



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET



**UTICAJ EPILEPSIJE I
ANTIPILEPTIČNIH LEKOVA NA
MINERALNU KOŠTANU GUSTINU
ODRASLIH PACIJENATA SA
CEREBRALNOM PARALIZOM I
MENTALNOM RETARDACIJOM**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:

Prof.dr Aleksandra Mikov

Kandidat:

Dr Nataša Nenadov Jovanović

Novi Sad, 2021. god.

Tari i Luki

Izradu ove doktorske disertacije pomogli su mnogi moji učitelji, drage kolege i prijatelji, na čemu im iskreno zahvaljujem.

Mentorki, prof. dr Aleksandri Mikov zahvaljujem na razumevanju, podsticanju, pomoći i na korisnim stručnim savetima koji su mi pomogli u izradi doktorske disertacije.

Šefu Katedre za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, prof. dr Snežani Tomašević Todorović, kao i svim članovima Katedre za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju i Katedre za medicinsku rehabilitaciju dugujem zahvalnost za podršku i kolegijalnost.

Osoblju Doma "Veternik" u Veterniku, svim korisnicima i njihovim roditeljima/starateljima koji su učestvovali u istraživanju najiskrenije zahvaljujem na saradnji.

Hvala mojoj divnoj porodici na razumevanju, što su verovali u mene i pružili mi pomoć i podršku u svakom trenutku.

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА¹

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Наташа Ненадов Јовановић
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	Проф.др Александра Миков, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду
Наслов рада:	Утицај епилепсије и антиепилептичних лекова на минералну коштану густину одраслих пацијената са церебралном парализом и менталном ретардацијом
Језик публикације (писмо):	Српски (латиница)
Физички опис рада:	Унети број: Страница 105 Поглавља 10 Референци 202 Табела 34 Слика 6 Графикона 12 Прилога 2
Научна област:	Медицина
Ужа научна област (научна дисциплина):	Физикална медицина и рехабилитација
Кључне речи / предметна одредница:	церебрална парализа; епилепсија; ментална ретардација; минерална коштана густина; витамин Д; индекс телесне масе; антиепилептици
Резиме на језику рада:	Пацијенти са церебралном парализом имају вишеструке факторе ризика за појаву ниских вредности минералне коштане густине или остеопорозе, који укључују степен покретљивости, протеинско-енергетску неухрањеност, начин храњења и/или употребу антиконвулзива. Циљ истраживања био је да утврди да ли постоји разлика у вредностима минералне коштане густине кости између испитаника са и без епилепсије, да ли постоји повезаност индекса телесне масе, степена моторичког поремећаја и менталне ретардације са вредностима минералне коштане густине. Материјал и методе: студија пресека, у истраживање су била укључена 62 испитаника, узраста 18-50 година, корисника Дома „Ветерник“ у Ветернику, са дијагнозом церебралне парализе, менталне ретардације и са/без епилепсије. Из медицинске документације узети су подаци клиничког прегледа, антропометријских мерења и лабораторијских анализа. Минерална коштана густина мерена је двоструком X-зрачном апсорпциометријом у Специјалној болници за реуматске болести у Новом Саду. Моторички ниво испитаника процењен је према систему класификације грубих моторичких функција (енгл. <i>The Gross Motor Function Classification System – Expanded and Revised, GMFCS-E&R</i>). Резултати су показали да је више од половине укупног

¹ Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истоветности штампане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штампаном и електронском облику и не кориче се са тезом.

	<p>узорка (61,4%) имала снижену минералну коштану густину, а готово сви испитаници имали су снижен серумски ниво витамина Д. Најниже вредности минералне коштане густине биле су код испитаника који су припадали петом нивоу функционалности према GMFCS-E&R. У целом узорку било је 53% испитаника који су имали епилепсију. У групи испитаника са епилепсијом (у односу на групу без епилепсије) испитаници су били статистички значајно млађег узраста (око 27 година); телесна маса и индекс телесне масе били су статистички значајно нижи; вредност минералне коштане густине кичме била је нижа (али без статистички значајне разлике), а Z-скор кичме био је статистички значајно нижи у овој групи испитаника. Закључак: одрасле особе са церебралном парализом, менталном ретардацијом са или без епилепсије имају снижену вредност минералне коштане густине изражене Z-скором насталу као последица деловања фактора ризика везаних за саму болест, као што су тешко оштећење грубе моторике, потхрањеност и узимање антиепилептика. У нашем истраживању није уочена повезаност вредности минералне коштане густине са врстом, бројем и дужином примене антиепилептичне терапије. Потребно је континуирано праћење тренда утицаја антиепилептичне терапије, али и других фактора ризика на минералну коштану густину код ове вулнерабилне популације одраслих испитаника.</p>
<p>Датум прихватања теме од стране надлежног већа:</p>	<p>21.12.2017.</p>
<p>Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)</p>	
<p>Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)</p>	<p>Председник: Члан: Члан: Члан:</p>
<p>Напомена:</p>	

KEY WORD DOCUMENTATION²

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Nataša Nenadov Jovanović
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	MD, PhD, Aleksandra Mikov, full professor Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad
Thesis title:	Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on bone mineral density in adult patients with cerebral palsy and mental retardation
Language of text (script):	Serbian language (latin script)
Physical description:	Number of: Pages 105 Chapters 10 References 202 Tables 34 Illustrations 6 Graphs 12 Appendices 2
Scientific field:	Medicine
Scientific subfield (scientific discipline):	Physical Medicine and Rehabilitation
Subject, Key words:	Cerebral Palsy; Epilepsy; Intellectual Disability; Bone Density; Vitamin D; Body Mass Index; Anticonvulsants
Abstract in English language:	<p>Patients with cerebral palsy have multiple risk factors for the occurrence of low bone mineral density or osteoporosis, including the degree of mobility, protein-energy malnutrition, diet and/or anticonvulsant therapy. Study aims: The research goal was to determine whether there is a difference in bone mineral density values between subjects with and without epilepsy, and whether body mass index, degree of motor dysfunction and mental retardation are correlated with bone mineral density values. Material and methods: This cross-sectional study included 62 users of the Home "Veternik" in Veternik aged 18–50 years that have been diagnosed with cerebral palsy and mental retardation, along with/without epilepsy. Medical history data included clinical examination findings, anthropometric measurements and laboratory analyses. Bone mineral density was measured by double X-ray absorptiometry at the Special Hospital for Rheumatic Diseases in Novi Sad. The subjects' level of motor functioning was determined according to the <i>The Gross Motor Function Classification System – Expanded and Revised, GMFCS–E&R</i>. Results: Analyses revealed that more than half of the total sample (61.4%) had reduced bone mineral density, and almost all subjects had reduced serum vitamin D levels. The lowest bone mineral density values were noted for subjects with Level V functionality according to the GMFCS–E&R. In the whole sample, there were 53% of respondents who had epilepsy. Compared to those without epilepsy, the subjects with epilepsy were statistically significantly younger (about 27 years of age), had statistically significantly lower body mass and body mass index,</p>

² The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

56 – Statement on the authority,

5B – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5r – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at the faculty and are not included into the printed thesis.

	<p>lower bone mineral density of the spine (but this difference was not statistically significant), and statistically significantly lower Z-score of the spine. Conclusion: Adults with cerebral palsy and mental retardation, irrespective of whether they have epilepsy, have decreased Z-score-expressed bone mineral density due to the influence of risk factors related to the disease itself, such as severe gross motor skill impairment, malnutrition and antiepileptic therapy. The present study did not reveal a correlation between bone mineral density values and the type and number of antiepileptic drugs or therapy duration. Continual monitoring of the influence of antiepileptic therapy and other risk factors on the bone mineral density in this vulnerable population of adult subjects is required.</p>
Accepted on Scientific Board on:	December 21, 2017.
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	President: Member: Member: Member:
Note:	

SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
1.1. CEREBRALNA PARALIZA	1
1.1.1 Klasifikacija cerebralne paralize	4
1.1.2. Deformiteti lokomotornog aparata kod osoba sa cerebralnom paralizom	6
1.1.3. Teškoće pri hranjenju kod osoba sa cerebralnom paralizom	8
1.1.4. Mentalna retardacija.....	11
1.2. MINERALNA KOŠTANA GUSTINA.....	12
1.2.1. Mineralna koštana gustina i cerebralna paraliza	16
1.2.2. Uloga vitamina D	18
1.3. EPILEPSIJA	21
2. CILJEVI RADA	25
3. RADNE HIPOTEZE	26
4. MATERIJAL I METODE	27
4.1. Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka	27
4.2. Instrumenti istraživanja.....	28
5. STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA.....	31
6. REZULTATI	32
6.1. Karakteristike ukupnog uzorka	32
6.1.1. Pol i starosna dob	32
6.1.2. Nivo grubih motoričkih funkcija prema GMFCS – E&R klasifikaciji	33
6.1.3. Struktura uzorka prema obliku CP	34
6.1.4. Struktura uzorka prema stepenu mentalne retardacije	35
6.1.5. Struktura uzorka prema zastupljenosti epilepsije.....	36
6.1.6. Struktura uzorka prema antropometrijskim karakteristikama.....	36
6.1.7. Vrednosti laboratorijskih parametara	37
6.1.8. Vrednosti mineralne koštane gustine (BMD)	38
6.2. Karakteristike ispitanika u grupi bez/sa epilepsijom	39
6.2.1. Pol.....	40
6.2.2. Starost ispitanika	41
6.2.3. Nivo grubih motoričkih funkcija prema GMFCS –E&R klasifikaciji.....	42
6.2.4. Oblik cerebralne paralize	44

6.2.5. Stepen mentalne retardacije	47
6.2.6. Antropometrijske karakteristike	48
6.2.7. Laboratorijski parametri	49
6.2.8. Vrednosti mineralne koštane gustine (BMD, Z-skor)	52
6.3. Karakteristike grupe ispitanika sa epilepsijom	53
6.3.1. U odnosu na nivo funkcionalnosti prema GMFCS-E&R klasifikaciji	53
6.3.1.1. Polna struktura u odnosu na nivo funkcionalnosti prema GMFCS-E&R	53
6.3.1.2. Antropometrijske mere u odnosu na nivo funkcionalnosti prema GMFCS-E&R	54
6.3.1.3. Vrednosti laboratorijskih parametara u odnosu na nivo funkcionalnosti prema GMFCS-E&R	55
6.3.1.4. Vrednosti mineralne koštane gustine u odnosu na nivo funkcionalnosti prema GMFCS-E&R	56
6.3.2. Karakteristike grupe ispitanika sa epilepsijom u odnosu na primenu antiepileptika	57
6.3.2.1. Dužina uzimanja antiepileptika	57
6.3.2.1. Broj antiepileptika u terapiji	57
6.3.2.3. Zastupljenost vrsta antiepileptika u terapiji	58
6.3.2.4. Kombinacije antiepileptika u terapiji	58
6.4. KORELACIJE (povezanost)	59
6.4.1. Povezanost BMD kičme (g/cm^2) i BMI (kg/m^2)	59
6.4.2. Povezanost BMD kičme (g/cm^2) sa stepenom mentalne retardacije	60
6.4.3. Povezanost BMD kičme (g/cm^2) i nivoa funkcionalne sposobnosti prema GMFCS-E&R	60
6.4.4. Povezanost BMD (g/cm^2) kičme i oblika CP	61
6.4.5. Povezanost BMD kičme (g/cm^2) i vrednosti Ca-jonizovanog i P	62
6.4.6. Povezanost BMD kičme (g/cm^2) i vrednosti ALP i vitamina D	62
6.4.7. Povezanost BMD kičme (g/cm^2 i Z-skor) sa vrstom antiepileptičnog leka (grupa ispitanika sa epilepsijom)	63
6.4.8. Povezanost BMD kičme (g/cm^2 i Z-skor) sa brojem antiepileptika korišćenih u terapiji (grupa ispitanika sa epilepsijom)	64
6.4.9. Povezanost BMD kičme (g/cm^2 i Z-skor) i dužine uzimanja antiepileptičnih lekova (grupa ispitanika sa epilepsijom)	64
7. DISKUSIJA	66
8. ZAKLJUČCI	83

9. LITERATURA	85
10. PRILOZI.....	100
10.1. SKRAĆENICE	100
10.2. GMFCS-E&R	101

1. UVOD

1.1. CEREBRALNA PARALIZA

Cerebralna paraliza (CP) je klinički entitet koji obuhvata grupu neprogresivnih, ali često promenljivih motoričkih poremećaja, uzrokovanih razvojnim poremećajima mozga u ranom stadijumu razvoja (1,2). Definicija cerebralne paralize koja je dugo bila u upotrebi je Baksova (Bax M.) definicija iz 1964. godine koja opisuje cerebralnu paralizu kao grupu poremećaja pokreta i posture uzrokovanu razvojnim poremećajem ili oštećenjem nezrelog mozga (3).

Prema definiciji Mutch i Hagberga, kriterijumi uključivanja u ovaj entitet su sledeći:

- cerebralna paraliza je zajednički naziv za grupu motoričkih poremećaja, pokreta i/ili položaja, kao i motoričkih funkcija;
- rezultat je poremećaja funkcije mozga (motornog korteksa, kortikospinalnih puteva, bazalnih ganglija, cerebeluma i ekstrapiramidalnih puteva);
- poremećaj se klinički manifestuje u ranom detinjstvu, trajan je ali promenljiv;
- oštećenje funkcije mozga je posledica neprogresivnih patoloških procesa, najčešće vaskularnih poremećaja, hipoksije, infekcija, razvojnih poremećaja uključujući i hidrocefalus i
- oštećenja se javljaju u nezrelom mozgu i/ili mozgu u razvoju (3, 4, 5)

Mutch i sar. (5) daju sledeću definiciju cerebralne paralize: “Cerebralna paraliza je termin koji definiše grupu neprogresivnih, ali često promenljivih sindroma motoričkog oštećenja nastalih sekundarno usled pojave lezija ili anomalija u ranoj fazi razvoja mozga“. Kriterijum za neuključivanje u ovaj entitet su progresivni motorički poremećaji, mišićne bolesti i metabolički poremećaji (5, 6, 7).

Grupa eksperata je organizovala međunarodni stručni skup u cilju redefinisanja i klasifikacije cerebralne paralize. Formulirana je novija definicija koja cerebralnu paralizu opisuje kao grupu trajnih poremećaja razvoja pokreta i posture, koji uzrokuju ograničenje u izvođenju aktivnosti i nastaju kao posledica neprogresivnih poremećaja nezrelog mozga ili mozga u ranoj fazi razvoja. Motorički poremećaji kod cerebralne paralize su često udruženi sa poremećajima sensorike, kognicije, komunikacije, percepcije i/ili ponašanja, epilepsijom i pojavom sekundarnih mišićno-skeletnih poremećaja (3, 5, 6, 7).

Smatra se da jedan od najstarijih dokaza o verovatnom postojanju cerebralne paralize kod čoveka, jesu vidljivi deformiteti stopala na mumiji mladog faraona Siptah (oko 460-1190 g. pre n.e.) koji je preminuo u uzrastu oko 20 godina (8).

Vilijam Džon Litl (William John Little), britanski lekar je u svojim predavanjima još davne 1843. godine, a naročito u kasnije objavljenom delu „O prirodi i lečenju deformiteta ljudskog skeleta“ („On the Nature and Treatment of the Deformities of the Human Frame“) ukazao na povezanost kontraktura zglobova i deformacija kod prevremenog rođenja i perinatalne asfiksije (9, 10). Prvi je upotrebio 1861. godine termin „cerebralna pareza“ kako bi opisao stanje koje je danas poznato kao spastična cerebralna paraliza (10). Kliničko stanje koje je opisao u svojim radovima se dugo godina nazivalo „Litlova bolest“ (9, 10).

U razvijenim zemljama, CP ima incidencu oko dvoje dece na 1000 živorođene dece, i smatra se da u oko 70-80% slučajeva ima prenatalni uzrok, dok se manji procenat javlja zbog porođajnih komplikacija i zdravstvenih problema u ranom neonatalnom periodu (8). U celom svetu cerebralna paraliza javlja se kod 2-3,5/1000 živorođene novorođenčadi, a procenjuje se da 650.000 porodica u Evropi ima dete sa cerebralnom paralizom (7, 11). Tako je prevalenca u Norveškoj 2,1/1000 (12), Danskoj 2,4/1000 (13), dok je u Turskoj 4,4 na 1000 živorođenih (14). Učestalost cerebralne paralize u Kini se kreće između 1,8‰ i 4 ‰, sa prosekom od 3,25‰ zabeleženim 2011. godine (15). Prva meta-analitička studija o prevalenci cerebralne paralize kojom je obuhvaćeno 29 istraživanja objavljenih širom sveta, izvestila je o ukupnoj prevalenci od 2,11 na 1000 živorođenih (95% CI: 1,98–2,25) (16).

Zvanični podaci vezani za cerebralnu paralizu, kao ni nacionalni niti regionalni registri osoba s cerebralnom paralizom ne postoje u Republici Srbiji (17). Procenjuje se da na području uže Srbije, u populaciji uzrasta od 3 do 18 godina, na svakih hiljadu, dvoje dece ima cerebralnu paralizu, zatim da na teritoriji Republike Srbije ima preko 10.000, a u Beogradu oko 2.000 osoba s cerebralnom paralizom (18). Procenjeno je, takođe, da se u Srbiji svake godine dijagnostikuje 150 novih slučajeva cerebralne paralize (19). Prevalenca cerebralne paralize na 1.000 živorođene dece u AP Vojvodini za period od 1990. do 2009. godine, odnosno prosečna stopa, iznosi 0,65, a u navedenom periodu je registrovano 206 novih slučajeva cerebralne paralize na teritoriji AP Vojvodine (17). Kako se dalje navodi u ovom naučnom izveštaju, revizija iz 2005. godine je pokazala stopu od 1,89 na 1.000 živorođene dece, uporedivo sa podacima iz drugih zemalja. Uopšte, u periodu od 1991. do 2001. godine je zabeležena tendenca blagog opadanja prevalencije cerebralne paralize, najverovatnije usled promena antenatalne i neonatalne nege. Nakon toga, do 2009. godine, registrovan je porast prevalencije uzrokovan kombinacijom različitih faktora (porast broja prevremeno rođene dece, loši socio-ekonomski uslovi, kasnija primena savremene perinatalne i neonatalne nege u odnosu na razvijenije zemlje, bolje organizovanje i vođenje medicinske dokumentacije) (20).

Prema desetoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti, povreda i uzroka smrti-MKB, oboljenja nervnog sistema data su u šestom poglavlju, i podeljena su u jedanaest kategorija. Cerebralna paraliza nalazi se u desetoj kategoriji šestog poglavlja oboljenja nervnog sistema (G80-G83) (21). Konačna dijagnoza cerebralne paralize postavlja se oko 18. meseca života, a po nekim autorima i do 3. godine. Prema stručnjacima iz Radne grupe za praćenje cerebralne paralize u Evropi (*engl. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe -SCPE*) preporučeno postavljanje dijagnoze cerebralne paralize je između 4. i 5. Godine života deteta. Dijagnoza se postavlja na osnovu: detaljne anamneze, kliničkog pregleda, dopunskih dijagnostičkih metoda (ultrazvuk mozga, kompjuterizovana tomografija, magnetna rezonanca), neurofizioloških i neuropsiholoških testova (2, 22).

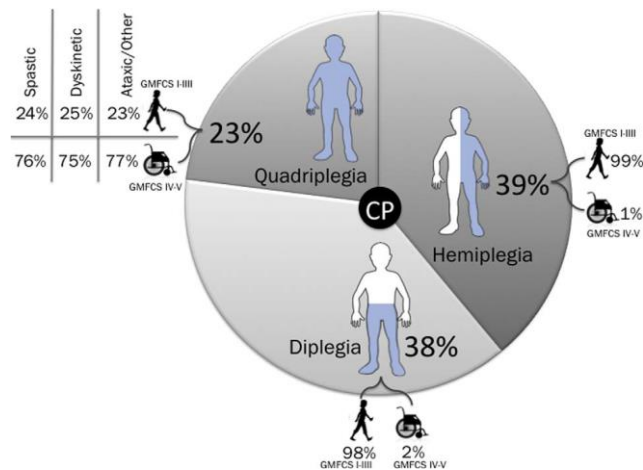
Uz CP često su pridruženi brojni poremećaji sensorike, percepcije, kognicije, komunikacije, ponašanja, epilepsija, kao i sekundarni mišićno-skeletni problemi (16). Kod 73,3% dece s kvadriplegičnim tipom CP se beleže dva ili više pridruženih

oboljenja, kod 70,6% dece s diskinetičkim tipom cerebralne paralize, kao i kod 53,1% dece s diplegijom i 40% dece s ataksičnim tipom. S druge strane, kod 29,8% dece sa spastičnom unilateralnom cerebralnom paralizom nije zabeleženo prisustvo pridruženih oboljenja. Sveukupno posmatrano, najveći procenat dece s cerebralnom paralizom ima neko od pridruženih oboljenja ili poremećaja (mentalni deficit, epilepsija, oštećenje vida, smetnje u govoru, oštećenje sluha, deformitet kičme ili stopala). Tačnije, 52,3% dece s cerebralnom paralizom ima bar dva pridružena oboljenja, 29,5% ima jedno, a kod 18,1% nije detektovano njihovo prisustvo (17).

Istraživanja su pokazala da lezije koje uzrokuju cerebralnu paralizu mogu često uzrokovati oštećenje više od jednog sistema, rezultirajući oštećenjima koja utiču na motornu kontrolu. Primarna oštećenja su ona koja su neposredni ili direktni rezultat lezije, a sekundarna oštećenja se razvijaju u sistemima ili organima kasnije, zbog uticaja jednog ili više primarnih oštećenja i mogu postati isto tako teška kao primarno oštećenje. Neurološki problemi povezani sa cerebralnom paralizom uključuju: epilepsiju, intelektualne deficite, probleme u ponašanju, oštećenja vida, sluha i govora, poteškoće u učenju, hidrocefalus i poteškoće gutanja (22).

1.1.1 Klasifikacija cerebralne paralize

Od strane grupe evropskih epidemiologa i kliničara za cerebralnu paralizu (SCPE) predložena je klasifikacija cerebralne paralize prema predominantnom tipu motoričkog poremećaja u tri grupe: spastična, diskinetička i ataksična forma. Spastični tip cerebralne paralize može biti unilateralni koji pokriva termin spastične hemipareze, i bilateralni spastični tip koji obuhvata termine: dipareze ili tetrapareze. Diskinetična forma obuhvata distonični i horeo-atetozni tip CP (7, 24, 25). Radna grupa za praćenje cerebralne paralize u Evropi (*engl. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe -SCPE*) u svojim preporukama ne prepoznaje mešoviti tip cerebralne paralize (26).



