

TJMOČKI MEDICINSKI GLASNIK



Glasilo zaječarske podružnice Srpskog lekarskog društva

TJMOK MEDICAL GAZETTE

Izlazi od 1976.

Godina 2017

Vol. 42 Broj 4



Osvaldo Guayasamin
Majka i sin/Nežnost (Madre y niño/Ternura), 1989.
Fondacija Guayasamin, Kito, Ekvador

YU ISSN 0350-2899

TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK



TIMOK MEDICAL GAZETTE

Glasilo zaječarske podružnice Srpskog lekarskog društva

Izlazi od 1976.

UREDNIŠTVO / EDITORIAL

GLAVNI I ODOGOVORNI UREDNIK/

EDITOR-IN-CHIEF & RESPONSIBLE EDITOR

Prim Dr Sc med Dušan Bastać /MD, MSc, PhD/, Zaječar

POMOĆNIK GLAVNOG I ODOGOVORNOG UREDNIKA/ ASSISTANT EDITOR

Prim Dr sci med Biserka Tirmeštajn-Janković /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Dr med Zoran Jelenković /MD/, Zaječar

ČLANOVI UREDNIŠTVA TMG

Prim Mr Sc Dr med Branimirka Jelenković /MD, MSc, PhD/, Zaječar
Mr Sc Dr med Zoran Joksimović /MD, MSc, /, Bor
Dr med Marija Ilić /MD/, Zaječar

SEKRETARI UREDNIŠTVA/ EDITORIAL SECRETARIES

Dr med Anastasija Raščanin /MD/, Zaječar
Dr med Ivana Aranđelović /MD/, Zaječar

TEHNIČKI UREDNIK/ TECHNICAL EDITOR

Petar Basić, Zaječar

UREĐIVAČKI ODBOR/EDITORIAL BOARD

Akademik prof. dr Dragan Micić /MD, PhD/, Beograd
Prof. dr Nebojša Paunković /MD, MSc, PhD/, Zaječar,

Prim dr Radoš Žikić (MD), Zaječar,

Prof. dr Slobodan Ilić /MD, PhD/, Niš

Prof. dr Biljana Kocić /MD, PhD/, Niš

Prof. dr Goran Bjelaković /MD, PhD/, Niš

Doc. dr Bojana Stamenković /assist. prof. MD, PhD/, Niš

Prim dr sci. med. Petar Paunović /MD, PhD/, Rajac

Prim dr sci. med. Aleksandar Aleksić /MD, MSc, PhD/, Zaječar

Prim dr sci. med. Vladimir Mitov /MD, MSc, PhD/, Zaječar

Prim mr. sci. med. dr Predrag Marušić /MD, MSc/, Zaječar

Prim mr. sci. med. dr Olica Radovanović /MD, MSc/, Zaječar

Prim dr sci. med Željka Aleksić /MD, MSc, PhD/, Zaječar

Dr Emil Vlajić /MD/, Zaječar

Ada Vlajić, Belgrade, art historian

LEKTORI/PROOFREADERS

Srpski jezik/Serbian language:

Prof srpskog jezika Violeta Simić, philologist, Zaječar

Engleski jezik/English language:

Prof engleskog jezika Slobodanka Stanković Petrović, philologist Zaječar

VLASNIK I IZDAVAČ/OWNER AND PUBLISHER

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar/
Serbian Medical Society, Branch of Zaječar
web adresa/web address: www.sldzajecar.org.rs

ADRESA REDAKCIJE/EDITORIAL OFFICE

Timočki medicinski glasnik
Zdravstveni centar Zaječar
Pedijatrijska služba
Rasadnička bb, 19000 Zaječar

ADRESA ELEKTRONSKЕ ПОШТЕ/E-MAIL

tmgglasnik@gmail.com
dusambastac@gmail.com

WEB ADRESA/WEB ADDRESS

www.tmg.org.rs

Časopis izlazi četiri puta godišnje./The Journal is published four times per year.

TEKUĆI TAČUN/ CURRENT ACCOUNT

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar 205-167929-22

ŠTAMPA/PRINTED BY

Spasa, Knjaževac

TIRAŽ/CIRCULATION 500 primeraka/500 copies

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

61

TIMOČKI medicinski glasnik /
glavni i odgovorni urednik Prim Dr Sc med
Dušan Bastać - God. 1, br. 1 (1976)-
- Zaječar : Srpsko lekarsko društvo,
podružnica Zaječar, 1976- (Knjaževac :
Spasa). - 30 cm

Dostupno i na: <http://www.tmg.org.rs>. -
Tromesečno
ISSN 0350-2899 = Timočki medicinski glasnik
COBISS.SR-ID 5508610



S A D R Ž A J

ORIGINALNI RADOVI

<i>Aleksandra Klisić, Verica Stanišić, Milovan Jovanović, Nebojša Kavarić, Ana Ninić</i> MENOPAUZA KAO NEZAVISNI PREDIKTOR POVIŠENIH VREDNOSTI RETINOL-VEZUJUĆEG PROTEINA 4 U SERUMU	199
<i>Nebojša Paunković, Džejn Paunković</i> ODREĐIVANJE ANTITELA NA TIREOCITNU PEROKSIDAZU - METODOLOŠKI ASPEKTI I PRIPREMA ZA KLINIČKU PRIMENU	206
<i>Sanela Slavković, Milica Tošić, Špela Golubović</i> FAKTORI KOJI UTIČU NA SOCIJALNO FUNKCIONISANJE OBOLELIH OD MULTIPLE SKLEROZE	209
<i>Sonja Đurić, Slobodan Simović, Nela Rašeta, Milorad Vujnić</i> FIZIČKA AKTIVNOST I UHRANJENOST STUDENATA UNIVERZITETA U BANJOJ LUCI	217
<i>Ivana Arandželović, Anastasija Raščanin, Mila Bastać, Dušan Bastać</i> JEDNOGODIŠNJE PRAĆENJE KVALITETA ORALNE ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE U BOLESNIKA SA ATRIJALNOM FIBRILACIJOM I ANALIZA UTICAJA NA KVALitet ANTIKOAGULACIJE	224

PREGLED LITERATURE

<i>Artur Bjelica</i> KOMPARACIJA POLITIKA VANTELESNE OPLODNJE U SRBIJI I DRUGIM EVROPSKIM ZEMLJAMA	236
---	-----

ISTORIJA MEDICINE

<i>Ana B.Petruševski</i> VELIKI UMOVI I EPILEPSIJA	245
---	-----

UPUTSTVO SARADNICIMA	252
----------------------------	-----

<i>Ada Vlajić</i> PRIČA O SLICI	256
--	-----

C O N T E N T S

ORIGINAL PAPERS

<i>Aleksandra Klisić, Verica Stanišić, Milovan Jovanović, Nebojša Kavarić, Ana Ninić</i> MENOPAUSAL STATUS AS AN INDEPENDENT PREDICTOR OF HIGH SERUM RETINOL-BINDING PROTEIN 4 LEVELS.....	199
<i>Nebojša Paunković, Džejn Paunković</i> DETECTION OF THYROCITE PEROXYDASE ANTIBODIES – METHODOLOGY AND PREPARATION FOR CLINICAL APPLICATION.....	206
<i>Sanela Slavković, Milica Tošić, Špela Golubović</i> FACTORS AFFECTING SOCIAL FUNCTIONING OF PERSONS WITH MULTIPLE SCLEROSIS.....	209
<i>Sonja Đurić, Slobodan Simović, Nela Rašeta, Milorad Vujnić</i> PHYSICAL ACTIVITY AND NUTRITIONAL STATUS AMONG STUDENTS OF UNIVERSITY OF BANJA LUKA....	217
<i>Ivana Arandelović, Anastasija Raščanin, Mila Bastać, Dušan Bastać</i> ONE YEAR MONITORING THE QUALITY ORAL ANTICOAGULATION THERAPY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND ANALYSIS OF HER INFLUENCE ON THE QUALITY OF ANTICOAGULATION.....	224

REVIEW ARTICLE

<i>Artur Bjelica</i> COMPARISON OF <i>IN VITRO</i> FERTILIZATION POLICY IN SERBIA AND OTHER EUROPEAN COUNTRIES.....	236
---	-----

THE HISTORY OF MEDICINE

<i>Ana B.Petruševski</i> GREAT MINDS AND EPILEPSY	252
INSTRUCTION FOR CONTRIBUTORS.....	252
<i>Ada Vlajić</i> A STORY ABOUT THE PICTURE.....	256

UDK 616-008.9:577.125
618.172:612.123
COBISS.SR-ID 259924236

ISSN 0350-2899. - God. 42, br. 4 (2017), str. 199-205.

MENOPAUZA KAO NEZAVISNI PREDIKTOR POVIŠENIH VREDNOSTI RETINOL-VEZUĆEG PROTEINA 4 U SERUMU

MENOPAUSAL STATUS AS AN INDEPENDENT PREDICTOR OF HIGH SERUM RETINOL-BINDING PROTEIN 4 LEVELS

Aleksandra Klisić (1), Verica Stanišić (2), Milovan Jovanović (1), Nebojša Kavarić (1), Ana Ninić (3)

(1) DOM ZDRAVLJA, PODGORICA, CRNA GORA, (2) KLINIČKI CENTAR CRNE GORE, (3) UNIVERZITET U BEOGRADU – FARMACEUTSKI FAKULTET, SRBIJA

Sažetak: Cilj: Retinol-vezujući protein 4 (RBP4) je novi adipokin, usko povezan sa insulinskom rezistencijom. Međutim, nema dovoljno podataka u literaturi o uticaju menopauze na vrednosti ovog proteina u serumu. Zato je cilj ove studije bio da se ispita da li je povezanost menopauze i RBP4 nezavisna ili je posredovana insulinskom rezistencijom. Metode: Ukupno 30 žena u premenopauzi i 100 žena u postmenopauzi, koje nisu na terapiji su uključene u studiju preseka. Mereni su antropometrijski i biohemski parametri, kao i krvni pritisak (KP), HOMA indeksi, procenjena jačina glomerularne filtracije (JGF) i izračunati su. Rezultati: Kod žena u postmenopauzi zabeležene su veće vrednosti RBP4 i nepovoljniji kardiometabolički profil, u poređenju sa ženama u premenopauzi. Višestruka linearne regresiona analiza je pokazala da su više vrednosti triglicerida ($\beta=0,315$; $p=0,002$), smanjena JGF ($\beta=-0,258$; $p=0,004$), više vrednosti sistolnog KP ($\beta=0,418$; $p=0,028$), i menopauza ($\beta=0,240$; $p=0,016$), nezavisni prediktori povišenih vrednosti RBP4 u serumu ($R^2\text{-adjusted}=0,310$; $F=6,522$; $p<0,001$). Zaključak: Menopauza utiče na vrednosti RBP4 u serumu, što treba uzeti u obzir prilikom ispitivanja uloge ovog adipokina u pojavi kardiometaboličkih poremećaja.

Ključne reči: adipokini, insulinska rezistencija, gojaznost, postmenopauza, retinol-vezujući protein 4

Abstract: Aim: Retinol-binding protein 4 (RBP4) is a novel adipokine closely related to insulin resistance. However, data on the influence of menopausal status on serum RBP4 are scarce. Therefore, the aim of the current study was to examine whether RBP4 levels are associated with menopausal status per se, independently of insulin resistance. Methods: A total of 30 premenopausal and 100 postmenopausal women non-treated with medications were included in the cross-sectional study. Anthropometric and biochemical parameters, as well as blood pressure (BP) were obtained. The homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were calculated. Results: Postmenopausal women displayed higher RBP4 and an unfavorable cardiometabolic profile, compared to premenopausal ones. Multiple linear regression analysis showed that in addition to high triglycerides level ($\beta=0.315$; $p=0.002$), decreased eGFR ($\beta=-0.258$; $p=0.004$) and high systolic BP ($\beta=0.418$; $p=0.028$), menopause per se is an independent predictor of higher RBP4 levels ($\beta=0.240$; $p=0.016$), ($R^2\text{-adjusted}=0.310$; $F=6,522$; $p<0.001$). Conclusions: Serum RBP4 levels are dependent of menopausal status, which should be taken into account when examining the role of this adipokine in cardiometabolic diseases' occurrence.

Keywords: adipokines, insulin resistance, obesity, postmenopausal, retinol-binding protein 4

INTRODUCTION

Women at reproductive age are at a lower risk of obesity-related comorbidities, compared with postmenopausal women [1]. However, a plethora of metabolic disturbances

accompanied with an increased visceral obesity, such as dyslipidemia, insulin resistance, hypertension are observed in women after menopause [2-5].

Having in mind that adipose tissue redistribution has been increasing towards

Adresa autora: Aleksandra Klisić, Center of Laboratory Diagnostics, Primary Health Care Center, Trg Nikole Kovacevica 6, 81000 Podgorica, Montenegro
E-mail: aleksandranklisic@gmail.com

Rad primljen: 26.10.2017. Elektronska verzija objavljena: 27.03.2018.
www.tmg.org.rs

visceral region, along with an increased adipokines secretion, it is speculated that postmenopausal women display higher level of adipokines than premenopausal ones [6-9]. Many of these adipokines may impair insulin signaling leading to metabolic disorders, making them as one of the major culprits for diabetes mellitus type 2 and cardiovascular diseases [6, 10, 11].

One such adipokine is retinol-binding protein 4 (RBP4), which has been widely studied in the recent years [10-12]. Although primarily secreted by the liver, adipose tissue also represents the highest expression of this protein [6]. A majority of studies confirmed an independent relationship between RBP4 and cardiometabolic states closely related to insulin resistance (IR) [9, 10, 12, 13], thus suggesting obesity-induced IR as a hallmark of increased RBP4 levels. The proposed mechanism of such relationship may act through down-regulation of the insulin responsive glucose transporter-4, which represents the trigger for RBP4 adipocytes secretion [6, 11].

Additionally, a sexual dimorphism is typical for RBP4 secretion, which can be partly explained by the influence of sex hormones and indirectly, by body fat distribution [14].

On the other hand, our knowledge about the influence of menopausal status on RBP4 is scarce and the underlying mechanism of this relationship is not well elucidated. In line with this, the aim of the current study was to examine whether RBP4 levels are associated with menopausal status, independent of insulin resistance.

MATERIALS AND METHODS

Study population

The current research derived from our previous studies examining the utility of inflammation and metabolic markers in postmenopausal women [1-5, 11, 15, 16].

A total of 30 premenopausal and 100 postmenopausal women non-treated with medications were included in the current cross-sectional study. All women volunteered for biochemical analyses check-up in the Center of Laboratory Diagnostics of the Primary Health Care Center in Podgorica, Montenegro, in a period from October 2012 to May 2013. Women were considered to be premenopausal if they self-reported regular menstrual cycle, while the self-reported absence of menstrual bleeding for

more than one year was the criterion for postmenopausal status.

Inclusion criteria for participants to enter the study were: premenopausal and postmenopausal otherwise healthy women, with no signs and symptoms of acute inflammatory disease.

Exclusion criteria were: diabetes mellitus, hypothyroidism or hyperthyroidism, liver disease other than steatosis, renal dysfunction, cardiovascular disorders, malignant diseases, high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) >10 mg/L, smoking, hormone replacement therapy or any other medicament therapy used in the last six months.

All women that entered the study provided written informed consent. The research was carried out in compliance with the Declaration of Helsinki, and with approval of the Ethical Committee of Primary Health Care Center in Podgorica, Montenegro.

Anthropometric measurements

Basic anthropometric measurements, such as waist circumference (WC) and body mass index (BMI) were obtained, as described previously [3].

Biochemical analyses

Blood samples were taken and biochemical parameters were measured after an overnight fast of at least 8 hours, as described previously [3]. Serum levels of glucose, creatinine, and lipid parameters [e.g., total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-c), low density lipoprotein cholesterol (LDL-c), triglycerides (TG)], were determined spectrophotometrically (Roche Cobas 400, Mannheim, Germany). Levels of hsCRP were determined using an immunonephelometric assay (Behring Nephelometer Analyzer, BN II, Marburg, Germany). Insulin concentration was determined by chemiluminescent assay (Immulite 2000, Siemens, Muenchen, Germany). HOMA-IR and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were calculated, as described elsewhere [2, 11].

Blood pressure was measured as described elsewhere [2].

Statistical analysis

Testing distributions of examined variables were performed by Kolmogorov-Smirnov test. Data were shown as a

mean±standard deviation for normally distributed variables. Log-normally distributed variables were presented as geometric mean (95% Confidence Interval) [17]. A comparison of normal and log-normal continuous variables were done by Student's t-test. Skewed distributed data were given as median (interquartile range) and compared by Mann-Whitney test. Spearman's correlation analysis was used to estimate correlations between the examined parameters in pre- and postmenopausal women. Data from correlation analysis were presented as coefficient correlation, rho (ρ). If probability values (p) for ρ were less than 0.1, those variables (independent) were tested in further multiple linear regression analysis. As well, skewed distributed data were not included as independent variables. Multiple linear regression analysis was performed to estimate the independent contribution of clinical parameters, and presence of menopausal status on RBP4 level. Categorical data referring to menopausal status were included in the Model and coded as 1-premenopausal status and 2-postmenopausal status. The F-ratio of the ANOVA test in multiple linear regression

analysis was used to determine whether the overall regression model is a good fit of the data. Multicollinearity among independent variables was also tested. Statistical analyses were performed using PASW® Statistic version 18 (Chicago, Illinois, USA) and MedCalc version 15.8 softwares. All statistical tests were considered significant when p was less than 0.05.

RESULTS

Baseline clinical and laboratory characteristics according to menopausal status are summarized in Table 1. Postmenopausal women were older and displayed higher DBP than premenopausal. There were none significant differences in BMI, WC and SBP between tested groups (Table 1).

Furthermore, postmenopausal women had higher TC, LDL-c, TG concentrations and HOMA-IR than premenopausal women (Table 1). Also, statistically higher levels of RBP4 were determined in postmenopausal women. Estimated GFR was significantly lower in postmenopausal women, but as it can be seen from the Table 1, both groups of women had preserved kidney function.

Table 1. Baseline clinical and laboratory characteristics of women according to menopausal status
Tabela 1. Klinički i laboratorijski parametri ispitani u odnosu na menopazu

	Premenopausal women	Postmenopausal women	p
N	30	100	
Age, years	47.56 (46.74-48.39)	56.52 (55.68-57.38)	<0.001
BMI, kg/m ²	25.52 (23.49-27.72)	26.41 (25.65-27.19)	0.342
WC, cm	85.40 (79.78-91.43)	89.25 (87.12-91.43)	0.146
SBP, mmHg	125.00 (118.00-132.00)	128.00 (124.00-134.00)	0.480
DBP, mmHg	76.00 (73.00-81.00)	83.00 (80.00-86.00)	0.021
HDL-c, mmol/L	1.68±0.42	1.66±0.42	0.820
LDL-c, mmol/L	3.59 ±1.17	4.41 ±1.05	<0.001
TG, mmol/L	1.09 (0.94-1.26)	1.37 (1.26-1.49)	0.015
Glucose, mmol/L*	5.40 (5.10-5.80)	5.30 (5.00-5.70)	0.606
Insulin, µIU/L**	6.40 (5.05-8.10)	6.71 (6.13-7.35)	0.668
HOMA-IR**	1.53 (1.20-1.97)	1.61 (1.46-1.77)	0.001
Creatinine, µmol/L*	56.50 (53.36-59.57)	57.00 (51.00-62.00)	0.861
eGFR, mL/min/1.73 m ² **	105.65 (100.58-10.97)	99.72 (98.50-100.96)	0.001
HsCRP, mg/L**	0.80 (0.52-1.23)	0.99 (0.83-1.18)	0.311
RBP4, mg/L*	34.47 (35.16-39.94)	43.24 (41.95-44.58)	<0.001

Data are presented as an arithmetic mean \pm SD and compared to Student's t-test

*Skewed distributed data are presented as median (interquartile range) and compared with the Mann-Whitney U test

**Log-normal distributed data are presented as geometric mean (95% CI) and compared with Student's t-test after logarithmic transformation

BMI-Body mass index; WC-Waist circumference; SBP-Systolic blood pressure; DBP-Diastolic blood pressure; TC-Total cholesterol; HDL-c-High density lipoprotein cholesterol; LDL-c-Low density lipoprotein cholesterol; TG-Triglycerides; HOMA-IR-Homeostasis model assessment of insulin resistance; eGFR-Estimated glomerular filtration rate; hsCRP-High-sensitivity C-reactive protein; RBP4-Retinol-binding protein 4

Associations of examined parameters with RBP4 were tested with Spearman's correlation analysis. Significant positive correlations were determined between RBP4

and age, BMI, WC, SBP, DBP, TC, LDL-c, TG, glucose, insulin, HOMA-IR, creatinine (Table 2). On the contrary, RBP4 significantly negatively correlated with HDL-c and eGFR.

Table 2. Spearman's correlation analysis between RBP4 and clinical and laboratory parameters in all women

Tabela 2. Spiranova korelacija između RBP4, kliničkih i laboratorijskih parametara u celoj grupi ispitanica

	RBP4, mg/L	
	ρ	p
Age, years	0.255	0.002
BMI, kg/m ²	0.252	0.002
WC, cm	0.255	0.002
SBP, mmHg	0.389	<0.001
DBP, mmHg	0.381	<0.001
TC, mmol/L	0.212	0.009
HDL-c, mmol/L	-0.290	<0.001
LDL-c, mmol/L	0.256	0.002
TG, mmol/L	0.452	<0.001
Glucose, mmol/L	0.215	0.008
Insulin, μ IU/L	0.165	0.041
HOMA-IR	0.188	0.022
Creatinine, μ mol/L	0.250	0.002
eGFR, mL/min/1.73 m ²	-0.361	<0.001
hsCRP, mg/L	0.081	0.324

Data are presented as correlation coefficient Rho (ρ)

BMI-Body mass index; WC-Waist circumference; SBP-Systolic blood pressure; DBP-Diastolic blood pressure; TC-Total cholesterol; HDL-c-High density lipoprotein cholesterol; LDL-c-Low density lipoprotein cholesterol; TG-Triglycerides; HOMA-IR-Homeostasis model assessment of insulin resistance; eGFR-Estimated glomerular filtration rate; hsCRP-High-sensitivity C-reactive protein; RBP4-Retinol-binding protein 4

Further statistical testing included multiple linear regression analysis in order to identify the demographic and clinical parameters independently associated with RBP4 (Table 3). Independent variables that correlated with RBP4 levels in Spearman's correlation

analysis with the significance of $p<0.1$ (Table 2) and which were not skewed distributed after tested by Kolmogorov-Smirnov test, entered into the Model. Although, insulin concentration was used in HOMA-IR calculation, it was not included into the Model. Also, because of glucose and WC

skewed distributions, these parameters were not included into the Model. According to the ANOVA test of multiple linear regression analysis, tested independent variables statistically significantly predicted RBP4 concentration, $F=6,522$, $p<0.001$. This also demonstrated the Model is a good fit of the data. An adjusted $R^2=0.310$ for the Model demonstrated that 31% variation in RBP4 concentration could be explained by this Model. SBP was independently associated with an increase in RBP4 levels ($\beta=0.418$, $p=0.028$), as

well as TG levels ($\beta=0.315$, $p=0.002$). On the other hand, eGFR was independently associated with decrease in RBP4 levels ($\beta= - 0.258$, $p=0.004$). The independent positive association of menopausal status and RBP4 concentration, with standardized coefficient $\beta=0.240$, $p=0.016$ was of the greatest importance. The multiple regression unstandardized coefficient (B), its standard error (SE), standardized coefficient (β) and p levels are presented in Table 3.

Table 3. Multiple linear regression analysis of the association of RBP4 with examined parameters
Tabela 3. Višestruka linearna regresija povezanosti RBP4 sa ostalim ispitivanim parametrima

Predictors	Unstandardized		Standardized coefficient	p
	B	Standard error	β	
Age, years	-0.155	0.175	-0.091	0.376
BMI, kg/m ²	-0.073	0.096	-0.072	0.446
SBP, mmHg	0.385	0.174	0.418	0.028
DBP, mmHg	-0.299	0.199	-0.291	0.135
HDL-c, mmol/L	-0.004	0.018	-0.020	0.843
LDL-c, mmol/L	0.002	0.005	0.024	0.760
TG, mmol/L	0.123	0.040	0.315	0.002
HOMA-IR	-0.007	0.029	-0.021	0.817
eGFR, mL/min/1.73 m ²	-0.536	0.181	-0.258	0.004
Menopausal status	0.047	0.019	0.240	0.016

BMI-Body mass index; SBP-Systolic blood pressure; DBP-Diastolic blood pressure; HDL-c-High density lipoprotein cholesterol; LDL-c-Low density lipoprotein cholesterol; TG-Triglycerides; HOMA-IR-Homeostasis model assessment of insulin resistance; eGFR-Estimated glomerular filtration rate; RBP4-Retinol-binding protein 4

DISCUSSION

The main result of our study is that menopause per se has an independent influence on higher RBP4 levels (Table 3). Also, postmenopausal women in the current study displayed significantly higher levels of this adipokine than premenopausal counterparts (Table 1). Similarly, some previous researchers also reported higher RBP4 in postmenopausal women [7-9].

The higher RBP4 concentration in postmenopausal women in our study may in part be explained by estrogen deficiency. In line with this, an inverse relationship between serum RBP4 and estradiol levels in a cohort of

obese women, was recently reported [18]. The indirect effect of estrogen may be exerted through the influence of the body fat distribution on serum RBP4. Estrogen levels are related to reduced fat storage and increased energy expenditure [14]. In line with that, it was shown that ovariectomy was accompanied with an increase weight gain in response to a high-fat diet in female mice in comparison with mice on a normal-fat diet [14]. On the contrary, supplementation of 17-β estradiol (E2) had no effect on male mice, but only on female mice [19], suggesting sex difference in body fat distribution, mainly due to estrogen influence.

In addition, animal and human studies showed that lack of endogenous estrogen production leads to IR [14]. Furthermore, E2 replacement therapy in postmenopausal women is related to enhanced insulin signaling through suppression of lipolysis [20]. Namely, it is well established that obesity is accompanied with increased IR and unfavorable lipid profile [15]. Although in the current study there were no significant difference in anthropometric parameters between pre- and postmenopausal women, the latter ones showed higher HOMA-IR, TC, LDL-c, and TG than premenopausal ones (Table 1).

In our study, in addition to SBP, TG and eGFR, menopausal status exerted the independent influence on RBP4 (Table 3). This may in part be explained by diminished effect of estrogen to suppress the lipolysis through activation of estrogen receptor alpha (ER- α) in adipose tissue [19], thus suggesting the contribution of increased lipolysis and subsequent free fatty acid secretion from adipose tissue in insulin resistance occurrence and progression in postmenopausal women.

Additionally, in Spearman's non-parametric correlation analysis, RBP4 correlated with anthropometric and cardiometabolic parameters (Table 2). However, we failed to show the direct influence of anthropometric parameters on RBP4 levels. Our results are in line with the study of Tan et al. [21] who showed that RBP4 mRNA expression was significantly increased in human adipocytes of overweight women with polycystic ovary syndrome, but they excluded the influence of anthropometric indices on higher RBP4 mRNA expression and higher RBP4 levels in circulation.

Our study has some limitations, such as the relatively small sample size of examined cohorts and its cross-sectional design. In addition, we were not able to determine sex hormones in our study group. However, our cohort comprised of premenopausal and postmenopausal otherwise healthy women, without hormone replacement therapy or any medication usage in the last six months, so we excluded such confounding factors when estimating cardiometabolic profile of examined groups. In addition, we also excluded cardiometabolic diseases that may also affect serum RBP4 level. Future longitudinal studies with larger sample size are needed to further

explore pathophysiological mechanisms concerning the impact of menopause on RBP4 level in order to find the best therapeutic target approach for the decrease of this adipokine in postmenopause.

CONCLUSION

Postmenopausal women displayed higher retinol-binding protein 4 and unfavorable cardiometabolic profile, compared to premenopausal ones. Menopause per se is an independent predictor of high serum retinol-binding protein 4 levels which should be taken into account when examining the role of this adipokine in cardiometabolic disease occurrence.

Acknowledgement

This work was financially supported in part by a grant from the Ministry of Education, Science and Technological Development, Republic of Serbia (Project number 175035).

Conflict of Interest Statement

The authors have declared no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Jovanović M, Klisić A, Kavarić N, Škerović V. Prevalence of metabolic syndrome among postmenopausal women in Montenegro-relation to hyperuricemia. Timoč med glas 2016; 41(3): 196-202.
2. Klisic A, Kotur-Stevuljevic J, Kavaric N, Martinovic M, Matic M. The association between follicle stimulating hormone and glutathione peroxidase activity is dependent on abdominal obesity in postmenopausal women. Eat Weight Disord - St DOI: 10.1007/s40519-016-0325-1.
3. Klisic A, Kavaric N, Jovanovic M, Soldatovic I, Gligorovic-Barhanovic N, Kotur-Stevuljevic J. Bioavailable testosterone is independently associated with fatty liver index in postmenopausal women. Arch Med Sci 2017; 5 (13): 1188-1196.
4. Klisic AN, Vasiljevic ND, Simic TP, Djukic TI, Maksimovic MZ, Matic MG. Association between C-reactive protein, anthropometric and lipid parameters among healthy normal weight and overweight postmenopausal women in Montenegro. Lab Med 2014; 45(1): 12-16.
5. Klisić A, Stanisic V, Jovanovic M, Kavaric N, Ninic A. Body mass index and insulin resistance as independent predictors of hypertension in postmenopausal women. Timoč med glas 2017; 42 (3): 165-172.
6. Klisić A, Jovanović M, Kavarić N, Škerović V. Retinol vezujući protein 4 i hiperinsulinemija kao veza između gojaznosti i kardiovaskularnih bolesti. Timoč med glas 2017; 42 (1): 42-47.
7. An C, Wang H, Liu X, Li Y, Su Y, Gao X. Serum retinol-binding protein 4 is elevated and positively associated with insulin resistance in postmenopausal women. Endocr J 2009; 56: 987-996.
8. Güdücü N, Görmüş U, Kavak ZN, İşçi H, Yiğiter AB, Dündere. Retinol-binding protein 4 is elevated and is associated with free testosterone and TSH in

- postmenopausal women. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 831-834.
9. Suh JB, Kim SM, Cho GJ, Choi KM, Han JH, Taek Geun H. Elevated serum retinol-binding protein 4 is associated with insulin resistance in older women. *Metabolism*. 2010;59(1):118-122.
 10. Papaetis GS, Papakyriakou P, Panagiotou TN. Central obesity, type 2 diabetes and insulin: exploring a pathway full of thorns. *Arch Med Sci* 2015; 11(3): 463-482.
 11. Klisic A, Kotur-Stevuljevic J, Kavaric N, Matic M. Relationship between cystatin C, retinol-binding protein 4 and Framingham risk score in healthy postmenopausal women. *Arch Iran Med* 2016; 19(12): 845-851.
 12. Tabesh M, Noroozi A, Amini M, Feizi A, Saraf-Bank S, Zare M. Association of retinol-binding protein 4 with metabolic syndrome in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *J Res Med Sci* 2017;22:28.
 13. Klisic A, Kavaric N, Bjelakovic B, Soldatovic I, Martinovic M, Kotur-Stevuljevic J. The association between retinol-binding protein 4 and cardiovascular risk score is mediated by waist circumference in overweight/obese adolescent girls. *Acta Clin Croat* 2017;56:92-98.
 14. Kim JH, Cho HT, Kim YJ. The role of estrogen in adipose tissue metabolism: insights into glucose homeostasis regulation. *Endocr J* 2014;61(11):1055-1067.
 15. Klisić A, Kotur-Stevuljević J, Kavarić N, Jovanović M, Škerović V. Correlation between fibrinogen level and cardiometabolic risk factors in overweight/obese postmenopausal women. *Timoč med glas* 2016; 41(2): 83-90.
 16. Klisić A, Kotur-Stevuljević J, Kavarić N, Jovanović M. The influence of obesity on serum uric acid level in postmenopausal women. *Timoč med glas* 2016; 41(1): 20-26.
 17. Bland JM, Altman DG. Transformations, means and confidence intervals. *BMJ* 1996; 312: 1079.
 18. Li Q, Wu W, Lin H, Chang X, Bian H, Xia M, et al. Serum retinol binding protein 4 is negatively related to estrogen in Chinese women with obesity: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis* 2016;15:52.
 19. Taylor LE, Sullivan JC. Sex differences in obesity-induced hypertension and vascular dysfunction: a protective role for estrogen in adipose tissue inflammation? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016;311(4):R714-R720.
 20. O'Sullivan AJ, Ho KK. A comparison of the effects of oral and transdermal estrogen replacement on insulin sensitivity in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(6): 1783-1788.
 21. Tan BK, Chen J, Lehnert H, Kennedy R, Randeva HS. Raised serum, adipocyte, and adipose tissue retinol-binding protein 4 in overweight women with polycystic ovary syndrome: effects of gonadal and adrenal steroids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7): 2764-2772.

