli obavezno objasniti u legendi tabele.

Slike (fotografije). Priložiti samo kvalitetno uređene fotografije u crno-bijeloj tehnici i to u originalu i svaku na posebnoj stranici. Naslov slike otkucati, takođe, na posebnoj stranici.

Crteži (šeme, grafikoni). Priložiti samo kvalitetno urađene crteže uz obavezno dostavljanje podataka na osnovu kojih su urađeni. Grafikoni treba da budu urađeni u programu Excel. Naslove grafikona i legendu za svaki crtež napisati na posebnom listu, a grafikone označiti arapskim brojevima po redoslijedu navođenja u tekstu.

Ako je bilo koja tabela, slika ili fotomikrogram već prethodno objavljen, autori su odgovorni za dobijanje pisane dozvole za reprodukciju (španju i onlajn) od drugih izdavača i autora, a ta dozvola mora da se priloži uz propratno pismo.

Zahvalnica. Navesti sve one koji su doprinijeli stvaranju rada a ne ispunjavaju mjerila za autorstvo, kao što su osobe koje obezbjeđuju tehničku pomoć, rukovode odjeljenjem koje obezbjeđuje opštu podršku. Finansijska i materijalna pomoć u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lijekova i drugog treba, takođe, da bude navedena.

Literatura. Kuca se na posebnoj stranici, s dvostrukim proredom, sa arapskim brojevima prema redoslijedu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u preglednom radu u kome je dozvoljeno da ih bude do 50. Oko 80% citata treba da budu originalni radovi, a ostalo mogu da budu knjige, poglavља u knjigama ili pregledni radovi. Većina citiranih naučnih članaka ne treba da bude starija od pet godina, a citiranje sažetaka treba izbjegavati.

Reference se citiraju prema tzv. Vankuverskim pravilima (Vankuverski stil). Koristiti skraćene nazive časopisa po ugledu na „Index Medicus”. Navode se imena najviše šest autora, a ako ih je više, iza trećeg se dodaje „i saradnici”, odnosno „et al.” ukoliko je referenca napisana na engleskom jeziku.

Primjeri citiranja:

Članak u časopisu:

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

Poglavlje u knjizi:

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

Knjiga:

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

Članak s kongresa ili sastanka:

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

Disertacija:

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

Članak za časopis u elektronskom formatu:

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

web stranica na internetu:

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

Propratno pismo. Uz rukopis, obavezno priložiti pismo koje treba da sadrži: izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnijet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju kriterijume za autorstvo, kao i izjavu o nepostojanju sukoba interesa. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprinijeli izradi rada.

Prvi otisak se šalje autoru za korespondenciju na uvid i korekciju štamparskih grešaka. Korekcije treba izvršiti u roku od 48 sati. Ako je neophodno da se ovo vrijeme produži zbog dostavljanja otiska svim autorima, o tome treba obavijestiti uredništvo.

Errata se odnosi na greške u objavljenom članku koje je učinio autor, uredništvo ili izdavač. Čim je članak objavljen onlajn, greška može da se koriguje samo objavljinjem „Erratum“. *Biomedicinska istraživanja* će objaviti erratum sa jasnim navođenjem rada u kom je greška učinjena, a ni odštampana ni elektronska verzija originalnog članka neće biti izmijenjena.

Povlačenje članka. Članak može biti povučen zbog ozbiljnih grešaka ili povreda etičkih principa kao što su izvođenje zaključaka na pogrešnoj kalkulaciji ili logičkim greškama, pogrešni rezultati zbog kvara na instrumentima, falsifikovani ili fabrikovani rezultati. Povlačenje članka može da zahtjeva autor(i), institucija, sponzor, urednik, izdavač. Koautore članka koji se povlači treba obavijestiti o problemu i zahtjevu za povlačenje. Povlačenje odobrava glavni urednik u konsultaciji sa uredivačkim odborom.

Napomena o povlačenju objavljuje se uz navođenje naslova rada, imena autora i razloga za povlačenje. Povučeni rad dobija oznaku „Povučen“.

Preplata na časopis. Časopis objavljuje samo rade svojih preplatnika. Da bi rad bio objavljen u časopisu „Biomedicinska istraživanja“, svi autori moraju biti preplatnici na časopis. Uz rukopis rada prihvaćenog za objavljinje treba dostaviti kopije uplatnica za preplatu za godinu u kojoj se rad objavljuje. Inostrani autori nisu dužni da budu preplatnici časopisa.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Biomedicinska istraživanja, a peer reviewed, open access, bi-annual journal of Faculty of Medicine Foča, University of East Sarajevo, publishes original scientific articles, previous and short communications, literature reviews, case reports, history of medicine pieces, articles for practitioners, educative articles, comments on articles already published and letters to the editors from all areas of medicine, dentistry, special education and rehabilitation and nursing.