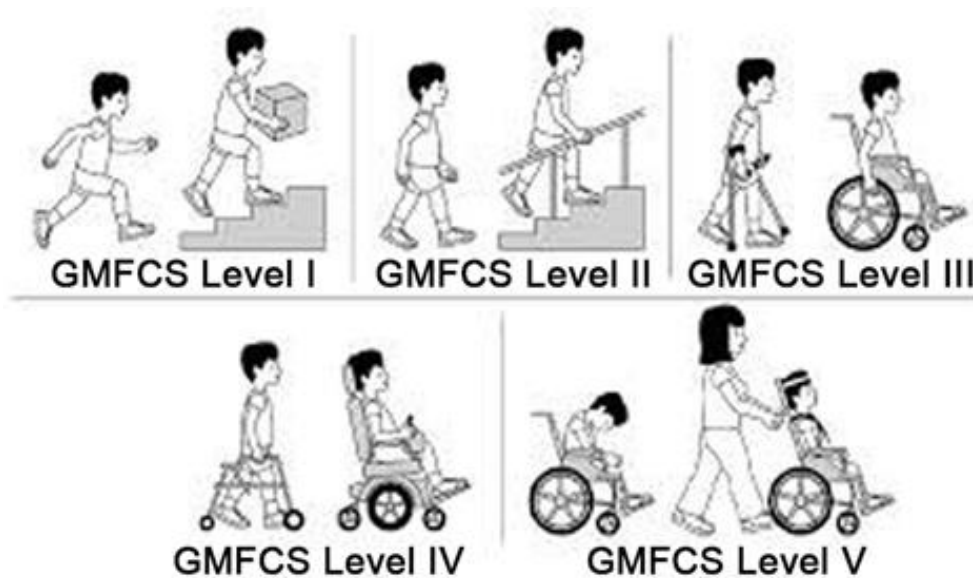
Slika 1. Tipovi cerebralne paralize prema topografiji i težini funkcionalnog motoričkog oštećenja (27)

Svim navedenim tipovima cerebralne paralize zajednički je abnormalan obrazac položaja i pokreta, uz dodatna obeležja za spastičnu cerebralnu paralizu (povišen tonus, hiperrefleksija, simptomi piramidne disfunkcije, npr. pozitivni Babinski znak) i diskinetičku cerebralnu paralizu (nevoljni, nekontrolisani, ponavljajući i katkad stereotipni pokreti, često zastupljen obrazac primitivnih refleksa, kao i promenljiv mišićni tonus). Ataksička cerebralna paraliza ogleda se u nedostatku koordinacije mišića, tako da se pokreti izvode abnormalnom snagom, ritmom i preciznošću.

U cilju evaluacije stanja pacijenta koristi se sistem funkcionalne procene grubih motoričkih funkcija za donje ekstremitete (*engl. Gross Motor Function Classification System- GMFCS*), kao i sistem za funkcionalnu procenu gornjih ekstremiteta (*engl. Bimanual Fine Motor Function-BFMF*) (28).

Najznačajniji sistem za klasifikaciju grubih motoričkih funkcija (GMFCS) temelji se na konceptu funkcionalnog ograničenja definisanom od strane Međunarodne klasifikacije funkcionisanja, onesposobljenosti i zdravlja (*engl. International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps-ICIDH*) (29). Ovaj sistem za klasifikaciju grubih motoričkih funkcija sastoji se od pet nivoa, od kojih prvi predstavlja najblaži, a peti nivo najteži stepen oštećenja grubih motoričkih funkcija. Nivo I ukazuje da osoba hoda bez ograničenja, nivo II predstavlja hod sa ograničenjima, na nivou III osoba je pokretna koristeći pomagala za kretanje, nivo IV ukazuje na još veće funkcionalno ograničenje u kretanju - koriste hodalice ili invalidska kolica, dok su

osobe sa nivoom V ambulatorne samo uz pomoć invalidskih kolica koja pokreće druga osoba.



Slika 2. GMFCS klasifikacija

Izvor: <http://calgarypaeds.org/wpcontent/uploads/2014/11/GMFCS-levels-image.jpg>

Sistem za klasifikaciju grubih motoričkih funkcija za cerebralnu paralizu je dodatno revidiran i proširen (*engl. Gross Motor Function Classification System-Expanded and Revised GMFCS-E&R*). Ova proširena verzija obuhvata i uzrasnu grupu od 12-18 godina i naglašava koncepte svojstvene Međunarodnoj klasifikaciji funkcionisanja, onesposobljenosti i zdravlja (*engl. International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps-ICIDH*) koju je napravljena od strane Svetske zdravstvene organizacije (4, 7, 29, 30, 31). Funkcionalna klasifikacija je potrebna kako bi se bolje razumele razlike u nivoima funkcionisanja osoba sa cerebralnom paralizom, kao i olakšalo planiranje daljeg tretmana (32).

1.1.2. Deformiteti lokomotornog aparata kod osoba sa cerebralnom paralizom

Najvažniji deo kliničke slike CP čine neuromotorni poremećaji kontrole položaja i pokreta tela. Dolazi do smanjenja obima pokreta u zglobovima, stvaranja kontraktura i deformiteta u predelu zglobova, formiraju se napravilne (patološke) šeme pokreta tokom hoda i ostalih aktivnosti. Asimetrično držanje tela dodatno povećava rizik za nastanak kontraktura i progresivnih deformiteta zglobova i kostiju koji najviše

pogađaju donje ekstremitete i kičmu, dovode do nastanka skolioze, kifoze, dislokacije kuka, varus i valgus deformiteta kolena, fleksionih deformiteta kuka i kolena, kao i deformiteta stopala (33).

Od **deformiteta kičmenog stuba** skolioza je veoma česta kod osoba sa cerebralnom paralizom (učestalost javljanja je između 15-80%), i u direktnoj je vezi sa težinom neurološkog ispada (27, 34). Najčešće se javlja kod spastične kvadriplegije. Slabost, disbalans mišića i nestabilnost trupa predstavljaju primaran uzrok nastanka skolioze. Neurološke skolioze obično se javljaju u "C" obliku, praćene su rotacijom karlice i pokazuju tendenciju da progrediraju čak i nakon završenog rasta skeleta (33). Smatra se da su spinalni deformiteti udruženi sa mišićnim disbalansom oko kičmenog stuba, da li zbog spastične ili hipotonične muskulature (35). U drugim studijama se napominje da na razvoj spinalnih deformiteta pored spastičnosti ili mišićne slabosti, utiče i slaba mišićna kontrola. Opisane su dve vrste skoliotičnih krivina kod pacijenata sa CP. Grupa I - dupla krivina sa torakalnom i lumbalnom komponentom koja se najčešće javlja kod pokretnih pacijenata sa minimalnim znacima kose karlice. Grupa II - jedna krivina u torakalnom i/ili lumbalnom delu, ali velikog stepena. Najčešće se javlja kod pacijenata sa kvdriplegijom i obično je kombinovana sa velikim stepenom kose karlice (34).

Posturalna asimetrija prisutna je kod svih nivoa oštećenja prema GMFCS u dece sa CP. Može biti udružena sa kontrakturama, deformitetima i nesposobnošću promene položaja. Kada su u pitanju skolioze riziko faktori su rano nastajanje krivine, veliki stepen krivine, torakolumbalna krivina, zahvaćenost celog tela i vezanost za postelju (34). Osobe sa CP koje nisu pokretne veoma su podložne razvoju kontraktura i posturalnih deformiteta, koji najčešće progrediraju iako je u pitanju neprogresivna lezija mozga (36).

Najčešći **deformiteti kuka** su adukcione, fleksione i unutrašnje rotacione kontrakture, kao i paralitička dislokacija kuka. Deca sa V stepenom funkcionalnosti prema GMFCS imaju značajno povećan rizik za nastajanje iščašenja kuka, koje se kod ovih pacijenata može javiti u mlađem uzrastu (37). Razvoj kuka kod dece sa CP može da prolazi kroz sve faze, od normalnog razvoja pa do kompletne dislokacije kuka (38). Jednostrano iščašenje kuka često je udruženo sa kosom karlicom i skoliozom (39).

Subluksacija i luksacija kuka predstavljaju druge po čestalosti deformitete koji se javljaju kod dece sa spastičnim oblikom CP, sa prevalencom od 28% (40). Subluksacija i luksacija kuka mogu se javiti i u ranom uzrastu, i to kod dece sa većim fizičkim onesposobljenjem. Ovo podržava činjenicu o neophodnosti praćenja dece od ranog uzrasta, koja su klasifikovana u IV I V stepen prema GMFCS (41).

Istraživanja su pokazala da lezija koja uzrokuje cerebralnu paralizu može često uzrokovati oštećenje više od jednog sistema, rezultirajući oštećenjima koja utiču na motornu kontrolu. Primarna oštećenja su ona koja su neposredni ili direktni rezultat lezije, a sekundarna oštećenja se razvijaju u sistemima ili organima kasnije, zbog uticaja jednog ili više primarnih oštećenja i mogu postati isto tako teška kao primarno oštećenje. Neurološki problemi povezani sa cerebralnom paralizom uključuju: epilepsiju, intelektualne deficite, probleme u ponašanju, oštećenja vida, sluha i govora, poteškoće u učenju, hidrocefalus i poteškoće gutanja (22, 23).

1.1.3. Teškoće pri hranjenju kod osoba sa cerebralnom paralizom

Osobe sa cerebralnom paralizom često nailaze na poteškoće u žvakanju i gutanju hrane, što im otežava obavljanje aktivnosti hranjenja. Glavni elementi razvoja funkcije normalnog konzumiranja hrane su integritet anatomskih struktura koje učestvuju u procesu hranjenja i sazrevanja centralnog nervnog sistema. Proces hranjenja je naučeni razvojni proces. To je učenje uslovljeno senzornim podražajem iz usne šupljine, razvojem grube i fine motorike, iskustvom, ali i uticajem okoline i kulture (42).

Hranjenje i postojanje teškoća pri hranjenju ne postoji kao izolovano stanje, već ga podupiru i omogućavaju različita stanja kod dece u najranijem uzrastu (43).

Zbog oštećenja posturalne stabilnosti, kontrole u različitim položajima sedenja, loše orofacijalne muskulature, kao i koordinacije pokreta oko-ruka, osobe sa cerebralnom paralizom se susreću sa poteškoćama u žvakanju i gutanju hrane. Poznato je i da imaju češće gastrički refluks i upale sistema za disanje zbog aspiracija (44, 45).

Bitno je poznavati sled oralno-motoričkog razvoja, kako bismo mogli pratiti detetov razvoj i napredak veštine žvakanja i gutanja, ali isto tako i bilo kakav zastoj u razvoju istih. Kod dece i osoba sa cerebralnom paralizom veoma često vidamo teškoće pri aktivnosti hranjenja (46).

Poremećaj hranjenja, odnosno žvakanja i gutanja se često javlja kod osoba sa cerebralnom paralizom. Poremećaj hranjenja i gutanja ima značajne posledice za rast i razvoj, ishranu, respiratorno zdravlje, gastrointestinalne funkcije, interakcije roditelj-dete, i ukupan život osobe (47)

Faktori koji ograničavaju normalan razvoj oralno-motoričkih veština su pod uticajem pokreta, pozicije, senzornih inputa, komunikacijske i emocionalne stimulacije. Ovde značajno mesto zauzima mišići tonus, koji kod osoba sa cerebralnom paralizom, može biti prisutan kao hipotonija, hipertonija ili fluktuirajući, odnosno varijabilan tonus. Takođe, bitna je sposobnost određenog smera pokreta, poput mogućnosti ekstenzije, fleksije, retrakcije i protrakcije, ali od važnosti je i intezitet pokreta. Drugi faktor su problemi u funkcionisanju oralnih struktura: vilice, jezika, usana i obraza. Kao faktor mogu se pojaviti i problemi motornog procesiranja (hipo ili hipertoniya, problemi fleksije i ekstenzije) i senzornog procesiranja (hipo ili hiperreakcija, senzora odbrambenost, te senzorna predoziranost), kao i problemi u samom procesu griženja, žvakanja i gutanja (42, 48).

Pored mišića koji učestvuju u žvakanju, bitni su nam i drugi organi zaduženi za žvakanje: obrazi (gde se nalazi izvodni kanal pljuvačnih žlezda), zubi (čija je uloga u suprotsavljanju silama žvakanja i u sitnjenju hrane), usna duplja i jezik (učestvuju u žvakanju i gutanju) (49). Za žvakanje su bitne i pljuvačne žlezde koje luče pljuvačku, a koja sadrži enzime za razlaganje hrane i olakšava kasnije gutanje. Kod osoba sa cerebralnom paralizom jedna od poteškoća tokom hranjenja jeste i pojačana salivacija pljuvačke (49, 50).

Normalno gutanje je ciljano, usmereno i sekvencijalno ponašanje, koje zahteva koordiniranu akciju i inhibiciju mišića oko orofarinksa i jednjaka (51). Pri gutanju hrane, učestvuje nekoliko organa, a jedni od najvažnijih su pljuvačne žlezde i jezik (koji razlažu hranu radi lakšeg gutanja), meko nepce, grkljan i ždrelo (49). Gutanje se odvija

kroz 5 faza (pripremna faza, formiranje bolusa, oralna, faringealna i ezofagealna faza), kod osoba sa cerebralnom paralizom poteškoće i problemi se mogu javiti u jednoj ili svim fazama gutanja (52, 53).

U studiji Sangermano M. i sar. (54), na uzorku od 30 pacijenata sa neuromotornim oštećenjima, više od 44% osoba ima poteškoće u hranjenju, rizik od neuhranjenosti, dok je 39% imalo nekad aspiracije sadržaja tokom hranjenja i druge respiratorne bolesti, kao što je bronhopneumonija.

Benfer i sar. (55) su u svom istraživanju došli do rezultata da je GMFCS u značajnoj korelaciji sa orofaringealnom disfagijom. Rezultati pokazuju da je na GMFCS-I nivou faringealno gutanje oštećeno u 46%, GMFCS-II nivou 41,2%, GMFCS-III-71%, GMFCS-IV-81,8%, dok je na GMFCS-V najviše oštećeno, u čak 95%. U velikoj meri je uticala posturalna nestabilnost tokom hranjenja, koja je bila zastupljena u 39,2%. Prevalenca zastupljenosti orofaringealne disfagije kod dece, predškolskog uzrasta, sa cerebralnom paralizom je 85%, i to GMFCS-I 70%, dok je GMFCS-V 100%.

1.1.4. Mentalna retardacija

Mentalna retardacija (MR) predstavlja stanje zaustavljenog ili nepotpunog psihičkog razvoja koje se naročito karakteriše poremećajem onih sposobnosti i veština koje se pojavljuju u toku razvojnog perioda i koje doprinose sveukupnom nivou inteligencije, kao što su kognitivne, govorne, motoričke i socijalne sposobnosti. Mentalna retardacija može da se javi sa ili bez drugih telesnih ili duševnih poremećaja. Stepent mentalne retardacije se sporazumno ocenjuje standardizovanim testovima inteligencije što se može dopuniti ocenama socijalne adaptacije u datoj sredini. Mentalna retardacija može biti:

- **laka** (količnik inteligencije je između 69 i 50),
- **umerena** (količnik inteligencije između 49 i 35),
- **teška** (količnik inteligencije između 34 i 20) i
- **duboka** (količnik inteligencije je ispod 20). (56)

Prema procenama, oko 45% dece s cerebralnom paralizom ima intelektualnu ometenost definisanu kroz prisustvo značajno ispodprosečnog intelektualnog funkcionisanja uzistovremeno prisutan deficit ili oštećenje adaptivnog funkcionisanja i procenjenog na individualno primenjenom testu inteligencije (57). Snižen nivo intelektualnog funkcionisanja ($IQ < 70$) je zabeležen kod 23% do 44% dece s cerebralnom paralizom, dok podaci iz pojedinih nacionalnih registara ukazuju da je zastupljenost nižih stepena intelektualnog funkcionisanja ($IQ < 50$) između 28% i 41% (58,59). Normalno intelektualno funkcionisanje je utvrđeno kod 32,9% ispitanika s cerebralnom paralizom u epidemiološkoj studiji sprovedenoj u Švedskoj (60), dok je analizom osam registara iz šest evropskih zemalja dobijena zastupljenost između 47% i 49% (58,59). Studijom Radulović i sar. (61) na uzorku od 35 ispitanika s cerebralnom paralizom uzrasta od četiri do šest godina (od kojih je 31 ispitanik imao spastični oblik), nađeno je da više od 50% ispitanika ima snižen nivo intelektualnog funkcionisanja.

1.2. MINERALNA KOŠTANA GUSTINA

Koštano tkivo se sastoji od kortikalne i trabekularne kosti. Odnos ova dva anatomsko histološka tipa koštanog tkiva varira u različitim delovima skeleta. Kičmeni pršljenovi se većinom sastoje od trabekularnog tipa, a cevasti delovi dugih kostiju uglavnom od kortikalne kosti. Kortikalni i trabekularni deo razlikuju se po mehaničkim i metaboličkim osobinama. Trabekularna kost je metabolički aktivnija nego kortikalna, tako da metaboličke bolesti više zahvataju trabekularnu kost (62).

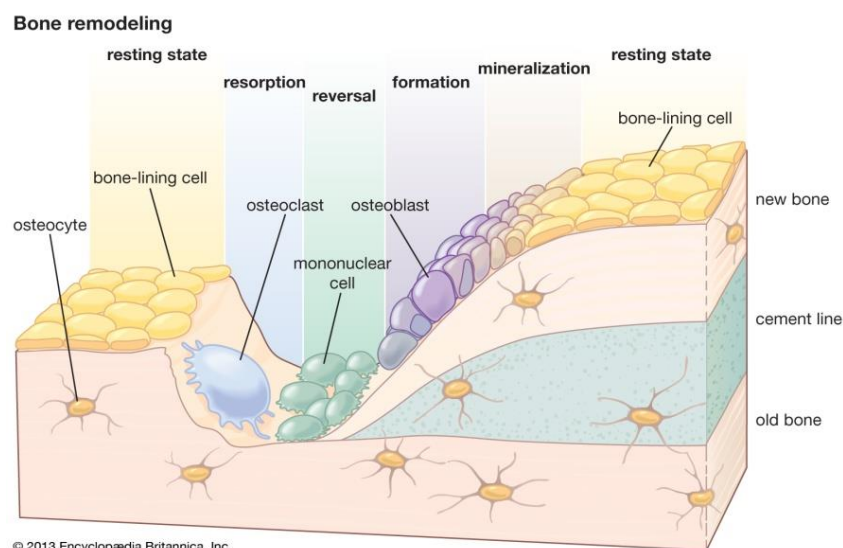
Gustina trabekularnih kosti je pod velikim uticajem hormonalnih i metaboličkih faktora udruženih sa polnim sazrevanjem. Konsolidacija kortikalne kosti je sporija. Mada vreme dostizanja vrha koštane mase nije jasno utvrđeno, verovatno se dešava krajem druge decenije života u aksijalnom skeletu (uglavnom trabekularne kosti), a kasnije i segmentnom skeletu (uglavnom kortikalna kost) (63).

U doba rasta i razvoja organizma u kostima su aktivni procesi rasta i oblikovanja kosti. U odraslo doba homeostaza koštanog tkiva odvija se pregradnjom, procesom zamene stare kosti i obnove novostvorenim koštanim tkivom. Sav taj složeni proces omogućuje i sprovodi organizaciona i funkcionalna jedinica, bazična multicelularna jedinica (*engl. basic multicellular unit-BMU*). Nju sačinjavaju osteoklasti i osteoblasti (64). Koštana masa u toku života prolazi kroz tri faze razvoja:

Prva faza - tokom detinjstva i adolescencije. Kostirastu i razvijaju se, ovaj period karakteriše neprekidan proces postepenog povećanja koštane mase. Ne postoji precizna odrednica kada se završava rast skeleta, okvirno je to krajem druge decenije života i tada se dostiže maksimum koštane mase (65).

Druga faza - posle tridesete godine, dolazi do postepenog gubitka koštane mase usled fizioloških procesa starenja.

Treća faza - se odnosi isključivo na žene, preklapa se sa drugom fazom i predstavlja ubrzani gubitak koštane mase zbog smanjenja nivoa estrogena posle menopauze, ili tokom života iz bilo kog drugog razloga (amenoreja kod žena sportista, u hiperprolaktinemiji, zbog upotrebe nekih lekova i sl.) (62, 66).



Slika 3. Koštano remodelovanje

Izvor: <https://www.britannica.com/science/bone-remodeling>

Za stvaranje kosti potreban je kalcijum. Kako bi se on apsorbovao iz creva potreban je vitamin D, a da bi se zadržao u kostima potreban je estrogen kod žena i testosteron kod muškaraca. Muškarci imaju znatno veću koštanu masu od žena. Pored toga, od značaja su telesna konstitucija i telesna masa (osobe višeg rasta i veće telesne mase imaju veću koštanu gustinu u odnosu na osobe sa manjom telesnom masom i sitnijeg rasta). Pripadnici pojedinih rasa imaju veću koštanu masu (npr. crnci). Ishrana, fizička aktivnost, životne navke (pušenje, alkohol) takođe znatno utiču na postizanje maksimalne koštane mase (62).

Koštano remodelovanje (koštana resorpcija i koštano formiranje) neophodno je za koštanu homeostazu odraslih. Poremećaj u ovom balansu izaziva razne bolesti kosti, uključujući osteoporozu, koja se karakteriše smanjenjem koštane čvrstine (kvalitet kosti i mineralna koštana gustina) i istovremeno propadanjem koštane strukture. Shodno tome, kosti postaju krhke sa velikim rizikom od preloma (67, 68).

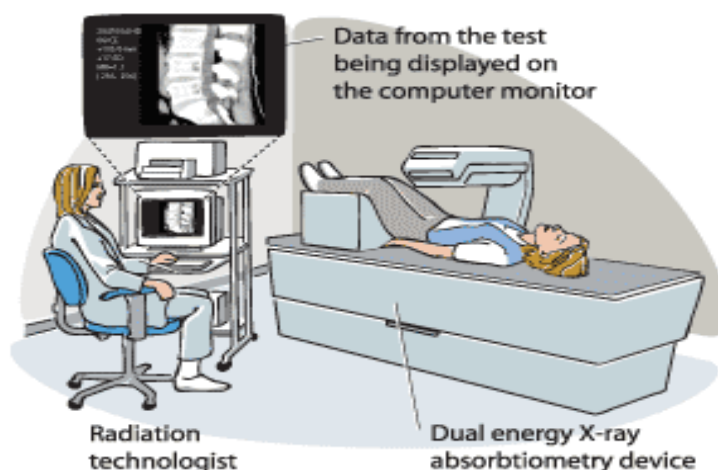
Svi faktori koji utiču na smanjenje mineralne koštane gustine su faktori rizika osteoporoze. Na neke od ovih faktora se ne može uticati (starosna dob, ženski pol, pozitivna porodična anamneza, rana menopauza, upotreba nekih lekova, hronične bolesti), dok je na druge uticaj moguć (smanjena fizička aktivnost, nedovoljan unos kalcijuma, nedostatak vitamina D, niska telesna masa, pušenje duvana, konzumiranje alkohola) (69).

Kost je metabolički aktivno tkivo koje se neprekidno preuređuje kroz dva procesa, formiranje i resorpciju kosti. Ovi procesi se oslanjaju na aktivnost osteoklasta (resorpcija) i osteoblasta (formiranje). Koštane ćelije luče enzime i proteine (detektovani u serumu i urinu) koji se nazivaju biohemijski koštani markeri (70). Oni se koriste kao dijagnostičko sredstvo za procenu metabolizma kosti (71,72), takođe mogu predvideti brzi gubitak kosti u kliničkim studijama i njima pratiti efikasnost terapije (73). Za odgovarajući uvid u koštani metabolizam preporučuje se praćenje po jednog markera koštane resorpcije i jednog markera koštanog formiranja (74). Međunarodna fondacija za osteoporozu (*engl. International Osteoporosis Foundation- IOF*), Internacionalna federacija za kliničku hemiju i laboratorijsku medicinu (*engl. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine- IFCC*) i Nacionalna alijansa koštanog zdravlja (*engl. National Bone Health Alliance- NBHA*), preporučili su da se u kliničkim studijama koriste markeri koštane resorpcije i koštanog formiranja, C-terminalni talopeptid kolagena tip 1 i N-terminalni propeptid prokolagena tip 1 kao referentni za analize (75,76). Osobe sa povećanim frakturnim rizikom imaju značajno visoke vrednosti C-terminalni talopeptid kolagena tip 1, N-terminalni propeptid prokolagena tip 1 i paratireoidnog hormona kao i snižen nivo 25-hidroksiholekalciferola- 25(OH) vitamin D (77, 78).