UDK 616.441-097
COBISS.SR-ID 259925772

ISSN 0350-2899. - God. 42, br. 4 (2017), str. 206-208.

ODREĐIVANJE ANTITELA NA TIREOCITNU PEROKSIDAZU - METODOLOŠKI ASPEKTI I PRIPREMA ZA KLINIČKU PRIMENU

DETECTION OF THYROCITE PEROXYDASE ANTIBODIES - METHODOLOGY AND PREPARATION FOR CLINICAL APPLICATION

Nebojša Paunković, Džejn Paunković

POLIKLINIKA „PAUNKOVIĆ“, ZAJEČAR

Sažetak: Antitela na tireocitnu peroksidazu (TPOAb) javljaju se u povišenom titru kod obolelih od autoimunih tireoidnih oboljenja. Cilj ovog rada je da prikažemo naša iskustva u primeni nekoliko metoda za određivanje TPOAb, a kod dve od ovih prikažemo i vrednosti u praćenju obolelih. Koristili smo metode za određivanje TPOAb firme BRAHMs, sada Thermo, firme Roche, Cobas, firme Beckman Coulter i firme Monobind, USA. Od preko 500 obolelih od hipotireoze kod 40 otpočeta je „follow up“ studija koja je završena kod 30 ispitanika. Naši preliminarni zaključci su: metode sa kojima imamo najviše iskustava daju relativno pouzdane podatke za TPOAb. Međutim, sam parametar, odnosno vrednost antitela na tireoidnu peroksidazu, nije dovoljno stabilan da bi se reklo da neki lekovi i lekovita sredstva pouzdano utiču na njega.

Ključne reči: antitela na tireoidnu peroksidazu, metode, imunološka oboljenja štitaste žlezde

Summary: In patients with autoimmune thyroid diseases thyroide peroxidase antibodies (TPOAb) are detected in high titer. The aim of this study is to present our experience in use of several methods for the detection of TPOAb; in two of them we presented data obtained in follow up testing. For the detection of TPOAb we used the methodology of BRAHMS company, now known as Thermo, as well as the methodology of the following companies - Roche, Cobas, Beckman Coulter and Monobind, USA. The follow up studies were carried out on 30 hypothyroid patients out of over 500 tested. Our interim conclusions are: if we have previous experience in the methodology used, the results of detection of TPOAb are relatively reliable. However this parameter itself is not stable enough to allow us to come to a conclusion that some drugs and therapeutic substances have any influence on it.

Key words: antibodies to thyroid peroxidase, methods, immunologic thyroid diseases

UVOD

Tireocitna peroksidaza (TPO) je enzim koji ima ulogu u biosintezi tireoidnih hormona (katalizuje oksidaciju jodida na tirozilske ostateke u tireoglobulinu) [1]. U toku destruktivnih procesa štitaste žlezde on kao autoantigen injicira nastanak antitela (TPOAb) [2]. Ova autoantitela koriste se u praksi kao marker autoimunih bolesti tireoideje [3]. Nalaze se (u nižem titru) i kod nekih drugih autoimunih (netireoidnih) stanja [4].

Autor je prvi put objavio svoja iskustva 1985. [5], a publikovao ih u inostranom časopisu 1998. godine [6].

Tih prvih godina klinička primena je bila jako restriktivna – radilo se sa vrlo skupim,

uvoznim reagensima, pa su i iskustva raznih tireoidnih institucija bila skromna.

U poslednjih nekoliko godina pružena je prilika ustanovama, istraživačima i praktičnim lekarima da steknu svoja iskustva u kliničkoj primeni pomenutog parametra. Međutim, odmah se zapazilo da je gotovo nemoguće poreediti rezultate dobijene različitim metodama (korišćenje raznih „kitova“), da sve imaju svoje „referentne vrednosti“ koje se često jako razlikuju, da u uputstvima za rad obično nema pravih objašnjenja o parametru koji se određuje, itd.

Cilj ovog rada je da prikažemo naša iskustva u pimeni nekoliko metoda za određivanje TPOAb, a kod dve od ovih prikažemo i vrednosti u praćenju obolelih sa

ciljem da se utvrdi da li je taj metod podesan za kliničku primenu, uticaj nekih lekova na njega itd.

METODE

Za određivanje TPOAb koristili smo metode sledećih proizvođača: firme BRAHMs, sada Thermo, firme Roche, Cobas, firme Beckman Coulter, i firme Monobind, USA.

BRAHMS metoda (anti-TPO DYNOTest, Henning, Berlin) koristi enzimski aktivnu prirodnu TPO iz humanih tireoideja. Prepoznaje sve klase i podklase antitela. TPO antigen koji se koristi u ovom kompetitivnom eseju je indirektno obeležen luminescentnim antitelom. Granica razgraničenja izmedju pozitivnih i negativnih nalaza za TPOAb je 60 U/ml. Standardizacija je izvršena prema MRC standardu NIBSC 65/93.1000 IU/ml NIBSC 65/93 ekvivalentno je 3500 U/ml.

BRAHMs ovu metodu koristili smo od 2008-2016. godine, uradili smo 983 odredjivanja. Uglavnom smo je primenjivali kada je trebalo potvrditi dijagnozu hipotireoze (spontana tireoidna atrofija, Hashimoto tireoiditis) ili kada je trebalo da se isključe ova stanja.

Elecys Anti-TPO, COBAS, Roche

Pozitivan nalaz > 34 U/ml. Uradjena 184 uzorka.

U vremenu izmedju 2012. i 2016. godine, u doba kada nismo imali „kitove“ naših stalnih dobavljača, uzorke smo slali u firmu Novamed u Beogradu. Iako je sa ovom firmom uspostavljen korektan i kvalitetan odnos odnos, ovakva vrsta ispitivanja zahteva sopstvenu laboratoriju. Prospektivi materijal koji je mogao da se dobije nije za ozbiljno korišćenje, u njemu nema podataka o načinu dobijanja reagenasa itd. Mogli smo, uglavnom, da iskoristimo podatke za „follow-up“ studiju kod nekoliko pacijenata.

Firma Beckman Coulter,

Granična vrednost je 9 IU/ml. Kalibriranje je izvršeno prema internacionalnom standardu SZO 66/387. Metoda se primenjuje u Zdravstvenom centru u Zaječaru, sa njom

nemamo ličnih iskustava – dolaze nam često pacijenti sa tim nalazima.

Monobind Inc.- Lake Forest, CA 92630 USA

Monobind mikroplate Hemiluminiscentni imunotest. Granična vrednost je 40. Metodu smo počeli pre godinu dana, uradili smo 400 uzoraka. Započeli smo kod 40 bolesnika follow-up, na 2-3 meseca a završili ga kod 30.

REZULTATI

U poslednjih 11 godina, koliko postoji naša Poliklinika, odredjivanje TPOAb vršili smo primenom metoda BRAHMs, 983 uradjena testiranja; firme Roche, Cobas 184; firme Beckman Coulter, desetak; i firme Monobind 400 uzoraka

U laboratoriji koja je u sklopu naše poliklinike uradjena je samo prva i poslednja metoda. U davna vremena, dok smo radili u Službi za nuklearnu medicinu, odredjivali smo i Mikrozomska antitela radioimunološkim kompletom firme Biodata.

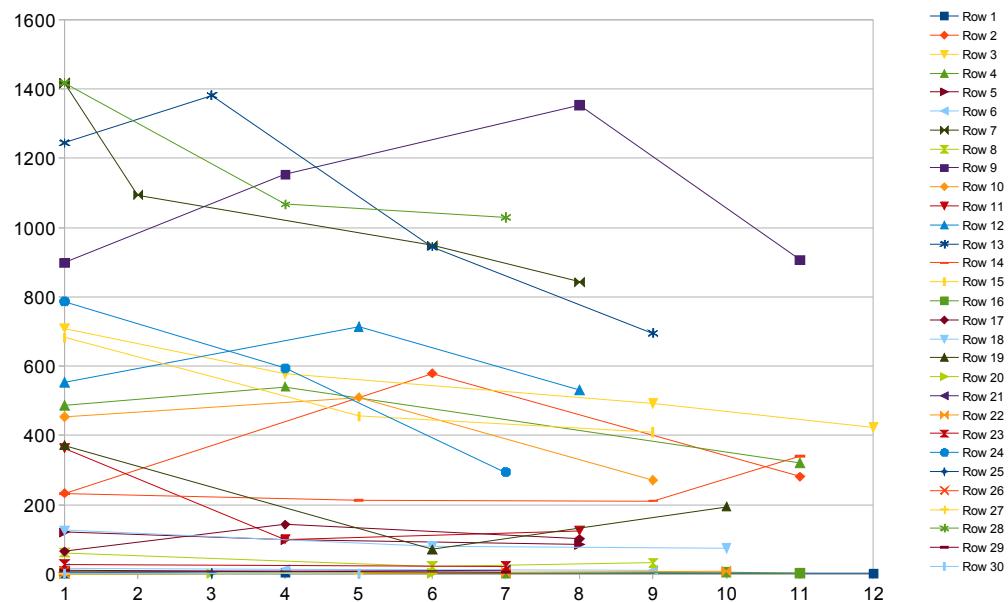
Metodu smo koristili za potvrđivanje autoimune hipotireoze (sa ili bez strume) ili za isključivanje istih oboljenja.

Poslednje godine smo obradili rezultate koje smo dobili kod istih pacijenata u toku praćenja bolesti (follow-up). Hteli smo da vidimo da li je moguće da, prateći trend ovog parametra (TPOAb), isti primenimo i za procenu uticaja nekih lekova ili suplemenata (na primer selen), jer se pojavilo više članaka koji se time bave [7, 8, 9]. Naravno, parametar koji testiramo mora da bude relativno stabilan i kada mu se ne dodaje lek, odnosno ako su bolesnici samo supstituisani tiroksinom.

Rezultate u toku supstitucione terapije hipotireoze uradili smo kod dve grupe pacijenata, primenjujući metodu anti-TPO DYNOTest, Henning, Berlin, i Monobind, Lake Forest, CA 92630 USA. Prva grupa je imala 10 pacijenata, praćenih po 3 meseca (Henning), a druga 30 (Monobind). U toku praćenja u ovoj drugoj grupi je bilo 12 negativnih, ostali su i u toku 9 meseci, 7 visokih, pali značajno u toku follow-up, 6 umereno povišenih ostali isto, i 2 umerena porasla u toku praćenja. Rezultate ove follow-up studije prikazali smo na grafikonu 1.

Grafikon 1. Odredjivanje TPOAb kod 30 bolesnika na svaka 3 meseca u toku godine dana

Chart 1. Determination of TPOAb in 30 patients every 3 months during a year



DISKUSIJA

Uradili smo testiranje metoda za određivanje antitela na tireoidnu preroksidazu. Pored dijagnostičke namene, sa ciljem uvida u stabilnost testiranog parametra, kod trideset obolelih smo vršili i praćenje u toku više meseci.

Za sada se nismo uverili da je on dovoljno stabilan da bismo samo na osnovu njegovog kretanja procenjivali uspešnost delovanja neke novouvedene lekovite susptance, ali nam predstoji i dalje praćenje ovog imunološkog markera.

LITERATURA

- McLachlan SM, Rapoport B. The molecular biology of thyroid peroxidase: Cloning, expression, and role autoantigen in autoimmune thyroid disease. *Endocrine Rev* 1992; 13:192-206.
- Portmann L, Hamada N, Heinrich G, DeGroot LJ. Antithyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroid disease: possible identity with anti-microsomal antibody. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:1001-1003.
- Czarnocka B, Ruf J, Ferrand M, Carayon P, Lissitzky S. Purification of the human thyroid peroxidase and its

identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid diseases. *FEBS Letters* 1985;190:147-152.

- Korkik W, Soltani K, Simjee S, Marcincin PG, Chuang TY. Tissue-specific autoantibodies and autoimmune disorders in vitiligo and alopecia areata: a retrospective study. *J Cutan Pathol* 1984; 11: 522-30.
- Paunković N, Pavlović O, Paunović R. Dokazivanje antitireoglobulinskih i antimikrozomskih antitela u hroničnom limfocitarnom tireoiditu. *Zbornik radova, V jugoslovenski simpozijum o štitastoj žlezdi*, Zlatibor, 1985, 167-171.
- Paunkovic N, Paunkovic J. The significance of TSH receptor antibodies and thyroid microsomal antibodies in Graves' disease. *Thyroidol Clin Exp* 1998; 10:13-17.
- Mazokopakis E, V.Chatzipavlidou: Hashimoto thyroiditis and the role of selenium. *Current concepts*. *Hell. J Nucl Med* 2007; 10: 6-8.
- Duntas L.H. Manzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *European J of Endocrinology* 2003; 148: 389-393.
- Gartner R, Gasnier BSH, et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decrease thyroid peroxidase antibodies concentrations. *JCEM* 2002; 87: 1687-1691.

UDK 613-056.26:616.832-004.2
COBISS.SR-ID 259927052

ISSN 0350-2899. - God. 42, br. 4 (2017), str. 209-216.

FAKTORI KOJI UTIČU NA SOCIJALNO FUNKCIONISANJE OBOLELIH OD MULTIPLE SKLEROZE

FACTORS AFFECTING SOCIAL FUNCTIONING OF PERSONS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Sanela Slavković, Milica Tošić, Špela Golubović

UNIVERZITET U NOVOM SADU, MEDICINSKI FAKULTET, KATEDRA ZA SPECIJALNU REHABILITACIJU I EDUKACIJU, NOVI SAD

Sažetak: Multipla skleroza (MS) je hronično inflamatorno oboljenje koje najčešće pogađa mlade ljude, u periodu kada započinju svoj samostalni život. Osobe obolele od MS suočavaju se sa teškoćama u obavljanju svakodnevnih aktivnosti, problemima sa upotrebotom različitih sistema podrške, ali i ograničenom podrškom ljudi iz okruženja. Cilj ovog istraživanja je bio da utvrdi faktore koji utiču na socijalno funkcionisanje: teškoće u izvođenju svakodnevnih aktivnosti, mogućnost upotrebe različitih službi iz sistema, kao i percepciju obolelih od MS o nivou podrške koji ostvaruju. Materijal i metode: Istraživanje je sprovedeno na teritoriji AP Vojvodine. Uzorak je činilo 108 ispitanika obolelih od MS, relapsno-remitetne forme, starosti od 20 do 53 godine (39.86 ± 8.20). U istraživanju je primenjen: Opšti upitnik, Skala za procenu neurološkog deficit-a, Ček lista za procenu faktora koji utiču na socijalnu participaciju. Rezultati: Rezultati pokazuju da najveći broj ispitanika obolelih od MS ima teškoće u domenu svakodnevnih aktivnosti u oblasti menjanja osnovnog položaja tela, kretanja, izvršavanja rutinskih dnevnih aktivnosti, rekreacije i slobodnog vremena. Najveću podršku osobe obolele od MS su imale od uže porodice (73,15 %), a najmanju od poznanika, kolega, vršnjaka i članova zajednice. Službe udruženja i organizacija je najveći broj ispitanika koristio bez barijera (70,37 %). Zaključak: Ovi rezultati treba da posluže prilikom formiranja adekvatnog programa psihosocijalne podrške osobama sa MS i njihovim porodicama. U odnosu na probleme sa kojima se susreću osobe obolele od MS i njihove porodice treba organizovati celokupan sistem pomoći i podrške ovim osobama.

Ključne reči: multipla skleroza, aktivnosti svakodnevnog života, podrška, servisi.

Abstract: Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory condition most commonly affecting young persons, at the age when they begin their independent lives. Persons afflicted by MS are not only faced with difficulties in performing every-day activities, as well as problems with utilizing different support systems, but also with the limited support of people in their surroundings. Aim: The aim of this study was to establish the factors that influenced social functioning: the level of difficulty in performing every-day activities, the possibility of utilizing different services within the system of social care, as well as the perception of persons with MS regarding the level of support available to them. Methods: The study was conducted on the territory of Vojvodina. The sample consisted of 108 participants suffering from the relapse-remitting form of MS, aged 20 to 53 years (39.86 ± 8.20). The following instruments were used: General Questionnaire, Expanded Disability Status Scale and The Check-List for Assessment of Factors Affecting Social Participation. Results: Our results indicate that the majority of participants with MS have difficulties in every-day activities in the areas of changing their bodily position, walking, performing routine daily activities, recreation and free time. The most significant support to persons with MS comes from their immediate family (73.15 %) and the least significant from acquaintances, coworkers, peers, neighbours and members of the community and work colleagues. The services of patients' associations and organizations are used without barriers by most participants (70.37%). Conclusion: The obtained results are useful in formulating an adequate program of psychosocial

support for persons with MS and their families. The needs of persons with MS and their families should be the point around which a comprehensive system of assistance and support should be centered.

Key words: multiple sclerosis, every-day activities, support, services.

UVOD

Multipla skleroza (MS) je hronično inflamatorno oboljenje centralnog nervnog sistema čiju osnovnu patofiziološku karakteristiku čini demijelinizacija [1]. Procenjena prosečna stopa globalne prevalencije ove bolesti je 30 na 100.000 osoba sa još većom prosečnom stopom u Evropi (80 na 100.000 osoba) [2]. Njen značaj proizlazi iz činjenice da je početak bolesti uglavnom vezan za mlađu populaciju (period između 20. i 40. godine života) i ima višegodišnji, često progresivan tok koji vodi u trajnu invalidnost [3].

Upravo progresivni tok i rani simptomi MS vremenom ostavljaju posledice na personalne aktivnosti, socijalnu participaciju i kvalitet života [4]. Svi ovi problemi govore o potrebi multidisciplinarnе podrške ovim osobama (postojanju i efikasnom funkcionisanju svih službi sistema) [5]. Deset godina nakon postavljanja dijagnoze, 50-80% obolelih od MS više neće raditi [6]. Tome doprinosi činjenica da će nakon 15 godina od postavljanja dijagnoze polovina obolelih od MS biti samostalna u pogledu obavljanja aktivnosti svakodnevnog života, dok će druga polovina biti zavisna od tuže nege i pomoći ili upotrebe različitih sredstava asistivne tehnologije. Nakon 15 godina veliki broj obolelih koristi i pomagalo za hodanje, a čak 29% će koristiti kolica [7]. Problemi sa kretanjem su najveća briga kod osoba sa MS a očuvanje funkcije hodanja najveći prioritet kod ovih osoba [8, 9]. Problemi u hodu, odsustvo koordinacije i pojave nevoljnih pokreta (npr. tremor i ataksija), odnosno sve iz aspekta motoričkog funkcionisanja, značajno utiče na sposobnosti izvođenja funkcionalnih aktivnosti [10]. Ova problematika utiče na obavljanje jednostavnih i složenih motoričkih aktivnosti, menjanje položaja, kretanje i vožnju kao i na sve svakodnevne aktivnosti u kojima je motorika važna [11]. Posledica MS može biti i dizartričan govor. To je ujedno i najveći poremećaj komunikacije kod osoba sa MS sa prevalencijom od 40 do 50 % [12]. To utiče na komunikativnu participaciju. S obzirom na sve, za obolele od MS je od izuzetnog značaja podrška i pomoći porodice, prijatelja i kolega. S druge strane, važna je i podrška sistema i službi u zajednici.

Dodatac problem predstavlja činjenica da se kognitivni poremećaji javljaju u 65% slučajeva [13]. Prisustvo kognitivnih deficitata razvija psihosocijalne posledice (uticaj na dalje obrazovanje, rad, vožnju, aktivnosti u okviru slobodnog vremena, porodični i društveni život) i lične posledice (urušavanje samopoštovanja, kvaliteta života) [11, 14].

Uzimajući u obzir višestruke efekte MS na pacijente, njihove porodice i društvo, neophodno je da sve službe (zdravstvene, vaspitno-obrazovne, socijalne i druge službe) budu koordinisane i efikasne kako bi osobe sa MS mogle ostvariti sve svoje potrebe.

Cilj ovog istraživanja je bio da utvrdi faktore koji utiču na socijalno funkcionisanje obolelih od MS: nivo teškoća u izvođenju svakodnevnih aktivnosti, mogućnost upotrebe različitih službi iz sistema, kao i percepцију obolelih od MS o nivou podrške koji ostvaruju.

MATERIJAL I METODE

Uzorak:

Istraživanje je sprovedeno na teritoriji AP Vojvodine. Uzorak je činilo 108 ispitanika obolelih od MS, relapsno-remitetne forme, starosti od 20 do 53 godine (39.86 ± 8.20). Od ukupnog broja ispitanika, 70 ispitanika je bilo ženskog pola. Oko 65% ispitanika je bilo srednjoškolskog obrazovanja, sa prebivalištem u urabanoj sredini i koji žive u bračnoj zajednici.

Instrumenti procene:

1. Opšti upitnik

Opšti upitnik je dizajniran za potrebe ovog istraživanja sa ciljem prikupljanja podataka značajnih za ovu temu. Primarna svrha upitnika jeste prikupljanje demografskih podataka o ispitanicima i osnovnih podataka o bolesti.

2. Skala za procenu neurološkog deficitata (Expanded Disability Status Scale - EDSS)

EDSS je najpoznatija i najčešće upotrebljavana skala za evaluaciju funkcionalnih sistema centralnog nervnog sistema kod osoba sa MS [15].

3. Ček lista za procenu faktora koji utiču na socijalnu participaciju

Socijalni život i mere socijalne participacije su pod uticajem fizičkih, socijalnih, ličnih i faktora sredine [16]. Instrumenti bazirani na

Međunarodnoj klasifikaciji funkcionisanja i zdravlja (MKF) i ček liste omogućavaju da se opišu različiti aspekti funkcionisanja i opišu funkcionalna ograničenja u aktivnostima, analiziraju barijere iz sredine u kojoj oboleli žive i koje utiču na nižu socijalnu participaciju.

U literaturi koji se bavi socijalnom participacijom obolelih od MS, nije dovoljno pažnje posvećeno kontekstualnim faktorima koji su značajni i koji su preduslov socijalnoj participaciji.

Barijere su faktori u sredini pojedinca koji svojim prisustvom ograničavaju funkcionisanje i stvaraju onesposobljenje. To uključuje aspekte kao što su: fizičko okruženje koje je nepristupačno, nedostatak odgovarajućih pomoćnih tehnologija i negativni stavovi prema onesposobljenju kao i usluge u okviru sistema koji ne postoje ili otežavaju uključivanje svih ljudi sa zdravstvenim problemima u sve sfere života [17]. Stoga određeni domeni (kategorije) MKF pomažu da se organizuju grupe faktora značajne (relevantne) za participaciju.

Kada se MS poveže sa MKF kategorijama to može da olakša timski rad i olakša komunikaciju i planiranje brige za obolelog. Primaran cilj primene ove ček liste je da identifikujemo nivo ograničenja u domenima *Aktivnosti i učestovanje* i *Faktori okruženja* i na taj način identifikujemo oblasti u kojima postoji najviše problema koji snižavaju socijalno funkcionisanje obolelih od MS.

MKF elementi su korišćeni u ček listi za procenu socijalne participacije da bi se ispoštovao holistički pristup invalidnosti. Nivo ograničenja (barijera) je vršen na osnovu klasifikacije skale ograničenja:

- 0-Bez problema (nikakav, odsutan, zanemarljiv problem) 0-4%
- 1-Blagi problem (blag, slab problem) 5-24%
- 2-Umeren problem (srednji, popriličan problem) 25-49%
- 3-Teški problem (veliki problem, ekstrem) 50-95%
- 4-Kompletan problem (totalni problem) 96-100%
- 8-Nespecifikovan problem
- 9-Nije primenjivo

Nivo podrške je definisan na sledeći način:

- Sve vreme (96-100% vremena)
- Većinu vremena (50-95% vremena)

Dobar deo vremena (25-49% vremena)

Malo vremena (5-24% vremena)

Nimalo vremena (0-4% vremena)

REZULTATI

Stepen neurološkog deficit-a može da utiče na ostale aspekte funkcionisanja. Ispitanici koji imaju EDSS skor 0-1,5 su činili 20,4% uzorka i svrstani su u grupu bez neurološkog deficit-a jer ga oni ne prepoznaju i nemaju funkcionalne ispadne. Neurološki deficit sa EDSS skorom 2-3,5 je bio najzastupljeniji. U toj kategoriji je bilo 56,5% ispitanika. Izraženiji neurološki deficit u ispitivanoj populaciji (EDSS skor 4-5,5) je imalo 23,1% ispitanika.

Da bi se definisao nivo teškoća u socijalnoj participaciji obolelih od MS, analiziran je uticaj stepena poteškoća u izvođenju svakodnevnih aktivnosti, a potom uticaj *Faktora okruženja* na stepen socijalne participacije obolelih od MS (to su: uticaj službi sistema i podrška okruženja).

Varijable su definisane prema preporuci MKF, a za period 30 dana pre popunjavanja upitnika. Cilj ovakvog definisanja je bio da se utvrde najveći problemi i barijere, odnosno *Faktori okruženja* koje omogućavaju ili onemogućavaju socijalnu participaciju obolelih od MS.

Obavljanje jednostavnog zadatka (d210) što podrazumeva započinjanje zadatka, organizaciju vremena, prostora i materijala za zadatak, izvršavanje i završavanje zadatka je najveći broj ispitanika 57,4% obavljao bez poteškoće, dok je 37,97% ispitanika imao blage i umerene poteškoće, za 5 ispitanika je to predstavljalo izrazitu i potpunu poteškoću. Obavljanje rutinskih dnevnih aktivnosti je 52,78 % ispitanika obavljalo bez poteškoća, dok je blage i umerene poteškoće imalo 42,6 % ispitanika, a izrazitu i potpunu poteškoću 3,7 % ispitanika.

Konverzacija (d350) odnosno započinjanje, održavanje i završavanje konverzacije sa jednom ili više osoba u različitim situacijama je aktivnost koja ne predstavlja teškoću za 69,44 % ispitanika, blagu i umerenu poteškoću za 25 % ispitanika, dok je izrazitu i potpunu poteškoću imalo 4,63 % ispitanika. Diskusija (d355) za 67,59 % ispitanika nije predstavljala teškoću, dok je 32,41 % ispitanika imalo neki oblik poteškoća.

Tabela 1: Prikaz nivoa poteškoća u izvođenju svakodnevnih aktivnosti u odnosu na svakodnevne zadatke
Table 1: Review of level of difficulty in daily activity performance in regard to everyday assignments.

	Bez poteškoća (0-4% vremena)	Blaga i umerena poteškoća (5-24% vremena)	Znativa i potpuna poteškoća (25-49% vremena)	Ne mogu da definisem	Ukupno	Nedostajući podatci	ukupno
Obavljanje jednostavnih zadatka	62 (57,41%)	41 (37,97%)	5 (4,63%)		108 (100%)		
Izvršavanje rutinskih dnevnih aktivnosti	57 (52,78%)	46 (42,6%)	4 (3,7%)		107 (99,07%)	1 (0,93%)	108 (100%)
Konverzacija	75 (69,44%)	27 (25%)	5 (4,63%)		107 (99,07%)	1 (0,93%)	108 (100%)
Diskusija	73 (67,59%)	29 (26,85%)	6 (5,56%)		108 (100%)		
Menjanje osnovnog položaja tela	51 (47,22%)	48 (44,44%)	9 (8,34%)		108 (100%)		
Kretanje po različitim lokacijama	58 (53,70%)	36 (33,4%)	14 (12,96%)		108 (100%)		
Vožnja	65 (60,19%)	18 (16,67%)	14 (12,97%)	11 (10,19%)	108 (100%)		
Pomaganje drugima	73 (67,59%)	27 (25%)	8 (7,41%)		108 (100%)		
Rekreacija i slobodno vreme	57 (52,78%)	35 (32,4%)	12 (11,12%)	4 (3,70%)	108 (100%)		

Menjanje osnovnog položaja tela (d410) iz položaja stajanja, sedenja, klečenja, čučnja, ležanja i saginjanja je poteškoća (različitog stepena) za 52, 8% ispitanika. Kretanje i hodanje po različitim lokacijama (d460) ne predstavlja poteškoću za 53,7% ispitanika, blagu i umerenu poteškoću predstavlja za 33,4% ispitanika a izrazitu i potpunu za 12,96 % ispitanika. Vožnja (d475) automobila, bicikla i slično je segment funkcionisanja gde je blage, umerene, izrazite i potpune poteškoće imalo 39,81 % ispitanika.

Pomaganje drugima (d660), odnosno članovima domaćinstva u svakodnevnim aktivnostima nije poteškoća za 67,6% ispitanika, dok je blaga i umerena poteškoća za 25 % ispitanika, a izrazita i potpuna poteškoća za 7,41 % ispitanika. Rekreacija i slobodno vreme (d920) što uključuje igru, sport, posete ustanovama kulture, bavljenje hobijima i druženje predstavlja poteškoću (bilo kog stepena) za 43,52 % ispitanika što nam ukazuje da u ovom domenu funkcionisanja osobe obolele od MS imaju više teškoća u odnosu na pomaganje drugima.

Uža porodica (e310) podrazumeva pojedince koje kultura prepoznaje kao užu porodicu kao što su bračni drug, partneri i roditelji. Kako se vidi iz tabele, ispitanici su sve vreme imali podršku iste u 73.15% slučajeva.

Posle porodice i zdravstvenih radnika (e355), prijatelji (e320) su bili najveća podrška. Najmanju podršku i najveće nedoumice u definisanju stepena podrške su ispitanici imali kada se radi o poznanicima, kolegama, vršnjacima, komšijama i članovima zajednice (e325), a koji dele demografske osobine kao što su starost, pol, verska ili etnička pripadnost ili imaju zajedničke interese.