Open access. Open access model of *Biomedicinska istraživanja* provides immediate and free access to all articles as soon as they are published online. Users are free to download, read, copy, distribute and print the full texts of these articles.

There is no article submission fee, no article processing fee and no fee to access the published papers.

Conditions. The journal publishes only those papers that have not been published previously.in whole or partly, except in abstract form and it is not under consideration for publication elsewhere.

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

All manuscripts are subject to independent and editorial review. Upon submission, each manuscript is evaluated by one of the editors and the manuscript passing the editor's review is sent for double-blind peer review by at least two independent expert referees. Remarks and suggestions of reviewers, if any, are sent to the author for manuscript revision. If the authors are asked to resubmit the manuscript with changes and response to comments, the editor may send the revised manuscript and author's responses to the reviewers for further review. The final decision on publishing the paper will be made by Editor-in-Chief in consultation with Editorial Board members.

Ethics. When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures followed and were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000 and 2004, available at <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. Consent of the competent ethical committee is obligatory, as well. Manuscripts with human medical research, or patient case history should contain a statement that the subject's written consent was obtained.

When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed.

Conflict of interest statement. Authors are required to disclose any sponsorship or funding arrangements relating to their research and all authors should disclose any possible conflicts of interest. This note should be added in a separate section before the reference list. If no conflict exists, authors should state: The authors declare no conflict of interest. For additional information on different types of conflict of interest, see World Association of Medical Editors (WAME, www.wame.org) policy statement on conflict of interest.

Authorship. All individuals listed as authors should be qualified for authorship. Every author should have participated sufficiently in writing the article in order to take responsibility for the whole article and results presented in the text. Authorship is based only on: crucial contribution to the article conception, obtaining results or analysis and interpretation of results; design of manuscript or its critical review of significant intellectual value; final revision of the manuscript being prepared for publication. All other individuals having contributed to the preparation of the article shall be mentioned in the Acknowledgment section, with description of their activities, and their written consent.

Plagiarism Policy. *Biomedicinska istraživanja* has a strict policy against plagiarism. We define plagiarism as a case in which a paper reproduces another work with at least 25% similarity and without citation. If evidence of plagiarism is found before/after acceptance or after publication of the paper, the author will be offered a chance for rebuttal. If the arguments are not found to be satisfactory, the manuscript will be retracted and the author sanctioned from publishing papers for a period to be determined by Editorial Board.

Submission

Manuscripts should be submitted by e-mail to the following e-mail address: biomedicinskaistrazivanja@yahoo.com

General Guidelines

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

The text should be typed in Word, double-spaced, only in Times New Roman 12 pt font, size A4 with 2.5 cm margins and with left alignment and each paragraph should be 10mm indented, without division of words. Pagination begins from the title page on the bottom margin.

Cited bibliographical references are to be marked with Arabic numerals in square brackets e.g. [3,4] in their order of appearance in the text.

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

The Length of Papers. The length of papers (excluding the abstract and references) must not exceed 12 pages for review articles, 10 pages for original scientific articles, 6 pages for history of medicine pieces, communications, articles for practitioners and case reports, 2 pages for letters.

Preparations of the Papers. The papers should be prepared in accordance with the Vancouver agreement (V Edition, review from 1997) which was initiated by the International Committee of Medical Journals Editors. *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals:* www.icmje.org - http://www.icmje.org/urm_full.pdf

Title Page. The title page of the manuscript should include:

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

Abstract and Key Words. Original scientific articles, previous and short communications, articles for practitioners, case reports, review and history of medicine pieces must include an abstract on a separate sheet of paper, not exceeding 250 words. The abstract of original article and communication should have following structure: aims, methods, results (if possible, state specific data and their statistical significance) and conclusion. The abstract of case report should have introduction, case outline and conclusion. The abstract of review and history of medicine articles do not have to be structurized.

At the end of abstract, key words or shorter phrases (3 to 5) which are important for fast identification and classification of an article should be provided. *Medical Subject Headings – MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>) are to be used for selection of the keywords.

Abstract in English. On a separate sheet of paper print the title of the paper, full names and surnames of the authors, names of institutions, abstract and key words in English if the paper is written in Serbian. For papers written in English, it is necessary to provide an abstract in Serbian besides the abstract in English.