Mineralna koštana gustina (*engl. bone mineral density – BMD*) označava mineralizaciju kosti po jedinici površine ili zapremine tkiva i čini 60-80% koštane čvrstine. Ona može biti izražena u gram minerala po santimetru kvadratnom kosti (g/cm^2) ili kao T-skor odnosno Z-skor. T-skor je broj koji kvantifikuje razliku između izmerene koštane gustine pacijenta u odnosu na prosečnu gustinu kosti kod žena starosti 20-29 godina i izražava se u standarnim devijacijama (SD). Što je T-skor bliži nuli to znači bolju koštanu gustinu. Mineralna koštana gustina merena kod premenopausalnih žena, muškaraca starosti do 50 godina i dece, izražava se kroz Z-skor. Ovaj broj predstavlja odstupanje izmerene mineralne koštane gustine od očekivane za zdravu osobu istog pola i uzrasta, izraženo u standarnim devijacijama (SD). Prema dijagnostičkoj klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije, pacijenti sa T-skorom mineralne koštane gustine koji je između -1 i -2,5 SD imaju sniženu koštanu masu (osteopenija) dok vrednosti jednake i manje od -2,5 SD govore u prilog osteoporoze. Internacionalno udruženje za kliničku denzitometriju (*engl. International Society for Clinical Densitometry- ISCD*) predlaže da se mineralna koštana gustina izražena kroz

Z-skor a čija je vrednost jednaka i manja od -2,0 SD definiše kao „snižena mineralna koštana gustina očekivana za dob“ (79, 80, 81, 82).

Zlatni standard za merenje mineralne koštane gustine (*bone mineral density - BMD*) je dvostrukoenergetska apsorpciometrija X-zraka (*engl. Dual-energy X-ray absorptiometry-DXA*), zbog svoje dostupnosti, preciznosti, mogućnosti ponavljanja i izloženosti pacijenta niskom dozom radijacije. Koriste se rendgen zraci koji su 100 puta slabiji od onih koji se koriste u svakodnevnoj dijagnostici. Najčešće se meri koštana gustina poslednja četiri lumbalna pršljenja i proksimalnog dela butne kosti (83). U dece s kontrakturama (npr. cerebralna paraliza) pregled se može uraditi na području distalnog femura ili podlaktice (84). Ovom metodom se izračunava mineralni sadržaj kostiju (*engl. bone mineral content-BMC*) u gramima koji se podeli s površinom kosti (*engl. bone area-BA*) u cm^2 kako bi se dobila mineralna gustina kosti (*engl. bone mineral density-BMD*) u g/cm^2 (64, 85, 86).

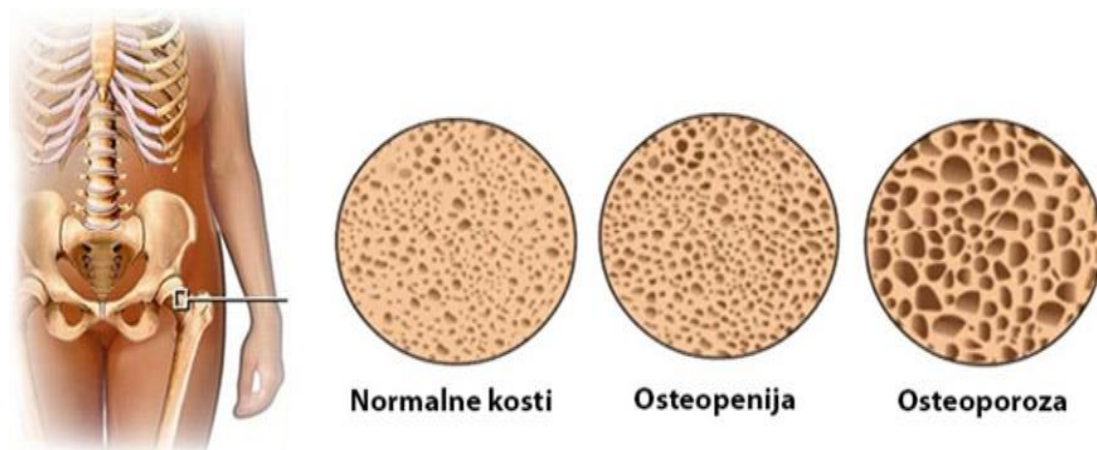


Slika 4. Ilustrovani prikaz merenja mineralne koštane gustine DXA metodom

Izvor: <https://www.osteoporosis.ca/>

Osteoporoza je „tiha bolest“ sve dok se ne iskomplikuje prelomom kosti na malu traumu ili u nekim slučajevima bez traume. Osteoporoza se može dijagnostikovati, sprečiti i lečiti pre nastanka preloma (80). Osnov za razvoj osteoporoze kasnije životne dobi može biti uspostavljena tokom detinjstva ukoliko je ugroženo postizanje vrha (pika) koštane mase. To može biti posledica genetskih činilaca, nedovoljne fizičke aktivnosti, hroničnih bolesti (bubrežna insuficijencija, reumatoidni artritis, dijabetes),

hormonskih poremećaja (hipertireoidizam, primarni hiperparatireoidizam, hipogonadizam), bolesti gastrointestinalnog trakta (ulcerozni kolitis, celiakia), neuromišićna obolenja (cerebralna paraliza, mišićna distrofija, spinalni dizrafizam), dejstvo nekih lekova (kortikosteroidi, antikonvulzivi) (87).



Slika 5. *Ilustrovani prikaz uvećanog preseka vrata butne kosti.*
Izvor: <http://www.talijalab.com/osteoporozna-2/>

Indikacije za uvođenje terapije je postojanje osteoporozne (T-skor $\leq -2,5$ kod odraslih, Z-skor $\leq -2,0$ kod dece) ili osteopenije (T-skor između $-1,5$ i $-2,5$) uz prisutne riziko faktore (88).

1.2.1. Mineralna koštana gustina i cerebralna paraliza

Kao hronično obolenje cerebralna paraliza je povezana sa drugim oštećenjima uključujući druge hronične bolesti, poremećaj ishrane i malapsorpciju koji mogu dovesti do poremećaja hemostaze vitamina D, kalcijuma, fosfora kao i neuravnoteženu dinamiku osteoblasta i osteoklasta. Krajnji ishod može da bude abnormalna koštana arhitektura i posledično veća sklonost ka prelomima kostiju (89). Deca sa cerebralnom paralizom imaju višestruke faktore rizika za nisku mineralnu koštanu gustinu ili osteoporozu, uključujući stepen pokretljivosti, proteinsko-energetsku neuhranjenost, način hranjenja i/ili upotrebu antikonvulziva (90, 91, 92, 93, 94).

Cerebralna paraliza je obolenje centralnog nervnog sistema koje posledično dovodi do poremećaja ravnoteže koštanog metabolizma usled uslova produžene paralize, i potpune ili delimične nepokretljivosti i mehaničkog opterećenja u odrasloj životnoj dobi. Poremećen mišićni tonus i loše držanje tela (postura) ometaju normalno kretanje, ali i zdravlje kosti (95). Kod dece sa CP, smanjenje mineralne koštane gustine na donjim ekstremitetima uglavnom je povezano sa stepenom funkcionalnosti prema GMFCS skali, dok je mineralna koštana gustina kičmenog stuba udružena sa varijablama vezanim za rast (telesna masa ili visina) (96). Kod dece sa hroničnim bolestima neophodna je prevencija gubitka koštane mase zbog bilo koje vrste imobilizacije, te se preporučuje što veća učestalost aktivnosti koje su vezane za vertikalizaciju i oslonac na donje ekstremitete, što dovodi do značajnog povećanja koštane gustine u predelu vrata femura. Kod dece koja imaju velike rizike za nastanak fraktura, plivanje i hidroterapija mogu imati pozitivne efekte (97).

Mnogi pacijenti sa teškim oblicima CP veliki deo dana provedu u postelji ili invalidskim kolicima. Iz tog razloga nije neobično da osobe sa CP imaju osteoporozu i posledično česte frakture na malu traumu (98). Oslabljena funkcija mišića i nedostatak mehaničkog opterećenja, prisutan kod osoba sa CP, rezultira neadekvatnim stvaranjem i modeliranjem mišićnog tkiva što posledično dovodi do smanjenja mišićne snage nepravilne geometrije i mineralizacije kosti (91, 99). Kako vremenom opada motorička sposobnost kod odraslih osoba sa CP, već u drugoj ili trećoj deceniji života, postoji zabrinutost da bi prevalencija osteoporoze kod ovih osoba bila čak i veća jer gube sposobnost pokretljivosti u ranoj odrasloj dobi (100). Brojne studije pokazale su da fizičke vežbe mogu poboljšati metabolizam kostiju, povećati BMD, obezbediti dobru koštanu strukturu i ojačati koštanu masu (101, 102).

Nepokretna deca sa neurološkim poremećajima, kao što je CP, a čiji je mišićni tonus snižen na sva četiri ekstremiteta, često imaju sniženu BMD i zbog toga su u riziku od preloma kosti (103, 104). Niža BMD može smanjiti nivo svakodnevnih aktivnosti i ugroziti kvalitet života dece sa CP (106, 107). Veći rizik od snižene BMD i preloma kosti čini etički opravdanim izvođenje DXA analize kod dece sa CP (104). Gubitak BMD u odrasloj životnoj dobi osoba sa CP povećava ne samo rizik od fraktura već i rizik od medicinskih komplikacija (107).

Da bi se ispitalo koji faktori najviše doprinose smanjenju BMD potrebno je više istraživanja kako bi se pružile bolje preporuke za praćenje zdravlja kostiju kod osoba sa CP (100).

1.2.2. Uloga vitamina D

Vitamin D pripada grupi molekula steroida (sekosteroid), rastvorljiv u masti koji deluje kao hormon i neophodan je za metabolizam kalcijuma, fosfat, magnezijum. Snižen nivo kalcijuma i vitamina D dovode do poremećaja mineralizacije kostiju (108).

Vitamin D je u organizmu čoveka prisutan u ćelijama bazalnog sloja kože u provitaminskoj formi: 7-dehidroholesterol (7-dehidroholekalciferol). Sinteza vitamina D predstavlja kompleksan fotohemijski proces. Pod dejstvom Sunčevog zračenja, prevashodno ultravioletnih B zraka, provitaminska forma izomerizuje do pre-vitamina D₃ (holekalciferol), koji se vezuje za vitamin D vezujući protein i u takvom kompleksu dalje transportuje krvotokom do jetre. U mitohondrijama jetre se dešava prvi stepen hemijske modifikacije holekalciferola i to dodavanjem hidroksilne grupe na poziciji 25-C atoma, uz pomoć enzima 25-hidroksilaze. Tako nastaje 25-hidroksiholekalciferol (25(OH)D₃) ili kalcidiol. Iz jetre se cirkulacijom kalcidiol transportuje do mitohondrija proksimalnih tubula bubrega gde se vrši drugi stepen hidroksilacije, enzimom 1 α -hidroksilazom. Nakon drugog stepena hidroksilacije konačno nastaje 1,25-dihidroksiholekalciferol (1,25(OH)₂D₃) ili kalcitriol. Kalcitriol je metabolički aktivna forma vitamina D i samo u datom hemijskom obliku može vršiti fiziološke funkcije. Bitno je istaći da je enzim 1 α -hidroksilaza pronađen, pored proksimalnih tubula bubrega i u imunskim ćelijama, epitelnim tkivima, prostati, debelom crevu, dojci, plućima i drugim mnogobrojnim ćelijama, tkivima i organima (109, 110, 111). Ovakvi nalazi su bili jedan od pokazatelja da vitamin D može ostvarivati veliki broj različitih fizioloških uloga (112).

Sinteza holekalciferola u koži je uslovljena insolacijom, koja zavisi od geografske širine, godišnjeg doba, doba dana, količine ozona u stratosferi, oblačnosti, zagađenja atmosfere, refleksivnosti površina, fototipa kože odnosno količine melanina u koži (više melanina - manja sinteza), odeće i upotrebe zaštitne kreme (zaštitni faktor

≥15 - prekid sinteze) (113). Kulturološke karakteristike i lični stil oblačenja takođe imaju značajan uticaj na nivo vitamina D jer je odeća bitna barijera delovanja UV zraka na kožu. Na primer, u Arapskim zemljama, gde tradicionalni način oblačenja sprečava dovoljnu ekspoziciju sunčevim zracima može uzrokovati snižen nivo vitamina D iako sunčeve svetlosti ima u izobilju (114).

Kalcidiol (25-hidroksiholekalciferol, 25(OH)D₃) predstavlja glavnu cirkulišuću formu vitamina D, čiji su poluživot i koncentracija u krvi daleko vići u odnosu na kalcitriol te se stoga kalcidiol i koristi kao indikator statusa vitamina D (115). Obzirom da je Sunčevo zračenje osnovni pokretač sinteze vitamina D u koži, nivo kalcidiola u serumu pokazuje sezonsko variranje, pri čemu je najvića koncentracija zabeležena kod osoba tokom letnjeg perioda, a najniža zimi i u toku ranog proleća (116). Interesantno je napomenuti da je uočeno postojanje etničkih/rasnih razlika u nivou vitamina D u serumu, pa tako osobe afričkog porekla imaju oko dva puta niži nivo kalcidiola u poređenju sa osobama Evropskog porekla (117).

Uticaj na koštani metabolizam i delovanje na mišiće su samo neke od uloga vitamina D. U održavanju homeostaza kalcijuma i fosfata primarna je uloga vitamina D zajedno sa parathormonom (PTH). U crevima, vitamin D povećava apsorpciju Ca²⁺ na nivou bazolateralne membrane ćelija crevnog zida, u bubrezima povećava reapsorpciju Ca²⁺ na bazolateralnoj membrani tubulskih ćelija. U kostima, osteoblasti imaju VDR. Njegova aktivacija vitaminom D u osteoblastima podstiče nastanak parakrinih signala (citokina) koji reaktiviraju osteoklaste da po potrebi oslobađaju Ca²⁺ iz kostiju u krv. Takođe, vezivanjem za VDR dovodi do mineralizacije kostiju povećavajući aktivnost alkalne fosfataze i osteokalcina u procesu ugradnje Ca²⁺ u kosti i stvaranja hidroksiapatita, koji čini više od polovine koštanog matriksa, deluje na koštanu gustinu i daje čvrstinu kostima (118).

Vitamin D deluje na sve tri vrste mišića u organizmu: kardiomiocite, skeletne i glatke mišićne ćelije, pa čak i ćelije miometrijuma i endometrijuma. Kompleks D₃-VDR menja metabolizam mišićne ćelije, dolazi do proliferacije i diferencijacije zrele mišićne ćelije i sledstvenog povećanja mase i snage mišića (119). Kod starijih osoba, posebno preko 65 godina, deficit vitamina D dovodi do redukcije mišićne mase i snage, a nastaje usled smanjenja unosa vitamina D u hrani, slabijeg izlaganja sunčevoj svetlosti,

redukovane debljine kože, smanjene intestinalne resorpcije i oslabljenog metaboličkog puta sinteze vitamina (120).

Nedostatak vitamina D sve je veća briga za javno zdravlje kod pojedinaca svih starosnih grupa. Deca i odrasli sa visokim rizikom od nedostatka vitamina D, sa faktorima ili uslovima koji smanjuju sintezu ili unos vitamina D, treba preventivno da koriste suplemente vitamina D (121).

Deficit vitamina D jedan je od bitnih razloga snižene BMD kod dece sa CP. Razlog su poteškoće u ishrani ali i nedovoljna izloženost suncu (122).

Prisustvo neuromišićnih poremećaja poput CP, može dovesti do toga da pojedinac ima veći deficit kalcijuma i vitamina D, kao i nedovoljnu ishranu uopšte (123). Kod dece sa CP problemi sa hranjenjem usled otežanog gutanja, poremećene kontrole usana i jezika, problema sa zubima, sindroma malapsorpcije i poremećaja funkcije jetre, bubrega i endokrinih sistema mogu doprineti zaostajanju u rastu i razvoju skeleta. Odgovarajući nivoi vitamina D i Ca su neophodni za normalan razvoj skeleta i mineralizaciju. Osobe sa invaliditetom i ograničenom pokretljivošću, poput CP, često su u kući i manje su izloženi sunčevoj svetlosti. U studiji Akpinar i sar. (124) nepokretna deca sa CP imala su niži nivo serumskog vitamina D od dece sa CP koja su pokretna.

Postoje studije koje pokazuju povezanost primene antiepileptika (AEL) sa sniženim nivoom vitamina D u serumu (125). Koreanska studija pokazala je da su deca koja su uzimala AET najmanje dve godine imala niži nivo vitamina D, u poređenju sa decom čija je AET trajala kraće. Dužina primene AET može biti bitan faktor koji utiče na sniženje nivoa vitamina D (127) U istraživanju Aronson i sar. (123) navodi se da jepostojao deficit vitamina D kod 75% ispitanika koji su uzimali AEL, a imaju epilepsiju i CP.

Istraživanje koje su sproveli Chaudhuri i sar. (127), vršeci analize kod 100 pedijatrijskih pacijenata, pokazalo je da postoji značajno više dece sa deficitom vitamina D i kalcijumom u serumu među ispitanicima sa epilepsijom nego u kontrolnoj grupi, dok je nivo alkalne fosfataze u serumu bio značajno povišen. Među korišćenim antiepilepticima u terapiji, valproati (ne indukujući AEL) i karbamazepin (indukujući

AEL) su pokazali značajnu povezanost sa deficitom vitamina D. Ovi istraživači su uočili da je među ispitanicima sa epilepsijom koji su imali snižen nivo vitamina D, značajno duže trajala terapija u odnosu na pacijente koji su imali normalan nivo vitamina D.

1.3. EPILEPSIJA

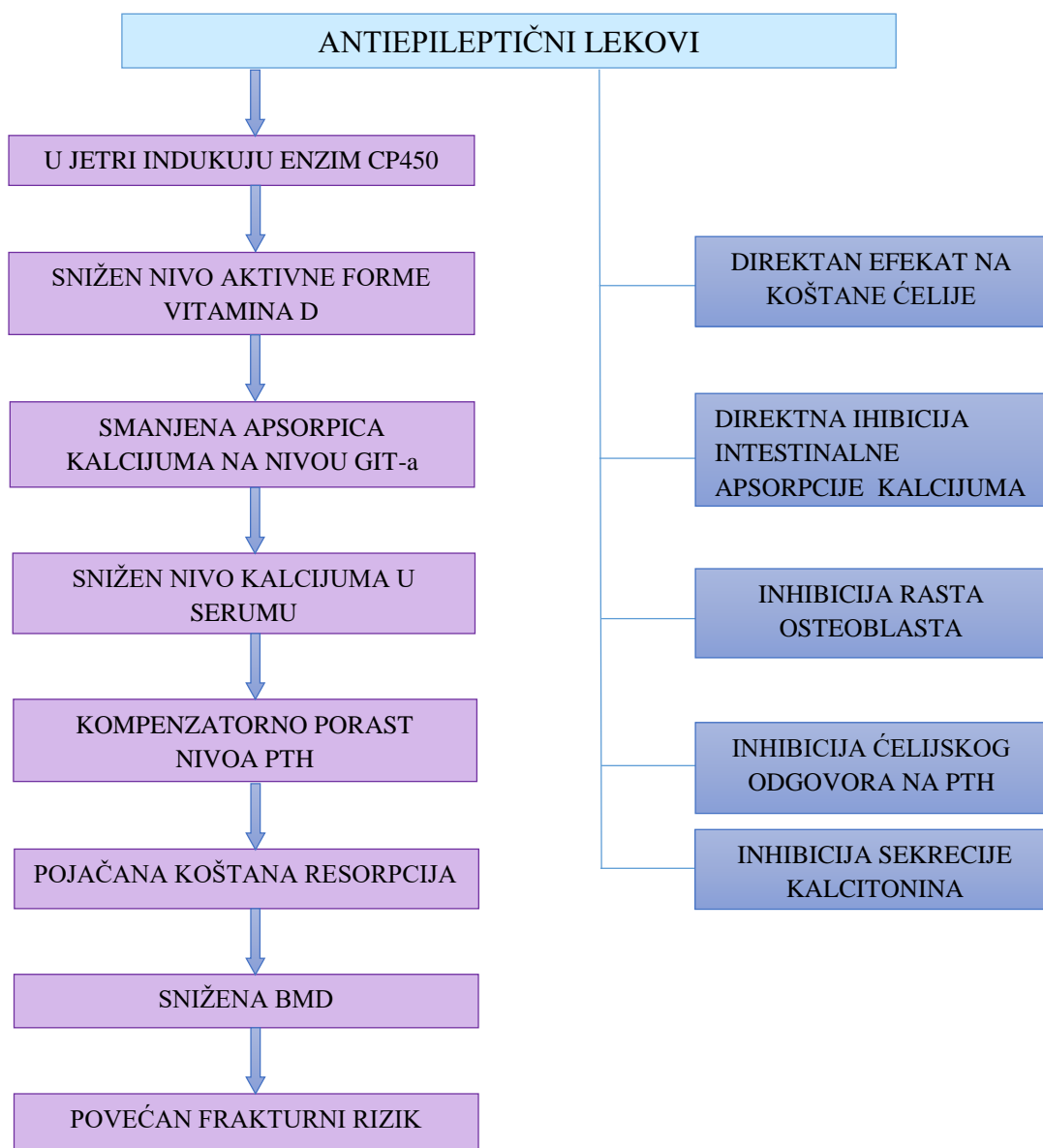
Epilepsija je neurološki poremećaj koji se manifestuje ponavljanim napadima koji nastaju kao posledica izmenjene električne aktivnosti mozga. Simptomi i znaci mogu da se razlikuju od osobe do osobe ali obično su predvidljivi za svakog pojedinca. Primeri simptoma su gubitak svesti, mentalna konfuzija, poremećaj govora, parestezije (abnormalne senzacije kao što su trnjenje ili bockanje), mirisne, ukusne ili vizuelne halucinacije i/ili nelagodnosti u stomaku. Primeri znakova su ukočen pogled, promene mišićnog tonusa, trzaji mišića ili nagli pokreti, oralna ili manuelna automatska radnja (automatizmi) (128).

Uzroci izmenjene električne aktivnosti mozga mogu biti genetski, metabolički odnosno strukturalni (trauma, infekcija, tumor, intrakranijalna hemoragija, degenerativne neurološke bolesti i drugo) i nepoznati (129). Epilepsija je čest neurološki poremećaj koji pogađa sve starosne grupe. Globalno, oko 50 miliona ljudi ima epilepsiju (130). U studiji Nordstrand L. i sar. (131), ustanovili su da u uzorku od 96 dece sa cerebralnom paralizom, uzrasta od 17-127 meseci, u oko trećine ispitanika (27 slučajeva) postojala je epilepsija.

Na osnovu podataka iz osam evropskih registara, epilepsija se kod osoba sa CP javlja kod 20% do 28% slučajeva (59, 132). Zastupljenost može da varira od 16% kod spastične diplegije do 50% kod spastične kvadriplegije (133), odnosno 27,6% kada je samo spastična forma cerebralne paralize u pitanju (134). Epilepsija se javlja kod 94% osoba sa najtežim stepenima kognitivnog oštećenja, najzastupljenija je kod kvadriplegije sa 50%–94% (135).

Antiepileptični lekovi (AEL) su prva linija terapije kod osoba sa epilepsijom i koriste se u terapiji kontrole epileptičnih napada kod oko 60-70% pacijenata. Veza između epilepsije, antiepileptičnih lekova i zdravlja kosti istražuje se duže od tri decenije (136). Međutim, već duži niz godina pristižu izveštaji da dugotrajna terapija AEL može imati neželjeni efekat na zdravlje kosti i može povećati rizik od fraktura (136, 137). Beleži se veliki broj biohemijskih abnormalnosti u vezi metabolizma kosti kod većine epileptičnih pacijenata na AEL. Ove abnormalnosti uključuju hipokalcijemiju, hipofosfatemiju, nizak nivo vitamina D i povećan nivo paratireoidnog hormona (138).