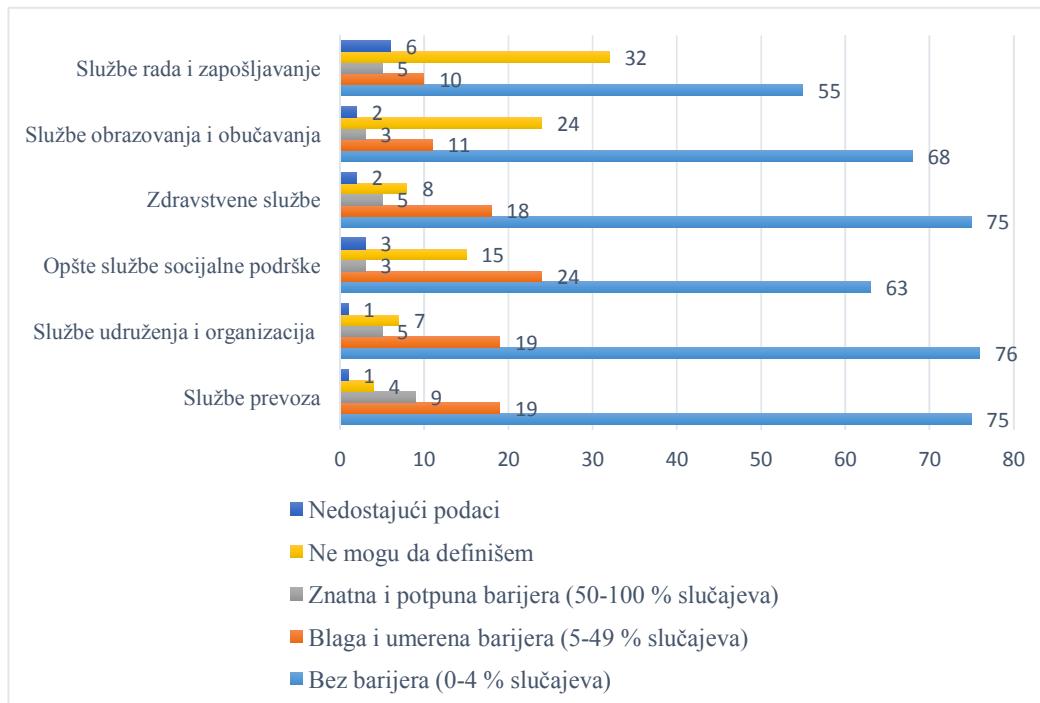
Tabela 2: Podrška iz okruženja (porodica, prijatelji, kolege, zdravstveni radnici) osobama obolenim od MS

Table 2: Surrounding support (family, friends, colleagues, health officers) for people with MS

	Sve vreme (96-100% vremena)	Većinu vremena (50-95% vremena)	Dobar deo vremena (25-49% vremena)	Malo vremena (5-24% vremena)	Nimalo vremena (0-4% vremena)	Ne mogu da definišem	ukupno	nedostajući	ukupno
Uža porodica	79 (73,15%)	12 (11,11%)	4 (3,70%)	6 (5,56%)	4 (3,70%)	3 (2,78%)	108 (100%)		
Prijatelji	47 (43,52%)	13 (12,04%)	17 (15,74%)	19 (17,59%)	4 (3,70%)	6 (5,56%)	106 (98,15%)	2 (1,85%)	108 (100%)
Poznanici, kolege, vršnjaci, komšije i članovi zajednice i na poslu	31 (28,70%)	16 (14,81%)	11 (10,19%)	29 (26,85%)	9 (8,33%)	10 (9,26%)	106 (98,15%)	2 (1,85%)	108 (100%)
Zdravstveni radnici	55 (50,93%)	13 (12,04%)	11 (10,19%)	15 (13,89%)	8 (7,41%)	5 (4,63%)	107 (99,07%)	1 (0,93%)	108 (100%)

Grafikon 1. Prikaz u kojoj su meri navedene službe bile barijera (prepreka) za ispitanike obolele od MS

Chart 1: The display of the extent to which the mentioned services were barriers (obstacles) for people with MS



Od svih službi ispitanici su najviše koristili bez barijera službe udruženja i organizacija (e5550). Usluge službe prevoza (e5400) su blaga i umerena poteškoća za svega 19 ispitanika (17,59 %), dok znatnu i potpunu poteškoću predstavljaju za 9 ispitanika (8,34 %). Svega 4 (3,70%) ispitanika nije moglo da definiše mogućnost upotrebe istih jer ih ne koristi.

Opšte službe socijalne podrške (e5750) je bez ili sa blagim barijerama koristilo preko ¾ ispitanika.

Usluge zdravstvene službe (e5800) su blaga i umerena barijera za 18 ispitanika, znatna za 5 ispitanika dok ne postoji nijedan ispitanik kojem su iste popotpuna barijera. Nepostojanje potpune barijere za korišćenje usluga sistema za ispitanike je uočeno i u službama obrazovanja i obučavanja (e5850). One obuhvataju i institucije za obrazovanje nakon srednje škole, profesionalne programe, programe za obuke, programe za pripravnike i trajno obrazovanje.

Usluge službi rada i zapošljavanja (e5900) je 50,93% ispitanika koristilo bez barijera. U ovom segmentu usluga 32 (29,63%) ispitanika nije moglo da definiše stepen barijera jer nije koristilo usluge istih i u penziji su.

DISKUSIJA

MS obično počinje kada ljudi započinju svoj samostalni život, osnivaju porodicu i karijeru tako da se većina obolelih nosi sa simptomima tokom celog života prilagođavajući se brojnim teškoćama koje prate ovu bolest. Još 1979. godine je utvrđeno da funkcionalna oštećenja koja su česta kod MS uključuju teškoće u samostalnoj kupovini, održavanju kuće, odeće, kuvanju, vožnji i upotrebi javnog transporta što posledično deluje na umanjenje kvaliteta života i redukuje stepen socijalne participacije [18].

Procenjuje se da više od 50 % pacijenata sa MS ima ograničenja u aktivnostima dnevnog života, a kod 1/3 postoji ograničenje prilikom učestvovanja u društvenim aktivnostima zbog čega su ovi segmenti bili deo našeg istraživanja [19].

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da najveći broj ljudi ima teškoće prilikom menjanja osnovnog položaja, izvršavanja rutinskih dnevnih aktivnosti, rekreaciji i slobodnom vremenu i kretanju po različitim lokacijama. U studiji Andrea Conrad i saradnika (2014) [20], koja je ispitivala 41 domen u oblasti "aktivnosti i

učešće" nađeni su neki zajednički rezultati. Utvrđeno je da izvršavanje rutinskih dnevnih aktivnosti (d 220) je bila poteškoća bilo kog stepena (blaga, umerena, znatna i potpuna poteškoća) za 41 %, dok je naše istraživanje pokazalo da je ovaj segment teškoća za približno sličan procenat ispitanika. Vožnja (d 475) prema ovim autorima je teškoća bilo kog stepena za 65 %, dok je prema rezultatima našeg istraživanja bila poteškoća za skoro 30% ispitanika. Pomaganje drugima (d 660) je takođe segment u kome naši ispitanici prijavljaju manje teškoća u odnosu na navedenu studiju (32,41 % vs. 63 %). Rekeracija i slobodno vreme je bila teškoća za čak 90 % ispitanika što je značajno više od naše studije (43,52 %). Vrlo je teško porebiti razlike u istraživanjima u različitim zemljama jer svaka sredina ima svoje specifičnosti, ali i ispratiti karakteristike ispitanika [20].

Neurološko oštećenje i motoričko ograničenje nisu glavna determinanta faktora kvaliteta života osoba sa MS. Odnosi sa porodicom i prijateljima su centralni u životima ljudi sa MS. Istraživanje ukazuju da oboreli od MS imaju oskudne društvene mreže od oko četiri člana porodice i dva prijatelja [21]. Izolacija oborelih raste sa trajanjem bolesti [22]. Upravo zbog ovog, drugi segment našeg istraživačkog rada odnosio se na samopercepciju oborelih od MS o stepenu podrške ljudi iz okruženja. Rezultat ukazuje da najveću podršku za obolele od MS predstavljaju članovi uže porodice, što je potvrđeno i u drugim sličnim studijama [20].

MS utiče kako na kvalitet života obolelog tako i na porodicu. Porodica koja se suočava sa MS, koja želi ostati zajedno, mora se suočiti sa brojnim izazovima kao što su finansijski problemi, problemi brige o oboleлом, socijalni problem, te problemi vezani za kvalitet života [23, 24, 25, 26].

Pošto se MS često javlja u mladosti, pacijentima je potrebna dugotrajna nega. Sa progresijom bolesti, smanjen je kapacitet pacijenata koji brine o sebi. Stoga se teret odgovornosti za brigu o pacijentu prenese na porodicu. Značajno je i da svoja osećanja dele sa porodicom, prijateljima i svojim lekarom a posebno bračnim drugom kako bi se izbegao negativan uticaj bolesti na psihičko funkcionisanje osobe [11, 27, 28, 29]. To su razlozi zbog kojih dolazi do promena u partnerskim odnosima [30].

Poslednji segment našeg istraživaja se odnosio na barijere prilikom upotrebe

zdravstvenih, socijalnih, obrazovnih, službi rada i zapošljavanja, službi prevoza i službi udruženja i organizacija. Prilikom tumačenja ovih rezultata treba istaći činjenicu da veliki broj ispitanika nije mogao da definiše koliku barijeru im predstavlja upotreba ovih sistema jer ih ne koristi. Analizirajući radni status našeg uzorka, uočava se da je najveći broj ispitanika prevremeno penzionisan usled nastanka invaliditeta uzrokovanoj razvojem bolesti (47/43,9%).

Sama organizacija službi može da olakša ili oteža socijalnu paticipaciju osoba sa MS. Najmanji broj ispitanika je bio bez barijera u domenu zapošljavanja i rada, ali ne možemo zaključiti da u ovom domenu ispitanici imaju najviše prepreka prilikom korišćenja istih. Čak 30 % ispitanika nije moglo da definiše da li im upotreba ovih sistema predstavlja barijeru ili ne. To je verovatno posledica nezaposlenosti i toga što je jedan broj ispitanika bio u penziji. Simptomatologija koja prati MS i stepen obrazovanja mogu objasniti zašto veliki broj

LITERATURA

- Kisić-Tepavčević D, Pekmezović T, Druović J. Ispitivanje kvaliteta života bolesnika sa multiplov sklerozom. *Vojnosanit Preg* 2009; 66(8): 645-50.
- World health organization. Atlas: Multiple Sclerosis Resources in the World 2008. from:http://www.who.int/mental_health/neurology/atlas_multiple_sclerosis_resources_2008/en/.
- Kremenchtzky M, Rice GPA, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006; 129(3): 584-94.
- Kesselring J, Beer S. Rehabilitation in Multiple Sclerosis. *Adv Clin Neurosci Rehabil* 2002; 2(5): 6-8.
- Ivanović L, Medenica V, Trgovčević S, Kljajić D, Dragojlović-Ružić R. Socijalna paticipacija osoba sa multiplov sklerozom u odnosu na karakteristiku bolesti. *Zdravstvena zaštita* 2013; 42(1): 62-82.
- O'Connor RJ, Cano SJ, Ramió i Torrentà L, Thompson AJ, Playford ED. Factors influencing work retention for people with multiple sclerosis: cross-sectional studies using qualitative and quantitative methods. *J Neurol* 2005; 252(8): 892-6.
- Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995; 13(1): 119-46.
- Sutliff MH. Contribution of impaired mobility to patient burden in multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 109-19.
- Heesen C, Bohm J, Reich C, Kasper J, Goebel M and Gold SM. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler* 2008; 14: 988-91.
- Thompson A. Symptomatic management and rehabilitation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(Suppl 2): ii22-7.
- Medenica V, Ivanović L, Dragojlović-Ružić R, Arsić-Komljenović G. Aktuelna shvatanja o multiploj sklerozi i mogućnosti procene invalidnosti kod obolelih osoba. *Zdravstvena zaštita* 2011; 40(5): 7-12.
- Hartelius L, Runmarker B, Anderson O. Prevalence and characteristics of dysarthria in a multiple sclerosis incidence cohort: In relation to neurological data. *Folia Phoniatr Logop* 2000; 52: 160-77.
- Rao SM, Leo GL, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; 41(5): 685-91.
- Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1995 Jun; 8(3): 216-20.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983; 33(11): 1444-52.
- Prodinger B, Weise AP, Shaw L, Stamm TA. A Delphi study on environmental factors that impact work and social life participation of individuals with multiple sclerosis in Austria and Switzerland. *Disabil Rehabil* 2010; 32(3): 183-95.
- World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Geneva: World Health Organization; 2010.
- Staples D, Lincoln NB. Intellectual impairment in multiple sclerosis and its relation to functional abilities. *1979; 18(3): 153-60.*
- Rodriguez M, Siva A, Ward J, Stolp-Smith K, O'Brien P, Kurland L. Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1994; 44: 28-33.
- Conrad A, Coenen M, Kesselring J, Cieza A. What explains functioning from the perspective of people with multiple sclerosis? *J Neurol* 2014; 1:4-16.
- Murray TJ. The psychosocial aspects of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995; 13: 197-223.

ljudi sa ovom bolešću ne radi ili im je otežan pristup službama rada i zapošljavanja.

ZAKLJUČAK

Nemogućnost postavljanja tačne i izvesne kliničke prognoze može uticati na odluke obolelih od MS da li da menjaju ambijent življenja, imaju dece, menjaju poslove, dalje se obrazuju i brojne druge odluke [31]. Zbog mnogobrojnih problema na koje nailaze osobe obolele od MS, počev od problema u aktivnostima svakodnevnog života, preko redukovane podrške ljudi iz okruženja do teškoća prilikom upotrebe različitih sistema, službi i organizacija, ovakva istraživanja dobijaju na svojoj vrednosti. Ovi rezultati nam mogu pomoći prilikom planiranja adekvatnog tretmana psihosocijalne podrške ovim osobama kao i njihovim porodicama. Podrška treba da bude pravoremena i usmerena ka rešavanju i otklanjanju barijera sa kojima se susreću osobe obolele od MS.

22. O'Brien MT. Multiple sclerosis: the role of social support and disability. *Clin Nurs Res* 1993; 2: 67-85.
23. Green G, Todd J. 'Restricting choices and limiting independence': Social and economic impact of multiple sclerosis upon households by level of disability. *Chronic Illn* 2008; 4:160-72.
24. Heward K, Molineux M, Gough B. A grounded theory analysis of the occupational impact of caring for partner who has multiple sclerosis. *J Occup Sci* 2006; 13(3):188-97.
25. Fong T, Finlayson M, Peacock N. The social experience of aging with a chronic illness: Perspectives of older adults with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil* 2006; 28(11): 695-705.
26. Aronson KJ. Quality of life among persons with multiple sclerosis and their caregivers. *Neurology* 1997; 48(1): 74-80.
27. Buhse M. Assessment of caregiver burden in families of persons with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 2008; 40(1): 25-31.
28. Arnett PA. Caregiver burden in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(10): 1041.
29. McPheters JK, Sandberg JG. The relationship among couple relationship quality, physical functioning, and depression in multiple sclerosis patients and partners. *Fam Syst Health* 2010; 28: 48-68.
30. Courts NF, Newton AN, McNeal LJ. Husbands and wives living with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 2005;37(1): 20-7.
31. Robinson I. *Multiple sclerosis*. London: Routledge; 1988.

UDK 613.71/.73-057.875(497.6)
COBISS.SR-ID 259927820

ISSN 0350-2899. - God. 42, br. 4 (2017), str. 217-223.

FIZIČKA AKTIVNOST I UHRANJENOST STUDENATA UNIVERZITETA U BANJOJ LUCI

PHYSICAL ACTIVITY AND NUTRITIONAL STATUS AMONG STUDENTS OF UNIVERSITY OF BANJA LUKA

Sonja Đurić (1), Slobodan Simović (2), Nela Rašeta (3), Milorad Vujnić (3)

(1) DJEĆIJI DISPANZER, DOM ZDRAVLJA GRADIŠKA, (2) UNIVERZITET U BANJOJ LUCI, FAKULTET FIZIČKOG VASPITANJA I SPORTA, ODSJEK ZA KINEZIOLOGIJU U SPORTU, (3) UNIVERZITET U BANJOJ LUCI, MEDICINSKI FAKULTET, KATEDRA ZA PATOLOŠKU FIZIOLOGIJU

Sažetak: Istraživanja koja su sprovedena u svetu pokazuju da gojaznost u studentskoj populaciji postaje sve veći zdravstveni problem. Cilj ovog rada bio je da se ispita povezanost navika koje se tiču fizičke aktivnosti sa parametrima stepena uhranjenosti kod studenata Univerziteta u Banjoj Luci. Studija preseka obuhvatila je 210 studenata kojima su procenjeni indeks telesne mase, odnos struk-bokovi, te procenat telesne masti. Za procenu navika koje se odnose na fizičku aktivnost ispitanika korišćen je modifikovani Baecke upitnik. Baždarenje upitnika izvršeno je faktorskom analizom pri čemu su izdvojena tri faktora. Prema indeksu telesne mase 22,40% studenata je predgojazno, a 2,40% gojazno. Procenat telesne masti pokazuje da 11,20% muških i 15,50% ženskih ispitanih predgojazno. Vrednosti odnosa struk-bokovi, koje su označene kao rizične, nađene su kod 11,20% muških i 1,90% ženskih ispitanih. Na pitanje „Da li se bavite sportom?“ 30,50% studenata odgovorilo je odrično, a 69,50 % odgovorilo je potvrđno. Svoje slobodno vreme u šetnji provodi 34,80% studenata, 23,30% njih radi na računaru, isto toliko ih se bavi sportom, 10,50 % njih vozi bicikl, dok 8,10% gleda televiziju. Polovina studenata banjalučkog Univerziteta dnevno hoda ili vozi bicikl duže od 30 minuta. Primenom Multiple korelacije zavisna varijabla procenat telesne masti pokazala je statistički značajnu povezanost ($R = 0,35$) sa faktorima *Bavljenje sportom* i *Način odlaska na fakultet peške/autobusom*, dok je varijabla odnosa struk-bokovi pokazala statistički značajnu povezanost sa sva tri izdvojena faktora ($R = 0,36$), pored već dva spomenuta i sa faktorom *Fizička aktivnost vožnja bicikлом*.

Ključne reči: Beacke upitnik, indeks telesne mase, fizička aktivnost, odnos struk bokovi, procenat telesne masti, studenti, uhranjenost.

Summary: Researches conducted in the world show that obesity in the student population is becoming a growing health issue. The aim of this study was to examine the relationship between physical activity habits and results of anthropometric measurements among students of University of Banja Luka. This cross section study involved 210 students. We measured students' weight and height (for the body mass index- BMI), circumference of the waist and hips (for the waist-to-hip ratio-WHR) and skin fold thickness in order to calculate body fat percentage (BF%). The modified Baecke questionnaire was used to investigate physical activity habits. The questionnaire calibration was performed by factor analysis, and three factors were extracted. Body mass index results showed 22.40% of the total number of students were overweight and 2.40% were obese, while body fat percentage results showed 11.20% males and 15.50% females were overweight. Only 1.90% males and 11.20% females had average waist to hip ratio values. 69.50% students were engaged in sports, while 30.50% students were not. 34.80% of students spent their free time walking, 23.30% working on the computer, the same percentage of students were training, 10.50% were bicycling, and 8,10% watched TV. Multivariate analysis of variance showed a statistically significant correlation ($R=.35$) between variable body fat percentage with factor Sporting and factor Way of going to college: on foot/by bus. Variable waist-to-hip ratio had a statistically significant

Adresa autora: Sonja Đurić, Dječiji dispanzer, Dom zdravlja Gradiška, Bosna i Hercegovina
E-mail: sonja_djuric91@yahoo.com

Rad primljen: 01.12.2017. Elektronska verzija objavljena: 27.03.2018.

correlation with all three extracted factors ($R = .36$), in addition to the two mentioned above and with factor cycling/physical activity.

Key Words: Baecke questionnaire, body fat percentage, body mass index, nutritional status, physical activity, students, waist-to-hip ratio

UVOD

Fizička aktivnost se dovodi u vezu sa mnogobrojnim koristima po zdravlje, a čak i umerena fizička aktivnost doprinosi njegovom poboljšanju [1-3]. Prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije (eng. World Health Organisation) [WHO], odrasli treba da imaju najmanje 150 minuta umerene ili 75 minuta intenzivne fizičke aktivnosti sedmično [4]. Prema istraživanju Centers for Disease Control and Prevention približno 0,25 % svetske populacije izjavilo je da nije upražnjivalo rekreativno vežbanje u zadnjih mesec dana [5].

Važna posledica fizičke neaktivnosti je gojaznost, koja se definiše kao prekomerno nakupljanje masti koje šteti zdravlju [6]. Poslednjih godina, gojaznost u adolescentskoj populaciji postaje sve veći problem. Istraživanje u SAD pokazalo je da je čak 35,00 % adolescenata gojazno [7].

Gojaznost je sve zastupljeniji problem u studentskoj populaciji, a istraživanja američkih autora su pokazala da je kritičan period za dobijanje prekomerne telesne mase početak studiranja [8-16]. Isti problem je zastupljen među studentima evropskih zemalja, pa tako 15,20 % italijanskih i 18,00 % španskih studenata ima prekomernu telesnu masu, a holandski istraživači su takođe bruoški period proglašili kritičnim [17-20]. Istraživanje autora Rašeta i saradnici pokazalo je da je problem gojaznosti u studentskoj populaciji prisutan i među studentima Univerziteta u Banjoj Luci [21].

Fenomen uvećanja telesne mase na prvoj godini fakulteta često se naziva "Freshman 15", jer je dokazano da studenti u proseku dobijaju 15,00 lb tj. 6,80 kg na prvoj godini studija [22]. Predgojazni, odnosno gojazni, adolescenti skoro uvek imaju niži nivo fizičke aktivnosti, udružen sa konzumiranjem specifične hrane [23-25], dok fizički aktivni adolescenti redje imaju abdominalnu i opštu gojaznost u odnosu na neaktivne [26].

Kao kriterijum za definisanje gojaznosti najčešće koristi indeks telesne mase (eng. Body Mass Index) [BMI] [27]. Prospektivne studije su pokazale da gojaznost, tj. BMI veći od 30,00 smanjuje očekivano trajanje života za 3-10

godina [Ibid]. Osim BMI, jednostavna merenja, kao što su obim struka i bokova, a posebno njihov odnos (eng. Waist to Hip Ratio) [WHR], mogu biti vrlo korisni za otkrivanje osoba sa povećanim kardiovaskularnim rizikom [28]. Gojaznost se može definisati i pomoću procenta telesne masti (eng. Body Fat Percentage) [BF%]. Studije su pokazale da je klasifikacija uhranjenosti prema BMI u nekim slučajevima nedovoljna za otkrivanje osoba koje imaju povećan kardiovaskularni rizik i da je za te osobe pogodniji prediktor kardiovaskularnog rizika visok BF% [29, 30].

Osim gojaznosti i njenih komplikacija, fizička neaktivnost i njene posledice povezane su sa psihološkim poremećajima kao što su nedostatak samopouzdanja, loš kvalitet života, i depresija [31-34].

Cilj ovog rada bio je ispitivanje povezanosti navika koje se tiču fizičke aktivnosti sa parametrima stepena uhranjenosti, kod studenata Univerziteta u Banjoj Luci.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno kao studija preseka koja je obuhvatila 210 studenata Univerziteta u Banjoj Luci (po 30 studenata sa prve i treće godine Ekonomskog fakulteta i Fakulteta fizičkog vaspitanja i sporta [FFVIS], kao i po 30 studenata sa prve, treće i pete godine Medicinskog fakulteta), od čega je 108 ispitanika (51,40 %) bilo muškog pola a 102 ispitanika (48,60 %) ženskog pola. U sve tri ispitivane grupe studenata sa Medicinskog fakulteta, broj muških i ženskih ispitanika bio je jednak, dok to nije slučaj

u ispitivanim grupama na Ekonomskom fakultetu i FFVIS, zbog nejednakе polne strukture. Ispitanici su birani na dobrovoljnoj bazi, metodom slučajnog izbora. Merenja i anketiranje su vršeni tokom maja i juna mjeseca 2015. godine, uz korišćenje prostorija i opreme Instituta za sport, FFVIS.

Ispitanicima su mereni telesna visina i masa, iz kojih smo računali BMI, obim struka i bokova iz kojih smo računali njihov odnos - WHR i debljina 4 kožna nabora iz čijeg zbiru smo računali BF% pomoću Durin i Womersley formule (1974). Merenja su vršena po

standardizovanom protokolu. Za merenje telesne visine i mase korišćena je kombinovana vaga sa visinometrom, preciznosti 0,10 kg odnosno 0,10 cm. Obim struka i bokova mereni su fleksibilnom mernom trakom, sa preciznošću merenja 0,10cm. Debljina kožnih nabora merena je na 4 mesta: nabor bicepsa, tricepsa, subskapularni i suprailijačni nabor; uz pomoć kaliperu tipa John Bull preciznosti mjerena 0,20 mm.

Klasifikacija uhranjenosti prema BMI je sledeća: BMI 18,50 označen je kao pothranjenost, BMI između 18,50 i 24,90 kao fiziološka uhranjenost, između 25,00 i 29,90 kao predgojaznost, a $\text{BMI} \geq 30,00$ kao gojaznost [35]. Prema WHO, vrijednosti WHR preko 0,80 za žene i 0,90 za muškarce, označavaju povećan rizik od hroničnih oboljenja povezanih sa gojaznošću [36]. Klasifikacija uhranjenosti prema BF% je sledeća: za žene: 20,00 -30,00 % fiziološka uhranjenost, 30,01 -33,00 % predgojaznost, >33,01 gojaznost; za muškarce 12,00 -20,00% fiziološka uhranjenost, 20,01 - 25,00 % predgojaznost i >25,01 % gojaznost. [37].

Za procenu navika koje se tiču fizičke aktivnosti ispitanika korišćen je

modifikovani Baecke questionnaire [38]. Upitnik je sastavljen od 8 pitanja koja se odnose na bavljenje određenim sportom, način odlaska na fakultet, te način na koji studenti provode svoje slobodno vreme. Baždarenje upitnika izvršeno je faktorskom analizom, pri čemu su izdvojena tri faktora koje smo nazvali: Bavljenje sportom, način odlaska na fakultet- peške/autobus i fizička aktivnost vožnjom bicikla.

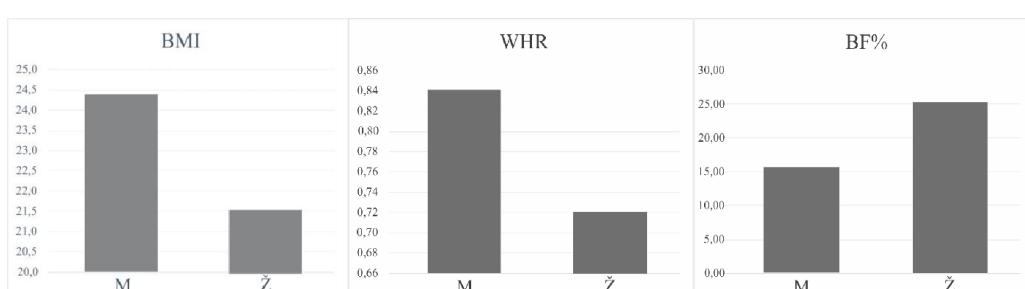
Ispitanici su bili upoznati sa metodama i ciljem istraživanja i bili su birani na dobrovoljnoj bazi. Studija je provedena u skladu sa etičkim standardima i zakonima države Bosne i Hercegovine.

Prikupljeni podaci su kodirani i uneseni u bazu. Za statističku obradu rezultata korišćen je softver IBM SPSS Statistics 21.0.

REZULTATI

Prosečne vrednosti ispitivanih antropometrijskih parametara kod muškaraca su bile: BMI $24,36 \pm 2,59$; WHR $0,84 \pm 0,52$; BF% $15,47 \pm 3,50$ dok su kod ženskih ispitanika prosečne vrednosti: BMI $21,54 \pm 2,46$; WHR $0,72 \pm 0,04$ i BF% $25,14 \pm 3,59$. Na Slici 1. prikazane su navedene prosečne vrednosti.

Slika 1. Prosečne vrednosti antropometrijskih parametara po polu
Chart 1. Average values of anthropometric parameters by gender



Legenda: BMI – Indeks telesne mase; WHR – Odnos struk bokovi; BF% - Procenat telesne masti; M – Studenti; Ž – Studentkinje;

Procentualna distribucija frekvencija pokazala je da najveći broj studenata pripada grupi normalno uhranjenih kada su u pitanju varijable BMI i BF% tj. grupi "izvrstan" kada je u pitanju varijabla WHR. Prema varijabli BMI 22,40 % ispitanika je predgojazno, a 2,40 % gojazno. Varijabla BF% pokazuje da 11,20 % muških i 15,50 % ženskih ispitanika predgojazno tj. ima viši procenat masti u odnosu na preporučene vrednosti. U ispitivanoj grupi

niko nije svrstan u kategoriju gojaznih. Vrednosti WHR koje su označene kao rizične nađene su kod 11,20 % muških ispitanika i 1,90 % ženskih ispitanika. Slika 2. prikazuje procentualne distribucije frekvencija sve 3 posmatrane varijable.

Kada je u pitanju analiza anketnog upitnika o fizičkoj aktivnosti, dobili smo sledeće rezultate; na pitanje „Da li se bavite sportom?“ 30,50% studenata odgovorilo je odrično, a

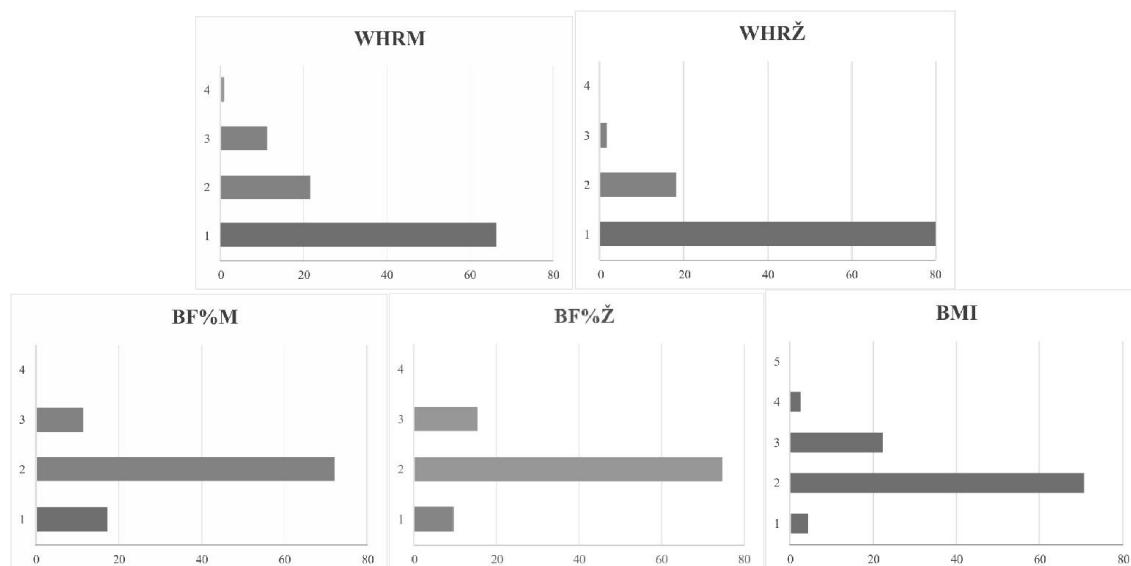
69,50% potvrđno. Studenti koji se bave sportom najčešće vežbaju više od 4 sata sedmično (32,20 % studenata), a 47,90 % njih vežba većim delom godine (više od 9 meseci godišnje).