Structure of the article. All section headings should be in boldface. Original articles shall have the following section headings: Introduction, Methods, Results, Discussion, Conclusion and References. The review article includes: Introduction, corresponding section headings, Conclusion, and References. The author of a review article should cite auto-citations (references of which he was the author or co-author of the paper) of papers published in peer-reviewed journals. The case report should consist of: Introduction, Case outline, Discussion and References. No names of patients, initials or numbers of medical records, particularly in illustrations, should be mentioned. Case Reports should not have more than seven authors.

Tables. Each table should be on a separate sheet. They are to be numbered in Arabic numerals in their order of appearance in the text. The title of a table should show its contents and be printed above the table. Abbreviations used in the tables must be explained in the footnotes.

Graphs. Submit only high-quality drawings made in Excel. Data used in graphs and diagrams must be provided. The titles of the graphs and footnotes for each drawing should be written on a separate page and indexed by Arabic numerals in order of their appearance in the text.

Figures (Photographs). Submit only original high-quality black-and-white photographs on a separate page. The title of the figure should be printed on a separate page, too.

If any tables, illustrations or photomicrographs have been published elsewhere, written consent for re-publication (in print and online) must be obtained by the author from the copyright holder and the author(s) of the original article, such permission being detailed in the cover letter.

Acknowledgment. List all those individuals having contributed to preparation of the article but having not met the criteria of authorship, such as individuals providing technical assistance, assistance in writing the paper or running the department securing general support. Financial and all other support in the form of sponsorship, grants, donations of equipment and medications, etc., should be mentioned, too.

References. It is printed on a separate sheet of paper, double-spaced, in Arabic numerals in order of their appearance in the text. The number of references should not exceed 30 except in review article where up to 50 is allowed. The majority of the cited articles should not be older than five years. Abstracts should be avoided as references.

References are cited according to so-called Vancouver rules (Vancouver style). Use abbreviated names of journals according to Index Medicus. The names of first six authors are to be listed. If there are more than six after the third add 'et al.'

Citation Examples

Journals article:

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

Chapters in a book:

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

Books:

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

Articles from a congress or meeting:

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

Dissertations:

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

Journal articles in electronic format:

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

Web pages on the Internet:

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

Cover letter. The cover letter should be enclosed with the manuscript, which includes the following: statement that the paper has never been published and concurrently submitted for publication to any other journal; statement that the manuscript has been read and approved by all authors who have met the criteria of authorship; and conflict of interest statements. In addition, the authors shall submit the following copies of all permits for: reproduction of formerly published material, use of illustrations and publication of information on known people or disclosure of the names of people having contributed to the work.

Cover letter. The cover letter should be enclosed with the manuscript, which includes the following: the statement that the paper has never been published and concurrently submitted for publication to any other journal; the statement that the manuscript has been read and approved by all authors who have met the criteria of authorship; and conflict of interest statements. In addition, the authors shall submit the following copies of all permits for: reproduction of formerly published material, use of illustrations and publication of information on known people or disclosure of the names of people having contributed to the work.

Proofs. An electronic proof is sent to the corresponding author. Only typographical errors should be corrected. Corresponding authors are strongly advised to circulate proofs among all their co-authors so that all those who have contributed to the paper have the opportunity to check it carefully. The corrected proof should normally be returned within 48 hours but please do contact the Editorial Office for an extension if you are circulating proofs to your co-authors.

Errata. Errata refer to errors introduced into the article by the author(s), editorial office or the publisher. Once an article has been published online, mistakes can be corrected only by publishing an erratum. *Biomedicinska istraživanja* will publish errata to communicate necessary corrections to such errors. Once published, the erratum will be linked to the original paper, but neither the print or electronic versions of the original paper will be amended.

Retractions. Articles may be retracted because of major errors or breaches of ethics such that an article's conclusions may have been based upon faulty logic or computation, its data may have been obtained through poor instrumentation, or it may have been derived from falsified or fabricated data. Retractions may be requested by the article author(s), academic or institutional sponsor, editor or publisher. The Retraction will be assigned to the editor-in-chief of the journal, the editor who handled the paper and the Editorial Board will be consulted, too.

Co-authors listed on the original paper should be made aware of the problems with the paper and the pending retraction request. Notices of retraction will be published containing information about the original article title, author list, and the reason for the Retraction. Retracted articles will be accompanied by the related Retraction notice and will be marked as "Retracted".