Najčešće primenjivana teorija uticaja AEL na kosti je da pojedini od njih indukuju jetrin enzim citohrom P450 (karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin) koji dovodi do katabolizma vitamina D (povećana je njegova konverzija u inaktivne metabolite) a njegov nedostatak uzrokuje smanjenje nivoa Ca u serumu (smanjena resorpcija Ca na nivou creva). Radi regulacije nivoa Ca u serumu pojačano se luči PTH koji pokreće mehanizme resorpcije kosti dovodeći do smanjenja BMD i povećanog rizika od preloma (108, 127, 139, 140, 141, 142, 143). Među antiepilepticima ima i onih koji su inhibitori enzima citohrom P450 (valproati, lamotrigin, klonazepam, gabapentin) te bi prema prethodno iznetoj teoriji oni imali minimalan efekat na jetrene metaboličke enzime. Međutim, njihov uticaj na kosti je još uvek sporan (144). Studije su otkrile da čak i valproična kiselina, inhibitor enzima P450, utiče na nivo vitamina D direktnom aktivacijom osteoklasta (122). Stoga se sugerše da AED mogu uticati na metabolizam kostiju putem mehanizama koji nisu povezani samo sa indukcijom jetrenih enzima (143). Ostali mehanizmi uključuju direktne efekte AEL na koštane ćelije, direktnu inhibiciju apsorpcije kalcijuma iz creva, inhibiciju rasta osteoblastnih ćelija i inhibiciju sekrecije kalcitonina (108, 145).



Slika 6. Predložen mehanizam dejstva AEL na smanjenje BMD (143)

Zhong i sar. (144) sprovedi su meta analizu uticaja monoterapije valproata na BMD. Poredili su je sa zdravom kontrolnom grupom odnosno ispitanicima koji nisu na AEL. Došli su do zaključka da je BMD značajno niža u grupi ispitanika na terapiji valproatom kako kod odraslih tako i kod dece. Pored toga njihova studija je pokazala da je vrednost BMD povezana i sa dužinom terapije valproatom. Značajno sniženje BMD zabeleženo je kod pacijenata na terapiji valproatom dužoj od 36 meseci, dok je u istraživanju Pitetzis i sar. (146) utvrđeno značajno sniženje BMD kod pacijenata čija je terapija valproatima trajala duže od 6 meseci. Među ranijim istraživanjima spada i rad Yaghini i sar. (147) koji su pokazali da i kod dece sa epilepsijom, terapija valproatima može redukovati BMD što može biti povezano sa povećanim frakturnim rizikom.

Studija Fuller i sar. (148) pokazala je da je terapija valproatima povezana sa smanjenom produkcijom dva važna proteina kosti (kolagen tip 1 i osteonektin), čime bi se mogla objasniti smanjena BMD nakon dugotrajne terapije valproatima. Kolagen tip 1 je glavna proteinska komponenta koštanog matriksa a osteonektin igra ključnu ulogu u razvoju kosti Smanjeni nivoi prokolagena tip I i ostenektina mogu dovesti do sniženja BMD kao odgovor na dugtrajnu izloženost valproatima (144, 149).

Istraživanje koje su sproveli Cheng i sar. (150) pokazalo je da terapija valproatima nije povezana sa povećanjem frakturnog rizika kod starijih pacijenata na terapiji različitim antiepilepticima. Postoje još neke studije u kojima se nije našla veza između terapije valproatima i BMD, kako kod dece, tako i kod odraslih ispitanika (151, 152).

Hipovitaminoza vitamina D je veoma uobičajena u populaciji osoba sa epilepsijom i može biti jedan od osnovnih patofizioloških mehanizama za razvoj snižene BMD (122, 153). Neki podaci su pokazali da pacijenti koji su bili na politerapiji AEL su imali tendenciju nižeg nivoa vitamina D u poređenju sa pacijentima na monoterapiji (154, 155).

2. CILJEVI RADA

1. Ispitati vrednosti mineralne koštane gustine kod pacijenata sa cerebralnom paralizom i mentalnom retardacijom sa ili bez epilepsije i antiepileptične terapije, uzrasta od 18 do 50 godina, u Domu „Veternik“;
2. Utvrditi da li postoji razlika u vrednosti mineralne koštane gustine ($BMD=g/cm^2$) između grupe ispitanika sa cerebralnom paralizom i mentalnom retardacijom i grupe ispitanika sa cerebralnom paralizom, mentalnom retardacijom i epilepsijom;
3. Utvrditi da li postoji statistička povezanost između vrednosti mineralne koštane gustine i vrednosti indeksa telesne mase, stepena mentalne retardacije i motoričkog poremećaja obe grupe ispitanika.

3. RADNE HIPOTEZE

1. Ispitanici sa cerebralnom paralizom Doma "Veternik" imaju snižene vrednosti mineralne koštane gustine ($Z \text{ score} \leq -2,0 \text{ SD}$) a time i veći rizik od preloma;
2. Kod ispitanika sa cerebralnom paralizom, mentalnom retardacijom i epilepsijom (koriste antiepileptične lekove) statistički je značajno snižena vrednost mineralne koštane gustine u odnosu na ispitanike koji nemaju epilepsiju (i ne koriste antiepileptične lekove);
3. Kod pacijenata obe ispitivane grupe postoji pozitivna korelacija između nivoa mineralne koštane gustine i vrednosti indeksa telesne mase, stepena mentalne retardacije i stepena motoričkog poremećaja.

4. MATERIJAL I METODE

4.1. Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka

Istraživanje je sprovedeno u vidu retrospektivno-prospektivne studije koja je obuhvatila 62 ispitanika, korisnika Doma „Veternik“ u Veterniku sa dijagnozom cerebralne paralize, mentalne retardacije i epilepsije (koriste antiepileptične lekove duže od 2 godine) ili bez dijagnoze epilepsije (ne koriste antiepileptične lekove), oba pola, uzrasta od 18 do 50 godina uz prethodnu pismenu saglasnost ispitanika i/ili roditelja/staratelja. Studija je obuhvatila period od godinu dana (01.01.2018.-01.01.2019.godine).

Kriterijumi za isključivanje iz studije: a) pacijenti koji nemaju postavljenu dijagnozu cerebralne paralize i mentalne retardacije, b) pacijenti sa dijagnozom primarne osteoporoze, c) pacijenti sa endokrinološkim obolenjima (osim sekundarnog hiperparatireoidizma) i drugim bolestima koji mogu uzrokovati smanjenje mineralne koštane gustine (bolesti bubrega, gastrointestinalnog trakta, reumatska obolenja), d) pacijenti koji koriste glikokortikoidne lekove duže od 3 meseca, e) žene u menopauzi.

Za prikupljanje neophodnih podataka koristila se dostupna medicinska dokumentacija ispitanika kao i rezultati kliničkog pregleda, antropometrijskih merenja, laboratorijskih analiza i osteodenzitometrije.

Nakon prikupljenih podataka poredili su se rezultati između dve grupe, ispitanika sa cerebralnom paralizom i mentalnom retardacijom koji imaju epilepsiju (i koriste antiepileptične lekove) i grupe ispitanika koji imaju cerebralnu paralizu i mentalnu retardaciju ali nemaju epilepsiju (i ne koriste antiepileptične lekove). Svi ispitanici i roditelji/staratelji su usmeno i pismeno informisani o nameni istraživanja kao i o planu, uz dobijanje potpisanog informisanog pristanka za učešće u istraživanju.

4.2. Instrumenti istraživanja

U toku istraživanja koristili su se sledeći rezultati i parametri:

- a) antropometrijska merenja obuhvatala su merenje telesne mase (TM), izražene u kilogramima (kg) i telesne visine (TV), izražene u santimetrima (cm). Izmerene vrednosti korišćene su za računanje indeksa telesne mase (*engl. body mass index - BMI*), izražen u kilogramu po metru kvadratnom (kg/m^2) za svakog ispitanika.
- b) rezultati laboratorijskih analiza krvi: jonizovani kalcijum (Ca-jonizovani, mmol/L), fosfat (P, mmol/L), alkalna fosfataza (ALP, U/L), C-terminalni talopeptid kolagena tip 1 (pg/ml) i N-propeptid prokolagena tip 1 (ng/ml) u serumu;
- c) rezultati testa za procenu težine motoričkog poremećaja (*engl. Gross Motor Function Classification System-Expanded and Revised, GMFCS - E&R*);
- d) rezultati procene mineralne koštane gustine (*engl. bone mineral density - BMD*) osteodenzitometrijom izraženi u g/cm^2 , a pozicija BMD u odnosu na očekivanu vrednost odgovarajuće životne dobi Z-skorom izraženim u standardnim devijacijama (SD).

Telesna masa (TM) merena je digitalnom decimalnom vagom (PPW 2200 proizvođača BOSCH) sa preciznošću od 0,1kg, u jutarnjim časovima, pre prvog obroka, a posle pražnjenja mokraćne bešike i creva. Merenje se vršilo dok je pacijent bio bez obuće i u donjem rublju. Izmerena vrednost je izražena u kilogramima (kg). U slučaju da ispitanik/ca nije mogao/la da stoji koristila se pomoć negovateljica koje su držale u svom naručiju ispitanika/cu. Od tako izmerene ukupne TM oduzimala se vrednost prethodno izmerene TM negovateljice i dobila željena TM ispitanika.

Telesna visina (TV) merena je antropometrom po Martinu sa preciznošću od 0,1cm dok ispitanik stoji bez obuće, rukama spuštenih pored tela, kada ispitanik udahne i zadrži uspravan položaj. Kod ispitanika koji nisu imali sposobnost da stoje, za merenje telesne visine koristila se metalna santimetarska traka dok su pacijenti bili u ležećem položaju na leđima u donjem rublju. Izmerena vrednost je izražena u santimetrima (cm).

Indeks telesne mase (BMI) predstavlja odnos telesne mase i kvadrata telesne visine (kg/m^2). Preporuka svetske zdravstvene organizacije (SZO) je da se procena stepena uhranjenosti prikazuje kroz BMI koji se u svakodnevnom radu najčešće koristi

a računa preko formule: $BMI = TM \text{ (kg)} / TV \text{ (m}^2\text{)}$. Kategorije BMI: pothranjenost kada je $BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$, normalna uhranjenost kada je $BMI 18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$, prekomerna uhranjenost kada je $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ (156).

Laboratorijske analize seruma venske krvi ispitanika rađene su u laboratoriji Specijalističke poliklinike Kliničkog centra Vojvodine, Novi Sad. Za odgovarajući uvid u koštani metabolizam analizirani su serumski nivoi jonizovanog kalcijuma (Ca), fosfata (P), alkalne fosfataze (ALP), markera koštane resorpcije C-terminalni talopeptid kolagena tip 1, markera koštanog formiranja N-propeptid prokolagena tip 1 (74, 75, 76, 157). Pored toga meren je i nivo 25-hidroksi vitamina D (25(OH)D) u serumu. Uzorak krvi ispitanika uzet je iz dostupnog venskog krvnog suda ruke, u jutarnjim časovima, pre prvog obroka. U navedenoj laboratoriji referentne vrednosti za serumske sadržaje su sledeće: jonizovani Ca 0,95-1,35 mmol/L; fosfat (P) 0,74-1,52 mmol/L; alkalna fosfataza (ALP) 30-115 U/L; 25(OH) vitamin D 30-150 nmol/L. Referentne vrednosti za C-terminalni talopeptid kolagena tip 1 za žene u generativnom periodu 299-573 pg/ml; za muškarce 300-704 pg/ml. Referentne vrednosti za N-propeptid prokolagena tip 1 za žene u generativnom periodu 15,1-58,6 ng/ml; za muškarce 10,0-80,6 ng/ml. Primenjena tehnika za njihovu analizu bila je elektrohemijsko luminiscentno imuno određivanje (ECLIA).

Sistem klasifikacije grubih motoričkih funkcija za decu sa cerebralnom paralizom, čija proširena verzija (*engl. Gross Motor Function Classification System-Expanded and Revised, GMFCS-E&R*) obuhvata i uzrastnu grupu od 12-18 godina, naglašava koncepte svojstvene Međunarodnoj klasifikaciji funkcionisanja, onesposobljenosti i zdravlja svetske zdravstvene organizacije (*engl. International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps, ICDH*). Procena se temelji na sposobnosti izvođenja motoričkih zadataka i zadržavanja posturalnih položaja i ne uključuje nikakve invazivne postupke. Od posebnog su značaja aktivnosti kao što je sedenje, transferi i sposobnost kretanja, na osnovu kojih je definisano pet nivoa funkcionisanja, gde prvi nivo predstavlja najlakši a peti nivo najteži stepen oštećenja grubih motoričkih funkcija. Nivo I podrazumeva da osoba hoda bez ograničenja, nivo II – hoda sa ograničenjima. Nivo III označava hod uz korišćenje pomagala za kretanje koje se drži rukom. Nivo IV grubih motoričkih funkcija znači da je samostalno kretanje ograničeno, osoba može da koristi pomagala za kretanje na električni pogon. Nivo V

ukazuje da postoje značajne poteškoće pri kretanju, odnosno osoba se prevozi invalidskim kolicima koja pokreće druga osoba (158). U mnogim naučnim radovima (100, 159, 160, 161) ovaj metod procene nivoa motoričkog poremećaja koristio se za odrasle osobe sa cerebralnom paralizom a isto je primenjeno i u našem istraživanju gde je korišćena srpska verzija ove analize (u prilogu).

Osteodenzitometrija, dvostruko energetska apsorpciometrija X zraka (*engl. Dual-energy X-ray absorptiometry, DXA*) koristi se za merenje mineralne koštane gustine (bone mineral density, BMD). Ovu dijagnostičku metodu je Svetska zdravstvena organizacija predložila kao „zlatni“ standard za dijagnostiku osteoporoze. U našem istraživanju svi ispitanici su bili upućeni na osteodenzitometriju u Specijalnu bolnicu za reumatske bolesti, Novi Sad, Srbija. Osteodenzitometrija je izvedena pomoću „Lunar“ uređaja, gde je mineralna koštana gustina merena izlažući rentgen zracima četiri lumbalna pršljena (L1-L4) i vrat butne kosti ispitanika. Dobijeni rezultati BMD su izraženi u g/cm^2 i kao Z-skor (stepen odstupanja izmerene vrednosti u odnosu na očekivanu vrednost kod zdravih osoba istog pola i doba). Za tumačenje rezultata BMD korišćene su preporuke Međunarodnog društva za kliničku denzitometriju (*engl. International Society for Clinical Densitometry, ISCD*) koje predlaže da se mineralna koštana gustina izražena kroz Z-skor a čija je vrednost jednaka i manja od -2,0 SD definiše kao „snižena mineralna koštana gustina očekivana za dob“.

Posebna priprema za osteodenzitometriju nije potrebna. Preporuka je da pacijent na sebi ima odeću koja u predelu regija koje se snimaju (lumbalni deo kičme i kuk) nema metalnih delova. Tokom snimanja pacijent leži na leđima na stolu aparata, najpre sa nogama savijenim u kolenima pod pravim uglom, oslanjajući se na specijalno napravljen kvadar (snimak lumbalne kičme) uz pravilno pozicioniranje od strane tehničara. Zatim i dalje ležeći na leđima sa lako raširenim nogama i blagom rotacijom u zglobu kuka ka unutra, uz fiksaciju oba stopala, snima se kuk. Generator X-zraka se nalazi ispod pacijenta, a detektor iznad. U oba slučaja detektor sporo prelazi preko snimane regije i stvara slike na ekranu kompjutera. Neophodno je ležati veoma mirno i u određenim trenucima se od pacijenta može tražiti da ne diše nekoliko sekundi da bi se smanjila mogućnost za pravljenje zamućene slike.

5. STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA

Prikupljeni podaci uneti su u posebno kreirane baze podataka na personalnom računaru.

Statistička obrada rezultata obuhvatila je metode deskriptivne statistike i testiranja hipoteza.

Najpre je Kolmogoro Smirnovim testom ispitana distribucija numeričkih varijabli. Kako su numeričke varijable pokazale da je njihova distribucija normalna, korišćene su parametriske statističke metode.

Za opis parametara od značaja u zavisnosti od njihove prirode, korišćeni su frekvencije, procenti, uzoračka srednja vrednost (aritmetička sredina). Kao mera odstupanja od prosečne vrednosti korišćeno je prosečno standardno odstupanje (standardna devijacija, SD). Vrsta statističkih testova uslovljena je karakterom prikupljenih podataka (kategorijalne ili numeričke varijable). Nivo verovatnoće ustanovljen je na $p < 0,05$.

Za ispitivanje razlika između dva modaliteta, a s obzirom na vrednost numeričke varijable korišćen je "t" test za velike nezavisne uzorke (Studentov "t" test).

Odnos dve kvalitativne varijable ispitan je pomoću Hi kvadrat testa.

Statistička obrada i analiza odrađena je u statističkom paketu SPSS 24 (*engl. Statistical Pasckage for the Social Sciences for Windows*).

Tabelarno i grafičko predstavljanje rezultata urađeno je u Excel programu.

6. REZULTATI

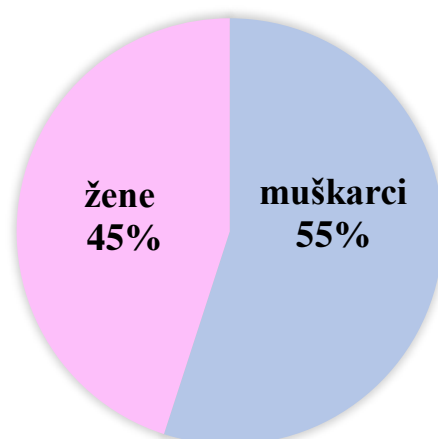
Uzimajući u obzir ciljeve studije, veličina uzorka izračunata je sa intervalom poverenja 90%, uz maksimalnu grešku od 10% i kritičnu vrednost incidence od 50%, najmanja veličina uzorka iznosi 52 ispitanika, pri čemu je predviđeno da polovina pripada grupi sa epilepsijom, a druga bez epilepsije. Proračun se odnosi na najmanji broj ispitanika koji je neophodno uključiti u studiju, dok je dozvoljeno uključiti više ispitanika.

6.1. Karakteristike ukupnog uzorka

Istraživanje je sprovedeno u ustanovi za zbrinjavanje osoba ometenih u razvoju, Dom "Veternik" u Veterniku. Uzorak su činila 62 korisnika Doma. Nakon prikupljanja i statističke obrade podataka dobijeni su sledeći rezultati.

6.1.1. Pol i starosna dob

Grafikon 1. *Struktura uzorka prema polu*



Uzorak je činilo 54,8% muškaraca i 45,2% žena, prosečne starosne dobi $30,91 \pm 8,53$ godina.

6.1.2. Nivo grubih motoričkih funkcija prema GMFCS – E&R klasifikaciji

Tabela 1. *Struktura uzorka prema nivou grubih motoričkih funkcija prema GMFCS-E&R*

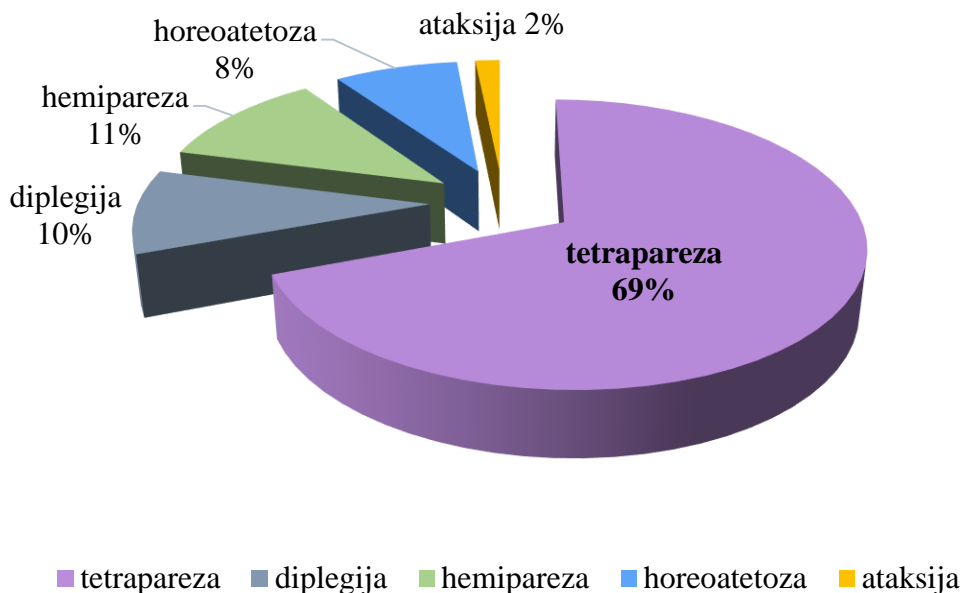
GMFCS-E&R ocena	Svi ispitanici	
I	f	1
	%	1,6%
II	f	9
	%	14,5%
III	f	1
	%	1,6%
IV	f	12
	%	19,4%
V	f	39
	%	62,9%
Ukupno (Σ)	f	62
	%	100,0%

$\chi^2=78,96$, $p=0,000$

Grube motoričke funkcije su se kod 62 ispitanika procenjivale na osnovu klasifikacionog sistema GMFCS-E&R. Nivo I imao je 1 ispitanik (1,6%), nivo II je imalo 9 ispitanika (14,5%), nivo III - 1 ispitanik (1,6%), nivo IV- 12 ispitanika (19,4%) i nivo V- 39 ispitanika (62,9%). Vrednost Hi kvadrata pokazuje da statistička razlika unutar uzorka postoji ($\chi^2=78,96$, $df=4$, $p=0,000$) odnosno značajno je više ispitanika imalo nivo V prema GMFCS-E&R klasifikaciji.

6.1.3. Struktura uzorka prema obliku CP

Grafikon 2. Struktura uzorka prema obliku CP



U ukupnom uzorku najviše je bilo ispitanika sa tetraparezom (69,4%), potom sa hemiparezom, (11,3%), diplegijom (9,7%), horeoatetozom (8,1%), a najmanje sa ataksijom (1,6%).

Tabela 2. Zastupljenost oblika CP u odnosu na nivo GMFCS-E&R

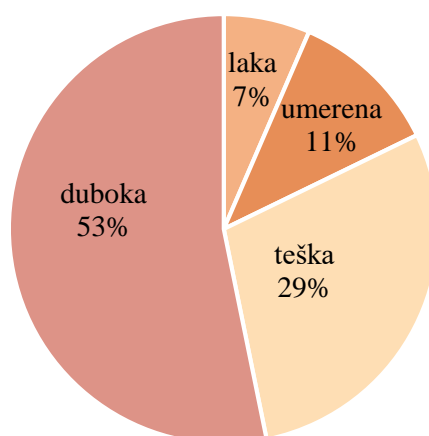
		Oblik CP					Total	
		Tetrapareza	Diplegija	Hemipareza	Horeoatetoza	Ataksija		
GMFCS -E&R	I	f	0	0	1	0	0	1
		%	0,0%	0,0%	14,3%	0,0%	0,0%	1,6%
	II	f	1	3	5	0	0	9
		%	2,3%	50,0%	71,4%	0,0%	0,0%	14,5%
	III	f	0	0	0	1	0	1
		%	0,0%	0,0%	0,0%	20,0%	0,0%	1,6%
	IV	f	9	1	0	2	0	12
		%	20,9%	16,7%	0,0%	40,0%	0,0%	19,4%
	V	f	33	2	1	2	1	39
		%	76,7%	33,3%	14,3%	40,0%	100,0%	62,9%
Total	f	43	6	7	5	1	62	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

$\chi^2=53,49$, $df=16$, $p=0,000$

Analizirali smo da li ispitanici sa različitim tipom motoričkog poremećaja imaju različit nivo prema GMFCS-E&R. Statistički značajna razlika postoji ($\chi^2=53,49$, $df=16$, $p=0,000$). Najveći procenat ispitanika sa tetraparezom (76,7%) imalo je nivo V. Polovina ispitanika sa diplegijom imalo je nivo III. Najveći procenat onih sa hemiparezom (71,4%) je imalo nivo II. Po 40% ispitanika sa horeoatetozom je imalo nivo IV i V. Jedan ispitanik sa ataksijom imao je nivo V.