49,50 % studenata uvek ide peške na fakultet, dok 24,30 % njih navodi da ide često. Biciklom na fakultet odlazi 3,80% studenata, dok 15,70 % njih uvek ide autobusom.

34,80 % studenata provodi svoje slobodno vreme u šetnji, 23,30 % njih radi na računaru, isto toliko ih se bavi sportom, 10,50 % njih vozi bicikl, dok 8,10 % gleda televiziju. Polovina studenata Univerziteta u Banjoj Luci dnevno hoda ili vozi bicikl duže od 30 minuta.

Slika 2. Procentualna distribucija frekvencija posmatranih promenjivih parametara

Chart 2. Percent distribution of frequencies of observed variable parameters



Legenda: WHRM- Odnos struk bokovi studenti; WHRŽ – Odnos struk bokovi studenti; BF%M - Procenat telesne mase studenti; BF%Ž - Procenat telesne mase studentice; BMI – Indeks telesne mase;

Na Tabeli 1. prikazana je donja triangularna matrica korelacije između izdvojenih faktora i rezultata procene varijabli promenjivih parametara WHR, BF% i BMI izvedenih iz antropometrijskih merenja. Iz tabele se vidi da varijabla BF% ima pozitivnu

korelaciju na nivou p<0,05 sa faktorom 2 (Način odlaska na fakultet peške/autobusom), a negativnu korelaciju sa faktorom 1 (Bavljenje sportom). Varijable WHR i BMI imaju pozitivnu korelaciju sa faktorom 1 a negativnu sa faktorom 2.

Tabela 1. Triangularna matrica korelacija izdvojenih faktora i rezultata antropometrijskih merenja

Table 1. Triangular matrix of correlation of selected factors and results of the assessment of anthropometric measurements

	1	2	3	WHO	BF%	BMI
1	1,00					
2	-0,10	1,00				
3	0,13	-0,13	1,00			

WHO	0,20	-0,22	-0,17	1,00		
BF%	-0,32	0,18	0,06	-0,55	1,00	
BMI	0,18	-0,14	-0,05	0,50	-0,21	1,00

Primjenom MANOV-e zavisni promjenjivi parametar BF% pokazao je statistički signifikantnu povezanost ($R = 0,35$) sa faktorom 1 (Bavljenje sportom) i faktorom 2 (Način odlaska na fakultet peške/autobusom), dok je promjenjivi parametar WHR pokazao statistički signifikantnu povezanost sa sva tri izdvojena faktora ($R = 0,36$).

DISKUSIJA

Prosečne vrednosti ispitivanih parametara su u granicama referentnih vrednosti. Preporučene vrednosti BMI iste su za oba pola i bile su više kod muških ispitanika ($24,36 \pm 2,63$) u odnosu na žene ($21,59 \pm 2,45$), što je čest rezultat u istraživanjima autora iz regionala i sveta [39-41].

Procentualna distribucija frekvencija sva tri antropometrijska parametra pokazala je da je najveći broj studenata Univerziteta u Banjoj Luci fiziološki uhranjen. Ipak, skoro četvrtina studenata Univerziteta u Banjoj Luci (24,80 %) ima vrednosti BMI više od preporučenih. To može biti rezultat povećanja telesne mase na račun mišićnog, a nemasnog tkiva, što je često kod sportista. Stoga su BF% kao preciznija metoda koja analizira telesnu kompoziciju a WHR, kao indikator abdominalne gojaznosti, pogodnija i preciznija mera za studije učestalosti gojaznosti [28-30]. Procenat studenata Univerziteta u Banjoj Luci koji imaju povišene vrednosti ovih parametra je visok (BF% je povišen kod 15,50 % muških i 11,20 % ženskih ispitanika, a WHR kod 1,90 % muških i 11,29 % ženskih ispitanika), i očigledno da je ovaj problem postoji i kod nas, kao i u svetu [17-20]. Među studentima Univerziteta u Banjoj Luci gojaznost je zastupljenija kod muških u odnosu na ženske ispitanike, što je obrnuto u odnosu na rezultate evropskih istraživača, ali se slaže sa rezultatima istraživanja provedenih u regionu [21].

Pretpostavlja se da su glavni faktori odgovorni za sve veću pojavu gojaznosti kod mladih stres, zatim neadekvatna ishrana, manjak

fizičke aktivnosti, te povećana konzumacija alkohola [42, 43].

Istraživanje provedeno u Holandiji pokazalo je da studenti koji žive sa roditeljima imaju statistički značajno veće povećanje telesne mase u odnosu na studente koji žive u studentskim domovima [44].

Procenat studenata Univerziteta u Banjoj Luci koji se bave sportom je 69,50 %, što je veći procenat u odnosu na rezultate autora iz regionala i svijeta (oko 50,00 %) [45-50]. U svim navedenim istraživanjima muški ispitanici su češće navodili da se bave sportom, u odnosu na žene, što se slaže sa našim rezultatima [Ibid].

Studija sprovedena među španskim studentima pokazala je da se 54,00 % njih bavi sportom, a preko 85,00 % sportista trenira više od 3h sedmično, što je veći procenat u odnosu na naše studente od kojih 32,20 % vježba više od 4h sedmično, a 16,20 % njih vježba 2-3 h sedmično [40].

Istraživanja pokazuju da studenti koji su fizički aktivni, zdravije žive tj. konzumiraju zdravu hranu, ređe su pušači i manje konzumiraju alkohol u odnosu na fizički neaktivne studente [51-54].

Naglašavamo da na naše rezultate delom utiče činjenica da su u istraživanje uključeni i studenti Fakulteta fizičkog vaspitanja i sporta, koji svakako imaju redovnu fizičku aktivnost, a time i normalan stepen uhranjenosti.

Preporuka za naredna istraživanja je da budu longitudinalna sa većim brojem ispitanika i na više fakulteta, te da se uradi precizniji i obimniji anketni upitnik (da se meri udaljenost koju studenti pređu, da se nivo fizičke aktivnosti izrazi u metaboličkim ekvivalentima - MET i slično).

ZAKLJUČI

Većina studenata Univerziteta u Banjoj Luci je normalno uhranjena i redovno upražnjava sportske aktivnosti. Ipak, zabrinjava podatak da trećina studenata ne upražnjava nikakav vid sportskih aktivnosti, što je delimično povezano sa značajnom učestalošću

predgojaznosti u ovoj populaciji. To ukazuje na značaj promocije i stvaranje uslova za bavljenje

LITERATURA

1. Bouchard C, Blair SN, Haskell WL. Physical activity and health. 2nd ed. Champaign IL: Human kinetics; 2012.
2. Camero M, Hobbs C, Stringer M, et al. A review of physical activity interventions on determinants of mental health in children and adolescents. International Journal of Mental Health Promotion, 2012; 14: 196-206.
3. Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: meta-analysis. JAMA. 2009;301(19):2024-2035.
4. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health (Internet). Geneva: World Health Organisation;2010. http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/
5. Behavioral risk factors Surveillance System (Internet). Atlanta, GE: Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). 2011. Retrieved from: www.cdc.gov
6. Overweight and obesity (Internet). Center for Disease Control and Prevention. 2012.<http://www.cdc.gov/obesity/adult/causes/index.html>.
7. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. JAMA. 2014; 311:806-814.
8. Crombie, A.P., Liu, P.Y., Ormsbee, M.J., Ilich, J.Z. Weight and body-composition change during the college freshman year in male general-population students and army Reserve Officer Training Corps (ROTC) cadets. Int. J. SportNutr. Exercise Metab. 2012; 22(6), 412-421. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00143.x
9. Freedman, D.S., Ogden, C.L., Kit, B.K. Interrelationships between BMI, skinfold thicknesses, percent body fat, and cardiovascular disease risk factors among U.S. children and adolescents. BMC Pediatrics. 2015. 15(188), 1-9. doi: 10.1186/s12887-015-0493-6
10. Gropper, S.S., Simmons, K.P., Connell, L.J., Ulrich, P.V. Changes in bodyweight, composition, and shape: a 4-year study of college students. Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2012;37(6): 1118-1123.
11. Gropper, S.S., Simmons, K.P., Connell, L.J., Ulrich, P.V. Weight and body composition changes during the first three years of college. J. Obes. 2012; 634-648.
12. Gunes, F.E., Bekiroglu, N., Imeryuz, N., Agirbasli, M. Relation between eating habits and a high bodymass index among freshman students: a cross-sectional study. J. Am.Coll. Nutr. 2012;31: 167-174.
13. Nies, M.A., Sun, L., Kazemi, D., Carricker, A., Dmochowski, J. Relationship of body mass index to alcohol consumption in college freshmen. Scientific World Journal 2012; Available from: [https://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/849018/849.](https://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/849018/)
14. Smith-Jackson, T., Reel, J.J. Freshmen women and the "Freshman 15": perspectives on prevalence and causes of college weight gain. J. Am. Coll. Health. 2012;60: 14-20.
15. Wansink, B., Cao, Y., Saini, P., Shimizu, M., Just, D.R. College cafeteria snackfood purchases become less healthy with each passing week of the semester. Public Health Nutr. 2012; 1-5.
16. Yakusheva, O., Kapinos, K., Weiss, M. Peer effects and the freshman 15: evidence from a natural experiment. Econ. Hum. Biol. 2011; 9: 119-132
17. Instituto nazionale di statistica. Condizioni di salute, fattori di rischio e ricorso ai servizi sanitari - Health condition risk factors and the use of health services, 2007. [<http://apps.who.int/nutrition/landscape/mddetails.aspx?sourcecode=102953&template=nutrition>]
18. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud, 2007. <http://www.msc.es>
19. Deliens, T., Clarys, P., De Bourdeaudhuij, I., Deforche, B. Weight, sociodemographics, and health behaviour related correlates of academic performance in first year university students. Nutr. J. 2013; 12: 162
20. Finlayson, G., Cecil, J., Higgs, S., Hill, A., Hetherington, M. Susceptibility to weight gain. Eating behaviour traits and physical activity as predictors of weight gain during the first year of university. Appetite. 2012; 58: 1091-1098
21. Rašeta, N., Đurić, S., Zeljković, N., Simović, S., Vujić, M. Interrelationships between Body Mass Index, Percent Body Fat, and Weist-to-Hip Ratio among different groups of student at University of Banja Luka. Facta Universitatis. 2017; 14(3): 331-345. doi: 10.22190/FUPES1603331R.
22. Brown C. The information trail of the 'Freshman 15'—a systematic review of a health myth within the research and popular literature. Health Info Libr J. 2008;25:1-12
23. Lobstein T, Baur L, & Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. Obes Rev 5, Suppl. 2004;1: 4-104. 5.
24. Planinsec J., Matejek C. Differences in physical activity between non-overweight, overweight and obese children. Coll Antropol. 2004;28: 747-754.
25. Newby PK. Are dietary intakes and eating behaviors related to childhood obesity? A comprehensive review of the evidence. J Law Med Ethics. 2007;35: 35-60.
26. Sandra Abreu, Rute Santos, Carla Moreira, Paula Clara Santo, Jorge Mota and Pedro Moreira. Food consumption, physical activity and socio-economic status related to BMI, waist circumference and waist-to-height ratio in adolescents. Public Health Nutrition. 2014; 17: 1834-1849.
27. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet. 2009; 363: 1083-1096.
28. Krakauer NY, Krakauer JC. Dynamic association of mortality hazard with body shape. Plos One. 2014;9: e88793. doi: 10.1371/journal.pone.0088793)
29. Zeng Q, Dong SY, Sun XN, Xie J, Cui Y. Percent body fat is a better predictor of cardiovascular risk factors than body mass index. Braz J Med Biol Res 2012; 45: 591-600.
30. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, Escalada J, Santos S, Millán D et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. Int J Obes. 2012;36(2):286-94
31. Nihil GFJ, Lubans DR, Plotnikoff RC. Associations between sedentary behaviour and self-esteem in adolescent girls from schools in low-income communities. Ment Health Phys Act. 2013; 6(1):30-35. Doi: 10.1016/j.mhp.2012.02.003
32. Costigan SA, Barnett L, Plotnikoff RC, Lubans DR. The health indicators associated with screen-based sedentary behavior among adolescent girls: a systematic

studentskim sportom što će smanjiti prevalenciju predgojaznosti i njenih posljedica.

- review. *J Adolesc Health.* 2013;52(4):382-392. doi:10.1016/j.jadohealth.2012.07.018
33. Gopinath B, Hardy LL, Bauer LA et al. Physical activity and sedentary behaviours and health-related quality of life in adolescents. *Pediatrics.* 2012;130(1): e167-e174.
 34. Nader PR, Bradley RH, Houts RM, Mc Ritchie SL, O'Brien M. Moderate to vigorous physical activity from ages 9-15 years. *JAMA.* 2008; 300(3):295-305.
 35. World Health Organization Regional Office for Europe. Body mass index – BMI. 2016. Retrieved from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi#>
 36. World Health Organization. Waist circumference and Waist-hip ratio, Report of a WHO Expert Consultation. 2008. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
 37. Bray, G.A. Classification and Evaluation of the Overweight Patient. In: Bray G.S. and Bouchard C (ed.), *Handbook of obesity: Clinical applications*, 2004. 2nd ed (pp. 1-32). New York, NY: Marcel Dekker, Inc
 38. Alex A. F., Maria R. D. O. L. Validation and reliability of the Baecke questionnaire for the evaluation of habitual physical activity in adult men. *Rev Bras Med Esporte.* 2003; Vol 9: 130.
 39. Crnobrnja V, Sredić B, Stokić E, Dujmović D, Andrejić B. Analiza učestalosti rizičnih oblika gojaznosti kod studenata novosadskog univerziteta. *Med Pregl* 2012; 45(3-4): 133-137
 40. Moreno-Comes C, Romaguera-Bosh D, Tauler- Riera P, Bennasar-Veny M, Pericas-Beltran J et al. Clustering of lifestyle factors in Spanish university students: the relationship between smoking, alcohol consumption, physical activity and diet quality. *Public Health Nutr.* 2012; 15(11): 2131-2139.
 41. Budakov N, Bokan D, Rakić D, Bokan D. Body mass index and physical activity of students of University of Novi Sad. *SEEHSJ* 2012; 2(1):8-14.
 42. Vella-Zarb RA, Elgar FJ. The 'freshman 5': a meta-analysis of weight gain in the freshman year of college. *J Am Coll Health.* 2009;58:161-166.
 43. Crombie AP, Ilich JZ, Dutton GR, Panton LB, Abood DA. The freshman weight gain phenomenon revisited. *Nutr Rev.* 2009; 67:83-94.
 44. Paul de Vos, Christoph Hanck, Marjolein Neisingh, Dennis Prak, Henk Groen, Marijke M. Faas. Weight gain in freshman college students and perceived health. *Preventive Medicine Reports* 2.2015; pp 229-234.
 45. Keating XD, Guan J, Pinero JC et al. A meta-analysis of college students' physical activity behaviors. *J Am Coll Health.* 2005; 54: 116-125.
 46. Eisenmann JC, Bartee RT, Smith DT et al. Combined influence of physical activity and television viewing on the risk of overweight in US youth. *Int J Obes (Lond).* 2008;32: 613-618.
 47. Jurakic D. Physical activity of Croatian population: Cross-sectional study using International Physical Activity Questionnaire. *Croat Med J* 50. 2008;165-173.
 48. Lee RL & Loke AJ. Health-promoting behaviors and psychosocial well-being of university students in Hong Kong. *Public Health Nurs.* 2005; 22: 209-220.
 49. Li S, Treuth MS & Wang Y. How active are American adolescents and have they become less active? *Obes Rev.* 2009; 11: 847-862.
 50. Molina-Garcia J, Castillo I & Pablos C. Determinants of leisure-time physical activity and future intention to practice in Spanish college students. *Span J Psychol.* 2009; 12: 128-137.
 51. Faeh D, Viswanathan B, Chiolero A et al. Clustering of smoking, alcohol drinking and cannabis use in adolescents in a rapidly developing country. *BMC Public Health.* 2006; 6, 169.
 52. Seo DC, Nehl E, Agley J et al. Relations between physical activity and behavioral and perceptual correlates among Midwestern college students. *J Am Coll Health.* 2007; 56: 187-197.
 53. Seo DC, Torabi MR, Jiang N et al. Correlates of college students' physical activity: cross-cultural differences. *Asia Pac J Public Health.* 2009; 21: 421-432.
 54. Seo DC, Torabi MR, Jiang N et al. Cross-cultural comparison of lack of regular physical activity among college students: universal versus transversal. *Int J Behav Med.* 2009; 16: 355-359.

UDK 615.273.015
COBISS.SR-ID 259928844

ISSN 0350-2899. - God. 42, br. 4 (2017), str. 224-235.

JEDNOGODIŠNJE PRAĆENJE KVALITETA ORALNE ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE KOD BOLESNIKA SA ATRIJALNOM FIBRILACIJOM I ANALIZA UTICAJA NA KVALitet ANTIKOAGULACIJE

A YEARLONG MONITORING OF THE QUALITY OF ORAL ANTICOAGULATION THERAPY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND ANALYSIS OF ITS INFLUENCE ON THE QUALITY OF ANTICOAGULATION

Ivana Arandjelović, Anastasija Raščanin, Mila Bastać, Dušan Bastać

INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ", KOSANČIĆEV VENAC BR 16, ZAJEČAR

Sažetak: CILJ ISPITIVANJA: odrediti broj bolesnika koji imaju optimalan nivo antikoagulantnog efekta jednogodišnjim praćenjem vrednosti PT/INR u posmatranoj grupi ispitanika i koji faktori, komorbiditeti i ehokardiografski parametri su udruženi sa efikasnošću oralne antikoagulantne terapije (OAKT). MATERIJAL I METODE: Ovom longitudinalnom, prospektivnom studijom je obuhvaćeno konsekutivnih 87 bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom na OAKT. Na acenokumarolu je bilo 68/87 (78%) bolesnika a na varfarinu 19/87 (22%). Razvijeni su originalni kriterijumi za kvalitet antikoagulisnoasti. Odlična antikoagulisanost je da u toku godinu dana 5 do 7 izmerenih vrednosti PT/INR bude ≥ 2 (analogno vremenu u terapijskom opsegu -TTR >60-85% vremena). Dobra antikoagulisanost je definisana da 3 do 4 vrednosti PT /INR budu u terapijskom opsegu (analogno TTR 50 do 60% vremena) dok je slaba antikoagulisanost: 0-2 izmerene vrednosti INR u terapijskom opsegu (TTR <50%). REZULTATI RADA: U toku praćenja od godinu dana, na osnovu sukcesivnih vrednosti PT/INR, ukupno 87 bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom je klasifikovano u tri grupe: grupa A - odlična kontrola-kvalitet antikoagulantnog efekta N=14/87 (16%); grupa B - dobar kvalitet antikoagulacije N=24/87 (28%); grupa C - slab kvalitet antikoagulacije N=49/87 (56%). Srednja vrednost CHA₂DS₂-VASc skora (rizik tromboembolizma) je bila nešto viša u grupi C (A=3,3, vs B=3,4 Vs C=3,6) dok je rizik od krvavljenja- HAS-BLED skor ≥ 3 bio statistički značajno niži u grupi C (A=28,6 vs B=32 vs C=22,6%). U individualnoj distribuciji u sve tri grupe dominiraju gojazni bolesnici (A-57%, B-56%, C-48%) i predgojazni (A-35%, B-36%, C-39%) bez stat značajne razlike. ($X^2 = 0.487$). Najviši nivo glikemije je bio u grupi C (C-6,5 versus A i C=5,8 mmol/L) gde je bilo i statistički značajno više dijabetičara (C=31% versus A-21% vs B 12,5 %). Analizom ehokardiografskih parametra nađena je statistički značajno viši indeks mase miokarda (LVMi) u grupi C - LVMi=134 vs A =110 g/m² (A vs C, p=0,039) i B=117 g/m² B vs C, p=0,042). ZAKLJUČAK: Odličan kvalitet antokoagulantnog efekta terapije dikumaroloskim preparatima u cilju prevencije tromboembolizma je u toku jednogodišnjeg praćenja bio samo u 16% bolesnika, a dobar u 28%. Nažalost dominira slaba kontrola antikoagulacije u čak 56% bolesnika. Od kliničkih faktora koji su povezani sa slabim antikoagulantnim efektom značajni su prisustvo hiperglikemije i dijabetesa. Ehokardiografski određena težina hipertrofije leve komore je statistički značajno povezana sa slabim antikoagulantnim efektom. Ipak je loša komplijansa verovatno glavni razlog loše antikoagulisanosti.

Ključne reči: atrijalna fibrilacija, oralna antikogulantna terapija, tromboembolizam, hipertrofija leve komore, dijabetes melitus, gojaznost.

Summary: OBJECTIVE: The aim of the study is to determine the number of patients with an optimal level of anticoagulant effect by monitoring the values of prothrombine time (PT) and International normalized ratio (INR) in the observed group of patients, and also to see which factors, co-morbidities and echocardiographic parameters are associated with the effectiveness of oral anticoagulant therapy (OAC). METHODS: This longitudinal, prospective study included 87 consecutive patients with atrial fibrillation on the OAC; 68/87 (78%) patients were treated with acenocumarol, while 19/87 (22%) were treated with warfarin. Criteria for excellent quality of anticoagulation were that during one year 5 to 7 measured values of PT / INR be ≥ 2 (analogous to TTR > 60-85% of time). Good anticoagulation is defined as 3 to 4 values of PT INR to be in the therapeutic range for one-year monitoring (analogous to Time in Therapeutic Range-TTR 50 to 60% of the time). Poor anticoagulation is defined to be 0-2 of the measured INR in the therapeutic range (analogous to TTR <50%). RESULTS: During one-year follow-up, based on the successive values of PT and INR, 87 patients with atrial fibrillation were classified into three groups: group A - excellent control of the anticoagulant effect N = 14/87 (16%), group B - good control of anticoagulation N = 24/87 (28%), group C - poor control of anticoagulant effect N = 49/87 (56%). CHA₂DS₂-VASc thromboembolism score was slightly higher in group C (A = 3.3, vs B = 3, 4 Vs C = 3.6) while the risk of bleeding -HAS-BLED score was statistically significantly lower in group C (B = 32% vs A 28.6% versus C 22.6%). In individual distribution, all three groups were dominated by obese patients A- 57%, B-56%, C-48%) and overweight (A-35%, B-36%, C-39%) without statistically significant difference. ($\chi^2 = 0.487$). The highest level of glycaemia was in group C with poor quality of anticoagulation (C-6.5 versus A and C=5.8 mmol/L). Also, group C has statistically significant number of diabetic patients (C=31% versus A-21% vs B 12.5%). The most important echocardiographic parameter was LV myocardial mass index (LVMI). LVMI was found in group C (LVMI=134g/m²) with the highest value and statistically significantly higher than the values of the other two groups ($p<0.05$). CONCLUSION: Excellent quality of anticoagulant effect of chronic therapy with dicumarol preparations in order to prevent thromboembolism was in only 16% of patients and good quality was in 28% at the one-year follow-up. Unfortunately, poor control of anticoagulation in as much as 56% of patients is predominant. Hyperglycaemia and diabetes mellitus were the most important clinical factors significantly associated with poor effectiveness of oral anticoagulant therapy (OAK). Echocardiographically determined level of left ventricular hypertrophy was statistically significantly associated with poor effectiveness of oral anticoagulation. Poor patient compliance was still probably the main reason of poor quality of oral anticoagulation therapy.

Key words: atrial fibrillation, oral anticoagulant therapy, thromboembolism, left ventricular hypertrophy, diabetes mellitus, obesity.

UVOD

Atrialna fibrilacija (AF) je najčešća hronična aritmija [1].

Učestalost javljanja atrijalne fibrilacije povećava se sa starošću, ima prevalencu 5-10% kod osoba preko 60 godina i više od 15% kod osoba preko 80 godina. AF se prezentuje različitim simptomima a oko 30% pacijenata su asimptomatski [2].

Kliničke manifestacije atrijalne fibrilacije kreću se od potpuno asimptomatske aritmije otkrivene slučajno pri rutinskom odlasku kod lekara, preko aritmije sa minimalnim, problematičnim, onesposobljavajućim ili katastrofalnim simptomima, do hronične aritmije koja takođe

može davati minimalne ili onesposobljavajuće simptome, što klasificuje težinu simptoma AF prema EHRA skoru [2]. AF je udružena sa petostrukim povećanjem rizika od tromboemboljskog možanog udara a 1,5 put je veći rizik od fatalnog možadnog udara [3, 4, 5].

Atrialna fibrilacija (AF), prema nivou rizika za tromboembolizam zahteva uvođenje dugotrajne oralne antikoagulantne terapije (OAKT) najčešće dikumarolskim preparatima, to jest antagonistima vitamina K (VKA). Predstavnici ove grupe lekova su acenokumarol, varfarin, i retko fenprocumon [6, 7]. Odluka o uvođenju OAKT donosi se na osnovu opšte prihvaćenog CH₂DS₂-VASc skora [2, 8]. Prikazana je u tabeli 1.

TABELA 1 CHA₂DS₂-VASc skor: Klinički faktori rizika za moždani udar, tranzitorni ishemički atak i sistemski embolizam

TABLE 1. CHA₂DS₂-VASc scor: Clinical risk factors for stroke, transient ischaemic attack and systemic embolism

CHA₂DS₂-VASc SKOR faktori rizika	POENI
Kongestivna srčana slabost	
Znaci/simptomi srčane slabosti ili smanjenje ejekcione frakcije leve komore	1
Hipertenzija	
Krvni pritisak veći od 140/90mmHg u mirovanju u najmanje 2 merenja ili pri antihipertenzivnoj terapiji	1
Stariji od 75 god	2
Diabetes mellitus	
Glukoza našte veća od 125mg/dl (7 mmol/L) ili pri terapiji oralnih hipoglikemicima i/ili insulinom	1
Raniji moždani udar, tranzitorni ishemički atak ili tromboembolizam	2
Vaskularna bolest	
Raniji infarkt miokarda, periferna arterijska bolest ili aortni plak	1
Starost između 65-74 godine	1
Ženski pol	1

Oralna antikoagulantna terapija (OAKT, OAC) signifikantno redukuje rizik od moždanog udara za više od 68% [9].

Mada antikoagulantna terapija povećava rizik od krvarenja, ona obezbeđuje opšti benefit za pacijenta i pokazala se efikasna u smislu cene i efektivnosti [2, 3, 9]. OAKT je preporučena Vodičima za pacijente sa umernim i visokim rizikom za moždani udar koji nemaju kontraindikacije (TABELA 2). Takođe, korišćenje direktnih, pravilnije ne-vitamin K oralnih antikoagulansa (NOAK, NOAC) sve više se uvećava, ali bez velikih studija praćenja dugotrajnog lečenja [10, 11].

Antitrombocitni lekovi su ranije bili preporučeni za pacijente sa niskim rizikom za moždani udar (CH₂DS₂-VASc skor =1), ali postoje neki dokazi o neefikasnosti aspirina. Efektivni tretman sa VKA zahteva monitoring protrombinskog vremena (PT) i izračunavanje internacionalnog normalizovanog odnosa (INR) i prema njemu stalno podešavanje terapijske šeme. Internacionale serije bolesnika ukazuju na veliki broj pacijenata (više od 50%) bez uvedene antikoagulante terapije [2, 6, 7, 12]. Kontrola frekvence i ritma je paralelni važan aspekt u lečenju atrijalne fibrilacije. [2, 5].

Paroksizmalna, perzistentna i permanentna forma aritmije zahtevaju različiti terapijski pristup. Patofiziološki gledano, procesi električnog i anatomskega remodelovanja

miokarda prvenstveno leve pretkomore dovode do sklonosti za nastanak tromba, prvenstveno aurikule leve pretkomore i do oštećenja mehaničke funkcije pretkomora i komora. Podrazumeva se zaključak da terapija mora biti prilagođena svakom pacijentu pojedinačno u zavisnosti od sledećih faktora: da li pacijent ima simptome, koliko su ozbiljni simptomi i kolika je mogućnost vraćanja u sinusni ritam. Glavni ciljevi terapije su: prevencija tromboembolizma, kontrola komorskog odgovora, vraćanje u sinusni ritam i njegovo održavanje, kao i prevencija recidiva AF [1, 2]. Merenje protrombinskog vremena krvi (PT) i određivanje internacionalnog normalizovanog odnosa (INR) aktuelnog PT prema svedoku daje meru optimalnog antikoagulantnog efekta kada je INR od 2,0 do 3,0.

HAS-BLED skor [13] (TABELA 2) je razvijen zbog procene rizika od krvarenja 2010 godine na 3978 pacijenata, koji vrši stratifikaciju rizika na nizak skor 0-2 boda i visok rizik 3-9 za krvarenje. On nalaže oprez sa OAKT uz smanjenje rizika od krvarenja redovnom kontrolom INR, lečenjem hipertenzije, isključivanje komedikacije i alkohola, zaštita blokatorima protonskе pumpe, ali ne isključuje uvođenje antikoagulantne terapije, osim u slučaju kontraindikacija (TABELA 3).

TABELA 2 HAS-BLED skor za procenu jednogodišnjeg rizika major krvarenja kod bolesnika sa AF na antikoagulantnoj terapiji

TABLE 2. HAS-BLED scor estimates one year risk of major bleeding for patients with atrial fibrillation on anticoagulation therapy

AKRONIM	FAKTORI RIZIKA	BODOVI
H	Hipertenzija: (neregulisana, >160 mmHg sistolni pritisak)	1
A	Abnormalna funkcija bubrega: hronična hemodijaliza, transplantiran bubreg , s-kretininCr >200µmol/L ; Abnormalna funkcija jetre: Cirrhosis hepatis ili Bilirubin >2 x normal ili AST/ALT/Alkalna Fosfataza>3 x Normal	1 ili 2
S	Moždani udar, predhodni moždani udar u anamnezi	1
B	Krvarenje: Predhodno veliko major krvarenje ili predispozicija za krvarenje	1
L	LABILNI INR: Nestabilne/visoke INR vrednosti ili Vreme u terapiskom opsegu < 60%	1
E	STARICI od 65 godina	1
D	LEKOVI Upotreba lekova koji predisponiraju na krvarenje(Antitrombocitni, Nesteroidni antireumatici) ILI ALKOHOL-Predhodni alkoholizam (≥ 8 pića/nedeljno)	1 ili 2

U novom ESC vodiču za AF [2] proširen je broj rizik faktora za krvarenje u antikoagulisanim pacijenata sa AF i podeljeni su na promenjive (koji mogu da se modifikuju - hipertenzija, labilni INR, lekovi, ekces alkohola) na potencijalno promenjive (anemija, oštećenje funkcije jetre i bubrega, trombocitopenija ili oštećenja funkcija trombocita) i nepromenjive (starost, predhodno veliko krvarenje i predhodni

moždani udar, bolesnici na hemodijalizi ili sa transplantiranim bubregom, ciroza jetre, maligniteti i genetski faktori). Dodati su i biomarkeri za rizik od krvarenja: Hs-Tropomin, Faktor diferenciranja rasta-15 (Growth differentiation factor-15) i procenjena brzina glomerulske filtracije-eGFR ili klirens kreatinina-CrCl.