6.1.4. Struktura uzorka prema stepenu mentalne retardacije

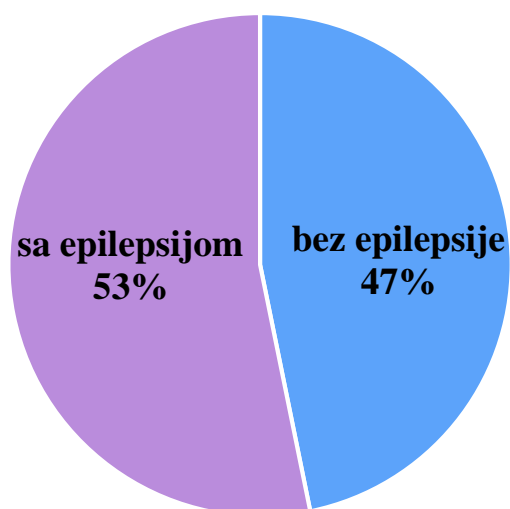
Grafikon 3. *Struktura uzorka prema stepenu mentalne retardacije*



Uzorak su najviše činili ispitanici sa dubokom mentalnom retardacijom (53,2%), potom sa teškom (29%), umerenom (11,3%), a najmanje sa lakom (6,5%).

6.1.5. Struktura uzorka prema zastupljenosti epilepsije

Grafikon 4. Struktura uzorka prema prisustvu epilepsije



Ispitanici sa cerebralnom paralizom i mentalnom retardacijom koji nisu imali epilepsiju, činili su 46,8% (n=29) uzorka a ispitanici sa cerebralnom paralizom, mentalnom retardacijom koji su imali epilepsiju činili su 53,2% (n=33) uzorka.

6.1.6. Struktura uzorka prema antropometrijskim karakteristikama

Tabela 3. Antropometrijski parametri (TM, TV, BMI) u ukupnom uzorku

Ukupan uzorak	$\bar{x} \pm SD$	Min	Max
TM (kg)	38,74±19,89	11	108
TV (cm)	151,50±14,72	113	189
BMI (kg/m ²)	16,30±7,04	5,5	37,8

TM=telesna masa, TV=telesna visina, \bar{x} =prosečna vrednost na uzorku, Min=minimalna vrednost na uzorku, Max=maksimalna vrednost na uzorku, SD=prosečno standardno odstupanje.

Prosečna telesna masa ispitanika bila je $38,74 \pm 19,89$ kg (minimalna 11kg, maksimalna 108 kg) a telesna visina $151,50 \pm 14,72$ cm (minimalna 113cm, maksimalna 189cm). Izračunata prosečna vrednost BMI ispitanika bila je $16,30 \pm 7,04$ kg/m² (minimalna 5,50 kg/cm², maksimalna 37,80 kg/m²).

6.1.7. Vrednosti laboratorijskih parametara

Tabela 4. Prosečne vrednosti laboratorijskih parametara u celom uzorku

Ukupan uzorak	$\bar{x} \pm SD$	Min	Max
Ca jonizovani (mmol/L)	$1,07 \pm 0,07$	0,76	1,30
P (mmol/L)	$1,18 \pm 0,24$	0,66	1,67
ALP (U/L)	$110,81 \pm 21,67$	40,00	943,00
Vitamin D (nmol/L)	$34,90 \pm 22,70$	11	109
C-terminalni talopeptid kolagena tip 1 (pg/ml)	$913,80 \pm 590,14$	216,00	3068,00
N-terminalni propeptid prokolagena tip 1 (ng/ml)	$143,46 \pm 144,90$	14,00	547,10

\bar{x} =prosečna vrednost na uzorku, SD=prosečno standardno odstupanje, Min=minimalna vrednost na uzorku, Max=maksimalna vrednost na uzorku, Ca=kalcijum, P=fosfor, ALP=alkalna fosfataza, Vitamin D=25-hidroksiholekalciferol

Laboratorijske vrednosti ispitivanih serumskih parametara ispitanika u proseku su bile sledeće: prosečan nivo jonizovanog kalcijuma $1,07 \pm 0,07$ mmol/ (Min=0,76 mmol/L, Max=1,30 mmol/L); fosfata $1,18 \pm 0,24$ mmol/L (Min=0,66 mmol/L, Max=1,67 mmol/L); alkalne fosfataze $110,81 \pm 21,67$ U/L (Min=40 U/L, Max=943 U/L); Vitamina D (25(OH)D vitamin) $34,90 \pm 22,70$ nmol/L (Min=11 nmol/L, Max=109 nmol/L). Prosečna vrednost C-terminalnog talopeptida kolagena tip 1 uzorka bila je 913,80 pg/ml (minimalna 216 pg/ml, maksimalna 3068 pg/ml), a N-terminalnog propeptida prokolagena tip 1 je bila 143,46 ng/ml (Min=14 ng/ml, Max= 547,10 ng/ml).

Od ukupnog uzorka, 67,2% ispitanika je imalo povišene vrednosti C-terminalnog talopeptida kolagena tipa 1 dok su ostali ispitanici imali vrednosti koje su u okviru referentnih (32,8%). Nije bilo ispitanika sa sniženim vrednostima ispitivanog parametra.

Što se tiče prosečne vrednosti N-terminalnog propeptida prokolagena tipa 1, 42,4% ispitanika je imalo povišene vrednosti dok je 57,6% imalo vrednosti u okviru referentnih. Nije bilo ispitanika sa sniženim vrednostima ovog laboratorijskog parametra.

6.1.8. Vrednosti mineralne koštane gustine (BMD)

Zbog prisutnih deformiteta kičmenog stuba i ekstremiteta ali i nedovoljne saradnje pacijenata, DXA analizom se nije podvrgao svaki ispitanik. Broj ispitanika sa urađenom DXA analizom kičme bio je 44 (70,97%), dok je DXA kukova urađena kod 9 (14,52%) ispitanika.

Tabela 5. *Zastupljenost strukturalnog deformiteta kičme u celom uzorku*

	Broj ispitanika	Procenat (%)
Da	37	59,7
Ne	25	40,3
Total	62	100,0

Tabela 6. *Zastupljenost kontraktura kukova u celom uzorku*

	Broj ispitanika	Procenat (%)
Da	47	75,8
Ne	15	24,2
Total	62	100,0

Zastupljenost strukturalnog deformiteta kičme u ukupnom uzorku bila je 59,7%, dok je kontraktura kukova bila kod 75,8% ispitanika.

Od ukupnog uzorka 61,4% (n=27) ispitanika je imalo Z-skor kičme ≤ -2 , dok je 55,6% (n=5) imalo Z-skor kuka ≤ -2 .

Tabela 7. Prosečne vrednosti mineralne koštane gustine u celom uzorku

	N	Min	Max	\bar{x}	SD
BMD kičme g/cm²	44	0,321	1,330	0,804	0,267
BMD kuka g/cm²	9	0,322	1,048	0,745	0,203
Z - skor BMD kičme	44	-6,000	1,000	-2,509	1,886
Z – skor BMD kuka	9	-4,800	2,400	-1,222	2,342

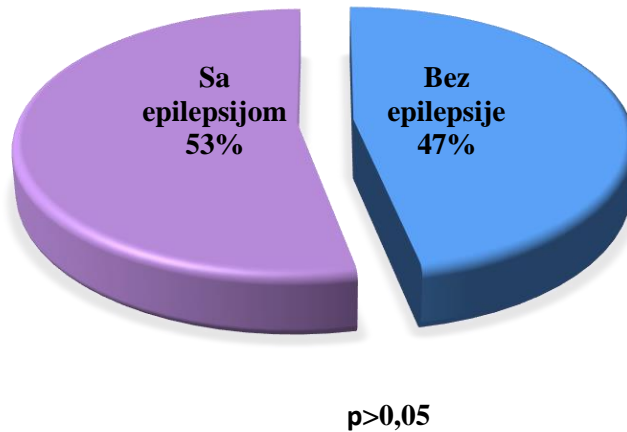
BMD=bone mineral density (mineralna koštana gustina), Z-skor=odstupanje izmerene vrednosti od očekivane za zdravu osobu istog pola i uzrasta. N=broj ispitanika, Min=minimalna vrednost na uzorku, Max=maksimalna vrednost na uzorku, \bar{x} =prosečna vrednost na uzorku, SD=prosečno standardno odstupanje.

Prosečna vrednost mineralne koštane gustine (BMD) kičme ispitanika kojima je urađena analiza bila je $0,804 \pm 0,267 \text{ g/cm}^2$. BMD kičme izražena kroz Z-skor u proseku je iznosila -2,5 SD. Prosečna vrednost BMD kuka uzorka bila je $0,745 \pm 0,203 \text{ g/cm}^2$, dok je prosečan Z-skor BMD kuka iznosio -1,2 SD. Malom broju ispitanika je urađena analiza BMD kuka kako zbog deformiteta tako i zbog nedovoljne saradnje ispitanika.

6.2. Karakteristike ispitanika u grupi bez/sa epilepsijom

Ukupan uzorak od 62 ispitanika podeljen je na dve grupe: grupa ispitanika sa cerebralnom paralizom i mentalnom retardacijom (46,8%) i grupa ispitanika sa cerebralnom paralizom, mentalnom retardacijom i epilepsijom (53,2%). Grupe su prema broju opservacija (ispitanika) ujednačene ($\chi^2=0,258$, $df=1$, $p=0,611$).

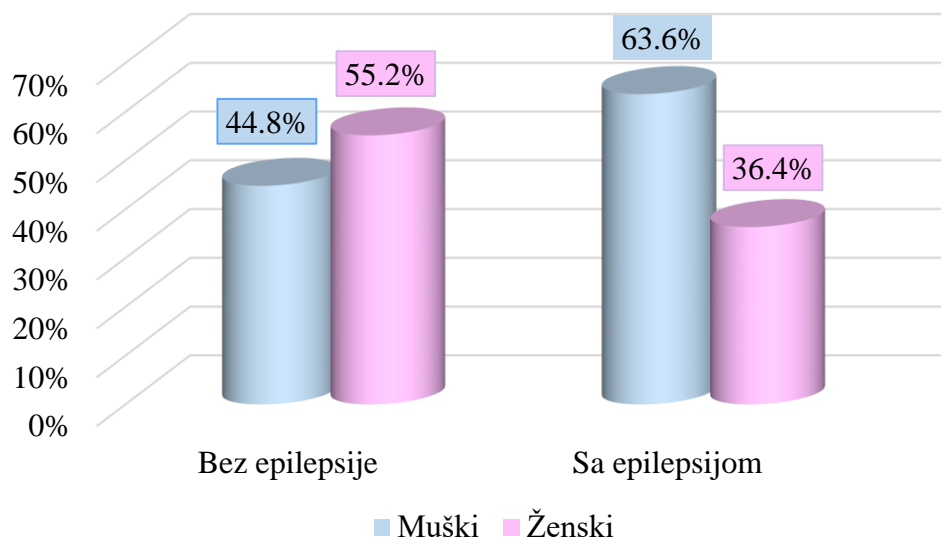
Grafikon 5. *Struktura uzorka prema učestalosti epilepsije*



Grupa bez epilepsije = grupa ispitanika sa cerebralnom paralizom i mentalnom retardacijom.
Grupa sa epilepsijom = grupa ispitanika sa cerebralnom paralizom, mentalnom retardacijom i epilepsijom.

6.2.1. Pol

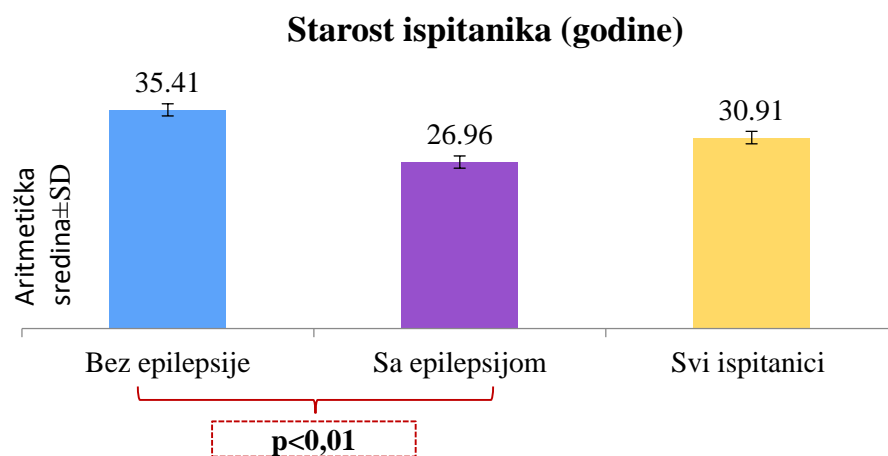
Grafikon 6. *Struktura uzorka prema polu u grupi ispitanika bez/sa epilepsijom*



U grupi ispitanika bez epilepsije 44,8% je muškaraca, a 55,2% žena. U grupi ispitanika sa epilepsijom 63,6% je muškaraca, dok je 36,4% žena. Ne postoji statistički značajna razlika između dve grupe ispitanika prema polnoj strukturi ($\chi^2=2,20$, $df=1$, $p=0,138$). Statistička značajnost Hi kvadrat testa viša je od granične vrednosti od 0,05.

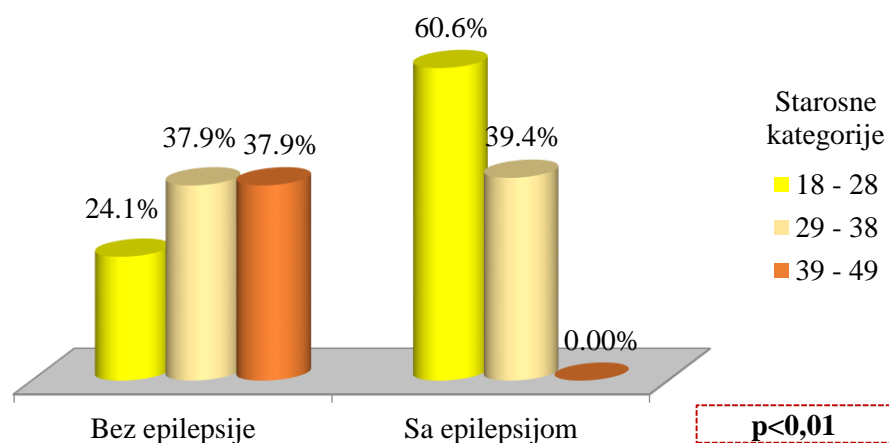
6.2.2. Starost ispitanika

Grafikon 7. Prosečna starost pacijenata u grupi bez/sa epilepsijom i u ukupnom uzorku



U uzorku su ispitanici starosti od 18 do 49 godina starosti. Prosek starosti u grupi ispitanika bez epilepsije je $35,41 \pm 8,04$ godina, dok je prosečna starost u uzorku sa epilepsijom $26,96 \pm 6,90$ godina. Ova razlika između dve grupe ispitanika je statistički značajna ($t=4,448$, $p=0,000$).

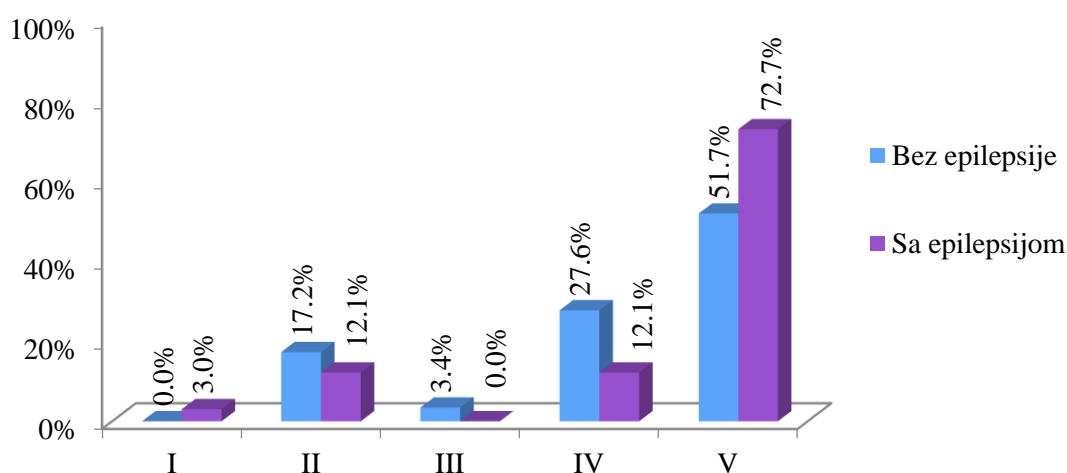
Grafikon 8. Zastupljenost starosnih kategorija u grupi ispitanika bez/sa epilepsijom (godine)



Starost ispitanika kao numerička promenljiva kategorisana je tako da je dobijeno tri kategorija: 18-28, 29-38, 39-49. Razlika između grupa postoji i kada se godine uzmu kao kategorijska varijabla ($\chi^2=17,24$, $df=2$, $p=0,000$) pokazuje Hi kvadrat test. U okviru grupe bez epilepsije 24,1% ispitanika je starosti između 18 i 28 godina, 37,9% je starosti između 29 i 38 godina, dok je isti procenat ispitanika starosti između 39 i 49 godina starosti. Raspodela u okviru grupe sa epilepsijom je takva da je 60,6% starosti između 18 i 28 godina starosti, 39,4% starosti 29 – 38 godina, dok u ovoj grupi nema starijih od 38 godina.

6.2.3. Nivo grubih motoričkih funkcija prema GMFCS –E&R klasifikaciji

Grafikon 9. Zastupljenost nivoa grubih motoričkih funkcija prema GMFCS-E&R u grupi ispitanika bez/sa epilepsijom



$p=0,259$

GMFCS – E&R= Gross Motor Function Classification System – Expanded and Revised

U grupi bez epilepsije nije bilo ispitanika sa nivoom I, nivo II imalo je 17,2% ispitanika, 3,4% ispitanika imalo je nivo III, 27,6% nivo IV, dok je 51,7% ispitanika bilo u nivou V. Slična je distribucija ispitanika prema GMFCS-E&R i u okviru grupe ispitanika sa epilepsijom. Naime, 3,0% ovih ispitanika imali su nivo I, 12,1% nivo II, 0,0% nivo III, 12,1% nivo IV i 72,7% nivo V. Ne postoji statistički značajna razlika između dve ispitane grupe ($\chi^2=5,285$, $df=4$, $p=0,259$).

Tabela 8. Zastupljenost nivoa grubih motoričkih funkcija prema GMFCS-E&R unutar grupa ispitanika bez epilepsije

GMFCS-E&R ocena	Grupa bez epilepsije	
I	f	0
	%	0,0%
II	f	5
	%	17,2%
III	f	1
	%	3,4%
IV	f	8
	%	27,6%
V	f	15
	%	51,7%
Ukupno (Σ)	f	29
	%	100,0%

$\chi^2=40,81$, **p=0,000**

Tabela 9. Zastupljenost nivoa grubih motoričkih funkcija prema GMFCS-E&R unutar grupa ispitanika sa epilepsijom

GMFCS-E&R ocena	Grupa sa epilepsijom	
I	f	1
	%	3,0%
II	f	4
	%	12,1%
III	f	0
	%	0,0%
IV	f	4
	%	12,1%
V	f	24
	%	72,7%
Ukupno (Σ)	f	33
	%	100,0%

$\chi^2=14,44$, **p=0,002**

Analizom pojedinačno svake grupe došlo se do rezultata da postoji značajna razlika u zastupljenosti nivoa grubih motoričkih funkcija prema GMFCS-E&R klasifikaciji. Kod grupe bez epilepsije ($\chi^2=40,81$, $df=3$, **p=0,000**) i kod grupe sa

epilepsijom ($\chi^2=14,44$, $df=3$, $p=0,002$) vrednost Hi kvadrata pokazuje da je značajno više ispitanika bilo sa nivoom V.

6.2.4. Oblik cerebralne paralize

Tabela 10. Zastupljenost oblika CP u grupi ispitanika bez/sa epilepsijom (a)

		Grupa			
		Grupa bez epilepsije	Grupa sa epilepsijom	Total	
Tip motoričkog poremećaja	Tetrapareza	f	17	26	43
		%	58,6%	78,8%	69,4%
	Diplegija	f	5	1	6
		%	17,2%	3,0%	9,7%
	Hemipareza	f	2	5	7
		%	6,9%	15,2%	11,3%
	Horeoatetoza	f	4	1	5
		%	13,8%	3,0%	8,1%
	Ataksija	f	1	0	1
		%	3,4%	0,0%	1,6%
	Total	f	29	33	62
		%	100,0%	100,0%	100,0%

$\chi^2=8,41$, $df=4$, $p=0,078$

U ukupnom uzorku bilo je najviše ispitanika sa tetraparezom (69,4%), sledi hemipareza (11,3%), diplegia (9,7%), horeoatetoza (8,1%) i kao najređi oblik zabeležena je ataksija (1,6%).

Zbog niske učestalosti pojedinih tipova motoričkog poremećaja u uzorku, klasifikacija je izvršena na dve grupe: tetrapareza (69,4%) i svi ostali oblici motoričkog poremećaja (30,6%).

Tabela 11. Zastupljenost oblika CP u grupi ispitanika bez/sa epilepsijom (b)

		Grupa			
		Grupa bez epilepsije	Grupa sa epilepsijom	Total	
Tip motoričkog poremećaja	Tetrapareza	f	17	26	43
		%	58,6%	78,8%	69,4%
	Ostali	f	12	7	19
		%	41,4%	21,2%	30,6%
Total		f	29	33	62
		%	100,0%	100,0%	100,0%

$\chi^2=2,95$, $df=1$, $p=0,086$

Da je prisutna sličnost u dve studijske grupe pokazuje Hi kvadrat test ($\chi^2=2,95$, $df=1$, $p=0,086$). U grupi bez epilepsije 58,6% ispitanika je sa tetraparezom, sa svim ostalim tipovima motoričkog poremećaja 41,4%. I u grupi ispitanika sa epilepsijom značajno je više onih sa tetraparezom (78,8%) u odnosu na ispitanike sa ostalim tipovima motoričkog poremećaja (21,2%).

Tabela 12. Zastupljenost nivoa grubih motoričkih funkcija prema GMFCS-E&R u odnosu na oblik CP, grupa bez epilepsije

		Oblik CP						
		Tetrapareza	Diplegija	Hemipareza	Horeoatetoza	Ataksija	Svi	
GMFCS - E&R	I	f	0	0	0	0	0	0
		%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	II	f	0	3	2	0	0	5
		%	0,00%	60,00%	100,00%	0,00%	0,00%	17,20%
	III	f	0	0	0	1	0	1
		%	0,00%	0,00%	0,00%	25,00%	0,00%	3,40%
	IV	f	5	1	0	2	0	8
		%	29,40%	20,00%	0,00%	50,00%	0,00%	27,60%
	V	f	12	1	0	1	1	15
		%	70,60%	20,00%	0,00%	25,00%	100,00%	51,70%
Total		f	17	5	2	4	1	29
		%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

$p=0,004$

Unutar grupe bez epilepsije, analizirali smo da li ispitanici sa različitim oblikom CP imaju različit nivo prema GMFCS-E&R. Statistički značajna razlika postoji ($\chi^2=29,15$, $df=12$, $p=0,004$). Najveći procenat ispitanika sa tetraparezom (70,6%) imao je nivo V. Veći deo ispitanika sa diplegijom (60%) imao je nivo III. Dva ispitanika sa hemiparezom imala su nivo II GMFCS. Ukupno 50% ispitanika sa horeoatetozom imala su nivo V.