TABELA 3 Relativne kontraindikacije za antikoagulantnu terapiju
TABLE 3 Relative contraindication for anticoagulation therapy

RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE ZA ANTIKOAGULANTNU TERAPIJU	
1	VISOK RIZIK OD KRVARENJA
2	PREDHODNO KRVARENJE
3	VISOK RIZIK OD POVREĐIVANJA
4	NEKOMPLIJANTNOST PACIJENTA
5	ODBIJANJE PACIJENTA DA UZIMA LEK
6	BEZ PARTICIPACIJE PACIJENTA U KONTROLI PT/INR
7	LABILNI INR
8	HRONIČNO PREKOMERNO UZIMANJE ALKOHOLNIH PIĆA
9	CH2DS2VASc skor ≤ 1 ILI ALTERNATIVNO UZIMANJE ANTITROMBOCITNIH LEKOVA

MATERIJAL I METODE RADA
Ovom longitudinalnom, prospektivnom studijom je obuhvaćeno konsekutivnih 87

bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom na OAKT. Na acenokumarolu je bilo 68/87 (78%) bolesnika a na varfarinu 19/87 (22%). Predhodno su

isključeni bolesnici koji su bili na nedikumarolskim, novim antikoagulantnim lekovima (NOAK, NOAC). Vreme u terapijskom opsegu (TTR) nije moglo da se izračuna kod većine ispitanika metodom Rosendaal [14], niti alternativnom metodom iz ROCKET AF studije [15] zbog malog broja merenja u toku godinu dana oko 7 zbog nesaradnje pacijenata. Zato je razvijena i korišćena orginalna klinička metoda-aproksimacija, na osnovu kliničkih kriterijuma vrednosti INR. Kriterijumi za odličnu antikoagulisanost je bio da u toku godinu dana većina vrednosti tj. 5 do 7 izmerenih vrednosti PT/INR bude ≥ 2 (analogno TTR $>60\text{-}85\%$ vremena). Dobra anti-koagulisanost je definisana da 3 do 4 vrednosti PT INR tokom praćenja od godinu dana budu u terapijskom opsegu (analogno TTR 50 do 60% vremena). Slaba antikoagulisanost je definisna da 0-2 izmerene vrednosti INR budu u terapijskom opsegu (analogno TTR $<50\%$).

Svim bolesnicima su u toku godinu dana praćenja uz rutinske kliničke i laboratorijske parametre, određivani indeks telesne mase (BMI), obim struka, merenje krvnog pritiska, EKG i ehokardiografija. Ehokardiografsko ispitivanje je vršeno na aparatu Toshiba Xario CV i GE-Vivid 7 dimension. Sistolna funkcija je predstavljena ejekcionom frakcijom leve komore. Ejekciona frakcija je normalna ukoliko je veća od 50%, granična (mid range) od 40-49%

i snižena ukoliko je manja od 40 %. Dijastolna funkcija je najbolje reprezentovana odnosom transmortalne E brzine i srednje brzine e' mitralnog anulusa na tkivnom Doppleru-E/e'. Taj odnos E/e' može da bude normalan, graničan i povišen. Takođe je praćena i masa leve komore i dijametar leve pretkomore. Masa leve komore je automatski dobijana kombinovanim merenjem M-mod/Bmod formulom po Teicholzu uz indeksiranje na telesnu površinu (indeks mase miokarda leve komore-LVMI). Referentne vrednosti za hipertrofiju leve komore jesu: LVMI $>95 \text{ g/m}^2$ za ženski pol a LVMI $>115 \text{ g/m}^2$ za muški pol. Dijametar leve pretkomore je dobijen kombinovanim direktnim merenjem M-mod/B mod sa normalnim vrednostima: $<38 \text{ mm}$ za ženski pol i $<40 \text{ mm}$ za muški pol. Volumen indeks leve pretkomore (LAVI) nije svima rađen i ti podaci nisu prikazani.

REZULTATI:

U toku praćenja od godinu dana, na osnovu sukcesivnih vrednosti PT/INR, 87 bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom (AF) je klasifikovano u tri grupe: grupa A - odlična kontrola - kvalitet antikoagulantnog efekta N=14/87 (16%), grupa B - dobra kontrola - kvalitet antikoagulacije N=24/87 (28%), grupa C - slaba kontrola - kvalitet antikoagulantnog efekta N=49/87 (56%) što je prikazano u Tabeli 3 i grafikonu 1.

TABELA 3. Osnovne kliničke i laboratorijske karakteristike kod 87 pacijenata podeljenih u 3 grupe prema kvalitetu antikoagulantne terapije

TABLE 3. Baseline clinical and laboratory characteristics of 87 patients divided in 3 groups according to quality of anticoagulation therapy

KARAKTERISTIKA	STEPEN KVALITETA ANTIKOAGULACIJE		
UKUPAN BROJ PTS AF N=87 (100%)	ODLIČAN GRUPA A n=14/87(16%)	DOBAR GRUPA B n=24/87(28%)	SLAB GRUPA C n=49/87 (56%)
Polna struktura M/Ž	7/14 (50%)	8/25 (32%)	27/49(55%)
	7/14 (50%)	17/25(68%)	22/49(45%)
Starost u godinama	69,4±8	70±7,3	71±7,3
CHA ₂ DS ₂ -VASc skor	3,3±1,4	3,4±1,2	3,6 ±1,1
HASBLED skor	3,2±0,8	3,2±0,6	2,92±0,8
BMI (kg/m ²)	29,8	30,9	30,9
Glikemija (mmol/L)	5,8	5,8	6,5
Diabetes mellitus 2	12%	12%	31%
Sistolni pritisak mmHg	132±13	140±21	135±16
Diastolni pritisak mmhg	77±9	80±9	79±16

Prevalenca cerebrovaskularnih inzulta na početku praćenja bila je 7/102 (6,9 %). Prevalenca velikih-major krvarenja bila je

2/102 (1,9 %) u oba slučaja gastrintestinalana (melen).

Grafikon 1. Antikoagulacioni odgovor na terapiju.
Chart 1. Anticoagulation response on therapy.

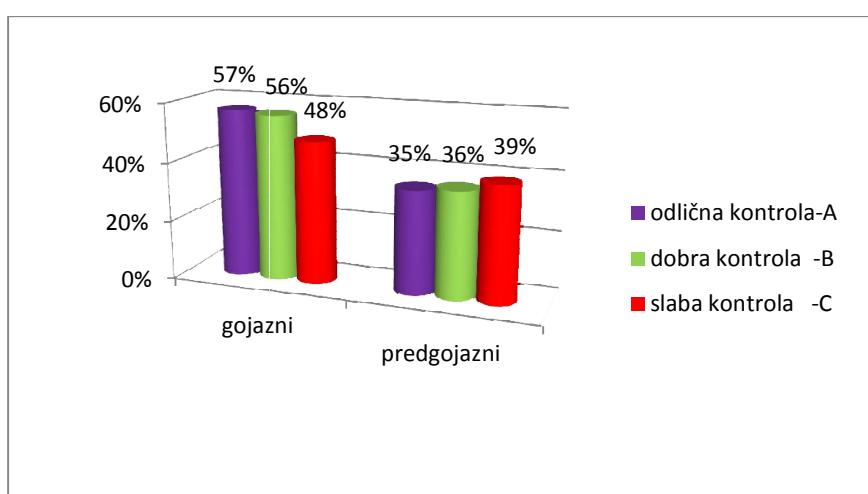


Starost i polna struktura nisu značajno uticali na kvalitet antikoagulacije (Tabela 3). Srednja vrednost CHA₂DS₂-VASC skora za rizik tromboembolizma je bila nešto viša u grupi C (A=3,3, vs B=3,4 Vs C=3,6) ali bez statističke razlike, dok je srednja vrednost rizika od krvavljenja HASBLED skora bila nešto niža u grupi C ali bez statističke razlike. Međutim u individualnoj distribuciji, broj osoba sa povišenim rizikom za krvarenje (HAS-BLED>3) bio je statistički značajno najniži u grupi C sa

slabim kvalitetom antikoagulacije (A 28,6% vs B=32% vs C22,6%, p<0,05).

Srednja vrednost indeksa telesne mase (BMI) je bila nešto niža u grupi A (29,8 kg/m²) ali bez statističke razlike u odnosu na grupe B i C (30,9 kg/m² identično). U individualnoj distribuciji (Grafikon 3) u sve tri grupe dominiraju gojazni bolesnici (A-57%, B-56%, C-48%) i predgojazni (A-35%, B-36%, C-39%) bez statistički značajne razlike. ($\chi^2 = 0,487$, NS).

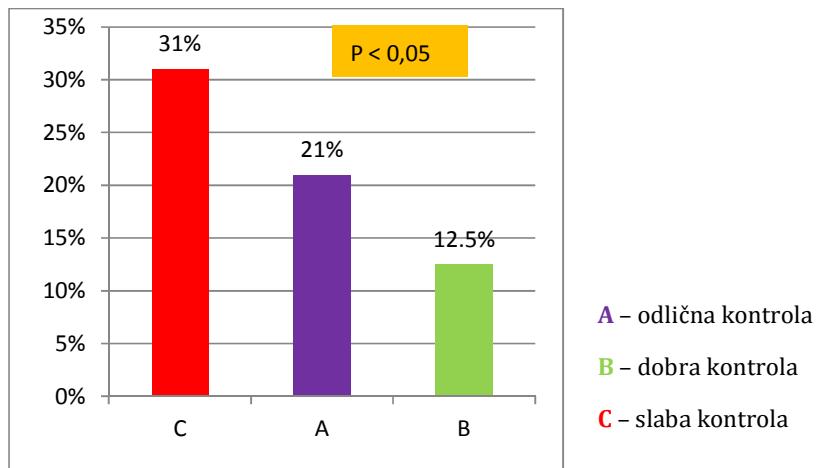
Grafikon 2. Uticaj BMI na efekat antikoagulacione terapije.
Chart 2. Influence of BMI on the effect of anticoagulation therapy.



Najviši nivo glikemije je bio u grupi C sa slabim kvalitetom antikoagulacije (C-6,5 versus A i C=5,8mmol/L) gde je bilo i statistički značajno

više dijabetičara (C=31% versus A-21% vs B 12,5 %). (Grafikon 3)

Grafikon 3. Uticaj prisustva Diabetes mellitus tip 2 efekat antikoagulacione terapije.
Chart 3. Influence of Diabetes mellitus typ 2 presence on the effect of anticoagulation therapy.



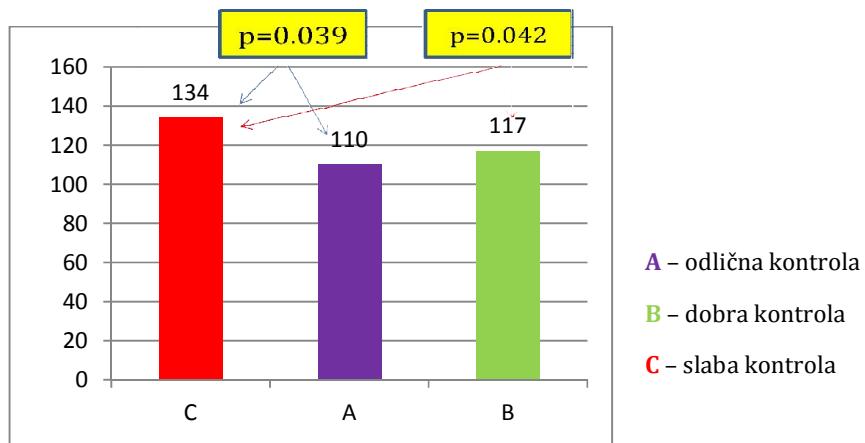
Analizom ehokardiografskih parametara (Tabela 4) utvrđeno je da ne postoji statistički značna razlika u parametrima sistolne i dijastolne funkcije među ispitivanim grupama. Jedino je nađen statistički značajno viši indeks mase miokarda (LVMI) koji reprezentuje stepen

hipertrofije miokarda leve komore u grupi C-sa slabim kvalitetom antikoagulacije u odnosu na grupe A i B (C-LVMI=134g/m² vs A =110; A vs C, p=0,039; B=117 g/m², B vs C (p=0,042) što je prikazano na Grafikonu 4.

Tabela 4 Ehokardiografski parametri kod 87 pacijenata podeljenih u 3 grupe prema kvalitetu antikoagulantne terapije
TABLE 3. Echocardiographic parameters of 87 patients divided in 3 groups according to quality of anticoagulation therapy

KARAKTERISTIKA	STEPEN KVALITETA ANTIKOAGULACIJE			Statistička značajnost (p)
UKUPAN BROJ PTS AF N=87 (100%)	ODLIČAN GRUPA A, n=14,	DOBAR GRUPA B, n=24	SLAB GRUPA C, n=49	
Indeks mase miokarda leve komore-LVMI (g/m ²)	110 ± 36	117 ± 22	134 ± 34	A vs C, p=0,039 B vs C, p=0,042 A vs B, NS
Ejekciona frakcija leve komore EF (%)	58 ± 9	57 ± 12	54 ± 14	NS
Dijastolna funkcija odnos E/e'	10,2 ± 3,0	11,7 ± 4,8	12,8 ± 5,0	NS

Grafikon 4. Analiza ehokardiografskih parametara mase miokarda leve komore.
 Chart 4. Analysis of echocardiographic parameters which reprezenting left ventricular myocardial mass.



DISKUSIJA

S obzirom da postoje dokazi da vođenje oralne antikoagulantne terapije (OAKT) striktno po vodiču dovodi do poboljšanja ishoda, jako je važno inistirati na kvalitetu antikoagulacije uz maksimalnu participaciju pacijenta, koji je adekvatno edukovan [16, 17].

Posebno je važno ne podceniti pacijente koji imaju samo jedan rizik faktor za moždani udar, ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC}$ skor = 1) pošto opservacioni podaci kohortnih studija iz "stvarnog života - real world life" pokazuju da takvi pacijenti imaju više moždanih udara, sistemskih embolizacija i veći mortalitet u odnosu na one sa uvedenom OAKT [18]. Ipak zbog superiornosti Ne-vitamin-K-oralnih antikoagulansa (NOAK-a) u odnosu na antagoniste vitamina K (VKA), posebno zato što daju stalno optimalnu antikoagulaciju bez potrebe podešavanja doze, NOAK lekovi treba da budu prva linija antitrombotskog tretmana kod većine pacijenata sa AF koji imaju jedan dodatni rizik faktor za moždani udar [18].

Vreme u terapijskom opsegu (TTR) nije moglo da se izračuna kod većine ispitanika najčešće korišćenom metodom Rosendaala [14], jer nisu imali dovoljno veliki broj merenja INR u toku godina dana (12 odnosno jednom mesečno) kao ni alternativnom metodom iz ROCKET AF studije [15]. Zato je kreirana i korišćena naša originalna klinička aproksimacija na bazi kliničkih kriterijuma za kvalitet antikoagulacije. Kriterijum za odličnu antikoagulisanost je bio da u toku godinu dana 5 do 7 izmerenih vrednosti PT/INR bude ≥ 2 (analogno vremenu u

terapijskom opsegu -TTR $>60-85\%$ vremena). Dobra antikoagulisanost je definisana da 3 do 4 vrednosti PT /INR budu u terapijskom opsegu (analogno TTR 50 do 60% vremena) dok je slaba antikoagulisanost: 0-2 izmerene vrednosti INR u terapijskom opsegu (TTR $<50\%$). Ova metoda procene ima mana ali je jedini mogući aproksimativni metod u svakodnevnoj praksi, dok bolesnici ne shvate značaj redovnog određivanja efekta OAKT putem merenja PT/INR jednom mesečno ili češće u slučaju nepostizanja ciljnih vrednosti od 2,0 do 3,0.

Standardni TTR, mera kontrole dikumarolske antikoagulacije, zavisi od uticaja dnevnih vrajacija INR vrednosti većine dana praćenja [14]. Zato je preporuka da se vreme u terapijskom opsegu (TTR) izračunava po metodi ROCKET AF studije koja bolje reflektuje uticaj na promenu doze leka nego Rosendaal metod [15]. Naša orginalna i jednostavna metoda pogodna je za brzu orientaciju u svakodnevnoj praksi ali ipak treba da se evaluira na većem broju ispitanika i dužim praćenjem.

U toku praćenja od godinu dana, na osnovu sukcesivnih vrednosti PT/INR ukupno 87 bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom 38 bolesnika ili 44% je imalo relativno dobar kvalitet antikoagulacije. Najmanja Grupa A je imala odličan kvalitet antikoagulantnog efekta N=14/87 (16%). U Grupi B kvalitet antikoagulacije je bio dobar u 24 bolesnika ili 28%. Najveća grupa C od 49 bolesnika (56%) imala je slab kvalitet antikoagulantnog efekta sa visokim rizikom za tromboembolijske komplikacije. Nelson WW i saradnici [19] su u velikoj studiji za 12 meseci praćenja na oko

23000 pacijenata našli srednji TTR=67%, sa samo 19% pacijenata koji su imali slab kvalitet antikoagulacije. Uporedivanjem naših podataka sa ovom velikom studijom, 56% naših pacijenata ili 2,9 puta više ima slab kvalitet antikoagulacije. Naši pacijenti ne kontrolišu PT/INR dovoljno često, obično na 1,5 do 2 meseca, pa zato i nemaju šansu da se postignu ciljne vrednosti INR titriranjem doze VKA. Unos hrane koja sadrži visok nivo vitamina K takođe je doprinoseći faktor. Nelson WW i saradnici [19] su logističkom regresionom analizom određivali udruženost komorbiditeta i TTR. Oni nalaze da su faktori udruženi sa slabim kvalitetom antikoagulacije: hipertenzija (41,7%), dijabetes mellitus tip 2 (24,1%), srčana insuficijencija (11,7%) i predhodni moždani udar (11,1%). Mi ne nalazimo povezanost lošeg kvaliteta antikoagulacije sa hipertenzijom i srčanom insuficijencijom, ali u našem istraživanju dijabetes mellitus tip 2 je najvažniji komorbiditet, statistički značajno udružen sa slabom koagulacijom. Podgrupa C ima čak 31 % dijabetičara prema 24% u studiji Nelsona WW i saradnika (C=31% versus A-21% vs B 12,5%). Hong KS i saradnici [20] u studiji objavljenoj 2017 godine u 16 Korejanskih centara na 1230 bolesnika sa AF i predhodnim moždanim udarom, praćenjem oko 27 meseci našli su srednji TTR 49,1%. Ni jedan od ovih centara nije postigao TTR>60% kao terapijski cilj [20]. Čak 42% su imali slab kvalitet antikoagulacije (a već su preležali moždani udar) dok je u našoj studiji sa slabim kvalitetom bio nešto veći broj bolesnika (56%) ali je bilo samo 6,9% pacijernata sa moždanim udarom.

Iranska studija Frasada BF i saradnika [21] objavljuje srednju vrednost TTR=55% a slab kvalitet antikoagulacije ima 38% pacijenata. Jedini su proučavali uticaj ko-medikacije na INR i našli da je prediktor slabog kvaliteta antikoagulacije konkurentna upotreba više od 4 leka (OR=2,06)

Melamed OC i saradnici [22] jednogodišnjim praćenjem na 906 pacijenata nalaze slab kvalitet antikoagulisanosti grubo u 2/3 (66%) ispitanih. Srednji TTR je bio 48,6%. Oni nalaze da je slab kvaliteta antikoagulacije povezan sa ženskim polom, odmakom starošću pacijenata i komorbiditetima. Od komorbiditeta srčana insuficijencija povezana je sa slabim kvalitetom antikoagulacije (OR=1,63), dok nema statistički značajne povezanosti sa dijabetesom što se razlikuje od naših podataka. Takođe nema

uticaja hipertenzije na slab kvalitet antikoagulacije, saglasno sa našom studijom a što je suprotno studiji Nelsona WW i saradnika [19]. Melamed OC i saradnici [20] takođe uključuju i neadekvatnost lekara u vođenju OAKT terapije kao važan faktor u slabom kvalitetu antikoagulacije (bez sertifikata za vođenje OAKT, OR=1,41).

U najvećoj studiji na 34346 bolesnika sa AF i novouvedenim varfarinom [23] nađeno je da vrednosti INR<2,0 dovode do povećanog relativnog rizika ne samo za tromboembolijske komplikacije TIA (relativni rizik RR=8) i ishemični moždani udar (RR=7,6) već i za akutni koronarni sindrom (RR=7,9) [23].

AuriculA, veliki švedski nacionalni registar za atrijalnu fibrilaciju i antikoagulaciju [24] korišćen je za procenu doziranja VKA i kvalitet antikoagulacije putem TTR na 18391 sa AF. Oni su dobili jedne od najboljih rezultata uopšte u svetu sa srednjim TTR od 76,2%, što je mnogo više nego u pomenutim prospektivnim i randomizovanim studijama i registrima. Frekvenca tromboembolijskih komplikacija i velikih krvarenja je bila niska, respektivno 1,7% i 2,6% na godinu lečenja. Nije nađena korelacija između tromboembolijskih komplikacija i starosti pacijenata, kao što su to našli Melamed OC i saradnici [22], već sa velikim krvarenjima. Korišćenje AuriculA programa doziranja VKA može da posluži za obrazac postizanja dobre antikoagulisanosti za druge ustanove koje se bave ovim problemom [24]. U najveću meta-analizu studija sa VKA u AF analizom baza podataka MEDLINE, CENTRAL and EMBASE godine uključeno je 68 studija od 1990-2013 godine [25]. Pacijenti su proveli 61% vremena u terapijskom opsegu INR (TTR) dok je 25% imalo slab kvalitet antikoagulacije a 14% je bilo sa INR iznad>3,0. Oko 57% tromboembolijskih komplikacija se desilo kod INR<2,0 a 42% hemoragijskih komplikacija kod INR >3,0. Pacijenti na VKA u AF često imaju INR van terapijskog ranga. Dok se tromboembolijski i hemoragijski događaji nažalost dešavaju i u pacijenata u terapijskom opsegu 2,0 do 3,0, ipak pacijenti sa INR<2,0 čine većinu pacijenata sa tromboembolizmom. Analogno tome pacijenti sa INR>3,0 čini najveći broj sa hemoragijom. Vođenje OAKT van kliničkih studija ili van bolnica je udruženo sa slabijim kvalitetom antikoagulacije, posebno u periodu pri uvođenju OAKT. Pacijenti u Evropi imaju bolju kontrolu INR nego u Severnoj Americi. Antagonisti

vitamina K (VKA) su efektivni oralni antikoagulantni lekovi koji se titriraju do dostizanja uskog terapijskog ranga od INR 2-3. što je nekada teško postići [24]. Vreme u terapijskom opsegu TTR od $\geq 65\%$ je uobičajeno prihvaćeno kao definicija stabilnosti INR [26]. Postoji heterogenost u podacima vezanim za kvalitet OAKT u pogledu definicije za odličan, dobar i slab kvalitet antikoagulacije. U našoj studiji mi smo koristili načinje korišćen kriterijum TTR $\geq 60\%$ [20] dok neki autori smatraju da je to $\geq 65\%$ [26] ili $\geq 70\%$ [24]. U stvarnom životu, van studija, retko se postižu ovi standardi što povećava mogućnost tromboembolijskih komplikacija i velikih krvarenja. Postoje jaki dokazi da je apsolutni benefit od OAKT veći što je veći tromboemboliski rizik prema CHA₂DS₂-VASc skoru, pa u celom kontekstu NOAK lekovi imaju veći klinički benefit u poređenju sa VKA posebno u najrizičnijim pacijenata [10, 11, 27].

Postizanje odličnog kvaliteta antikoagulacije mora biti zadatak u svih bolesnika sa AF i CH₂DS₂-VASc skorom 2 i više (nekad i 1) posebno u najrizičnijim podgrupama bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i komorbiditetima: dijabetičarima, hipertenzivnim pacijentima sa srčanom insuficijencijom i preležanim moždanim udarom i TIA [2, 19].

CH₂DS₂-VASc skor (rizik tromboembolizma) je bio nešto viši u grupi C (A=3,3, vs B=3,4 Vs C=3,6) dok je rizik od krvavljenja HAS-BLED skor >3 bio u individualnoj distribuciji statistički značajno niži u grupi C (B=32% vs A 28,6% vs C 22,6). U literaturi nismo našli da je neko radio ovake komparacije ali je logičan nalaz pošto veći rizik prema CH₂DS₂-VASc nosi teže postizanje ciljnog INR.

Gojaznost i predgojaznost je dominirala u individualnoj distribuciji u sve tri grupe ali bez statistički značajne povezanosti sa kvalitetom antikoagulacije, što je u skladu sa podacima iz literature. Jedino može da se konstatiše da je metabolički sindrom češće udružen sa atrijalnom fibrilacijom, ali bez upliva na stepen kvaliteta antikoagulacije što je nedavno pokazano u studiji Raščanin A. i saradnici [28].

U dostupnoj literaturi do sada нико nije analizirao udruženost ehokardiografskih parametara sa kvalitetom antikoagulantnog efekta OAKT. U našoj studiji dobijen je statistički značajno viši indeks mase miokarda (LVMi) u

grupi C sa slabim kvalitetom antikoagulacije -C-LVMi=134 g/m² vs A =110 vs B 117 (A vs C, p=0,039; B vs C (p=0,042), ali nismo našli povezanost sa srednjim vrednostima sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Ovo se može objasniti predpostavkom da ti pacijenti sa hipertrofijom miokarda u sklopu hipertenzivnog srca i slabim kvalitetom antikoagulacije imaju duže trajanje i teži stepen hipertenzije što bi trebalo posebno istraživati. Udruženost hipertenzije i slabog kvaliteta antikoagulacije je dokazana u velikim studija [19].

Mnogo faktora je udruženo sa slabom kontrolom INR, odnosno slabim kvalitetom antikoagulacije: Pacijenti lečeni ambulantno; oni sa novouvedenim VKA; mlađi i stariji odmakle dobi; nekomplijantni za terapiju i merenje INR; nepridržavanje saveta o izbegavanju hrane bogate vitaminom K; Uzimanje više od 4 leka uz OAKT; Nivo edukacije lekara primarne i sekundarne zdravstvene zaštite; Takođe multipli organski i mentalni komorbiditeti su udruženi sa nižim TTR najčešće hipertenzija, dijabetes melitus, srčana insuficijencija. Ipak jedan od najvažnijih faktora su genetski faktori [26]. Klinički prediktori su dostupni za analizu ali oni mogu objasniti ipak samo 10% varijanse koja leži iza loše kontrole INR. Zato genetski faktori polimorfizam CYP2C9 i ili VKORC1 i neki drugi geni imaju veliki ideo u slabom kvalitetu antokoagulacije [26].

Kao što se vidi iz svega gore navedenog u literaturi postoji heterogenost u podacima vezanim za kvalitet antikoagulantne terapije i rizik faktore i prediktore slabog kvaliteta antikoagulacije. Razne studije analiziraju različite grupe faktora, jedne uzimaju manji a druge veći broj rizik faktora i prediktora te ne postoji konzistentnost u ovakvima nalaizama. Bilo bi poželjno da velike propsektivne studije urade sveobuhvatno praćenje ovih fakora. Lekari treba da ohrabre pacijente da intenziviraju marljivost u redovnom uzimanju leka i kontroli INR kada koriste antagoniste vitamina K (VKA) i da razmotre prelazak na nove antikoagulantne, Ne-Vitamin-K antagonistе u prvom redu dabigatran i rivaroksaban kao terapijske opcije u bolesnika sa AF gde je labilan INR ili loša komlijansa u kontroli INR [10, 11, 26, 27].

ZAKLJUČAK:

Odličan i dobar kvalitet antikoagulantnog efekta hronične terapije antagonistima vitamina K u cilju prevencije

tromboembolizma je u toku jednogodišnjeg praćenja bio samo kod 44% bolesnika. Nažalost dominira slab kvalitet antikoagulacije kod čak 56% bolesnika. Od kliničkih faktora koji su povezani sa slabim antikoagulantnim efektom značajni su prisustvo hiperglikemije i dijabeta. Ehokardiografski određena težina hipertrofie leve komore je statistički značajno povezana sa slabim antikoagulantnim efektom. Klinički

prediktori su lako dostupni za analizu ali oni mogu objasniti ipak samo 10% varijanse koja leži iza loše kontrole INR. Zato genetski faktori polimorfizam CYP2C9 i/ili VKORC1 imaju veliki ideo u slabom kvalitetu antokoagulacije. Glavni razlog za slabiji kvalitet antikoagulacije, u odnosu na zemlje zapadne Evrope uz genetske faktora jeste loša komplijansa pacijenata.

LITERATURA:

- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016; 37: 2893-2962.
- Potpara TS, Lip GY. Oral anticoagulant therapy in atrial fibrillation patients at high stroke and bleeding risk. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015; 58(2):177-194.
- Quinn GR, Severdia ON, Chang Y, and Singer DE. Contemporary Trends in Oral Anticoagulant Prescription in Atrial Fibrillation Patients at Low to Moderate Risk of Stroke After Guideline-Recommended Change in Use of the CHADS to the Wide Variation in Reported Rates of Stroke Across Cohorts of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2017; 135(3):208-219.
- Allan V, Banerjee A, Shah AD, Patel R, Denaxas S, Casas JP, Hemingway H. Net clinical benefit of warfarin in individuals with atrial fibrillation across stroke risk and across primary and secondary care. *Heart.* 2017; 103(3): 210-218.
- Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 141 (suppl 2):e44S-e88S.
- Dlott JS, George RA, Huang X, Odeh M, Kaufman HW, Ansell J, Hylek EM. National assessment of warfarin anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation.* 2014; 129: 1407-1414.
- Katz DF, Maddox TM, Turakhia M, Gehi A, O'Brien EC, Lubitz SA, et al. CHA₂ DS₂-VASc Score for Thromboembolic Risk Assessment: Analysis From the National Cardiovascular Data Registry's Outpatient Practice Innovation and Clinical Excellence Atrial Fibrillation Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(5). Available from: pii: e003476 doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003476. PMID: 28506981
- Mazurek M, Shantsila E, Lane DA, Wolff A, Proietti M, Lip GYH. Guideline-Adherent Antithrombotic Treatment Improves Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the Community-Based Darlington Atrial Fibrillation Registry. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92: 1203-1213.
- Zirlik AJ, Bode C. Vitamin K antagonists: relative strengths and weaknesses vs. direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Thrombolysis.* 2017; 43(3):365-379.
- Chen ST, Patel MR. Comparison of anticoagulant therapy for atrial fibrillation -novel oral anticoagulants versus vitamin K antagonists. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018 Jan 12. pii:S0033-0620 (18)30024-0. doi: 10.1016/j.pcad. 2018.01.005. Epub 2018 Jan 12.
- Brandes A, Overgaard M, Plauborg L, Dehlendorff C, Lyck F, Peulicke J et al Guideline adherence of antithrombotic treatment initiated by general practitioners in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a Danish survey. *Clin Cardiol.* 2013;36:427-32.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB; Crijns HJ, Lip GY. Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) to Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; 138: 1093-1100.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, Van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69:236-239.
- Singer DE, Hellkamp AS, Yuan Z, Lokhnygina Y, Patel MR. Alternative Calculations of Individual Patient Time in Therapeutic Range While Taking Warfarin: Results From the ROCKET AF Trial. *J Am Heart Assoc.* 2015;4: Available from: e001349 doi: 10.1161/JAHA.114.001349
- Lip GY, Laroche C, Popescu MI, Rasmussen LH, Vitali-Serdz L, et al. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent antithrombotic treatment in highrisk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry. *Europace.* 2015; 17: 1777-1786.
- Proietti M, Nobili A, Raparelli V, Napoleone L, Mannucci PM, Lip GY; Adherence to antithrombotic therapy guidelines improves mortality among elderly patients with atrial fibrillation: insights from the REPOSI study. *Clin Res Cardiol.* 2016; 105: 912-920.
- Potpara TS, Dagres N, MujovicN, Vasic D, Asanin M, Lip GYH. Decision-Making in Clinical Practice: Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation and a Single Additional Stroke Risk Factor. *Adv Ther* 2017; 34: 357-377
- Nelson WW, Choi JC, Vanderpoel J. Impact of Comorbidities and Patient Characteristics on International Normalized Ratio Control Over Time in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2013; 112: 509-512.
- Hong KS, Kim YK, Bae HJ, Nam HS, Kwon SU, Bang OY et al. Quality of Anticoagulation with Warfarin in Korean Patients with Atrial Fibrillation and Prior Stroke: A Multicenter Retrospective Observational Study. *J Clin Neurol* 2017; 13(3): 273-280.
- Farsad BF, Abbasinazari M, Dabagh A, Bakshandeh H. Evaluation of Time in Therapeutic Range(TTR) in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Receiving Treatment with Warfarin in Tehran, Iran: A Cross-Sectional Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2016; 10(9): FC04-FC06.

22. Melamed OC , Horowitz G, Elhayany A, Vinker S. Quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation. *Am J Manag Care.* 2011; 17(3): 232-237.
23. Nelson WW, Wang L, Baser O, Damaraju CV, Schein JR. Out-of-range INR values and outcomes among new warfarin patients with non-valvular atrial fibrillation. *Int J Clin Pharm* 2015; 37: 53–59.
24. Wieloch M, Själander A, Frykman V, Rosenqvist M, Eriksson N, Svensson PJ. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry AuriculA. *Eur Heart J.* 2011; 32(18): 2282-2289.
25. Mearns ES, White CM, Kohn CG, Hawthorne J, Song JS, Meng J. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. *Thrombosis Journal* 2014;2:14 Available from: <http://www.thrombosisjournal.com/content/12/1/14>
26. Schein JR, White CM, Nelson WW , Kluger J , Mearns ES , Coleman CI . Vitamin K antagonist use: evidence of the difficulty of achieving and maintaining target INR range and subsequent consequences. *Thrombosis Journal.* 2016 Jun 13; 14: 14. Available from: <http://www.thrombosisjournal.com/content/12/1/14doi:10.1186/s12959-016-0088-y>. eCollection 2016. DOI 10.1186/s12959-016-0088-y
27. Potpara TS, Lip GY. Oral anticoagulant therapy in atrial fibrillation patients at high stroke and bleeding risk. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015; 58(2):177-94.
28. Raščanin A, Arandelović I, Bastać M, Bastać D. Uticaj metaboličkog sindroma na strukturne anomalije, sistolnu i dijastolnu funkciju leve komore određivanu ehokardiografijom u bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom. *Timočki medicinski glasnik* 2017; 42(3): 132-138.

UDK 618.177-089.888.11(4)
COBISS.SR-ID 259930380

ISSN 0350-2899. - God. 42, br. 4 (2017), str. 236-244.

KOMPARACIJA POLITIKA VANTELESNE OPLODNJE U SRBIJI I DRUGIM EVROPSKIM ZEMLJAMA

COMPARISON OF IN VITRO FERTILIZATION POLICY IN SERBIA AND OTHER EUROPEAN COUNTRIES

Artur Bjelica

MEDICINSKI FAKULTET, UNIVERZITET U NOVOM SADU, KLINIKA ZA GINEKOLOGIJU I AKUŠERSTVO,
KLINIČKI CENTAR VOJVODINE, NOVI SAD

Sažetak: Infertilitet predstavlja globalni problem koji pogađa sve brojnije parove u celom svetu. Kao jedan od najvažnijih načina borbe sa infertilitetom izdvaja se vantelesna oplodnja (in vitro fertilizacija - IVF). Rasprostranjenost i njena dostupnost variraju, a u velikoj meri zavise i od politike finansiranja ovih skupih procedura. Od prve uspešne vantelesne oplodnje do danas se postepeno nametala potreba za postavljanjem određenih zakonskih regulativa i normi, koje su se neprestano menjale. Paralelno se menjala i politika finansiranja postupaka vantelesne oplodnje. U Evropi, većina članica Evropske unije, osim Irske i Litvanije, ima određenu politiku finansiranja ili participiranja u troškovima asistiranih tehnologija. Udeo varira od oko 90-100% u Belgiji, Francuskoj, Grčkoj, Holandiji i Sloveniji i od 20 do 30% u Rumuniji i Španiji. U SAD ne postoji odgovarajući federalni zakon, kao ni nadoknada troškova za IVF postupak. Situacija u Srbiji se po ovom pitanju dinamično menjala od 2006. godine, kada je započeto finansiranja IVF od strane Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje. Godine 2006. RFZO je finansirao jedan pokušaj IVF kod žena životne dobi do 38 godina. Danas je aktuelno na snazi rešenje da RFZO finansira tri pokušaja IVF kod žena do 42 godine života. Rad predstavlja prikaz politika finansiranja vantelesne oplodnje u Srbiji i poređenje sa zemljama u Evropi.

Ključne reči: politika finansiranja, IVF, troškovi

Summary: Infertility represents a global problem which affects numerous couples all over the world. One of the most important ways of coping with infertility is in vitro fertilization (IVF). The spread and availability of IVF technology are to a great extent dependent on the policy of financing of its very costly procedures. From the first successful IVF to the present day there has existed an increasing need to introduce appropriate legislative measures and norms, which have been under constant changes. These changes have also been accompanied by changes in financing IVF procedures. In Europe, the majority of EU countries, with the exception of Ireland and Lithuania, have a defined policy of financing, i.e. participating in the costs of reproduction assisted technologies. The share varies from about 90-100% in Belgium, France, Greece, the Netherlands, and Slovenia, and from 30 to 30% in Romania and Spain. In the USA, there is neither a corresponding federal law nor participation in the costs of IVF procedures. The situation in Serbia in this respect has dynamically changed since 2006, the year when the Republic Fund for Health Insurance (RFHI) started to finance IVF. In 2006, the RFHI financed one trial for women aged to 38 years. Presently, the situation is that RFHI covers costs of three IVF trials for women to 42 years old. The article reviews the policy of IVF financing in Serbia and compares it with that in other European countries.

Key words: IVF policies, financing, costs

UVOD

Infertilitet predstavlja narastajući problem koji pogađa sve brojnije parove u celom svetu [1, 2]. Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji, infertilitet je bolest reproduktivnog

sistema koja se definiše kao izostanak postizanja kliničke trudnoće nakon 12 meseci, ili duže, regularnih nezaštićenih seksualnih odnosa [3]. Infertilitet predstavlja globalni i javni problem. Procena je da je više od 10% žena koje se nalaze

Adresa autora: Artur Bjelica, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KCV, Branimira Čosića 37, Novi Sad

E-mail: artur.bjelica@mf.uns.ac.rs

Rad primljen: 28.12.2017. Elektronska verzija objavljena: 27.03.2018.

www.tmg.org.rs

u stabilnim vezama dužim od 5 godina, a pokušavaju da ostvare trudnoću, pogodeno ovim problemom. Ukoliko se vremenski okvir smanji na dve godine, onda je ta brojka drastično veća jer se povećava 2,5 puta. Broj muškaraca sa infertilitetom ili nekom formom subfertiliteata nije poznat u potpunosti.

Od 1978. godine vantelesna oplodnja (IVF – in vitro fertilization) ulazi na velika vrata kao potencijalno spasonosno rešenje za brojne parove koji se bore sa infertilitetom [4]. Procenjuje se da je do sada rođeno preko 5 miliona dece uz pomoć tehnika asistirane reprodukcije [5].

Cilj rada je da se prikažu i uporede politike, zakonske regulative, finansiranje, tj. nadoknada troškova, i rezultati vantelesne oplodnje (IVF – in vitro fertilization) u Srbiji i pojedinim evropskim zemljama.

Pregled tehnika asistirane reprodukcije

Ključna tehnika asistirane reprodukcije je IVF tretman uz svoju podvarijantu ICSI (intracytoplasmatic sperm injection) metodu, rezervisanu za izuzetno loše nalaze spermograma partnera. Pored toga, u IVF procedure spada i transfer odmrznutih embriona – FET (frozen embryo transfer) za razliku od „svežih“ embriona u klasičnom postupku IVF ili ICSI. Prednosti FET je to što se višak embriona iz postupka IVF zamrzava i nakon toga se u sukcesivnim ciklusima vrši njihov transfer, čime se postiže visoka kumulativna stopa procedure vantelesne oplodnje.

Dalje, u tehnologije asistirane reprodukcije spada i zamrzavanje gameta – spermatozoida i jajnih ćelija, kao i preimplantacioni genetski skrining ili dijagnostika. PGS – preimplantacioni genetski skrining se sprovodi radi testiranje hromozomske ispravnosti embriona, dok se PGD – preimplantaciona genetska dijagnostika, izvodi u cilju provere na određene nasleđne bolesti – npr. cističnu fibrozu. U domen tehnika i tehnologija koje se vezuju za asistiranu reprodukciju spada i donacija spermatozoda, jajnih ćelija, embriona, kao i surrogat materinstvo.

U novije vreme dolazi do trenda zamrzavanja jajnih ćelija poznatim po nazivom social egg freezing. Zapravo, radi se o

zamrzavanju jajnih ćelija kod onih žena koje u datom momentu nemaju partnera ili ne žele u datom momentu trudnoću, a u značajnim su reproduktivnim godinama, sa pojavom tendencije opadanje fertилне sposobnosti [6].

Postavlja se pitanje da li sve ove tehnike asistirane reprodukcije povećavaju fertилне kapacitete jedne države. Brojni su zagovornici tvrdnje da se tehnologijama asistirane reprodukcije podiže nivo fertилnosti i da ima značaj u borbi sa negativnim trendovima prirodnog priraštaja sa kojima se suočavaju mnoge države, uključujući i Srbiju. Ipak, uspeh tehnologija asisitirane reprodukcije je ograničen, pogotovo u uznapredovalim godinama žene, tako da njihova primena ne može da vrati „biološki sat“ unazad, pa treba biti oprezan u tvrdnji da su tehnologije asisitirane reprodukcije u velikoj meri značajne u okviru kreiranja populacione politike [7].

Rasprostranjenost upotrebe vantelesne oplodnje

Prema broju izvedenih IVF postupaka na globalnom nivou, na osnovu raspoloživih podataka, Evropa je na prvom mestu sa 56%, na drugom mestu je Azija sa 23%, a zatim dolazi Severna Amerika sa 15% [8]. U samoj Evropi, procenat varira od države do države. Na vodećoj poziciji su: Danska, Belgija, Island, Švedska i Slovenija. U Danskoj, prema podacima objavljenim 2009. godine, stopa rađanja iz postupaka IVF učestvuje u ukupnoj stopi rađanja sa čak 4,2% [9]. Svakako, rasprostranjenost i dostupnost primene tehnologija asistirane reprodukcije zavisi i od politike finansiranja ovih skupih procedura [10]. Pretpostavlja se da se upravo zbog različite politike finansiranja u Evropi izvodi 2,5 puta više postupaka vantelesne oplodnje nego u SAD [11].

Zakonska regulativa primene vantelesne oplodnje

Od prve uspešne vantelesne oplodnje do danas se postepeno nametala potreba za postavljanjem određenih zakonskih regulativa i normi. Zakonske legislative variraju od zemlje do zemlje i neprestano se menjaju. U Tabeli 1 je dat prikaz aktuelnih regulativa o dostupnosti vantelesne oplodnje u evropskim zemljama [12].

Tabela 1. Zakonske regulative o dostupnosti vantelesne oplodnje u Evropi
Table 1. Legislation regarding availability of in vitro fertilization in Europe

Zemlja	Ograničenje u godinama	Isključivo medicinske indikacije	Isključivo parovi	Isključivo heteroseksualni
Austrija	Nema	Da	Da	Da
Belgija	Striktno <45	Ne	Ne	Ne
Danska	Striktno <45	Ne	Ne	Ne
Finska	Nema	Ne	Ne	Ne
Francuska	Bez jasnih granica (reprodukтивни period)	Da	Da	Da
Nemačka	Nema	Da	Da	Da
Grčka	Striktno <50	Ne	Ne	Ne
Mađarska	Nema	Ne	Ne	Da
Italija	Bez jasnih granica (reprodukтивни period)	Da	Da	Da
Holandija	Striktno <45	Da	Ne	Ne
Portugalija	Nema	Da	Da	Da
Španija	Nema	Ne	Ne	Ne
Švajcarska	Bez jasnih granica (reprodukтивни period)	Da	Da	Da
Švedska	Bez jasnih granica (reprodukтивни period)	Da	Da	Ne
Velika Britanija	Nema	Ne	Ne	Ne

Izvor: prilagođeno prema [12]

U Srbiji je 2009. godine donet zakon o biomedicinski potpomogutnoj oplodnji (BMPO) koji je revidiran, i sada je na snazi zakon koji je donet 2017. godine, objavljen u „Službenom glasniku RS“, br. 40/2017 [13]. Prema odrednicama ovog zakona, pravo obavljanja BMPO postupaka imaju:

- a) zdravstvene ustanove, odnosno delovi zdravstvene ustanove, iz Plana mreže zdravstvenih ustanova koji donosi Vlada RS Uredbom o planu zdravstvenih mreža;

b) zdravstvene ustanove osnovane u privatnoj svojini koje ispunjavaju uslove definisane zakonom.

Zakon dozvoljava i definiše donaciju spermatozoidea i jajnih ćelija, a ne dozvoljava surrogat materinstvo. Podzakonska akta koja regulišu promenu zakona iz 2017. godine su u postupku izrade.

U Tabeli 2. je dat prikaz zakonskih regulativa koje se odnose na doniranje gameta i embriona u Evropi. Uočava se da zakonske odrednice variraju od zemlje do zemlje.

Tabela 2. Zakonske regulative doniranja gameta i embriona u Evropi
Table 2. Legislation regarding donation of gametes and embryos in Europe

Zemlja	Donacija gameta	Donacija embriona	Anonimnost donora
Austrija	Ne	Ne	-
Belgija	Da	Da	Da
Danska	Da	Ne	Da
Finska	Da	Da	Ne

Francuska	Da	Da	Da
Nemačka	Samo spermatozoidi	Ne	Ne
Grčka	Da	Da	Da
Italija	Ne	Ne	-
Holandija	Da	Da	Ne
Portugalija	Da	Da	Da
Španija	Da	Da	Da
Švedska	Da	Ne	Ne
Velika Britanija	Da	Da	Ne

Izvor: prilagođeno prema [14]

Politika finansiranja vantelesne oplodnje

Da li je tretman infertilite u fokusu zdravstvenog sistema jedne zemlje? Odgovor na ovo pitanje leži u stepenu ekonomskog razvoja pojedine države/regiona. U visoko razvijenim zemljama tretman infertilite izbjega na vodeće pozicije po značaju u okviru organizacije zdravstvenog sistema [15]. Nije neobičajeno ni stanovište mnogih žena koje tretman infertilite stavljuju na prvo mesto, čak i ispred tretmana nekih vrlo ozbiljnih oboljenja koja mogu ozbiljno da naruše njihovo zdravlje. Takve težnje su prepoznate od zdravstvenog sistema i upravo one su glavni insentiv za uključivanje vantelesne oplodnje u domen javnog finansiranja. U zemljama u razvoju tretman infertilite nije prioritet, već je naglasak stavljen na bolju organizaciju primarne zdravstvene zaštite. U tim zemljama akcenat se stavlja na aktivnosti koje teže da spreče narušavanje reproduktivnog potencijala stanovnika [16]. Međutim, u svim zemljama postoje izraženi pronatalitetni trendovi koji često iniciraju osnivanje pronatalitetnih društava i organizacija jer je u većini kultura imati dete veoma cenjeno, roditeljstvo je kulturno obligatorno, dok je pojava da je par bez dece socijalno neprihvatljiv. Sigurno je da sva ta socio-kulturološki društveni stavovi, pojedinačno a i udruženo kroz organizacije, utiču na pokušaj uključivanja vantelesne oplodnje u javno finansiranje, bez obzira na stepen ekonomskog razvoja.

Stopa primene vantelesne oplodnje u svakoj pojedinoj zemlji zavisi od jedne jedine ključne determinante – stepena individualnog učešća u troškovima. Zemlje koje daju veliko učešće u troškovima vantelesne oplodnje, čime je individualno ulaganje smanjeno, imaju najveće stope upotrebe procedura vantelesne oplodnje. I pored toga što vantelesna oplodnja spada u skupe procedure, ekonomski aspekti vantelesne oplodnje u okvirima nacionalnog izdvajanja za zdravstvo, čak i ako se radi o visokom procentu

učešća u postupku vantelesne oplodnje, ipak, predstavljaju male izdatke. Troškovi koji su značajni a vezuju se za vantelesnu oplodnju, proističu ne iz cene samog postupka vantelesne oplodnje već iz kasnijih izdataka koji proističu iz održavanja višeplodnih trudnoća i postnatalne nege prevremeno rođene dece. Iako su troškovi vantelesne oplodnje visoki za pojedinca, odnosno, par, oni su krajnje dostupni za državni plan, naročito u industrijski razvijenim zemljama, što daje osnov za politiku finansijske nadoknade za troškove vantelesne oplodnje [17]. Kao faktor za ograničenje naknadnih troškova koji nastaju tokom trudnoće i porođaja neke zemlje su uvele obligatori transfer jednog embriona po postupku (tzv. single embryo transfer), čime se izbegavaju višeplodne trudnoće [18].

Faktori značajni za politiku finansiranja vantelesne oplodnje

Regulatorna politika i politika finansiranja u domenu vantelesne oplodnje se bazira na legalnim odrednicama i sigurnosti procedura BMPO, ali se, ipak, u osnovi najvećim delom oslanja na dva domena – troškovi vantelesne oplodnje i analizu troškovi – efikasnost ili troškovi – korisnost [9].

Troškovi – efikasnost vantelesne oplodnje zavisi od četiri faktora: 1) pretpostavljena ili postignuta stopa uspeha; 2) životna dob žene; 3) multiple trudnoće; 4) troškovi tretmana [19, 20]. Međutim, postoje i drugi, skriveni, troškovi koje nosi vantelesna oplodnja. Ukoliko je trudnoća rezultovala prevremenim porođajem, prematurno novorođenče kao i novorođenče sa niskom porođajnom masom, zahtevaju i češće hospitalizacije tokom odrastanja. Takođe, ukoliko je pokušaj vantelesne oplodnje bio neuspešan, parovi će možda imati potrebu za psihološkim intervencijama, čija bi cena bila još jedan faktor u proceni troškovi – efikasnost. Iz

ovakve situacije nameće se potreba za alternativnim premisama koje će činiti okosnicu politike finansiranja vantelesne oplodnje, a koje će u potpunosti uključivati i socijalna, politička, etička i filozofska razmatranja.

Mladovsky i Sorenson [9] daju pet mogućih „opravdanja“ vezanih za finansiranje vantelesne oplodnje uz podrobno obrazloženje svake od njih, a to su:

- 1) Vantelesna oplodnja treba da bude finansirana od strane države jer je infertilitet bolest, odnosno, medicinsko stanje. Zamerka ovakvom viđenju je da je definicija infertiliteta daleko od jasne odrednice. Termin infertilitet podrazumeva veliki dijapazon stanja i poremećaja. I sama dužina redovnih seksualnih odnosa bez postizanja trudnoće, tj. granica nakon koje se postavlja dijagnoza infertiliteta nije jasno određena. U kliničkim istraživanjima ona iznosi jednu godinu, dok se u epidemiološkim studijama za granicu uzimaju dve godine. Opravdanje za prvi stav mnogi vide u tome što će do 70% parova ostvariti trudnoću do isteka prve godine, kao i u tome što je to u skladu sa trendom postizanja što ranijeg postavljanja dijagnoze i promptnog NAPOMENA:NEJASNA REČ započinjanja tretmana. Ova vremenska determinanta otvara problem u donošenju politike finansiranja vantelesne oplodnje – koje je to vreme kada je potrebno započeti sa finansiranjem tretmanom vantelesne oplodnje. Ne treba zaboraviti ni činejnicu da odgađanjem IVF postupka može da se smanji i šansa za uspeh, zbog ženinih godina.
- 2) Vantelesna oplodnju je potrebno finansirati zbog toga što je to medicinska potreba. Zagovornici ovog stava ističu potrebu para da ima dete i da je to stanje koje obezbeđuje kvalitetan i zdrav život, kao i odsustvo bilo kog drugog oboljenja i stanja. S druge strane, postoje i mišljenja da je vantelesna oplodnja i želja da se ima dete stvar izbora, a ne esencijalna potreba [21].
- 3) Finansiranje vantelesne oplodnje je potrebno jer to proizilazi iz ljudskih prava. Prema pojedinim mišljenjima, pravo na vantelesnu oplodnju proizilazi

iz ljudskih prava, tj. iz prava na zdravlje koje podrazumeva najviše standarde fizičkog i mentalnog zdravlja. Drugi argument je da je prema povelji Ujedinjenih nacija iz 1948. godine utvrđeno da svako ima pravo na potomstvo.

- 4) Potreba za finansiranjem proističe iz činjenice da su zdravstvene nejednakosti neprihvatljive. Prema ovakovom tumačenju neprihvatljivo je da vantelesna oplodnja ne bude dostupna svima, i to je razlog da bude finansirana od strane države.
- 5) Vantelesna oplodnja treba da bude finansirana jer se time podiže stopa fertiliteta jedne države i tako smanjuje stareњe nacije. S obzirom na to da se mnoge države suočavaju sa stareњem nacije, nameće se i potreba da se i vantelesna oplodnja uključi u pronatalitetnu politiku. Protivnici ovakvog stava za argument navode da vantelesna oplodnja nudi vrlo malo povećanje ukupne stope fertiliteta.

Modaliteti nadoknada troškova postupka vantelesne oplodnje

S obzirom na visoke cene troškova vantelesne oplodnje, značajano je pitanje finansiranja postupka. U Evropi većina članica Evropske unije, osim Irske i Litvanije, ima određenu politiku finansiranja ili participiranja u troškovima asistiranih tehnologija. Udeo varira od oko 90-100% u Belgiji, Francuskoj, Grčkoj, Holandiji i Sloveniji, i od 20 do 30% u Rumuniji i Španiji. U SAD ne postoji odgovarajući federalni zakon, kao ni nadoknada troškova za IVF postupak. Samo pojedine države imaju osiguravajuće kompanije koje pokrivaju deo troškova postupka vantelesne oplodnje, koji u SAD iznose u proseku 12.400 dolara po postupku, za razliku od prosečne cene u Evropi koja iznosi 4.000-5.000 eura [22].

U Evropi postoje dva modaliteta plaćanja troškova postupka vantelesne oplodnje, i to:

- direktno plaćanje korisnicima usluga;
- plaćanje direktno centrima gde se sprovode postupci vantelesne oplodnje i koji taj uplaćeni deo uključi u cenu koju iskazuju prema korisnicima usluga – infertilnom paru.

U Tabeli 3. je dat prikaz modela finansiranja postupaka vantelesne oplodnje u evropskim zemljama [23].

U pogledu dostupnosti vantelesne oplodnje u finansijskom smislu, iz gornje tabele uočava se razlika u stepenu (su)finansiranja, kao i velike varijacije u broju ciklusa koji su pokriveni politikom finansiranja. Potpuno

pokriće troškova podrazumeva 100% nadoknadu za barem jedan ciklus vantelesne oplodnje. To pravo se ostvaruje u nekim zemljama kako u domenu privatnog, tako i u domenu državnog zdravstvenog sistema.

Tabela 3. Finansiranje vantelesne oplodnje u Evropi
Table 3. Financing of in vitro fertilization in Europe

Zemlja	Pokrivenost troškova	Maksimalni broj postupaka	Limit godina žena	Samo medicinske indikacije
Austrija	Parcijalna	4	Striktno žene <40, muškarci <50	Da
Belgija	U celini	6	Striktno <40	Da
Danska	Parcijalna	3	Striktno <40	Ne
Finska	Parcijalna	Varira	Nema	Ne
Francuska	U celini	4	Striktno <43	Da
Nemačka	Parcijalna	3	Striktno žene <40, muškarci <50	Da
Grčka	Parcijalna	Varira	Striktno <50	Da
Italija	Parcijalna	Varira	Bez jasnih ograničenja	Da
Holandija	U celini	3	Striktno <45	Da
Portugalija	Parcijalna	Varira	Nema	Da
Španija	Parcijalna	3	Bez jasnih ograničenja	Da
Švedska	U celini	Varira	Bez jasnih ograničenja	Da
Velika Britanija	Parcijalna	Varira	Striktno <40	Da

Izvor: Prilagođeno prema [23]

Politika parcijalnog finansiranja vantelesne oplodnje podrazumeva slično učešće u finansiranju kao i za druga zdravstvena stanja. I u ovom pogledu se beleže znatne varijacije u odnosu na dostupnost kao i nivo pokrića troškova vantelesne oplodnje. Parcijalno finansiranje zavisi od lista čekanja i upliva posebnih organizacija socijalne sigurnosti ukoliko postoje u datoј zemlji. Takođe, u pojedinim državama beleže se i regionalne razlike u stepenu sufinansiranja, npr. u Italiji i Španiji.

Pored toga, značajan faktor u okviru politike finansiranja vantelesne oplodnje je broj ciklusa koji se finansiraju. Zakonska regulativa u zemljama kao sto su Italija, Velika Britanija, Švedska i Finska ne ograničava broj ciklusa, već se odluka o maksimalnom broju (su)finansiranih

ciklusa bazira na lokalnim ili regionalnim uređenjima, stanju socijalnog fonda, kao u Grčkoj ili, pak, na individualnim procenama lekara specijalista za vantelesne oplodnje, što se primenjuje u Portugaliji. Belgija pruža odličnu finansijsku podršku u vidu pokrivenosti troškova do 6 (šest) ciklusa, ali uz ograničenje na transfer jednog embriona po ciklusu radi izbegavanja multiplih trudnoća. U Francuskoj su pokrivena četiri ciklusa vantelesne oplodnje, a ukoliko se ostvare trudnoća i porodaj, par ima pravo na ponovna četiri pokušaja vantelesne oplodnje za drugo dete.

Situacija u Srbiji se po pitanju starosne granice finansiranja vantelesne oplodnje i broja postupaka vantelesne oplodnje dinamično menjala od 2006. godine, kada je započeto finansiranja vantelesne oplodnje od strane

Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO). Godine 2006. RFZO je finansirao jedan pokušaj vantelesne oplodnje kod žena životne dobi do 38 godina. Danas je aktuelno na snazi rešenje da RFZO finansira tri pokušaja vantelesne oplodnje kod žena do 42 godine života.

Republička stručna komisija Ministarstva zdravlja za vantelesnu oplodnju i asistiranu

reprodukciju utvrdila je da je za uključivanje u program vantelesne oplodnje potrebna kumulativna ispunjenost sledećih indikacija (kriterijuma):

- supružnici, odnosno vanbračni partneri, kod kojih su iscrpljene druge mogućnosti lečenja neplodnosti;
- žene koje imaju neplodnost i pored odgovarajućeg lečenja;
- supružnici, odnosno vanbračni partneri, koji nemaju dece iz postojeće zajednice;
- žene do navršene 42 godine starosti u momentu dobijanja Potvrde o ispunjenosti uslova za postupak BMPO;
- očuvana funkcija jajnika;
- normalni indeks telesne mase (manji od 30);
- svi oblici subfertilnosti muškarca, uz postojanje živih ili morfološki ispravnih spermatozoida u ejakulatu.

Pravo na ostvarivanje programa vantelesne oplodnje imaju parovi koji ispunjavaju kriterijume, uz podnošenje validne medicinske dokumentacije. Ako osigurano lice - žena ispunjava sve uslove i poseduje sve potrebne medicinske nalaze za sebe i za partnera, izabrani lekar specijalista ginekologije i akušerstva izdaje uput za lekarsku komisiju filijale, radi izdavanja obrasca OLK-11 tj. Ocene prvostepene lekarske komisije u vezi sa vantelesnom oplodnjom, kojom se daje saglasnost za upućivanje na Komisiju za BMPO koja se obavlja u jednoj od ustanova iz Plana mreže zdravstvenih ustanova, a to su [24]:

- Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije, Beograd
- Ginekološko akušerska klinika „Narodni front“, Beograd;
- Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Vojvodine
- Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Niš, Niš
- Opšta bolnica, Valjevo

Cena lečenja neplodnosti IVF metodom u zdravstvenim ustanovama u Srbiji je utvrđena

po fazama. Prva faza je faza stimulacije i, ako je odgovor na stimulaciju odgovarajući, cena iznosi 162.411,00 dinara. Ukoliko odgovor na stimulaciju nije odgovarajući, cena iznosi 64.812,00 dinara. Druga faza je faza aspiracije jajnih ćelija i kultivacije embriona – cena za klasični IVF iznosi 41.231,00 dinara, a za ICSI metodu 49.658,00 dinara. Treća faza je faza embriotransfера i njena cena iznosi 9.278,00 dinara [25].

S obzirom na to da postojeći kapaciteti zdravstvenih ustanova iz Plana mreže [26] nisu bili dovoljni da zadovolje narastuće potrebe svih osiguranih lica koja imaju pravo i potrebu za IVF, RFZO je uključio i privatni sektor u pružanje usluga vantelesne oplodnje. Na godišnjem nivou se sklapaju ugovori sa grupom ponuđača ove usluge iz privatnog sektora, po istoj ceni plaćanja kao i u državnom sektoru.

Treba navesti da i brojne lokalne samouprave iz svojih budžeta izdvajaju sredstva za finansiranje IVF, nezavisno od RFZO, čime se broj mogućih pokušaja povećava sa tri, na barem četiri. Gradovi koji izdvajaju sredstva za finansiranje pokušaja vantelesne oplodnje su: Beograd, Novi Sad, Niš, Kragujevac, Kruševac, Kraljevo, Prijepolje, Gornji Milanovac, Obrenovac, Svilajnac, Vranje, Pirot, Aleksinac, Čačak, Valjevo, Smederevska Palanka, Subotica, Sremska Mitrovica, Pančevo i Zrenjanin.

U Vojvodini postoji program u okviru Pokrajinskog sekretarijata za socijalnu politiku, demografiju i ravnopravnost polova koji obuhvata sufinsaniranje troškova vantelesne oplodnje za drugo, treće i svako naredno dete. Program je započet 2014. godine u okviru Pokrajinskog sekterarijata za zdravstvo, socijalnu politiku i demografiju. Pravo na sufinsaniranje troškova u iznosu od 200.000,00 dinara jednokratno može da ostvari porodica (parovi), bračni i vanbračni partneri koji imaju najmanje jedno živo zajedničko dete ili dete koje pripada jednom od partnera, kada pacijentkinja nema više od 44 godine starosti, i gde neplodni par ima prebivalište na teritoriji Autonomne pokrajine Vojvodine najmanje godinu dana od dana pozitivnog mišljenja Stručne komisije za BMPO Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu [27].