Tabela 13. Zastupljenost nivoa grubih motoričkih funkcija prema GMFCS-E&R u odnosu na oblik CP, grupa sa epilepsijom

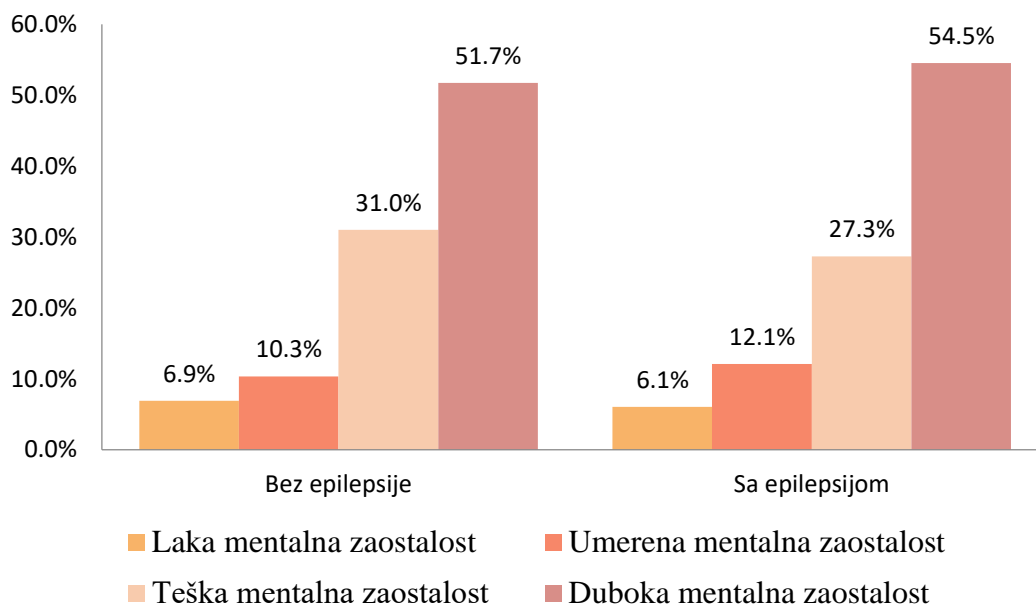
		Oblik CP					Svi	
		Tetrapareza	Diplegija	Hemipareza	Horeoatetoza	Ataksija		
GMFCS - E&R	I	f	0	0	1	0	0	1
	I	%	0,00%	0,00%	20,00%	0,00%	0,00%	3,00%
	II	f	1	0	3	0	0	4
	II	%	3,80%	0,00%	60,00%	0,00%	0,00%	12,10%
	III	f	0	0	0	0	0	0
	III	%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	IV	f	4	0	0	0	0	4
	IV	%	15,40%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	12,10%
	V	f	21	1	1	1	0	24
	V	%	80,80%	100,00%	20,00%	100,00%	0,00%	72,70%
Total	f	26	1	5	1	0	33	
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	

$p=0,017$

Takođe, na poduzorku ispitanika sa epilepsijom, analizirali smo da li ispitanici sa različitim tipom motoričkog poremećaja imaju različite nivoe prema GMFCS-E&R. Statistički značajna razlika i ovde postoji ($\chi^2=20,19$, $df=9$, $p=0,017$). Najveći procenat ispitanika sa tetraparezom (80,8%) imao je nivo V. Jedan ispitanik sa diplegijom imao je nivo V. Ukupno 60% ispitanika sa hemiparezom imalo je nivo II. Jedan ispitanik sa horeoatetozom imao je nivo V.

6.2.5. Stepen mentalne retardacije

Grafikon 10. Učestalost mentalne retardacije u grupi ispitanika bez/sa epilepsijom



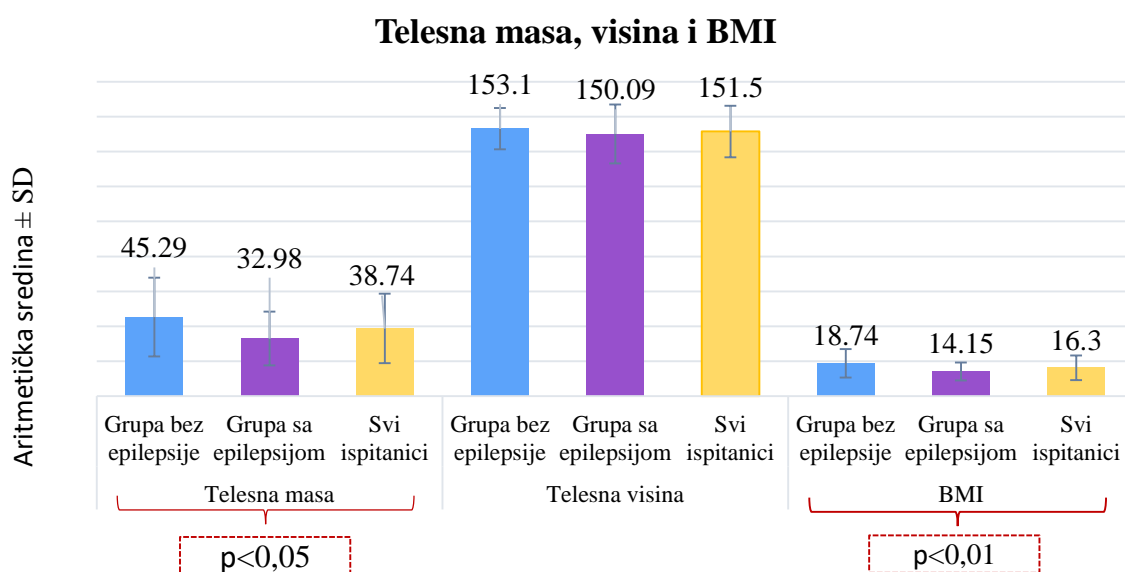
$\chi^2=0,158$, $df=3$, $p=0,984$

Od ukupnog broja ispitanika u grupi bez epilepsije, 51,7% ima duboku mentalnu retardaciju, nešto manji broj (31,0%) tešku mentalnu zaostalost, 10,3% umerenu mentalnu zaostalost, dok najmanji procenat ima laku mentalnu zaostalost (6,9%). Slična je raspodela i u grupi ispitanika sa epilepsijom: 54,5% ima duboku mentalnu retardaciju, 27,3% ima tešku mentalnu zaostalost, 12,1% ima umerenu mentalnu zaostalost, dok najmanji procenat ispitanika ima laku mentalnu zaostalost (6,1%). Da je raspodela slična u obe ispitivane grupe pokazuje i Hi kvadrat test ne pokazujući statistički značajnu razliku ($\chi^2=0,158$, $df=3$, $p=0,984$).

6.2.6. Antropometrijske karakteristike

Kod dve grupe ispitanika merene su telesna masa (kg) i telesna visina (cm) a na osnovu ovih vrednosti računao se indeks telesne mase (*engl. body mass index - BMI*, kg/m²).

Grafikon 11. Antropometrijske karakteristike u grupi ispitanika bez/sa epilepsijom i celom uzorku



BMI - Body Mass Index (indeks telesne mase)

Telesna masa, uzimajući u obzir obe grupe, kreće se od 11 do 108 kg, sa prosekom od $38,74 \pm 19,89$ kg. Razlika, statistički značajna, postoji u prosečnoj telesnoj masi između dve ispitivane grupe ($t=2,537$, $p=0,014$). Prosečna telesna masa grupe ispitanika sa epilepsijom niža je ($32,98 \pm 15,43$ kg) u odnosu na telesnu masu ispitanika bez epilepsije ($45,29 \pm 22,50$ kg).

Telesna visina ispitanika dve studijske grupe je slična, odnosno bez statistički značajne razlike. U ukupnom uzorku ispitanici su visoki između 113 i 189 cm. Prosek telesne visine u prvoj grupi bez epilepsije iznosi $153,10 \pm 11,86$ cm, a u drugoj (sa epilepsijom) $150,09 \pm 16,90$ cm.

BMI (Body Mass Index, kg/m²) je statistički značajno različit u grupi bez epilepsije (18,74±8,16 kg/m²) i sa epilepsijom (14,15±7,04 kg/m²), t=2,682, **p=0,009**. Na ukupnom uzorku BMI se kretao od 5,50 do 37,80 kg/m² sa prosekom od 16,30±7,04 kg/m².

6.2.7. Laboratorijski parametri

Tabela 14. Nivo jonizovanog Ca, P, ALP i vitamina D u grupi ispitanika bez/sa epilepsijom i celom uzorku

		N	Min	Max	\bar{x}	SD	t test	p
Ca-jonizovani (mmol/L)	Grupa bez epilepsije	26	0,98	1,15	1,07	0,04	0,443	0,659
	Grupa sa epilepsijom	31	0,76	1,30	1,07	0,09		
	Svi ispitanici	57	0,76	1,30	1,07	0,07		
P (mmol/L)	Grupa bez epilepsije	28	0,78	1,60	1,13	0,20	1,148	0,142
	Grupa sa epilepsijom	31	0,66	1,67	1,22	0,26		
	Svi ispitanici	59	0,66	1,67	1,18	0,24		
ALP (U/L)	Grupa bez epilepsije	29	40,00	213,00	82,59	37,77	1,818	0,074
	Grupa sa epilepsijom	28	44,00	943,00	140,04	65,77		
	Svi ispitanici	57	40,00	943,00	110,81	21,67		
Vitamin D (nmol/L)	Grupa bez epilepsije	29	11,00	109,00	34,84	22,90	0,021	0,983
	Grupa sa epilepsijom	31	11,00	89,00	34,96	22,88		
	Svi ispitanici	60	11,00	109,00	34,90	22,70		

Ca=kalcijum, P=fosfat, ALP=alkalna fosfataza, Vitamin D=25-hidroksiholekalciferol, N=broj ispitanika, Min=minimalna vrednost na uzorku, Max=maksimalna vrednost na uzorku, \bar{x} =prosečna vrednost na uzorku, SD=prosečno standardno odstupanje, p=statistička značajnost

Izmerene laboratorijske vrednosti jonizovanog kalcijuma na ukupnom uzorku kretale su se od Min=0,76 do Max=1,30, sa prosekom od 1,07±0,07 mmol/L. Ne postoji statistički značajna razlika između dve ispitivane grupe u prosečnim vrednostima jonizovanog Ca (t=0,443, p=0,659). Prosek ovog parametra u obe grupe bio je 1,07 mmol/L.

Izmerene laboratorijske vrednosti fosfata na uzorku kretale su se od Min=0,66 do Max=1,67, uz prosek od $1,18 \pm 0,24$ mmol/L. Razlike između dve grupe ispitanika ne postoje na ovom parametru ($t=1,148$, $p=0,142$).

Vrednosti alkalne fosfataze na uzorku kretale su se od Min=40 do Max=943, sa prosekom od $110,81 \pm 21,67$ U/L. Prosek ovog parametra u grupi bez epilepsije iznosi $82,59 \pm 37,77$ U/L, dok je prosek ovog parametra u grupi sa epilepsijom $140,04 \pm 65,77$ U/L. Ova razlika iako evidentna, ne prelazi prag statističke značajnosti ($t=1,818$, $p=0,074$).

Razlike između grupa u prosečnim vrednostima 25(OH) D vitamina ne postoje, pokazuje t test za velike nezavisne uzorke ($t=0,021$, $p=0,983$). Prosek na ukupnom uzorku ovog parametra bio je $34,90 \pm 22,70$ nmol/L.

Tabela 15. Distribucija vrednosti C-terminalnog talopeptida kolagena tipa 1 među ispitivanim grupama bez/sa epilepsijom i celom uzorku

	C-terminalni talopeptid kolagena tipa 1			Total	
	Povišene vrednosti	U okviru referentnih vrednosti	Snižene vrednosti		
Grupa bez epilepsije	f	19	10	0	29
	%	65,5%	34,5%	0,0%	100,0%
Grupa sa epilepsijom	f	22	10	0	32
	%	68,8%	31,3%	0,0%	100,0%
Svi ispitanici	f	41	20	0	61
	%	67,2%	32,8%	0,0%	100,0%

$\chi^2=0,072$, $df=1$, $p=0,788$

Ne postoji statistički značajna razlika između grupe ispitanika bez epilepsije i sa epilepsijom u distribuciji sniženih, povišenih i referentnih vrednosti C-terminalnog talopeptida kolagena tipa 1 ($\chi^2=0,072$, $df=1$, $p=0,788$). Od ukupnog uzorka, 67,2% ispitanika je imalo povišene vrednosti C-terminalnog talopeptida kolagena tipa 1 dok su ostali ispitanici imali vrednosti koje su u okviru referentnih (32,8%). Nije bilo ispitanika sa sniženim vrednostima ispitivanog parametra.

Tabela 16. Distribucija vrednosti N-terminalnog propeptida prokolagena tip 1 među ispitivanim grupama bez/sa epilepsijom i celom uzorku

	N-terminalni propeptid prokolagena tip 1			Total	
	Povišene vrednosti	U okviru referentnih vrednosti	Snižene vrednosti		
Grupa bez epilepsije	f	8	21	0	29
	%	27,6%	72,4%	0,0%	100,0%
Grupa sa epilepsijom	f	17	13	0	30
	%	56,7%	43,3%	0,0%	100,0%
Svi ispitanici	f	25	34	0	59
	%	42,4%	57,6%	0,0%	100,0%

$\chi^2=5,107$, $df=1$, $p=0,024$

Postoji statistički značajna razlika između grupe ispitanika bez epilepsije i sa epilepsijom u distribuciji vrednosti N-terminalnog talopeptida kolagena tipa 1 ($\chi^2=5,107$, $df=1$, $p=0,024$). Kod ispitanika bez epilepsije ima više onih koji imaju referentne vrednosti N-terminalnog propeptida prokolagena tip 1 nego što se pokazalo kod ispitanika sa epilepsijom.

6.2.8. Vrednosti mineralne koštane gustine (BMD, Z-skor)

T testom za velike nezavisne uzorke ispitana je razlika između ispitanika sa i bez epilepsije na parametrima: BMD kičme, BMD kuka, Z-skor kičme i Z-skor kuka.

Tabela 17. Vrednosti mineralne koštane gustine u grupi ispitanika bez/sa epilepsijom i celom uzorku

		N	Min	Max	\bar{x}	SD	t test	p
BMD kičme (g/cm²)	Grupa bez epilepsije	18	0,444	1,330	0,894	0,2720		
	Grupa sa epilepsijom	25	0,321	1,132	0,739	0,249	1,936	0,060
	Svi ispitanici	44	0,321	1,330	0,804	0,267		
BMD kuka (g/cm²)	Grupa bez epilepsije	5	0,322	1,048	0,745	0,276		
	Grupa sa epilepsijom	4	0,658	0,870	0,746	0,090	0,008	0,994
	Svi ispitanici	9	0,322	1,048	0,745	0,203		
Z-skor kičme	Grupa bez epilepsije	18	-5,800	1,000	-1,844	1,791		
	Grupa sa epilepsijom	26	-6,000	0,500	-2,969	1,844	2,012	0,051
	Svi ispitanici	44	-6,000	1,000	-2,509	1,886		
Z-skor kuka	Grupa bez epilepsije	5	-4,800	0,200	-2,180	1,895		
	Grupa sa epilepsijom	4	-2,500	2,400	-0,025	2,531	1,466	0,186
	Svi ispitanici	9	-4,800	2,400	-1,222	2,342		

BMD=bone mineral density (mineralna koštana gustina), Z-skor=odstupanje izmerene vrednosti od očekivane za zdravu osobu istog pola i uzrasta, N=broj ispitanika, Min=minimalna vrednost na uzorku, Max=maksimalna vrednost na uzorku, \bar{x} =prosečna vrednost na uzorku, SD=prosečno standardno odstupanje, p=statistička značajnost.

Prosečna vrednost Z-skor BMD kičme svih ispitanika iznosi -2,5 SD, dok je Z-skor BMD kuka -1,2 SD. Razlika na Z-skoru kičme između grupe ispitanika sa dijagnozom epilepsije i bez epilepsije je na samoj granici statističke značajnosti od $p < 0,05$, te je možemo prihvatiti kao statistički značajnu. Značajne razlike među ispitivanim grupama nema u vrednosti Z-skora kuka.

Između dve komparirane grupe nema razlike u prosečnoj vrednosti BMD (kičme i kuka) izražene kroz g/cm^2 ($p > 0,05$).

6.3. Karakteristike grupe ispitanika sa epilepsijom

6.3.1. U odnosu na nivo funkcionalnosti prema GMFCS-E&R klasifikaciji

6.3.1.1. Polna struktura u odnosu na nivo funkcionalnosti prema GMFCS-E&R

Tabela 18. Struktura grupe u odnosu na pol i nivo funkcionalnosti prema GMFCS-E&R

		Pol		Svi ispitanici	
		Muški	Ženski		
GMFCS-E&R	I	f	1	0	1
		%	4,80%	0,00%	3,00%
	II	f	2	2	4
		%	9,50%	16,70%	12,10%
	IV	f	2	2	4
		%	9,50%	16,70%	12,10%
	V	f	16	8	24
		%	76,20%	66,70%	72,70%
	Total	f	21	12	33
		%	100,00%	100,00%	100,00%

$p=0,727$

*Nije bilo izmerenih vrednosti za ispitanike sa ocenom prema GMFCS-E&R koji nisu prikazani u tabeli

U grupi ispitanika sa epilepsijom (N=33) bilo je 63,6% muškaraca i 36,4% žena. Od ukupno 21 ispitanika muškog pola, 4,8% je imalo ocenu I prema GMFCS-E&R, ocenu II i III imalo je po 9,5% muškaraca, dok je ocenu V imalo 76,2% ispitanika. Po dve ispitanice su imale ocenu II i IV prema GMFCS-E&R, dok je 66,7% njih imalo ocenu V.

($\chi^2=1,31$, df=3, p=0,727).

6.3.1.2. Antropometrijske mere u odnosu na nivo funkcionalnosti prema GMFCS-E&R

Tabela 19. Starosna dob, telesna masa, telesna visina, BMI u odnosu na nivo funkcionalnosti prema GMFCS-E&R

GMFCS-E&R		Starost (godine)	TM (kg)	TV (cm)	BMI (kg/m ²)
I	\bar{x}	30,00	58,00	177,00	18,80
	SD	-	-	-	-
II	\bar{x}	29,25	55,00	162,50	21,03
	SD	8,81	3,56	16,44	3,23
IV	\bar{x}	25,75	38,50	149,75	17,13
	SD	7,80	17,29	14,93	7,96
V	\bar{x}	26,67	27,35	146,96	12,33
	SD	6,83	11,87	16,27	3,55
Svi ispitanici (Σ)	\bar{x}	26,97	32,98	150,09	14,16
	SD	6,91	15,44	16,90	5,11
F		0,248	7,977	2,013	6,167
p		0,862	0,000	0,134	0,002

* Nije bilo izmerenih vrednosti za ispitanike na nivoima GMFCS koji nisu prikazani u tabeli, TM=telesna masa, TV=telesna visina, BMI=indeks telesne mase.

Prosečna starost ispitanika koji su imali nivo I GMFCS-E&R iznosila je 30,00 godina, ispitanici sa nivoom II imali su prosečnu starost 29,25±8,81 godina, nivo IV 25,75±7,80 godina, dok je prosečna starost ispitanika sa nivoom V bila 26,67±6,83 godina. Razlika u prosečnoj starosti ne postoji (F=0,248, p=0,862).

Međutim, postoji statistički značajna razlika između ispitanika sa različitim nivoom GMFCS-E&R kada su u pitanju vrednosti telesne mase ($F=7,977$, $p=0,000$). Oni ispitanici koji su imali nivo I i II imali su više vrednosti telesne mase (58 kg i $55,00\pm 3,56 \text{ kg}$), ispitanici sa nivoom IV imali prosečnu telesnu masu od $38,50\pm 17,29 \text{ kg}$, dok su sa nivoom V imali $27,35\pm 11,87 \text{ kg}$.

Shodno prethodnoj analizi, BMI je statistički značajno različit kod ispitanika sa različitim nivoom prema GMFCS-E&R. Naime, više vrednosti BMI imali su ispitanici sa nivoom I ($18,80 \text{ kg/m}^2$) i II ($21,03\pm 3,23 \text{ kg/m}^2$), dok su oni sa nivoom IV ($17,13\pm 7,96 \text{ kg/m}^2$) i V ($12,33\pm 3,55 \text{ kg/m}^2$) imali niži BMI, $F=6,167$, $p=0,002$.

6.3.1.3. Vrednosti laboratorijskih parametara u odnosu na nivo funkcionalnosti prema GMFCS-E&R

Tabela 20. Ca-jonizovani, P, ALP, vitamin D u odnosu na nivo funkcionalnosti prema GMFCS-E&R

GMFCS-E&R		Ca-jonizovani (mmol/L)	P (mmol/L)	ALP (U/L)	Vitamin D (nmol/L)
I	\bar{x}	1,030	1,220	91,000	34,000
	SD	-	-	-	-
II	\bar{x}	1,140	1,068	79,750	23,000
	SD	0,104	0,251	28,218	14,024
IV	\bar{x}	1,120	1,173	84,000	18,000
	SD	0,026	0,362	29,138	2,828
V	\bar{x}	1,065	1,259	162,950	38,417
	SD	0,099	0,259	192,089	24,390
Svi ispitanici (Σ)	\bar{x}	1,079	1,225	140,036	34,968
	SD	0,096	0,262	165,778	22,887
F		0,959	0,622	0,418	0,905
p		0,426	0,607	0,742	0,452

* Nije bilo izmerenih vrednosti za ispitanike na nivoima GMFCS koji nisu prikazani u tabeli
Ca=kalcijum, P=fosfor, ALP=alkalna fosfataza, Vitamin D=25-hidroksiholekalciferol

Analizirali smo da li ispitanici sa različitim nivoom prema GMFCS-E&R imaju slične ili različite vrednosti jonizovanog Ca, P, ALP, vitamina D. Statistički značajna razlika u vrednostima merenih laboratorijskih parametara između ispitanika sa različitim nivoom GMFCS-E&R ne postoji. Statistička značajnost ANOVA testa iznad je vrednosti od $p \leq 0,05$.

6.3.1.4. Vrednosti mineralne koštane gustine u odnosu na nivo funkcionalnosti prema GMFCS-E&R

Tabela 21. BMD kičme, BMD kuka, Z-skor kičme, Z-skor kuka u odnosu na nivo funkcionalnosti prema GMFCS-E&R

GMFCS-E&R		BMD kičme (g/cm ²)	BMD kuka (g/cm ²)	Z-skor kičme	Z-skor kuka
II	\bar{x}	0,955	0,745	-1,675	-0,667
	SD	0,121	0,111	1,034	2,673
IV	\bar{x}	0,911	0,750	-1,450	1,900
	SD	0,209	-	1,994	-
V	\bar{x}	0,649	-	-3,594	-
	SD	0,234	-	1,662	-
Svi ispitanici (Σ)	\bar{x}	0,740	0,747	-2,969	-0,025
	SD	0,249	0,091	1,845	2,532
F		4,659	0,001	4,253	0,692
p		0,021	0,974	0,027	0,493

* Nije bilo izmerenih vrednosti za ispitanike na nivoima GMFCS-E&R koji nisu prikazani u tabeli BMD=bone mineral density (mineralna koštana gustina), Z-skor=odstupanje izmerene vrednosti od očekivane za zdravu osobu istog pola i uzrasta, \bar{x} =prosečna vrednost, p=statistička značajnost.

Ispitanici sa nivoom II prema GMFCS-E&R klasifikaciji imali su najvišu vrednost BMD kičme ($0,955 \pm 0,121$ g/cm²), dok su oni sa nivoom V imali najnižu vrednost ($0,649 \pm 0,234$ g/cm²). Ova razlika je statistički značajna ($F=4,659$, $p=0,021$). Najnižu vrednost Z-skora kičme imali su ispitanici sa nivoom V ($-3,594 \pm 1,662$), a najvišu vrednost oni sa nivoom IV ($-1,450 \pm 1,994$). I ova razlika je statistički značajna ($F=4,253$, $p=0,027$). BMD kuka i Z-skor kuka se nisu razlikovali među ispitanicima koji imaju epilepsiju a koji su sa različitim nivoima prema GMFCS-E&R.

6.3.2. Karakteristike grupe ispitanika sa epilepsijom u odnosu na primenu antiepileptika

6.3.2.1. Dužina uzimanja antiepileptika

Ispitanici sa epilepsijom su u proseku uzimali antiepileptičnu terapiju $X=17,7$ godina (SD 6,872) (Min=7 , Max=34 godine).