Diskusija na osnovu prikazanih podataka

U poređenju sa drugim zemljama, u Srbiji se stanje po pitanju vantelesne oplodnje

može okarakterisati kao vrlo povoljno. Postignuta je stopa od 100% pokrivenosti troškova vantelesne oplodnje od strane RFZO, što je dosta retko i u mnogo ekonomski snažnijim zemljama u Evropi. Sasvim je sigurno da je prepozнат društveni značaj problema infertiliteta i njegovog tretmana. U skladu sa tim, i politika finansiranja vantelesne oplodnje u Srbiji se konstantno i progresivno menjala od 2006. godine do danas. Evidentan je napredak kako u broju ciklusa koji u potpunosti finansirani od strane RFZO, tako i u pomeranju starosne granice za žene sa 38 na 40 i sada na 42 godine, što daje veće mogućnosti za uključivanje većeg broja parova. Pored toga, postignuto je da jedini faktor koji je u fokusu, a značajan je za uključivanje u finansirani pokušaj vantelesne oplodnje ne bude samo žena, već se sada stavlja u fokus i muškarac. Naime, raniji kriterijum je bio da žena nema dece, a sada se prihvata i mogućnost da muškarac nema dece sa ženom koja ima dete/decu iz prehodnog braka/veze, pa da taj par ostvari pravo na vantelesnu oplodnju finansiranu od strane RFZO. U Srbiji nije obavezno da je par u zvaničnoj vezi, tj. braku. Izjavom da su u partnerskim odnosima i da žele zajedničku decu, koju potpisuju oba partnera, ispunjeni su svi pravni uslovi za finansirani postupak RFZO.

Za dalje kreiranje politike finansiranja vantelesne oplodnje u Srbiji može da se uzme za primer Slovenija, koja je dostigla nivo koji spada u vodeće u Evropi. U Sloveniji, naime, potpuni pristup vantelesnoj oplodnji imaju svi infertilni parovi. Slovensko zdravstveno osiguranje nudi vrlo fleksibilan i otvoren pristup vantelesnoj oplodnji. Ograničenja se ogledaju samo u životnoj dobi ženskog partnera – do 43 godine života, kao i u broju pokušaja koji je ograničen na 6 pokušaja do prvog porođaja i još 4 za ostvarivanje druge trudnoće. Osnov za ovakvu politiku finansiranja proizilazi iz činjenice razgraničenja uspešnih i neuspešnih ishoda postupaka vantelesne oplodnje. Naime, uočava se znatan pad uspeha ukoliko se postupak vantelesne oplodnje sprovodi kod žena nakon 43. godine života, dok se većim brojem pokušaja ostvaruje veća kumulativna stopa uspeha procedure [28].

Ovakva situacija u Sloveniji, a kojoj bi mogla da teži i Srbija, u skladu je sa odlukama

Evropskog parlamenta koji je pozvao svoje zemlje članice da obezbede univerzalni pristup tretmanima infertiliteta [29]. Evropsko udruženje za humanu reprodukciju i embriologiju (ESHRE) ističe da je politika finansiranja ima veoma značajan uticaj na primenu vantelesne oplodnje [29]. Na ovaj način, parovi se podstiču na ponovne pokušaje vantelesne oplodnje koji vode ka povećanju kumulativne stope porođaja, što je i krajnji cilj.

Pored toga, u većini zemalja Evrope postoji finansiranje zamrzavanja embriona iz stimulisanih ciklusa vantelesne oplodnje sa kasnjim transferom odmrznutih embriona, čime se dalje povećava kumulativna stopa trudnoća, odnosno porođaja. Sasvim sigurno se može reći da Srbija prati trendove, ne samo u okviru medicinske struke u pogledu vantelesne oplodnje primenom najsvremenijih tehnika uz visoko edukovani kadar, već i politikom finansiranja vantelesne oplodnje. Ograničavajući faktori za dalju ekspanziju politike finansiranja vantelesne oplodnje su svakako ekonomска situacija koja vlada u našoj zemlji. No, i pored toga, svedoci smo da i u ovom segmentu pratimo trendove i da postoji progresivni trend pomeranja ka većem broju finansiranih ciklusa vantelesne oplodnje i pomeranja starosne granice za žene, čime se ova usluga čini znatno dostupnijom.

ZAKLJUČAK

Analizom prethodno iznetih činjenica i poređenjem sa drugim zemljama može se zaključiti da je u Srbiji, po pitanju finansiranja vantelesne oplodnje, stanje zadovoljavajuće. Naime, RFZO pokriva troškove tri pokušaja ukoliko žena ima manje od 42 godine, a uz to ne postoje liste čekanje za ovu uslugu, što je postignuto uključivanjem privatnog sektora. Ovakva situacija, uz postojanje i finansiranja vantelesne oplodnje od strane pojedinih lokalnih samouprava je aktuelno i poboljšana. Ukoliko budžetske okolnosti dozvole, u daljem planiranju moglo bi se ići na veći broj ciklusa vantelesne oplodnje, kao i finansiranje zamrzavanja embriona i plaćanje usluga vantelesne oplodnje sa odmrznutim embrionima, što, za sada, nije obuhvaćeno planom RFZO.

LITERATURA

1. World Health Organization. Infertility is a global public health issue, dostupno na <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/perspective> (datum pristupa 02.12.2017.).
2. Cui W. Mother or nothing: the agony of infertility. *Bull World Health Organ* 88: 881-2 doi:10.2471/BLT.10.011210.
3. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, van der Poel S. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary on ART terminology, 2009. *Hum Reprod* 2009; 24:2683-7.
4. Bjelica A, Nikolic S. Development and achievements of assisted reproductive technology. *Med Rev (Medicinski pregled)* 2015;68(9-10):353-7.
5. Adamson, G.D., Tabangin, M., Macaluso, M., & de Mouzon, J. (2013). The number of babies born globally after treatment with the assisted reproductive technologies (ART). *Fert Ster*, 100, S42.
6. Petropanagos A, Cattapan A, Baylis F, Leader A. Social egg freezing: risk, benefits and other considerations. *CMAJ* 2015;187(9):666-9.
7. Wyndham N, Patrizio P, Marin Figueira PG. A persistent misperception: Assisted reproductive technology can reverse the "aged biological clock, *Fert Ster* 2012; 97(5):1044-47.
8. Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Adamson GD, de Mouzon J, Nygren KG, Sullivan E. (2014). International committee for monitoring assisted reproductive technology. World report on assisted reproductive technology, 2005. *Fert Ster*; 101, 366-78.
9. Mladovsky P, Sorenson C. Public financing of IVF: a review of policy rationales. *Health Care Anal* 2010;18:113-128.
10. Ishihara O, Adamson GD, Dyer S, de Mouzon J, Nygren KG, Sullivan EA, Zegers-Hochschild F, Mansour R. International committee for monitoring assisted reproductive technologies: world report on assisted reproductive technologies 2007. *Fert Ster* 2015;103(2):402-13.
11. Chambers GM, Sullivan EA, Ishihara O, Chapman MG, Adamson GD. The economic impact of assisted reproductive technology: a review of selected developed countries. *Fert Ster* 2009;91(6):2281-94.
12. Berg Brigham K, Cadier B, Chevreul K. The diversity of regulation and public financing of IVF in Europe and its impact on utilization. *Hum Reprod* 2013;28(3):666-75.
13. Službeni glasnik RS, dostupno na: <http://www.slgglasnik.com/> (datum pristupa 26.11.2017).
14. Nelson MK, Hertz R, Kramer W. Gamete donor anonymity and limits on numbers of offspring: the views of three stakeholders. *J Law Biosci* 2016;3(1):39-67.
15. Aboulghar MA. The importance of fertility treatment in the developing world. *BJOG: Int J Obst Gyn* 2005;112:1174-117.
16. van Balen, F., Gerrits, T. Quality of infertility care in poor-resource areas and the introduction of new reproductive technologies. *Hum Reprod* 2001;16:215-219.
17. Ata B, Seli E. Economics of assisted reproductive technologies. *Current Opinion in Obst and Gyn* 2010;22(3):183-188.
18. Tobias T, Sharara FI, Fransasiak JM, Heiser PW, Pinckney-Clark E (2016). Promoting the use of elective single embryo transfer in clinical practice. *Fert Res & Pract* 2016; 2:1. doi: 10.1186/s40738-016-0024-7. eCollection 2016
19. Sykes D, Henk JO, Palmer SJ, van Loon J. The cost/effectiveness of IVF in the UK: A comparison of three gonadotrophin treatments. *Hum Reprod* 2001;81(4):S4-S59.
20. Eijkemans MJ, Polinder S, Mulders AG, Laven JS, Habbema JD, Fauser BC. Individualized cost-effective conventional ovulation induction treatment in normogonadotropic anovulatory infertility (WHO group 2). *Hum Reprod* 2005; 20(10):2830-7.
21. Warnock M. Making babies: is there a right to have children? New York: Oxford University Press; 2002.
22. ESHRE fact sheets 4 (2017). The funding of IVF treatment, dostupno na <https://www.eshre.eu/Press-Room/Resources.aspx> (datum pristupa 26.11.2017.)
23. Prag, P., Mills, M.C. (2017). Assisted Reproductive Technology in Europe. Usage and regulation in the context of cross-border reproductive care. In: Kreyenfeld, M., Konietzka, D. (Eds). Childlessness in Europe Contexts, Causes, and Consequences. New York: Springer, 2017.
24. Uputstvo BMPO (2017), dostupno na <http://rfzo.rs/download/vto/Uputstvo%20BMPO.pdf>.
25. Izveštaj RFZO - Lečenje neplodnosti postupcima biomedicinski potpomognutog oplodjenja za 2014., dostupno na: <http://rfzo.rs/index.php/osiguranalica/vto> (datum pristupa 25.11.2017).
26. Uredba o planu mreže zdravstvenih ustanova (2014). http://www.rfzo.rs/download/uredbe/Uredba_plan_mreze250_22014.pdf (datum pristupa 02.12.2017.)
27. Pravilnik o bližim uslovima, kriterijumima, načinu i postupku ostvarivanja prava na sufinansiranje troškova za biomedicinski potpomognuto oplodjenje za svako drugo, treće i naredno dete, (2017), dostupno na: <http://www.socijalnopolitika.vojvodina.gov.rs/dokumenta> (datum pristupa 02.12.2017.)
28. Vrtacnik U, Vrtacnik Bokal E, Devjak R. Cumulative Delivery Rate after Providing Full Reimbursement In Vitro Fertilization Programme: A 6-Years Survey. *BioMed Res Intern* 2014.Vol 2014, Article ID 850478.
29. Strowitzki T. Good clinical treatment in assisted reproduction (ART): an ESHRE position paper. *Gynakol Endokrin* 2009; 7(1):39-44.
30. Pennings G de Wert G, Shenfield F, Cohen J, Tarlatzis B, Devroey P. ESHRE Task Force on Ethics and Law 14: equity of access to assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2009;23(4):772-4.
- 31.

UDK 616.853
COBISS.SR-ID 259932172

ISSN 0350-2899. - God. 42, br. 4 (2017), str. 245-251.

VELIKI UMOVI I EPILEPSIJA

GREAT MINDS AND EPILEPSY

Ana B. Petruševski

GENERAL HOSPITAL „STUDENICA“ KRALJEVO, DEPARTMENT FOR INFECTIOUS DISEASES

Sažetak: Činjenica je da se na osnovu istorijskih podataka i zapisa, kao i medicinskih dokumenata, za mnoge slavne ličnosti može tvrditi da su bolovale od epilepsije, bolesti drevnog, ali i savremenog doba. Pisci i pesnici, slikari i muzičari, religiozne ličnosti i vojskovođe su pored klasičnih oblika kliničke slike epilepsije ispoljavali i posebnosti ovog oboljenja, naročito vezanih za auru, kao predznak bolesti. Nekima od njih bolest je predata u naslede, kod drugih je okidač bio zloupotreba alkohola i psihoaktivnih supstanci, a kod pojedinih uzrok nije mogao biti nađen. Oboleli su bili i stigmatizovani. No, bez obzira na ideo „svete bolesti“ u kreativnosti, mudrosti ili čak genijalnosti njenih nosilaca, fascinira činjenica da su poznate ličnosti koje su bolovale od ove bolesti ostavile neprocenjivo nasleđe ljudskom rodu.

Ključne reči: epilepsija, slavne ličnosti, religija, muzika, književnost, umetnost

Summary: It is a fact that, based on historical data and records, as well as medical documents, many celebrities can be claimed to have suffered from epilepsy, a disease of both the ancient and modern times. Writers and poets, artists and musicians, religious figures and commanders, in addition to traditional forms of epilepsy, displayed the particularities of this disease, especially those associated with the aura, as the sign of the disease. For some of them, it was a hereditary disease, for others alcohol and psychoactive substances were a trigger, and for some, the cause could not be determined. Patients were also stigmatized. However, regardless of the influence of the "sacred disease" on creativity, wisdom or even the ingenuity of its holders, it is fascinating that the listed personalities with this disease left a priceless legacy to mankind, and they undoubtedly were chosen.

Key words: epilepsy, celebrities, religion, music, literature, art

UVOD

Kroz celokupnu istoriju ljudskog roda postojalo je interesovanje za složeni neurološki sistem čoveka, pa samim tim i neurološke bolesti. Mozak i njegovo funkcionisanje predstavljali su enigma obavijenu velom mističnosti. Fasciniranost laika, i naučnika epilepsijom, jednom od najsloženijih neuroloških oboljenja, opstaje do dana današnjeg. Bez obzira da li je nazivana „svetom bolešću“ ili smatrana kletvom božanskog porekla, o njoj se misli da je posebna i tajnovita. Zadivljujuća je pojava navedenog oboljenja kod slavnih ličnosti i velikih umova.

Istorijat i kratak pregled epilepsije

Adresa autora: Ana B.Petuševski, Opšta bolnica "Studenica" Kraljevo, Odjeljenje za zarazne bolesti, Kraljevo

E-mail: annaa77@ptt.rs

Rad primljen: 07.01.2018. Elektronska verzija objavljena: 27.03. 2018.

Među prvim pisanim tragovima istorije čovečanstva beleži se pojava bolesti koja bi po simptomima mogla odgovarati epilepsiji, a koja je smatrana „duhovnim stanjem“ [1]. Smatra se da je epilepsija spomenuta oko 2000. godine pre nove ere u zapisima koji govore o osobi opsednutoj od „strane Boga meseca“. Potom se navodi u Hamurabijevom zakoniku (1790. godine pre nove ere) i Papirusu Edvina Smita (1700. godine pre nove ere). Detaljniji opis bolesti, međutim, nalazi se u vavilonskom tekstu 1068-1046. godine pre nove ere [2]. Ajurvedski tekstovi navode postojanje gubitka svesti kod epilepsije. U civilizaciji Inka i Acteka zabeleženi su umetnički prikazi epilepsije [3]. Grčka medicina zagovara već postavljenu ideju

opsednutosti demonima kao razlog nastanka ovog neurološkog oboljenja, ali je u isto vreme nazivana i „svetom bolešću“ upravo zbog moguće veze sa genijalnošću, a time i božanskim [1].

U 5. veku pre nove ere Hipokrat, međutim, u svome delu „O svetoj bolesti“ navodi da je poreklo ove bolesti neurološko, odbacujući duhovni uzrok oboljenja i navodeći hereditet kao važan elemenat. On je uveo novo ime za epilepsiju nazavši je „velikom bolešću“. Rimljani su je nazivali i „bolešcu skupštinske sale“, a njeno poreklo je vezivano za kletve bogova. Rimski lekar Galen je opisivao „veliki napad“ i fokalnu epilepsiju [3]. U srednjem veku i dobu renesanse epilepsija je smatrana religioznim i demonskim elementom. Tokom druge polovine 19. veka opisi epilepsije i epileptičnih napada su bili jako slični današnjim, a 1870. godine Hughlings Jackson je definisao konvulzije. Neurolozi, koje su tada zvali specijalistima za poremećaj nervnog sistema, kao što su Troussseau u Francuskoj, Romberg u Nemačkoj i Jackson u Engleskoj su propisivali prve antiepileptike. Wilks i Locock su 1857. godine otkrili antiepileptični efekat kalijum jodida i bromida [1].

Ukupno 1% celokupnog stanovništva ima epilepsiju, a češće je zastupljena kod muškaraca. Ona je, u suštini, neurološki poremećaj u vidu izraženih epileptičnih napada, a koji nastaju usled abnormalnih aktivnosti kortikalnih moždanih neurona. Ova reč u prevodu sa grčkog znači „zgrabiti, ščepati, pogoditi“ [1].

Grupa neurona postaje okidač prekomernoj, abnormalnoj i sinhronizovanoj aktivnosti. Danas se definiše kao dva ili više epi napada u razmaku većem od 24 sata [5]. Dijagnoza se postavlja uz anamnestičke podatke o pojavi epi napada uz elektroenzefalogram i neuroimaging metode [6]. Uzroci nastanka epilepsije mogu biti genetski, fiziološki, organski, metabolički, kongenitalni, kao i maligni, ali može nastati i usled povreda i zloupotrebe psihoaktivnih supstanci [3,7]. Simptomatologiju čine u 60% slučajeva grčeviti, konvulzivni napadi koji su u najčešćem procentu fokalni, tj. žarišni i koji mogu prerasti u generalizovane napade. Prethodi im aura koja može biti senzitivni, psihički, autonomni ili motorički fenomen.

Tipični tonično-klonični napad predstavljen je grčenjem mišića, često praćenih krikom, u trajanju do 30 sekundi, što je oblik tonične faze. Nakon toga nastupa klonična faza u vidu trzaja

udova. Smenjuje je „postiktalna faza“ u kojoj sledi period oporavka, uključujući zbnjenost, umor, glavobolju, neadekvatno ponašanje, otežan govor i zaboravljanje protekle epizode napada. Postoje i „apsans“ napadi, nekonvulzivni, tzv. „napadi odsutnosti“, a koji se manifestuju kratkotrajnim poremećajem svesti ili treptanjem očiju i pokretima glavom. U diferencijalnoj dijagnozi su pobrojana stanja kao što su psihogeni neepileptični napadi, gubitak svesti, migrena, narkolepsija, panični poremećaji. U terapiji se koriste antikonvulzivni lekovi, najčešće fenobarbital. U upotrebi su i fenitoin, karbamazepin, valproat [8]. Zastupljeni su i lamotrigin i etosukcimid [9,10]. Postoji i hirurško zbrinjavanje epilepsije, kao i neurostimulacija. Danas je poznato i tzv. psihološko lečenje, uz adekvatnu ketogenu i vitaminsku dijetu, ali i akupunkturne metode [11]. Smrtnost je, ipak, u obolelih povezana sa dugotrajnim epi statusom, ali i sa fenomenom iznenadne neobjašnjive smrti u epilepsiji – SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy) [12].

Epilepsija se pripisivala mnogim slavnim ličnostima. Međutim, pogrešno je dijagnostikovana u 26% onih koji su imali napade psihotične prirode, a u 21% obolelih sa napadima nervoze, straha, agitacije ili slabosti. U 12% napada poreklo je bilo zloupotreba alkohola, no ukupno 40% poznatih ličnosti je imalo stanje opasno po život, u periodu odojčeta ili u detinjstvu [14].

Oštećenja temporalnog moždanog režnja vrlo često su nalažena kod osoba koje su se bavile umetnošću, te su povezane sa umetničkim kreacijama. Temporalni režnjevi u kojima je smeštena memorija, ali i organska osnova osećanja, zahvaćeni epileptičkom aktivnošću ne moraju u sklopu osnovnog oboljenja dati tipične kliničke manifestacije. Kod obolelog se mogu javiti halucinacije, bes, strah, radost, kao i religiozne senzacije. No, ono što je najmističnije, sve ovo navedeno izaziva neodoljivu želju ličnosti da crta ili piše, a koja se održava i po prestanku napada [15].

Kada govorimo o epilepsiji od koje su obolele poznate ličnosti neophodno je naznačiti da je broj obolelih znatno manji, nego što se to nekad senzacionalistički tvrdi. Epilepsija je dijagnostikovana kao oboljenje kod sledećih poznatih ličnosti: Kaligule, Edvarda Lira, Fjodora Dostojevskog [16].

Postoji, međutim, i lista onih ličnosti za koje je postavljena nagadajuća, pretpostavljena, retrospektivna dijagnoza (Sokrat, Cezar, Napoleon i drugi), kao što postoji i lista ličnosti za koje se pogrešno veruje da imaju epilepsiju (Dante Aligijeri, Ludvig van Betoven, Isak Njutn) [16]. Provocirani neurološki napadi su zabeleženi kod Edgara Alana Poa, Tolstoja i Luisa Kerola, a napadi neepileptičnog porekla kod Aleksandra Velikog, Mikelanđela, Leonarda da Vinčija, Molijera, Paskala i Lorda Bajrona. Bez dokaza za epilepsiju su neurološka oboljenja kod Pitagore, Aristotela, Hanibala.

Do sada se malo pažnje obraćalo na vezu uzmeđu epilepsije i sveta muzike i poezije. Za nekoliko velikih majstora muzike se govorilo da boluju od epilepsije, no u istraživanjima Johna Hughesa se navodi da, u stvari, nijedan od slavnih kompozitora klasične muzike nije imao epilepsiju. Napadi su, međutim, potvrđeni i kod pesnika i to: Lorda Georgea Bayrona u terminalnoj fazi bolesti, Algernona Swinburnesa kod koga su bili alkoholom uzrokovani, Charlesa Lloyda u sklopu psihoze, Edwarda Leara sa početnim napadima u detinjstvu, ali se takođe diskutuje o epileptičnoj prirodi ovih ličnosti [17].

Dramski pisci su opisivali epilepsiju u svojim delima i za nju su se interesovali još u 6. veku pre nove ere. Grčki dramaturzi su bili općinjeni vezom „svete bolesti“ i tragedije. Euripid je u „Ifigeniji“ opisao navedeno oboljenje kod Herakla i Oresta. U svojim dramskim delima epilepsiju je opisivao i Šekspir, pa je upečatljiv opis u razgovoru Cezara i Otela [18].

Sigurno da je potencijalna veza između velikih umova i epilepsije interesovala biografe i lekare tokom vekova. Tokom 17. veka francuski lekar Jean Taxil u svom delu „Rasprava o epilepsiji“, daje prikaz u odnosu na Aristotelove „slavne epileptičare“, kao što su Herakle, Ajaks, Sokrat, Empedokle [1], ali Owsei Temkin, istoričar medicine, sa ove liste samo Herakla povezuje sa epilepsijom. On navodi druge slavne ličnosti, pretpostavljujući da su oboleli od ove bolesti: Kaligula, Drusus, Petrarka [2]. John Hughes, neurolog, smatra da većina obolelih slavnih umova, zapravo nije ni bolovala od epilepsije [14].

Religija i epilepsija

Veoma je neobična spona epilepsije i religioznih elemenata. Mnoge religiozne osobe su imale temporalnu epilepsiju i mistična iskustva [16]. J.

E. Briant's 1953. godine u knjizi „Genije i epilepsija“ navodi više od 20 velikih ljudi sa epilepsijom i izrazitom mističnošću. Slater i Beard su 60-tih navodili vezu temporalne lobarne epilepsije i religioznih elemenata [16]. Norman Geršvind je tokom 70-tih i 80-tih opisao promene ponašanja obolelih od temporalne lobarne epilepsije, uz izraziti razvoj religioznosti, a koje su predstavljene kao Geršvindov sindrom. Navedeni sindrom se ispoljavao kao izrazita religioznost uz hipergrafiju, tj. „ekscesivno pisanje“ [16]. Tokom 80-tih i 90-tih neuropsihijatar Peter Fenwick je doveo u vezu postojanje mističnog iskustva kod obolelih od temporalne lobarne epilepsije, navodeći da je u osnovi oštećenje moždanog tkiva [16].

Kod obolelih od temporalne lobarne epilepsije u veoma malom broju (2-3%) zabeležena je pojava religiozne ekstremnosti. No, dokumentovanje ovakvih saznanja zahteva složena neurološka objašnjenja [16].

Počev od svoje 13. godine Jovanka Orleanka (Jean D'Arc) je ispoljavala epizode auditornih i vizuelnih halucinacija, kao što su jaka svetla ili ljudska lica. Trajali su od nekoliko sekundi do nekoliko minuta, iznenada su počinjali, a zastupljeni su bili tokom jave, ali i sna. Neki napadi su bili provocirani zvučnim stimulacijama i bili su veoma slični epileptičnim napadima i to u sklopu parcijalne epilepsije sa slušnim halucinacijama. No, Jovanka Orleanka je mogla biti i u ekstatičnom stanju uz halucinacije religioznog sadržaja, s obzirom da je na njeno detinjstvo uticalo religiozno okruženje [19].

U *Bibliji* se pominju neurološke bolesti, a među njima i grand-mal epileptični napadi, ali se psihotična oboljenja, pa i epilepsija objašnjavaju zaposednutošću demonima. Svoje lično „ekstatično“ iskustvo u pismu, upućenom crkvi u Korintu, Sv. Pavle objašnjava kao osećaj „podizanja do raja“ uz prisustvo vizija. Tumačeno je da je bolovao od temporalne lobarne epilepsije ili kompleksnih parcijalnih napada uz generalizovane konvulzije. Mogu se naći podaci koji opisuju ličnost Sv. Pavla kao ekstremno emotivnu. Svoje mistično iskustvo Pavle navodi u 1. Paragrafu *Korinćanima* gde opisuje osećaj „uznesenosti do raja“, u telu ili van njega, kao i da je „čuo i saznao za svete tajne koje nijedne usne ne mogu ponoviti“. Po Williamsu ono ilustruje „auru depersonalizacije“. Postoji i pretpostavka od strane Alberta Schweitzera da je Pavle verovatno bolovao

od epilepsije. Vizije, opisane u drugom pismu Korinčanskoj crkvi, navode prisustvo „ugodne aure“ kod temporalne epilepsije, najverovatnije praćene postiktalnim slepilom. Slično stanje je 248 biti prisutno i kod migrenoznih bolja, povreda glave ili insuficijacija bazilarnih arterija. No, dijagnozu nije moguće postaviti samo na osnovu navedenog doživljaja, mada je Pavle imao i različite druge vizije, te se ona zasniva na subjektivnim iskustvima izolovanog napada [20].

Sokratov „daimonion“ za koga je tvrdio da je bio njegov česti posetilac je mogao, u stvari, biti oblik prostih parcijalnih napada. Takođe, kompleksi parcijalnih napada se mogu dovesti u vezu sa neobičnim ponašanjem (usporenošću) velikog filozofa [21].

Veliki vladari i epilepsija

Veliki imperatori i vladari koji su obeležili istoriju ljudskog društva su imali dosta zajedničkih crta kao što su: upornost, mudrost, taktičnost. No, pored toga, njihovi savremenici su često beležili i neobične promene ponašanja često praćene napadima. Postavlja se pitanje da li su dvojica velikih ratnika, Napoleon i Aleksandar Veliki, u stvari, imali baš epilepsiju [22]. Mnogi autori su ubrajali Aleksandra Velikog među obbolele od epilepsije, no jedini mogući dokaz za njegovu bolest se nalazio u opisu njegove reakcije pri ulasku u Tarzus, 333. god. pre nove ere. Tada se iscrpljen i vreo okupao u ledenoj reci, nakon čega je dobio pneumoniju. Nakon leka koji je koristio propisanom od strane izvesnog doktora, a koji je imao moćan efekat, izgubio je trenutnu mogućnost govora i svest. Jedino ovakva opisana reakcija se mogla protumačiti kao epileptična, dok kasnije u životu nisu bili zabeleženi napadi bilo kakvog porekla [22].

Veliko interesovanje kroz istoriju postojalo je za jednog od najmoćnijih ratnika, vojskovođu i izrazito inteligentnu ličnost, Napoleona Bonapartu. Beleži se da je imao napade psihogenog i epileptičnog porekla. Autori navode da je na ispoljavanje prvih uticajno stres, dok je za epi napade odgovorna bila hronična uremija, a koja je rezultat uretralne strikture, nastale od gonoreje kojom je zaražen od strane supruge Žozefine [23].

Napoleonov savremenik Talleyrand je tokom 1805. zabeležio postojanje epi napada kod Napoleona, opisujući detaljno napad praćen konvulzijama. U memoarima se beleži da je 10.

septembra 1804. u toku noći imperator imao nervni slom ili epi napad. U prilog postojanaja epilepsije kod Napoleona, navode se faktori kao što su bradicardija i disfunkcionalni protok krvi u moždanom tkivu, kao i činjenica da je njegov otac bio alkoholičar. No, sa druge strane autori, kao J. Hughes, 2003. godine navodi da nijedan lekar koji je lečio imperatora nije naveo epilepsiju u svom izveštaju. Činjenica je, svakako, da napadi kakvog god porekla kod njega bili, nisu uticali na njegov život i aktivnost u značajnoj meri [24]. William Osler je tvrdio još 1903. godine da je Napoleonov neurološki poremećaj, u stvari, usko vezan za Adams-Stokes sindrom, te da napadi od kojih je bolovao nisu bili epileptičnog porekla [16].

Veruje se za napade koje je Cezar imao u vreme svog 50. rođendana da su bili kompleksni parcijalni napadi, a imao je i porodičnu istoriju epi napada. Najranije izvode o ovim napadima navodi biograf Suetorius, rođen posle Cezarove smrti u delu „Rimski vojni i politički lider-Cezar“. Postoji mogućnost da su otac i deda imali neurološke bolesti kardiovaskularnog porekla ili čak moždanog udara, te se postavlja pitanje da li je Cezar proglašen bolesnim od epilepsije tek posle smrti [16]. U prilog genetici epi napada stoji i mogući uzrok iznenadne smrti od epilepsije njegovog pradeda i oca. Najviše dokaza, ostavili su biograf i Plutarch, Pliny i Appianus [25].

Muzika i epilepsija

Iza Frederika Šopena, majstora klavirske muzike koji je živeo u prvoj polovini 19. veka, ostala su dela izrazite umetničke vrednosti, podjednako aktuelna danas kao i nekada. Međutim, bez obzira na široko interesovanje o njegovo fizičkoj bolesti, malo je podataka o njegovom psihičkom zdravlju, kao i depresivnom ponašanju. U nekim neuropsihijatrijskim publikacijama se navodi da je bilo moguće da je oboleo od temporalne lobarne epilepsije, ali to nije dokumentovano [26].

Epilepsija i književnici

Mnogi likovi Šekspirovih drama ispoljavaju neurološke ili psihičarske poremećaje, a sam Šekspir je analizirajući ih, postavio osnove boljih razumevanja datih oboljenja. Ličnosti u Šekspirovim dramama pate od epilepsije, ali i narkolepsije, paralize, demencije, glavobolje i parkinsonizma [27].

Kao nervna bolest Gustava Flobera, slavnog francuskog noveliste, prikazivana je epilepsija od koje je pisac po mišljenju nekih autora bio oboleo. Njegova smrt, o čijem se uzroku dosta spekulisalo, razmatra se u svetlu iznenadne neočekivane smrti u sklopu epilepsije, tzv. SUDEP-a. Inače, ovo je stanje najvažniji uzrok smrti u sklopu epilepsije, a povezano je sa visokom učestalošću epi napada [28].