Tabela 22. Prosečna dužina uzimanja antiepileptičke terapije (godine)

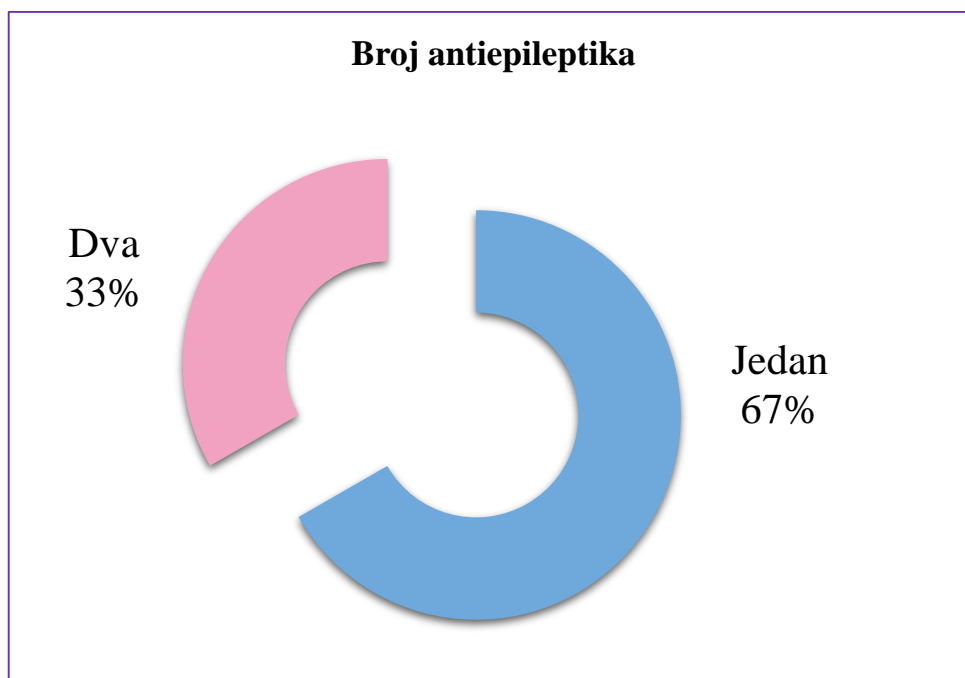
N	Min	Max	\bar{x}	SD
33	7,00	34,00	17,78	6,872

N=broj ispitanika, Min=minimalna vrednost na uzorku, Max=maksimalna vrednost na uzorku, \bar{x} =prosečna vrednost na uzorku, SD=prosečno standardno odstupanje.

6.3.2.1. Broj antiepileptika u terapiji

Većina ispitanika sa epilepsijom uzimali su po jedan antiepileptik (66,7%), dok je manji broj uzimao dva antiepileptika (33,3%).

Grafikon 12. Broj antiepileptika koji se koristio u terapiji



6.3.2.3. Zastupljenost vrsta antiepileptika u terapiji

Od antiepileptičnih lekova u terapiji su se najviše koristili valproati (54,5%), a potom fenobarbiton (42,4%). U znatno manjem procentu su bili zastupljeni karbamazepin (15,2%), lamotrigin (12,1%) i klonazepam (9,1%).

Tabela 23. Zastupljenost lekova u terapiji epilepsije

	Frekvencija	Procentat (%)
Valproati	18	54,5%
Fenobarbiton	14	42,4%
Klonazepam	3	9,1%
Lamotrigin	4	12,1%
Karbamazepin	5	15,2%

Zbir procenata ne daje 100% jer se radi o pitanju sa mogućnošću višestrukog izbora (neki pacijenti uzimaju više antiepileptika).

6.3.2.4. Kombinacije antiepileptika u terapiji

Tabela 24. Kombinacija lekova koja se primenjivala u terapiji

	Frekvencija	Procentat (%)
Valproati	10	30,3
Fenobarbiton	10	30,3
Lamotrigin	1	3,0
Karbamazepin	1	3,0
Valproat i Fenobarbiton	3	9,1
Valproat i Klonazepam	2	6,1
Valproat i Lamotrigin	2	6,1
Valproat i Karbamazepin	1	3,0
Fenobarbiton i Karbamazepin	1	3,0
Klonazepam i Karbamazepin	1	3,0
Lamotrigin i Karbamazepin	1	3,0
Total	33	100,0

Po 10 ispitanika koristilo je Valproat i Fenobarbiton kao monoterapiju. Samo je Lamotrigin i Karbamazepin koristio jedan ispitanik. Kombinaciju Valproat i Fenobarbiton koristila su 3 ispitanika, Valproat i Klonazepam 2 ispitanika, Valproat i Lamotrigin su koristila takođe 2 ispitanika. Jedan ispitanik koristio je kombinaciju Valproat i Karbamazepin. Fenobarbiton i Karbamazepin takođe je koristio jedan ispitanik. I kombinaciju Klonazepam i Karbamazepin, kao i Lamotrigin i Karbamazepin koristio je po jedan ispitanik.

6.4. KORELACIJE (povezanost)

6.4.1. Povezanost BMD kičme (g/cm^2) i BMI (kg/m^2)

Tabela 25. Povezanost BMD kičme (g/cm^2) i BMI (kg/m^2)

		Grupa bez epilepsije	Grupa sa epilepsijom
		BMD	BMD
BMI	r	0,869**	0,843**
	p	0,000	0,000

**Statistička značajnost na nivou 0,01; BMD- Bone Mineral Density (mineralna koštana gustina); BMI – Body Mass Index (indeks telesne mase)

Postoji statistički značajna povezanost između BMD kičme (g/cm^2) i BMI u grupi pacijenata sa epilepsijom ($r=0,869$, $p=0,000$) i u grupi bez epilepsije ($r=0,843$, $p=0,000$). Korelacija je pozitivna i statistički značajna na nivou 0,01. Dakle, sa porastom vrednosti BMI raste vrednost BMD. Pirsonov koeficijent korelacije pokazuje visoki stepen povezanosti dve varijable (0 do 0,20 - bez povezanosti, 0,20 do 0,40 - niska povezanost, 0,40 do 0,60 - srednja povezanost, 0,60 do 0,80 - visoka povezanost, 0,80 do 1,00 - veoma visoka povezanost).

6.4.2. Povezanost BMD kičme (g/cm^2) sa stepenom mentalne retardacije

Tabela 26. Povezanost BMD kičme (g/cm^2) sa stepenom mentalne retardacije

		Grupa bez epilepsije	Grupa sa epilepsijom
		BMD	BMD
Stepen mentalne retardacije	r	-0,612**	-0,443*
	p	0,007	0,026

*Statistička značajnost na nivou 0,05

**Statistička značajnost na nivou 0,01; BMD- Bone Mineral Density (mineralna koštana gustina)

Postoji statistički značajna povezanost između BMD kičme (g/cm^2) i stepena mentalne retardacije u grupi ispitanika bez epilepsije ($r=-0,612$, $p=0,007$). Korelacija je negativna, statistički značajna na nivou $p<0,01$. Pirsonov koeficijent korelacije ukazuje na visoku povezanost. U grupi ispitanika sa epilepsijom, takođe je zabeležena negativna, srednje jaka povezanost stepena mentalne retardacije i BMD ($r=-0,443$, $p=0,026$).

6.4.3. Povezanost BMD kičme (g/cm^2) i nivoa funkcionalne sposobnosti prema GMFCS-E&R

Tabela 27. Povezanost BMD kičme (g/cm^2) i nivoa funkcionalne sposobnosti prema GMFCS-E&R

	BMD grupe bez epilepsije		BMD grupe sa epilepsijom		Svi ispitanici	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
I	-	-	-	-	-	-
II	1,170	0,206	0,954	0,121	1,047	0,186
III	1,142	-	-	-	1,142	.
IV	1,021	0,181	0,911	0,208	0,966	0,190
V	0,736	0,228	0,648	0,233	0,681	0,231
Total	0,894	0,272	0,739	0,249	0,804	0,267
F	4,320		4,659		8,046	
p	0,024		0,021		0,000	

*Ćelije bez upisanih vrednosti znače da nije bilo ispitanika za karakteristike. BMD- Bone Mineral Density (mineralna koštana gustina), p-statistička značajnost.

U grupi bez epilepsije, ispitanici sa nivoom II GMFCS-E&R imali su najvišu vrednost BMD ($1,170 \pm 0,206$) dok su ispitanici sa nivoom V imali najnižu vrednost BMD ($0,736 \pm 0,228$). Ova razlika je statistički značajna ($F=4,320$, $p=0,024$). Razlika postoji i u grupi ispitanika sa epilepsijom ($F=4,659$, $p=0,021$). I u ovoj grupi najviše vrednosti BMD zabeležene su kod ispitanika sa nivoom II ($0,954 \pm 0,121$), a najniže kod ispitanika sa nivoom V ($0,648 \pm 0,233$). Očekivano, razlika postoji i na ukupnom uzorku ($F=8,046$, $p=0,000$). Na ukupnom uzorku najviše vrednosti BMD imali su ispitanici sa nivoom III ($1,142$), a najniže sa nivoom V ($0,681 \pm 0,231$).

6.4.4. Povezanost BMD (g/cm^2) kičme i oblika CP

Tabela 28. Povezanost BMD (g/cm^2) kičme i oblika CP

	BMD grupa bez epilepsije		BMD grupa sa epilepsijom		Svi ispitanici	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
Tetrapareza	0,83350	0,293537	0,70530	0,255749	0,74803	0,270873
Diplegija	1,00700	0,294623			1,00700	0,294623
Hemipareza	1,24400	.	0,83550	0,179956	0,91720	0,240131
Horeoatetoza	0,93633	0,182226	1,04200	.	0,96275	0,157889
Ataksija	0,69400	.			0,69400	.
Total	0,89461	0,272059	0,73960	0,249304	0,80449	0,267324
F	0,777		1,246		1,438	
p	0,560		0,307		0,240	

*Ćelije bez upisanih vrednosti znače da nije bilo ispitanika za karakteristike.

BMD- Bone Mineral Density (mineralna koštana gustina), \bar{x} =prosečna vrednost na uzorku, SD=prosečno standardno odstupanje, p=statistička značajnost

Prosečne vrednosti BMD bile su slične kod ispitanika bez obzira na tip motoričkog poremećaja, kako u grupi ispitanika sa epilepsijom, tako i kod onih bez ove dijagnoze, ali i na ukupnom uzorku razlike ne postoje.

6.4.5. Povezanost BMD kičme (g/cm²) i vrednosti Ca-jonizovanog i P

Tabela 29. Povezanost BMD kičme (g/cm²) i vrednosti Ca-jonizovanog i P

		Bez epilepsije	Sa epilepsijom
		BMD	BMD
Ca-jonizovani (mmol/L)	r	-0,067	0,489*
	p	0,797	0,018
P (mmol/L)	r	-0,344	-0,382
	p	0,162	0,072

*Statistička značajnost na nivou 0,05; BMD=Bone Mineral Density (mineralna koštana gustina), Ca=kalcijum, P=fosfat

Ispitali smo da li su vrednosti BMD u statistički značajnoj korelaciji sa vrednostima Ca jonizovanog i P u grupi ispitanika sa i bez epilepsije.

U okviru grupe ispitanika sa epilepsijom, BMD je u statistički značajnoj pozitivnoj korelaciji sa jonizovanim Ca (r=0,489, **p=0,018**) tj. što su više vrednosti BMD to su više i vrednosti Ca i obrnuto.

6.4.6. Povezanost BMD kičme (g/cm²) i vrednosti ALP i vitamina D

Tabela 30. Povezanost BMD kičme (g/cm²) i vrednosti ALP i vitamina D

		Grupa bez epilepsije	Grupa sa epilepsijom
		BMD	BMD
ALP	r	-0,498*	-0,617**
	p	0,035	0,003
	N	18	21
Vitamin D	r	0,064	-0,105
	p	0,801	0,633
	N	18	23

*Statistička značajnost na nivou 0,05;

**Statistička značajnost na nivou 0,01; BMD=Bone Mineral Density (mineralna koštana gustina), ALP=alkalna fosfataza, 25(OH)D vitamin=25-hidroksi vitamin D, p=statistička značajnost.

BMD kičme je u statistički značajnoj negativnoj korelaciji sa ALP i u grupi ispitanika bez epilepsije ($r = -0,498$, $p = 0,035$) i u grupi ispitanika sa epilepsijom ($r = -0,617$, $p = 0,003$). Dakle, što je mineralna koštana gustina niža, viša je vrednost ALP. Povezanost BMD sa nivoom vitamina D nije od statističkog značaja ni u jednoj grupi ispitanika.

6.4.7. Povezanost BMD kičme (g/cm^2 i Z-skor) sa vrstom antiepileptičnog leka (grupa ispitanika sa epilepsijom)

Tabela 31. Povezanost BMD kičme (g/cm^2 i Z-skor) sa vrstom antiepileptičnog leka (grupa ispitanika sa epilepsijom)

		BMD kičme	BMD kuka	Z-skor kičme	Z-skor kuka
Valproati	\bar{x}	0,713	0,747	-3,150	-0,025
	SD	0,285	0,091	1,951	2,532
	F	0,354		0,283	
	p	0,557		0,600	
Fenobarbiton	\bar{x}	0,681	0,658	-3,350	-2,500
	SD	0,214		1,726	
	F	0,760	1,478	0,684	1,477
	p	0,392	0,348	0,417	0,348
Klonazepam	\bar{x}	0,570		-4,067	
	SD	0,346		1,950	
	F	1,618		1,210	
	p	0,216		0,282	
Lamotrigin	\bar{x}	0,764		-2,700	
	SD	0,283		2,685	
	F	0,031		0,070	
	p	0,861		0,794	
Karbamazepin	\bar{x}	0,776		-2,700	
	SD	0,129		0,689	
	F	0,128		0,127	
	p	0,723		0,724	

* Prazne ćelije table - nije bilo pacijenata sa izmerenim BMD i Z skorom po tim kriterijumima
BMD=Bone Mineral Density (mineralna koštana gustina), \bar{x} =prosečna vrednost na uzorku, SD=prosečno standardno odstupanje, p=statistička značajnost

BMD i Z-skor bio je sličan kod ispitanika bez obzira na uzimanje lekova. Dakle, statistički značajna razlika u vrednostima BMD i Z skora ne postoje a s obzirom na vrstu lekova koje pacijenti uzimaju.

6.4.8. Povezanost BMD kičme (g/cm^2 i Z-skor) sa brojem antiepileptika korišćenih u terapiji (grupa ispitanika sa epilepsijom)

Tabela 32. Povezanost BMD kičme (g/cm^2 i Z-skor) sa brojem antiepileptika korišćenih u terapiji (grupa ispitanika sa epilepsijom)

Broj antiepileptika		BMD kičme	BMD kuka	Z-skor kičme	Z-skor kuka
Jedan	\bar{x}	0,812	0,776	-2,529	0,800
	SD	0,242	0,084	1,945	2,352
Dva	\bar{x}	0,612	0,658	-3,800	-2,500
	SD	0,219	-	1,371	-
Total	\bar{x}	0,740	0,747	-2,969	-0,025
	SD	0,249	0,091	1,845	2,532
F		4,196	1,478	3,017	1,477
p		0,052	0,348	0,095	0,348

* Prazne ćelije tabele - nije bilo pacijenata sa izmerenim BMD i Z skorom po tim kriterijumima
 BMD = Bone Mineral Density (mineralna koštana gustina), \bar{x} =prosečna vrednost na uzorku, SD=prosečno standardno odstupanje, p=statistička značajnost

Ispitanicima je propisan jedan ili dva antiepileptika. Ispitali smo da li je kod pacijenata koji uzimaju jedan ili dva leka postoji razlika u vrednostima BMD i Z skora. Statistički značajna razlika ne postoji jer je p vrednost viša od granične vrednosti od 0,05.

6.4.9. Povezanost BMD kičme (g/cm^2 i Z-skor) i dužine uzimanja antiepileptičnih lekova (grupa ispitanika sa epilepsijom)

Tabela 33. Povezanost BMD kičme (g/cm^2 i Z-skor) i dužine uzimanja antiepileptičnih lekova (grupa ispitanika sa epilepsijom)

		BMD
Dužina uzimanja antiepileptika (godine)	r	0,156
	p	0,457
	N	25

p > 0,05

Ispitali smo da li je dužina uzimanja antiepileptika u statistički značajnoj korelaciji sa BMD. Ne postoji statistički značajna povezanost ove dve varijable ($r=0,156$, $p>0,05$).

Potom smo podelili ispitanike u 6 kategorija s obzirom na dužinu uzimanja lekova. Ispitali smo da li je BMD i Z-skor statistički značajno različit među ovim grupama. Statistički značajna razlika ne postoji.

Tabela 34. Povezanost BMD kičme (g/cm^2 i Z-skor) sa dužinom uzimanja antiepileptika (grupa ispitanika sa epilepsijom)

Dužina uzimanja antiepileptika (godine)		BMD kičme	BMD kuka	Z-skor kičme	Z-skor kuka
7 - 11 god.	\bar{x}	0,841		-1,433	
	SD	0,380		2,608	
12-16 god.	\bar{x}	0,705	0,870	-3,380	-1,900
	SD	0,240		1,855	
17-21 god.	\bar{x}	0,598		-3,720	
	SD	0,265		1,621	
22-26 god.	\bar{x}	0,818	0,704	-3,080	-0,300
	SD	0,225	0,065	1,801	3,111
27-31 god.	\bar{x}	0,908		-1,300	
	SD				
32-36 god.	\bar{x}	0,877	0,708	-1,900	2,400
	SD	0,129		0,566	
Total	\bar{x}	0,740	0,747	-2,969	-0,025
	SD	0,249	0,091	1,845	2,532
F		0,708	2,404	0,978	0,493
p		0,625	0,415	0,455	0,710

* Prazne ćelije table - nije bilo pacijenata sa izmerenim BMD i Z skorom po tim kriterijumima
 BMD = Bone Mineral Density (mineralna koštana gustina), \bar{x} =prosečna vrednost na uzorku, SD=prosečno standardno odstupanje, p=statistička značajnost

7. DISKUSIJA

U našoj studiji prosečna starost ispitanika bila je oko 30 godina, više od polovine uzorka (61,4%) imalo je sniženu BMD kičme. Oko dve trećine ispitanika (69%) imalo je tetraparezu i bili su IV i V stepen funkcionalne onesposobljenosti (prema GMFCS-E&R). Oko polovine pacijenata imalo je duboku mentalnu retrdaciju (53%), a teška mentalna retardacija bila je zastupljena kod 29% ispitanika. Prema stepenu uhranjenosti u celom uzorku ispitanici su u proseku bili pothranjeni ($BMI=16\text{kg/m}^2$). Prosečne vrednosti serumskog jonizovanog Ca, P i ALP bile su u granicama referentnih, dok je nivo vitamina D (25-hidroksikalciferol) bio snižen. U celom uzorku bilo je 53% ispitanika koji su imali i epilepsiju. U ovoj grupi bio je značajno niži Z-skor kičme u odnosu na ispitanike bez epilepsije, dok su vrednosti BMD takođe bile snižene, ali nije bilo statistički značajne razlike.

Mnoga istraživanja potvrđuju vezu sniženih vrednosti BMD sa različitim faktorima rizika kao što su pothranjenost, ne/mogućnost hoda, fizička ne/aktivnost i/ili teži nivoi motoričke funkcionalnosti, (95, 100, 162, 163) a bez mogućeg uticaja uzimanja anti epileptika. U studijama koje su obuhvatile i dečju populaciju nađeni su slični rezultati (92, 99, 164, 165, 166, 167, 168).

U našem istraživanju tri četvrtine celog uzorka činili su pacijenti IV i V nivoa funkcionalnosti prema GMFCS. U grupi ispitanika sa epilepsijom bilo je više pacijenata sa V nivoom grube motoričke funkcionalnosti prema GMFCS-E&R (73%), u odnosu na grupu ispitanika bez epilepsije (52%). Takođe, u prvoj grupi bilo je više i osoba sa tetraparezom (79% naspram 58%). Kada smo analizirali podatke vezane za grupu ispitanika sa epilepsijom pokazala se značajna razlika u vrednostima BMD kičme (g/cm^2 , Z-skor) i između nivoa GMFCS-E&R. Osobe sa V nivoom funkcionalnosti grubih motoričkih funkcija imale su značajno nižu vrednost BMD u odnosu na ostale nivoe, a kako su bili i brojniji, nameće se zaključak da je značajno niža vrednost BMD u grupi sa epilepsijom mogla biti upravo iz ovog razloga.

Naši rezultati se poklapaju sa rezultatima drugih studija. Nurković i sar. (104) su u svojoj studiji analize 60-toro dece sa CP uzrasta 3-17 godina (bez podatka o

korišćenju AEL) dobili rezultat da su prosečne vrednosti Z-skora kod dece bila -2,5. Deca sa tetraplegijom su imala niže vrednosti BMD kičme (g/cm^2 , Z-skor) u odnosu na ostale tipove CP. Takođe, nepokretna deca su imala značajno niže vrednosti BMD kičme (g/cm^2) u odnosu na pokretne. Slični rezultati dobijeni su u istraživanjima drugih autora (165 i 168) gde je bilo više nepokretne dece sa CP u grupi sa sniženim Z-skorom kičme, nego u grupi sa normalnim Z-skorom kičme, bez obzira na prisustvo epilepsije. Snižene vrednosti BMD bile su značajno povezane sa V nivoom funkcionalnosti grubih motoričkih veština prema GMFCS-E&R. Slično je bilo i u istraživanju Finbråten i sar. (99) gde je još uočena i razlika u vrednostima BMD među pokretnom decom (nivo I i II funkcionalnosti prema GMFCS-E&R). Ispitanici koji su bili u nivou II imali su niže vrednosti BMD (Z-skor) kičme i distalnog femura. Ove niske vrednosti BMD u grupama ispitanika sa viskom nivoom funkcionalnosti mogle bi se objasniti kao posledica razlike u nivou aktivnosti (trčanje, skakanje), kako u odnosu na zdravu populaciju, tako i zbog razlika u funkcionalnosti između ova dva nivoa. Slični rezultati dobijeni su i u drugim studijama gde su uzorak činile odrasle osobe sa CP, sa ili bez epilepsije, a mogu se objasniti prisustvom različitih faktora rizika kao što su: ozbiljno motoričko oštećenje ispitanika (manja mišićna masa, nedostatak mehaničkog opterećenja na kost), smanjenog stepena fizičke aktivnosti, uticajem genetskih faktora, vrednostima nivoa vitamina D (BMI bio normalan) (100, 162). Ovi rezultati ukazuju da postoji mogućnost da stepen motoričke onesposobljenosti može da bude važniji faktor koji utiče na pojavu sniženih vrednosti BMD kod osoba sa CP, u odnosu na prisustvo epilepsije i uzimanje AEL (99, 165).

U našem istraživanju u obe ispitivane grupe postoji značajna pozitivna korelacija vrednosti BMD kičme (g/cm^2) i nivoa funkcionalnosti prema GMFCS -E&R, bez značajne razlike između grupa. U obe ispitane grupe većina ispitanika pripadala je IV i V nivou funkcionalnosti koji su imali slične, najniže vrednosti BMD.

Mnoge studije koje su analizirale povezanost BMD i nivoa funkcionalnosti prema GMFCS -E&R dece i odraslih sa CP, sa ili bez epilepsije, uočile su značajnu povezanost vrednosti BMD i IV i V nivoa funkcionalnosti (95, 99, 100, 104, 162, 165). U istraživanju Sharawat i sar. (167) nađena je snižena vrednost BMD celog tela kod sve dece sa spastičnom kvadriplegijom, koja su pripadala IV i V nivou funkcionalnosti prema GMFCS-E&R.