Jedan od najvećih američkih pripovedača Edgar Alan Po imao je tokom života epizode neuroloških poremećaja: konfuzije, paranoje i besvesna stanja. Autori su razmatrali poreklo ovih epizoda kod ovog velikog književnika. Iako je pripisivan uticaj zloupotrebe alkohola i droga, postavljena je i mogućnost postojanja kompleksnih parcijalnih epi napada kao i postiktalne psihoze. Oni nisu bili dobro opisani u doba Poovog života, te je to mogući razlog pogrešne dijagnoze. Postojala je i mogućnost da je Po imao parcijalnu kompleksnu epilepsiju zbog zloupotrebe psihoaktivnih supstanci. Kreativnost i genijalnost ovog pisca mogli su imati osnovu u ispoljavanjima neuroloških bolesti. Lekari sa Univerziteta Merilendskog medicinskog centra veruju da je uzrok smrti Edgara Alana Poa bilo besnilo, a ne komplikacija nastala zbog upotrebe alkohola, što je i objavljeno u radu Michaela Beniteza, 1996. godine. Kad je pisac primljen u bolnicu, prema istorijskim zapisima, bio je u delirijumu sa halucinacijama, nakon čega je zapao u komatozno stanje. Posle toga se probudio, bio miran, svestan, a potom ušao u delirantno stanje, te je za uzrok smrti tada navedena „kongestija mozga“. Na osnovu podataka da je 6 meseci unazad apstinirao od upotrebe psihoaktivnih supstanci, da nije bilo znakova intoksikacije, kao i da je odbijao alkohol, a sa teškom mukom pio vodu, kao i uz izveštaj dr Johna Morana o somatskom stanju pisca poslednjih dana života, postavljena je pretpostavka da ga je ujeo njegov pas, te da je uzrok smrti rabijes. No, život, bolest, pa i sama smrt pisca su do danas ostali misterija [29].

Kada se govori o neurološkoj bolesti Luisa Kerola, pisca i svestrane ličnosti, mora se imati na umu činjenica da većina današnjih dijagnostičkih testova nije postojala u 19. veku. Doktor Ivonne Hart iz John Radcliffe Hospital u Oksfordu, tumačila je simptome Kerolove bolesti, te je u zaključku objavljenom 2010. godine navela da je vrlo verovatno imao migrenu, ali je razmotrila pretpostavku o

postavljanju dijagnoze epilepsije. Kerol je u svom dnevniku još 1880. godine beležio iskustvo prve migrenozne epizode, sa aurom. Tako je jedna vrsta migrenozne aure nazvana „Sindromom Alise u zemlji čuda“, po ju 249 njegove price. Opisano je stanje makropsije u kojem je različita moždana percepcija okoline, a što se dešava i junakinji Alisi. Beleže se neurološki napadi kod Luisa Kerola pri kojima je gubio svest. Pojedini autori (Stedman i Maershead) su sumniali na epileptično poreklo napada. Sam pisac je u dnevniku opisao epizodu posle gubitka svesti. Probudio se konfuzan, krvavog nosa i „nije osećao sebe“. Konkretnih dokaza, međutim, nema [30].

Dostojevski i epilepsija

Da li je jedan od najvećih ruskih pisaca i književnih umova uopšte genijalna dela stvarao nadahnut ekstatičkim doživljajima u sklopu epileptičnih napada ili je njegovoj urođenoj genijalnosti „sveta bolest“ dodala još jednu, mističnu stranu, teško je reći. No, činjenica je, na osnovu podataka iz literature, da je Dostojevski bolovan od epilepsije. Najverovatnije je imao nasledni oblik epilepsije, jer su mu i otac i sin bolovali od nje. U godinama nakon prvog napada, sam pisac opisuje neočekivano psihotično stanje uz živo sećanje i fenomen već viđenog, uglavnom praćen osećajem ekstaze. Danas su poznati kao prosti parcijalni napadi, a u to doba su ih zvali „stanjem pospanosti“ ili „intelektualnom aurom“. Blizak prijatelj Dostojevskog lekar Ivanovsky prvi donosi medicinski izveštaj o postojanju epilepsije kod pisca. No, dokument koji to potvrđuje izdat je od strane Troitskyog tokom piščevog izgnanstva u Sibiru. U svojim memoarima supruga Dostojevskog Ana Grigorijevna detaljno opisuje epileptične napade. Kako navodi, češće su se dešavali noću, posle njih bi zaspao, a ako bi se desilo da ga i najmanja buka probudi, izgovarao je nerazumljive reči. U svojim delima „Braća Karamazovi“, „Idiot“, „Gazdarica“, „Poniženi i uvredeni“ opisuje likove sa epi napadima, ali i u ostalim delima pokazuje vezu sa drugim neurološkim bolestima. Prvi put epilepsiju navodi u delu „Gazdarica“ 1847. godine. Svoju razočaranost u terapijske mogućnosti kod obolelih od epilepsije, Dostojevski navodi u „Braći Karamazovima“ spominjući da „lekari mogu sve divno da dijagnostikuju, sve znaju o bolesti, ali nemaju

ideju kako da je izleće". Frojd je u svome eseju 1926. godine izneo pretpostavku retrospektivne dijagnoze kojom je negirao postojanje organskog porekla epilepsije kod Dostojevskog, i istakao emocionalnu disfunkciju nastalu zbog konfliktnog odnosa sa ocem. Kroz pisma Dostojevskog saznajemo mnogo o težini same bolesti. Pisac navodi da se zbog nje gubi sećanje na lica i dogadaje, ali i na radnje i detalje u svojim romanima. Epi napadi pisca su, najverovatnije, uticali na prekidanje pisanja romana, zbog čega je pisac zaboravljačak i imena likova [31]. I najzad, osećanje Dostojevskog iskazano kroz reči kneza Miškina možda najbolje opisuju njegov odnos prema navedenoj bolesti: „Pa šta onda, ako je to bolest? Šta mari, ako je taj napor nenormalan, kad je eto, njegov rezultat onaj trenutak osećanja kojega se čovek seća i razmatra ga već u zdravom stanju, jedna najviša harmonija i lepota...“[31].

Van Gog i epilepsija

Ekscentrična i čudljiva ličnost slikarskog genija Van Goga često je povezivana sa dijagnozom temporalne lobarne epilepsije. Henri Gastaut je u okviru studije o umetničkom životu i u okviru medicinskih izveštaja 1956. godine predstavio Van Gogovu bolest kao epilepsiju koja je proizvod kontinuirane, ekscesivne upotrebe apsinta uz postojanje rane limbičke lezije. Time je potvrđio već postavljenu dijagnozu od strane francuskih lekara koji su lečili umetnika. U njegovom životu su zabeležene dve velike epizode depresivnosti, smenjivane poletom energije i entuzijazma u sklopu, najpre bipolarnog poremećaja, i to prva kroz ulogu propovednika, a zatim i umetnika.

Ranije u porodici nisu beležene nasledne neurološke i psihiatrijske bolesti, no za njegovu sestru se navodi da je kasnije kroz život razvila šizofreniju posle bratovljeve smrti. Slikar je i kao dete bivao veoma čudljiv, irritantan i krajnje samovoljan, a na fotografijama se dala uočiti kranio-facijalna disproporcija, te je po Gastautu dokaz za to da je imao moždano oštećenje, najverovatnije, na rođenju. Njegova neraskidiva veza sa bratom Teom, ostvariće veliki uticaj na Van Gogov život i delo. Posle jednog velikog ljubavnog razočarenja i posledične depresije, Van Gog se okrenuo religiji, postavši propovednik, što je bio poziv njegovog oca i dede. U tom periodu zbog psihički lošeg stanja slikara, otac razmišlja da

ga pošalje u sanatorijum za psihički obolele. Posle četiri godine bavljenja sveštenstvom zbog neadekvatnog i neprihvatljivog ponašanja po crkvu, biva otpušten, te zapada u drugu tešku depresivnu krizu, ali u 27. godini odlučuje da se bavi slikarstvom. Prilikom boravka u Parizu počeli su se javljati tonični spazmi ruku, praćeni konfuzijom i amnezijom. Brat ga je zbog njegove svadljivosti, neurednosti i nepodnošljivosti u tom periodu u svom pismu sestri okarakterisao kao da „izgleda da u sebi ima dve osobe“, kao i da „je šteta što je sam sebi neprijatelj“. Nakon napada na slikara Gogena na Božić 1888. godine došlo je do samopovređivanja. Van Gog je sebi odsekao resicu levog uha i izgubio je svest. Tokom hospitalizacije razvio je akutno psihotično stanje praćeno halucinacijom i amnezijom. Mladi lekar Felix Rey koji ga je lečio postavio je dijagnozu epilepsije propisujući u terapiji kalijum bromid koji je doveo do poboljšanja. Nakon ukidanja propisane terapije od strane dr Peyrona, dolazi do alteracije stanja u vidu zastrašujućih auditivnih halucinacija i prisutnost religioznih sadržaja, što je u mnogome uticalo na rad ovog slikarskog genija. No, stimulans za nove kreacije nije izostao, te je u ovom periodu stvorio blizu 300 umetničkih dela. Interesovanje javnosti za vrhunskog umetnika, njegova dela i život se nastavilo i u 20. veku paralelno sa pokušajem lekara da se postavi dijagnoza neurološke bolesti Van Goga. Postavljeno je više od 30 dijagnoza, sumnjalo se na Menijerovu bolest, trovanje olovom, ali i psihiatrijske poremećaje. Monroe je naveo da piće apsint ima ulogu u pojavi bolesti uz limbičku disfunkciju, ali to je imalo direktnu reperkusiju na slikarevu kreativnost. Psihičke promene uzrokovane alkoholom su kod Van Goga bile izrazite, usled rane lezije temporalne limbičke regije, te bi se povlačile kad nije bilo zloupotrebe. Kroz svoja pisma Van Gog je opisivao svoja psihička stanja kao: „momente entuzijazma ili ludila“, ali i kao „osećanje praznine i umora“. Van Gog je umeo da se usredsredi na detalj, ulazio je u beskrajne rasprave, ekscesivno je pisao. U dijagnozi se navodi potencijalna šizofrenija, ali i mogućnost pojave neurosifilisa zbog promiskuitetnog načina života, iako druge vrste simptoma ove bolesti kod njega nisu postojale. Možda njegov život ponajbolje opisuju reči koje sam navodi: „Ja sam čovek strasti, sposoban da podnese manje-više lude stvari.“ [32].

ZAKLJUČAK

Epilepsija je kao ozbiljna neurološka bolest intrigirala vekovima svojom složenošću, težinom, ali i mističnošću, kako medicinske stručnjake tako i javnost uopšte. Nazvana je „svetom bolešću“, te je epilepsija dobila posebnu dimenziju enigmatičnosti, a u davnina vremena objašnjavana je zaposrednutošću ili prokletstvom. Život i delo velikih umova obolelih od epilepsije pokazuje da su bili kreativni, u nekim segmentima svoga stvaralaštva i genijalni. Svojim darom su ostavili nasleđe ljudskom društvu. Posebno je interesantna dodirna linija između navedene bolesti i poznatih ličnosti iz različitih sfera života kao što su religija, politika, književnost i umetnost. Buduća istraživanja će, svakako, doprineti rasvetljavanju i boljem objašnjenju ove interesantne povezanosti.

LITERATURA

1. Eadie MJ, Bladin PF. A disease Once Sacred: A History of The Medical Understanding of Epilepsy. John Libbey Eurotext, 2001.
2. Magiorinis E, Kalliovi S, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy and Behav*, 2010 ; 17(1): 105-108.
3. Ladino LD, Rizvi S, Tellez-Zenteno JF. Epilepsy through the ages: An artistic point of view. *Epilepsy Behav* 2016 Apr; 57(Pt B): 255-64.
4. Tasic-Ilic S, Pantovic M, Jovic N, Ravanic D, Obradović D, Sretenovic S, et al. Epilepsy treatment in Serbian medieval monastery hospitals. *Srp Arch Celok Lek*. 2009 Nov-Dec;137(11-12):702-705.
5. Oby E. The blood-brain barrier and epilepsy. *Epilepsia*, 2006; 47(11): 1761-74.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012; Chapter 1:Introduction. The Epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care: national Clinical Guideline Centre, p.21-28.
7. Wheless JW. Advanced therapy in epilepsy. People's Medical Pub.House, 2009; 443.
8. Tudur Smith C, Marson AG, Clough HE, Williamson PR. Carbamazepine versus phenitoin monotherapy for epilepsy. Cochrane database of systematic reviews, 2002;(2):CD001911.
9. Duncan JS. Epilepsy surgery .Clinical medicine.London, England, Apr 2007; 7(2): 137-42.
10. Bergey GK. Neurostimulation in the treatment of epilepsy. *Experimental neurology*, June 2013; 244: 87-95.
11. Ramarathnam S, Baker GA, Goldstein L. Psychological treatments for epilepsy. The Cochrane database of systematic reviews, 2008; (3):CD002029.
12. Ryvlin P. Prevention of sudden unexpected death in epilepsy: a realistic goal. *Epilepsia*, 2013; 54:2
13. Shearer P. Seizures and Status Epilepticus: Diagnosis and Management in the Emergency Department. *Emergency Medicine Practice*.
14. Hughes JR. Did all those famous people really have epilepsy? *Epilepsy Behav*. 2005 Mar; 6(2):115-39.
15. Science.The temporal lobus seizures and creativity. [cited December 20]. Available from: <http://www.nytimes.com> 1993/10/12/science-the-temporal-lobus-seizures-and-creativity..29.01.2017.
16. List of people with epilepsy.Wikipedia,the free encyclopedia.[cited December 20]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_people_with_epilepsy 251
17. Hesdorffer DC, Trimble M. Musical and poetic creativity and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016 Apr; 57(Pt B): 234-7.
18. Trimble M, Hesdorffer DC. Representations of epilepsy on the stage: From the Greeks to the 20th century. *Epilepsy Behav*, 2016 Apr; 57 (PtB):238-42.
19. Nicastro N, Picard F. John of Arc: sanctity, witchcraft or epilepsy? *Epilepsy Behav*. 2016 Apr; 57(Pt B):247-50.
20. Landsborough D. St.Paul and temporal lobe epilepsy.Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry , 1987; 50: 659-664.
21. Muhammed L. A retrospective diagnosis of epilepsy in three historical figures: St.Paul, Joan of Arc and Socrates: *J Med Biogr*. 2013 Nov; 21(4): 208-11.
22. Hughes JR. Alexander Of Macedon, The greatest warrior of all times: did he have seizures? *Epilepsy Behav*, 2004 Oct; 5(5):765-7.
23. Hughes JR. Emperor Napoleon Bonaparte: did he have seizures? Psychogenic or epileptic or both? *Epilepsy Behav* 2003 Dec; 4(6):793-6.
24. Famous people who suffered from epilepsy: Napoleon Bonaparte.[cited December 20].Available from: <http://www.epilepsymuseum.ac.an/napoleon/html>
25. John Hughes.Dictator Perpetuus: Julius Caesar_Did he have seizures? If so, what was the etiology? Oct 2004; 5(5):756-64.
26. Karenberg A. Frederic Chopin and his neuropsychiatric problems. *Prog Brain Res*.2015; 216: 343-54.
27. Paciaroni M, Bogousslavsky J.William Sheakespeare's neurology- prog Brain res,2013; 206:3-18.
28. Albuquerque MD, Scorza CA, Arida RM, Cavalheiro EA, Scorya FA. The mystery of Gustave Flaubert's death: could sudden unexpected death in epilepsy be part of the context? *Arg Neuropsiquiatr*. 2009 Jun; 67(2B):548-52.
29. Edgar Allan Poe Mystery.[cited December 20].Available from:http://www.edu/news_and_events_news_releases/1996/edgar-allan-poe-mystery
30. Louis Caroll.Wikipedia, the free encyclopedia.[cited December 20]. Available from:http://en.wikipedia.org/wiki/Louis_Carroll
31. Martinović Ž. Epilepsiya i struktura romana Fjodora Mihailovića Dostojevskog. Psihijatrija danas, 2002; 34(1-2): 77-95.
32. Blumer D. The illness of Vincent van Gogh. *American Journal of Psychiatry*, 2002; 159(4): 519-526.

UPUTSTVO SARADNICIMA

Timočki medicinski glasnik objavljuje prethodno neobjavljene naučne i stručne radove iz svih oblasti medicine i srodnih grana. Za objavljivanje se primaju originalni radovi, prikazi bolesnika, pregledni članci, članci iz istorije medicine i zdravstvene kulture, prikazi knjiga i časopisa, pisma uredništvu i druge medicinske informacije. Autori predlažu kategoriju svog rada.

Rukopise treba pripremiti u skladu sa vankuverskim pravilima: *UNIFORM REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED TO BIOMEDICAL JOURNALS*, koje je preporučio ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors – Ann Intern Med. 1997; 126: 36–47), odnosno u skladu sa verzijom na srpskom jeziku *JEDNOBRAZNI ZAHTEVI ZA RUKOPISE KOJI SE PODNOSE BIOMEDICINSKIM ČASOPISIMA*, Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 2002; 130 (7–8): 293. Digitalna verzija je slobodno dostupna na mnogim veb sajtovima, uključujući i veb sajt ICMJE: www.icmje.org, kao i na: www.tmg.org.rs/saradn.htm

Za rukopise koje uredništvo prima podrazumeva se da ne sadrže rezultate koje su autori već objavili u drugom časopisu, ili sličnoj publikaciji. Uz rukopis članka treba priložiti potvrdu o autorstvu (formular možete preuzeti na sajtu: www.tmg.org.rs), eventualno sa elektronskim potpisima svih autora članka. Uredništvo šalje sve radove na stručnu recenziju (izuzimajući zbornike).

U radovima gde može doći do prepoznavanja opisanog bolesnika, treba pažljivo izbeći sve detalje koji ga mogu identifikovati, ili pribaviti pismenu saglasnost za objavljivanje od samog bolesnika, ili najbliže rodbine. Kada postoji pristanak, treba ga navesti u članku.

TEHNIČKI ZAHTEVI

Rukopisi se prilažu isključivo u elektronskoj formi. Rukopise u elektronskoj verziji slati na e-mail adresu: tmgglasnik@gmail.com

Elektronski oblik rukopisa treba da bude u Microsoft Office Word programu (sa ekstenzijom .doc, ili .docx) i treba da sadrži završnu verziju rukopisa. Celokupni tekst, reference, tabele i naslovi tabela i slike i legende slika treba da budu u jednom dokumentu.

Najbolje je ime fajla formirati prema prezimenu prvog autora, jednoj ključnoj reči i tipu rada (na primer: paunkovic_tiroidea_originalni.doc).

Koristite font Times New Roman, veličine 12 p. Paragraf pišite tako da se ravna samo leva ivica (Alignment left). Ne delite reči na slogove na kraju reda. Ubacite samo jedno prazno mesto posle znaka interpunkcije. Ostavite da naslovi i podnaslovi budu poravnati uz levu ivicu. Koristite podebljana (bold) slova, kurziv (italic), sub i superscript i podvučena slova samo gde je to neophodno. Tabele, slike i grafikone možete umetnuti u tekst na mestu gde treba da se pojave u radu. Prihvathajte formati za tabele, grafikone, ilustracije i fotografije su doc, xls, jpeg, gif i npg.

OBIM RUKOPISA

Originalni rad je sistematski obavljeno istraživanje nekog problema prema naučnim kriterijumima i jasnim ciljem istraživanja. Dužina teksta je ograničena na 3500 reči, maksimalno 5 tabela, grafikona, ili slika (do 12 stranica teksta).

Pregledni članak obuhvata sistematski obrađen određeni medicinski problem, u kome je autor ostvario određeni doprinos, vidljiv na osnovu autocitata. Pregledni članak se obično naručuje od strane uredništva, ali se razmatraju i nenaručeni rukopisi. Kontaktirajte uredništvo pre pisanja preglednog članka. Dužina teksta može biti do 5000 reči (18 stranica).

Prikaz bolesnika rasvetljava pojedinačne slučajeve iz medicinske prakse. Obično opisuje jednog do tri bolesnika, ili jednu porodicu. Tekst se ograničava na 2500 reči, najviše 3 tabele, ili slike i do 25 referenci (ukupno do 5 stranica teksta).

Člancima iz istorije medicine i zdravstvene culture rasvetljavaju se određeni aspekti medicinske prakse u prošlosti. Dužina teksta može biti do 3500 reči (12 stranica).

Objavljaju se i kratki prilozi iz oblasti medicinske prakse (dijagnostika, terapija, primedbe, predlozi i mišljenja o metodološkom problem itd), kao i prikazi sa različitih medicinskih sastanaka, simpozijuma i kongresa u zemlji i inostranstvu, prikazi knjiga i prikazi članaka iz stranih časopisa (do 1000 reči, 1–2 tabele ili slike, do 5 referenci (do 3 stranice teksta).

Pisma redakciji imaju do 400 reči, ili 250 reči ukoliko sadrže komentare objavljenih članaka.

Po narudžbini redakcije, ili u dogovoru sa redakcijom objavljaju se i radovi didaktičkog karaktera.

PRIPREMA RUKOPISA

Tekst rada sadrži u prvom redu naslov rada na srpskom jeziku, u drugom redu naslov rada na engleskom jeziku, u narednim redovima: puna imena i prezimena autora i svih koautora; naziv, mesto i adresu institucija iz kojih je autor i koautori (brojevima u zagradi povezati imena autora); eventualnu zahvalnost za pomoć u izradi rada; predlog kategorije rukopisa (originalni rad, pregledni članak, prikaz bolesnika i dr); ime i prezime, godinu rođenja autora i svih koautora; punu adresu, broj telefona i faksa, kao i e-mail autora za korespondenciju. Sledi sažetak na srpskom jeziku (najbolje do 300 reči). Sažetak ne može imati fusnote, tabele, slike, niti reference. Sažetak treba da sadrži cilj istraživanja, materijal i metode, rezultate i zaključke rada i treba da bude napisan u jednom paragrafu, bez podnaslova. U njemu ne smeju biti tvrdnje kojih nema u tekstu članka. Mora biti napisan tako da i obrazovani nestručnjak može iz njega razumeti sadržaj članka. Posle sažetka napisati 3 do 8 ključnih reči na srpskom jeziku. Nakon sažetka na srpskom jeziku, napisati sažetak na engleskom jeziku (Summary) kao doslovan prevod sažetka na srpskom i 3 do 8 ključnih reči na engleskom jeziku (key words). Sledi uvod (sa istoimenim podnaslovom) koji mora biti kratak, sa kratkim pregledom literature o datom problemu i sa jasno izloženim ciljem članka u posebnom paragrafu na kraju uvoda. Poglavlje o materijalu i metodama (sa istoimenim podnaslovom) mora sadržati dovoljno podataka da bi drugi istraživači mogli ponoviti slično istraživanje bez dodatnih informacija. Imena bolesnika i brojeve istorija bolesti ne treba koristiti, kao ni druge detalje koje bi pomogli identifikaciji bolesnika. Treba navesti imena aparata, softvera i statističkih metoda koje su korišćene. Rezultate (sa istoimenim podnaslovom) prikažite jasno i sažeto. Ne treba iste podatke prikazivati i u tabelama i na grafikonima. U diskusiji (sa istoimenim podnaslovom) treba raspravljati o tumačenju rezultata, njihovom značenju u poređenju sa drugim, sličnim istraživanjima i u skladu sa

postavljenim hipotezama istraživanja. Ne treba ponavljati već napisane rezultate. Zaključke (sa istoimenim podnaslovom) treba dati na kraju diskusije, ili u posebnom poglavlju.

Svaka tabela, grafikon, ili ilustracija mora biti razumljiva sama po sebi, tj. i bez čitanja teksta u rukopisu. Iznad tabele, grafikona, ili slike treba da stoji redni broj i naslov. Legendu staviti u fusnotu ispod tabele, grafikona, ili slike i tu objasniti sve nestandardne skraćenice. Ilustracije (slike) moraju biti oštре i kontrastne, ne veće od 1024x768 piksela. Broj slika treba ograničiti na najnužnije (u principu ne više od 4–5). Ukoliko se slika, tabela, ili grafikon preuzima sa interneta, ili nekog drugog izvora, potrebljeno je navesti izvor. Naslove i tekst u tabelama, grafikonima i tekstu i slike dati na srpskom i na engleskom jeziku.

NAVOĐENJE LITERATURE

Na kraju rada napisati spisak citirane literature, koja treba da bude što aktuelnija i većina referenci ne treba da bude starija od 5 godina. Reference se numerišu redosledom pojave u tekstu. Reference u tekstu obeležiti arapskim brojem u uglastoj zagradi [...]. U literaturi se nabraja prvi 6 autora citiranog članka, a potom se piše „et al“. Imena časopisa se mogu skraćivati samo kao u Index Medicus. Skraćenica časopisa se može naći preko web sajta: <http://www.nlm.nih.gov/>. Ako se ne zna skraćenica, ime časopisa navesti u celini. Literatura se navodi na sledeći način:

Članci u časopisu

Standardni članak u časopisu:

Gao SR, McGarry M, Ferrier TL, Pallante B, Gasparrini B, Fletcher JR, et al. Effect of cell confluence on production of cloned mice using an inbred embryonic stem cell line. *Biol Reprod.* 2003; 68 (2): 595–603.

Organizacija kao autor:

WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality. Efect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. *Lancet.* 2000; 355: 451–5.

Nisu navedeni autori:

Coffe drinking and cancer of the pancreas [editorial]. *BMJ.* 1981; 283: 628.

Volumen sa suplementom:

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun.* 1988; 20 Suppl 5: 75–8.

Knjige i druge monografije

Autor je osoba(e):

Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2004.

Urednik(ci) kao autori:

Brown AM, Stubbs DW, editors. Medical physiology. New York: Wiley; 1983.

Poglavlje u knjizi:

Blaxter PS, Farnsworth TP. Social health and class inequalities. In: Carter C, Peel JR, editors. Equalities and inequalities in health. 2nd ed. London: Academic Press; 1976. p. 165–78.

Saopštenja sa sastanaka:

Harris AH, editor. Economics and health: 1997: Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists; 1997 Sep 13-14; Sydney, Australia. Kensington, N.S.W.: School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998.

Članci sa konferencija:

Anderson JC. Current status of chorion villus biopsy. In: Tudenhope D, Chenoweth J, editors. Proceedings of the 4th Congress of the Australian Perinatal Society; 1986: Brisbane, Queensland: Australian Perinatal Society; 1987. p. 190-6.

Disertacija:

Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen. Dissertation. Berkley, California: University of California, 1965.

Elektronski materijal

Članak u časopisu na internetu:

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs.* 2002;102(6). Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Članak objavljen elektronski pre štampane verzije:

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood.* 2002 Nov 15; 100 (10): 3828–31. Epub 2002 Jul 5.

CD-ROM:

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Monografija na internetu:

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

Web lokacija:

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

Deo web lokacije:

American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

RECENZENTI TIMOČKOG MEDICINSKOG GLASNIKA 2006-2017

Bastać Dušan	Manojlović Snežana
Belesnin Branko	Martinović Žarko
Bjelaković Goran	Micić Dragan
Bogavac Mirjana	Milenković Branislava
Bulat Petar	Mitrović Slobodan
Čovičković Šternić Nadežda	Nikolić Maja
Ćuk Vladimir	Pejčić Tatjana
Cvejić Vesna	Pešić Srđan
Čvorović Vojkan	Radojčić Ljiljana
Dikić Đorđević Ana	Ranković Žarko
Dimitrijević Milovan	Romić Predrag
Đorđević Nataša	Runić Slobodan
Đorđević Vidojko	Saravolac Siniša
Golubović Zoran	Šijački Ana
Hrnjica Sulejman	Spalević Ljiljana
Ignjatović Mile	Srzentić Snežana
Ilić Vekoslav	Stančić Ivica
Jakovljević Vladimir	Suvajdžić Vuković Nada
Jelenković Bratimirka	Tirmenštajn-Janković Biserka
Joksimović Zoran	Todorović Jelisaveta
Kiralj Aleksandar	Trbojević Božo
Kitić Dušanka	Vasiljević Mladenko
Kocić Gordana	Veljković Radovan
Komazec Zoran	Vučetić Dušan
Kovačev Zavišić Branka	Žigić Dane
Krstić Zoran	Živić Saša
Legetić Branka	Živković Zorica
Lepšanović Lazar	Živojinović Vesna
Lović Branko	



Osvaldo Guayasamin
Majka i sin/Nežnost (*Madre y niño/Ternura*), 1989.
Ulje na platnu
Fondacija Guayasamin, Kito, Ekvador

Različiti umetnički pravci koji su osvajali Evropu početkom 20. veka, kao što su Ekspresionizam, Konstruktivizam, Nadrealizam i Kubizam, svoj put su pronašli i u zemljama Latinske Amerike i delima njenih umetnika već početkom dvadesetih godina prošlog veka.

Osvaldo Guayasamin rođen je 1919. godine u Ekvadoru kao prvo od desetoro dece u siromašnoj porodici mešovitog rasnog porekla. Vrlo rano je ispoljio umetnički talent i uprkos roditeljskom neodobravanju, upisao je i završio Akademiju Lepih umetnosti u Kintu kao najbolji u svojoj klasi.

U njegovim najranijim delima prepoznajemo uticaje evropskih stilova čije će prisustvo biti sve izraženije nakon njegove posete Sjedinjenim Američkim Državama gde su poseban utisak ostavila dela El Greka i Sezana. Uticaji ovih umetnika u delima Guajasamina su očigledna, prvensveno po pitanju tehnike i stila, dok tematika dela kao i društvena angažovanost prvenstveno su odraz ličnog indijanskog porekla kao i neposrednog okruženja u kome je odrastao i živeo.

Na proputovanju kroz zemlje Latinske Amerike (Čile, Peru, Argentina, Bolivija, Urugvaj) nastao je beskrajan niz skica koje će kasnije prerasti u čitavu seriju slika *Trag suza* čija je osnovna tema život Indijanaca, Crnaca i Mestika ovenčan siromaštvom i represijom. Ove teme prisutne su i u umetnikovim najranijim delima u kojima predstavlja težak život ljudi iz svog okruženja i svoje odlučujuće mesto pronaćiće i u njegovom daljem radu, sve do smrti.

Univerzalne teme ljudske patnje prouzrokovane ratom, diskriminacijom i siromaštvom osnova su umetnikove druge velike serije *Vreme gneva* koju je, nakon višegodišnjeg rada, predstavio u Meksiku sitiju 1968. godine. Društvena angažovanost u Guajasaminovim delima jednako je snažna u ovoj seriji kao i u prethodnim delima. Suze, gnev, bol i patnja nešto je najgore što čovek može pobuditi u drugom čoveku. Ljudske figure prepune emocija prouzrokovanih ljudskim zlom u delima umetnika nisu ograničene vremenom i podnebljem. Okolnosti se mogu razlikovati, društvena i politička uverenja variraju, dok ljudsko zlo koje prouzrokuje bol i patnju ne poznaje granice mesta i vremena. Na svim različitim licima, u svim različitim očima čitaju se iste emocije bola, straha i žalosti. Po rečima umetnika, on nikada nije prestao da stvara *Vreme gneva*: „Ovu seriju ču završiti kada se nasilje završi. Ali to nije lako postići. Iz tog razloga, nastaviću da stvaram dela za seriju *Vreme gneva* dok sam živ.“

Poslednja serija slika nastala je krajem osamdesetih i tokom devedesetih godina i nosi naziv *Nežnost*. Prvenstveno je posvećena umetnikovoj majci kojoj je bio jako privržen, ali svakako nosi i dublju poruku. Serijom slika majki sa decom umetnik ističe vrednost ljudskog života i značaj njegove zaštite. U ovim delima majka je simbol pomirenja i zaštite, majka je ta koja donosi veru u mir i snagu za borbu koja će deci doneti bolji život.

Ada Vlajić,
Istoričar umetnosti