Nizak motorički kapacitet osoba sa CP i manja pokretljivost imaju uticaja sa sniženje BMD (nezavisno od ostalih faktora rizika). Slaba mišićna funkcija i mehaničko opterećenje koji su prisutni kod pacijenata sa CP, rezultuju neadekvatnim formiranjem mišićnog tkiva, što za posledicu ima smanjenje mišićne snage i pojavu abnormalne koštane geometrije i mineralnog sadržaja. Redovna fizička aktivnost srednjeg do visokog intenziteta pozitivno utiče na zdravlje kosti kod dece i mladih (169, 170, 171, 172).

Manje mehaničko opterećenje na kost (koje deluje anabolički) kod osoba sa CP utiče na koštani metabolizam, koštanu morfologiju, BMD, koštanu snagu odnosno čvrstinu (91, 173). Studija koja je obuhvatila 536 dece sa CP pokazala je da je viši (teži) nivo funkcionalnog oštećenja prema GMFCS povezan sa većim rizikom od fraktura (174). Prelomi kod osoba sa CP mogu biti i zbog lošeg balansa i deformiteta koji mogu dovesti do pada, ograničenja u fizičkoj aktivnosti, epilepsije i pada prilikom epileptičnog napada.

U našem istraživanju u celom uzorku ispitanici su imali snižen BMI (16kg/m^2), i u proseku su bili pothranjeni. Ovo bi se moglo povezati sa prethodnim navodima i činjenicom da je većina naših ispitanika bila sa tetraperezom (69%), V nivoa funkcionalne sposobnosti prema GMFCS-E&R (63%), kao i da je većina njih funkcionisala na nivou teške (29%) i duboke mentalne ometenosti (53%). Ovi faktori, pored ostalog, u velikoj meri uzrokuju teškoće pri hranjenju (žvakanje, gutanje), pa se svim navedenim faktorima rizika može objasniti i snižen BMI u našem uzorku.

Pothranjenost kod dece sa CP je česta. (175). Ona je uzrokovana različitim faktorima rizika povezanim sa CP naročito kod teških oblika (spastična tetraplegija sa IV i V nivoom funkcionalnosti prema GMFCS-E&R). Ti faktori na direktan ili indirektan način mogu biti povezani sa uzimanjem hrane, kao što su problemi sa žvakanjem, gutanjem, hrana često mora biti kašasta ili čak tečna, smanjenim apetitom. (176, 177). Sa druge strane postoje i istraživanja koja pokazuju da BMI kod dece sa CP može biti i povišen, odnosno deca sa CP mogu biti gojazna. To je najviše povezano sa tipom CP, mogućnošću hoda kao i stepenom fizičke aktivnosti. Istraživanje koje je obuhvatilo 588 dece (prosečnog uzrasta oko 11 godina), pokazalo je da je 19% pokretne

dece sa CP bilo prekomerno uhranjeno ili gojazno usled smanjene fizičke aktivnosti (178). Istraživanje Delalić i sar. (179) ukazuje da je 29% dece sa CP, koja su bila pothranjena, imalo tetraplegiju, dok su ostali ispitanici sa prekomernom telesnom masom/gojazni imali diplegiju. To znači da deca sa CP sa tetraplegijom koja su nepokretna imaju povećan rizik od malnutricije, dok pokretna deca sa CP imaju povećan rizik od prekomerne telesne mase i gojaznosti.

Među ispitivanim grupama u našem istraživanju postoji značajna razlika u vrednosti BMI. Ispitanici sa cerebralnom paralizom bez epilepsije imali su prosečan BMI 19kg/m^2 , a ispitanici sa epilepsijom 14kg/m^2 . Ova razlika se može objasniti većim brojem ispitanika sa tetraparezom i funkcionalnim nivoom V (GMFCS-E&R) u grupi sa epilepsijom, što je moglo uticati na niži BMI, a time i na nižu vrednost BMD. Pretpostavlja se da nizak BMI kod osoba sa CP, može biti uzrokovan i teškoćama sa uzimanjem hrane, a to je jedan od faktora koji utiče na smanjenje BMD. U radu Tosuna i sar. (165) vršeno je poređenje vrednosti BMI kod dece sa cerebralnom paralizom, sa ili bez epilepsije, i grupe samo sa epilepsijom, pri čemu je dobijen isti rezultat (prosečna vrednost BMI bila je niža kod dece sa CP, kao i u grupi ispitanika sa CP i epilepsijom, u odnosu na grupu ispitanika samo sa epilepsijom). Međutim, kada je izvršeno poređenje vrednosti BMI između grupe dece sa CP, i dece sa CP i epilepsijom, vrednost BMI su im bile gotovo iste ($14,5\text{kg/m}^2$ i 15kg/m^2). Ovaj rezultat se razlikuje od našeg. S obzirom da imamo sličan broj ispitanika u istraživanju, kao i procentualnu zastupljenost ispitanika sa teškim nivoima motoričke funkcionalnosti, mogući razlog različitih rezultata mogao bi biti u različitom životnom okruženju (kuća/institucija), kao i poteškoćama u hranjenju među ispitanicima.

U našem istraživanju u obe ispitivane grupe bila je značajna pozitivna korelacija vrednosti BMD (g/cm^2) i BMI. Ovaj naš rezultat se poklapa sa rezultatom mnogih radova u kojima su ispitanici bila deca/odrasli sa CP i/ili epilepsijom u kojima se pokazala značajna ova korelacija (100,168,178,180). U istraživanju Sharawat i sar. (166) nađena je snižena vrednost BMD celog tela u celom uzorku koji su činila deca sa kvadriplegijom, a sva deca su imala i težak oblik malnutricije.

Suprotno, ima i studija u kojima nema značajne povezanosti BMD i BMI kod ispitanika sa CP (92,164,165). U istraživanju Alvarez Zaragoza i sar. (164) 47% ispitanika sa kvadriplegičnim oblikom CP imalo je vrednost BMI u okviru pothranjenosti ($BMI < 18 \text{ kg/m}^2$), dok je u našem uzorku bilo čak 80% ispitanika. Ova velika razlika u procentualnoj zastupljenosti pothranjenosti mogla bi se objasniti činjenicom da su naš uzorak činile odrasle osobe koje su pored CP, imale duboku mentalnu retardaciju i epilepsiju.

U istraživanjima drugih autora (92),(165) uočene su niske vrednosti BMI, ali nije postojala veća razlika u BMI između posmatranih grupa pacijenata, sa ili bez epilepsije, dok je u našem istraživanju nađena pozitivna korelacija između vrednosti BMD i BMI. Moguće objašnjenje naših rezultata je da smo u uzorku imali više ispitanika sa V nivoom funkcionalnosti grube motorike prema GMFCS (u grupi pacijenata sa epilepsijom bilo ih je 73%, u odnosu na grupu bez epilepsije 52%). Takođe, u našem istraživanju nije bilo grupe ispitanika samo sa dijagnozom epilepsije, kao ni kontrolne grupe zdravih ispitanika.

U radu Nurkovića i sar. (104), deca sa CP (bez podatka o epilepsiji) koja su imala snižen BMI imala su značajno niži BMD kičme u odnosu na decu sa normalnim ili povišenim vrednostima BMI. Ovaj rezultat dobijen je i u istraživanjima Coppola i sar. (168, 181) u čijem su se uzorku našla deca i sa epilepsijom. Prosečne vrednosti BMI bile su niže kod ispitanika sa sniženom BMD, i ovi rezultati su slični rezultatima koje smo dobili u našem istraživanju da postoji pozitivna korelacija između vrednosti BMD i BMI.

U našoj studiji su ispitanici sa epilepsijom imali prosečnu dužinu trajanja antiepileptične terapije oko 17 godina. Većina je koristila samo jedan AEL (66,7%), najviše iz grupe valproata (54,5%), kao i fenobarbiton (42,4%). U našem istraživanju nije nađena značajna povezanost BMD (g/cm^2 , Z-skor) sa uzimanjem AEL. Mogući razlozi ovog rezultata su: mali uzorak, većina ispitanika sa epilepsijom je bila na monoterapiji (67%), najčešće su korišćena dva leka (valproat i fenobarbiton) čija primena ima slične prosečne vrednosti BMD kičme ($0,713 \text{ g/cm}^2$ i $0,681 \text{ g/cm}^2$; Z-skor -3,15 i -3,35).

U istraživanju Coppole i sar. (181) kod dece i mladih odraslih osoba (između 3 i 25 godina) sa CP sa ili bez epilepsije, uočene su evidentne razlike između grupe dece sa normalnim i sniženim vrednostima BMD, kao i između podgrupa sa osteoporotičnom i osteopeničnom vrednostima BMD kičme (Z-skora). Iako je dužina lečenja bila približno ista kod ispitanika sa normalnim i sniženim vrednostima BMD kičme (Z-skor), pokazala se značajna razlika nakon podele ispitanika na podgrupe sa osteoporozom i osteopenijom. Ispitanici sa osteoporozom su imali duži period lečenja AEL (prosečno 11 godina) nego ispitanici sa osteopenijom (prosečno 8 godina). Pored toga, značajno je više ispitanika na mono- i politerapiji AEL bilo u grupi sa osteopenijom (87,5% vs 77,5%), u odnosu na grupu sa osteoporozom (12,5% vs 22%), ali bez statističke značajnosti. Ovi rezultati ukazuju da dužina lečenja AEL i broj AEL u terapiji mogu uticati na smanjenje mineralne koštane gustine. Međutim, može da se pretpostavi da su još neki faktori uticali na vrednosti BMD, i to faktori rizika vezani za CP kao što su nemogućnost hoda i tetraplegija (više od polovine ispitanika sa tetraplegijom bilo je u grupi sa sniženim vrednostima BMD, dok je oko 80% pokretnih pacijenata bilo u grupi sa normalnim vrednostima BMD), kao i snižen BMI (BMI grupe sa sniženim vrednostima BMD bio je 18kg/m^2 , a BMI grupe sa normalnim vrednostima BMD bio je 23kg/m^2).

Cheng i sar. (92) su u svom istraživanju analizirali podatke dece sa CP (uzrasta između 5 i 19,5 godina) IV i V nivoa grubih motoričkih funkcija (GMFCS) sa teškom mentalnom retardacijom, institucionalno smeštene, od kojih je više od polovine uzimalo AEL najmanje 2 godine, došli do zaključka da je više od polovine ispitanika (56%), bez obzira na epilepsiju, imalo snižene vrednosti BMD (Z-skor), kao i TBLH (total body less head-celog tela osim glave). Kao i u našem istraživanju nije bilo značajne razlike u laboratorijskim parametrima (nivo serumskog Ca, P, ALP) između dve grupe ispitanika sa/bez epilepsije. U njihovoj studiji nije bilo značajne razlike u vrednostima BMD (Z-skor) i TBLH između ispitivanih grupa (sa/bez epilepsije), dok je u našem istraživanju bio značajno niži Z-skor kičme u odnosu na ispitanike bez epilepsije, dok su vrednosti BMD takođe bile snižene, ali nije bilo statistički značajne razlike. Razlika u dobijenim rezultatima mogla bi se objasniti veličinom uzorka (naš uzorak bio je veći; $n=62$ u odnosu na $n=32$), i u našem istraživanju bila je značajna razlika u vrednosti BMI između ispitanika (19kg/m^2 vs 14kg/m^2), dok u istraživanju Cheng i sar. (92) nije postojala veća

razlika u BMI između dve posmatrane grupe pacijenata ($16,8\text{kg/m}^2$ vs $16,6$). Navedene uočene razlike u istraživanjima mogle su da utiču i na dobijene rezultate.

U istraživanju Tosun i sar. (165) oko polovine svih ispitanika (osim kontrolne grupe) sa dijagnozom epilepsije, CP i CP sa epilepsijom, imalo je sniženu vrednost BMD kičme (Zskor <-1). Značajno snižen Z-skor kičme bio je kod ispitanika sa CP, sa ili bez epilepsije u odnosu na ispitanike koji su imali samo epilepsiju. Ovaj rezultat nameće zaključak da su na vrednosti BMD uticali faktori vezani za samu CP, a ne za epilepsiju. U prilog tome ide i značajno nizak BMI ($14,5\text{kg/m}^2$ i 15kg/m^2) ispitanika sa CP, sa ili bez epilepsije, u odnosu na ispitanike samo sa epilepsijom (18kg/m^2), kao i rezultat da je 80% njih pripadalo IV i V funkcionalnom nivou grubih motoričkih funkcija (GMFCS). Mogući uticaj epilepsije može biti minimalan, dok uticaj drugih faktora rizika vezanih za CP može biti značajan, kao što su nizak BMI i smanjena pokretljivost tj. vezanost za postelju. Slične rezultate dobili su i Sharawat i sar. (166) u svom istraživanju, gde su analizirajući podatke BMD celog tela (g/cm^2) dece sa CP (IV i V nivoa prema GMFCS), pri čemu nisu našli značajnu razliku između grupe pacijenata koji jesu ili nisu uzimali antiepileptike, i zaključili su da vrednosti BMD nije bila u značajnoj korelaciji sa upotrebom antiepileptika.

U našoj studiji vrednosti BMD (g/cm^2 , Z-skor) je bila je slična kod posmatranih ispitanika nezavisno od vrste antiepileptičnog leka koji uzimaju. Ova sličnost se pokazala i u odnosu na broj lekova u terapiji epilepsije. Pored toga nije se pokazala ni značajna korelacija između vrednosti BMD i dužine uzimanja terapije. Prosečna vrednost BMD (g/cm^2) ispitanika na terapiji valproatima bio je 0,713, a na terapiji fenobarbitonom 0,681. Prosečan Z-skor kičme kod ispitanika na terapiji valproatima bio je -3,150 a na terapiji fenobarbitonom -3,350.

Slični rezultati nađeni su i u istraživanjima drugih autora (92, 166). Ove studije su obuhvatile decu sa CP sa ili bez epilepsije, i nije nađena razlika između grupa sa sniženim i normalnim vrednostima BMD kičme (Z-skor TBLH), u odnosu na broj korišćenih AEL, niti u odnosu na dužinu primene AET, odnosno vrednosti BMD (TBLH) nisu bile u značajnoj korelaciji sa upotrebom AEL. I u istraživanju Sidiartha i sar. (182) koje se bavilo uticajem AEL kod dece sa dijagnozom epilepsije, gde je trećina ispitanika imala i CP nađeni su slični rezultati. Suprotno, u istraživanjima u koje su bili

uključeni samo odrasli ispitanici sa epilepsijom (138, 183) a deca u studiji Fahmy i sar. (140), postojala je značajna negativna korelacija između BMD kičme (g/cm^2 , T-skor) i dužine trajanja AET.

Meta analiza objavljena 2019. godine u kojoj je analiziran uticaj monoterapije valproata na decu i odrasle samo sa dijagnozom epilepsije, dala je podatak da je vrednost BMD bila snižena i kod dece, i kod odraslih u odnosu na kontrolnu grupu zdravih, naročito kod ispitanika čija je terapija trajala duže od 36 meseci (184). Međutim, studije koje su se bavile uticajem monoterapije karbamazepinom na vrednosti BMD nisu došle do ovakvog zaključka. U ovim studijama nije bilo značajne razlike u vrednostima BMD između ispitanika (dece i odraslih) u odnosu na kontrolnu grupu zdravih (185, 186).

Aanalizirajući uticaj AEL na vrednosti BMD kod odraslih ispitanika (uzrast 20-45 godina) samo sa dijagnozom epilepsije, Fahmy i sar. (140) su zaključili da je oko dve trećine ispitanika (73%) imalo snižene vrednosti BMD kičme u odnosu na zdravu kontrolnu grupu. Nakon podele ispitanika na podgrupe nije uočena značajna razlika između podgrupa sa sniženim i normalnim vrednostima BMD kičme u odnosu na broj primenjenih AEL u terapiji (politerapija). Ovakav rezultat je možda mogao biti zbog malog uzorka ($n=30$) ili većeg broja ispitanika koji su na politerapiji (73%) u odnosu na broj na monoterapiji (27%). Međutim, trajanje terapije AEL bilo je značajno duže u podgrupi sa osteoporozom u odnosu na podgrupu sa osteopenijom i grupu sa normalnom BMD. Sličan rezultat je bio i u istraživanju Singla-a i sar. (187). U našem istraživanju nezavisno od dužine trajanja AET, nije bilo povezanosti između vrednosti BMD i primene AEL. Razlog bi mogli biti faktori rizika vezani za CP koji su prisutni kod svih naših ispitanika, a koji su udruženo mogli da utiču na vrednosti BMD nezavisno od AEL i trajanja AET.

Nije publikovano mnogo studija koje su se bavile uticajem pojedinih AEL na koštano zdravlje. Meta analiza iz 2019. godine koja se bavila uticajem valproata na BMD ispitanika samo sa dijagnozom epilepsije, obuhvatila je 19 studija (iz Turske, Irana, Iraka, Sirije, Australije, Japana, SAD-a) koje su imale od 13 do 61. ispitanika sa dijagnozom epilepsije. Ovom studijom se došlo do zaključka da je upotreba valproata povezana sa sniženom mineralnom koštanom gustinom i kod dece i kod odraslih sa

epilepsijom, naročito ako je terapija trajala duže od 36 meseci (184). Uticaj karbamazepina na BMD obrađen je meta analizom iz 2020. godine, koja je obuhvatila 22 studije u kojima je bilo od 10 do 53 ispitanika sa epilepsijom. Zaključak studije bio je da terapija karbamazepinom ima negativan efekat na zdravlje kosti naročito dugotrajna upotreba ovog leka (186). Meta analiza uticaja valproične kiseline na BMD kod dece iz 2020. godine obuhvatila je 14 studija koje su brojale od 16 do 85 ispitanika sa epilepsijom. Ova studija je zaključila da dugotrajna upotreba valproične kiseline kod dece može izazvati snižen nivo vitamina D u serumu i sniženu mineralnu koštanu gustinu (188).

Snižena vrednost BMD kičme (Z-skor) našem istražianju mogla bi se objasniti uticajem faktora rizika vezanih za CP mogu dovesti do smanjenja vrednosti BMD, kao što su otežano uzimanje hrane - poremećaj žvakanja i gutanja, malnutricija, smanjena pokretljivost i funkcionalna sposobnost, smanjena fizička aktivnost, nedovoljno izlaganje suncu, institucionalni smeštaj. Deca sa CP naročito sa teškim funkcionalnim ograničenjima (IV i V nivo prema GMFCS) podložna su pojavi sniženih vrednosti BMD (168). Kada su faktori rizika koji mogu da utiču na smanjenje vrednosti BMD prisutni od ranog detinjstva, najverovatnije optimalni nivo koštane mase ne može da bude postignut tokom razvoja (189).

U našem istraživanju nije uočena značajna razlika između ispitivanih grupa u nivou serumskog vitamina D (u grupi ispitanika bez epilepsije bila je 34,84 nmol/L, dok je u grupi sa epilepsijom iznosila 34,96 nmol/L). Moguće objašnjenje ovog rezultata može biti prisustvo faktora rizika povezanih sa CP, kao što su veća procentualna zastupljenost ispitanika sa nivoom V funkcionalnosti prema GMFCS u obe grupe, koju prati veća nepokretnost pacijenata i nedovoljnim izlaženjem na sunce, uz teškoće sa uzimanjem hrane. Pored toga, institucionalni smeštaj naših ispitanika, nosi sa sobom organizaciona ograničenja vezana za potrebu uključivanja većeg broja stručnjaka različitih profila.

Prosečan nivo serumskog vitamina D u našem istraživanju bio je na donjoj granici referentnih vrednosti kod svih ispitanika sa CP nezavisno od epilepsije, ali bez statističke značajnosti, a slični rezultati dobijeni su i u drugim studijama (165, 166).

uočeno je sniženje nivoa vitamina D kod dece sa CP u različitoj procentualnoj zastupljenosti: od 33% (190) 60% (124), do oko dve trećine ispitanika (71%) (164).

U studiji Singla i sar. (187) nije nađena značajna razlika nivoa vitamina D u serumu između ispitivane i kontrolne grupe zdravih odraslih osoba. Međutim snižen nivo vitamina D, u odnosu na referentne, bio je kod više od 85% svih učesnika studije. Suprotno, u studiji Fahmy i sar. (140) dobijen je podatak da je serumski nivo vitamina D bio značajno snižen kod odraslih ispitanika u odnosu na kontrolnu zdravu grupu, pri čemu su obe grupe imale vrednost ispod referentnih. I u istraživanju uticaja monoterapije okskarbazepina ili levetiracetama (starija i novija generacija AEL) na nivo Ca i vitamina D, dobijen je podatak da je nivo serumskog vitamina D bio značajno snižen u grupi odraslih ispitanika sa epilepsijom u odnosu na zdravu kontrolnu grupu. Međutim, obe grupe su imale nizak nivo vitamina D u odnosu na referentne vrednosti (191). Postoje još neke slične studije koje su dale isti rezultat (185, 186, 191, 192).

Suljić i sar. (185) u svojoj studiji su ispitivali uticaj monoterapije karbamazepinom na BMD odraslih osoba samo sa dijagnozom epilepsije, pri čemu su dobili rezultate koji su ukazivali na snižen nivo vitamina D kod ispitanika, u odnosu na kontrolnu grupu zdravih. Sličan rezultat je dobijen i meta analizom iz 2020. gde se analizirao uticaj karbamazepina na vrednosti BMD kod dece i odraslih sa epilepsijom (186). U meta analizi uticaja valproata na vrednosti BMD kod osoba sa epilepsijom dobijen je rezultat koji ukazuje na značajno sniženje nivoa vitamina D kod dece, ali ne i kod odraslih (193). Ova razlika mogla bi biti posledica intenzivnih promena u razvoju karakterističnih za dečiji uzrast i period adolescencije, što naročito ima uticaja na razvoj skeleta (194).

U našoj studiji nije bilo značajne korelacije između vrednosti BMD i nivoa vitamina D u serumu, kod obe ispitivane grupe. Mogući razlog ovog rezultata je što su u uzorku većinom bili ispitanici koji su bili na V funkcionalnom nivou prema GMFCS koji su imali slične vrednosti vitamina D u serumu.

Slični rezultati nađeni su i u istraživanjima drugih autora (99, 165). Međutim, u istraživanju Alvarez-Zaragoza i sar. (164) nađena je značajna pozitivna korelacija vrednosti BMD kičme (g/cm^2) i nivoa vitamina D kod dece sa CP sa ili bez epilepsije.

Moguće objašnjenje za dobijene različite rezultate u odnosu na naše istraživanje je što je u njihovom uzorku bilo 6,8% ispitanika sa III nivoom funkcionalnosti prema GMFCS (ostalo su činili ispitanici IV i V nivoa) a u našem istraživanju bilo je samo 1,6%. Ispitanici III nivoa imaju bolju sposobnost da se kreću uz pomoć, te se pretpostavlja da su imali i veću izloženost suncu koja je mogla da utiče na nivo vitamina D, kao i na rezultat značajne korelacije. U radovima koji su se bavili samo ispitanicima sa epilepsijom takođe se pokazalo da postoji značajna i pozitivna korelacija između BMD i nivoa vitamina D (138, 140, 183).

Ispitanici sa CP i epilepsijom koji su imali terapiju sa samo sa jednim antiepileptikom, imali su niže vrednosti serumskog vitamina D u odnosu na ispitanike samo sa epilepsijom, i kontrolnu grupu. Međutim, ispitanici samo sa epilepsijom, kao i oni sa CP i epilepsijom na politerapiji imali su značajno niži nivo vitamina D u odnosu na zdravu kontrolnu grupu, takođe ispitanici sa epilepsijom na politerapiji imali su značajno snižen nivo vitamina D u odnosu na ispitanike iste grupe na monoterapiji (166). To pokazuje da bi uticaj politerapije AEL na nivo vitamina D bio moguć. Oko trećine svih učesnika studije imalo je sniženu vrednosti vitamina D u serumu u odnosu na referentne vrednosti i bez sezonske promene u nivou vitamina D među ispitivanim grupama, tako da bi se mogao isključiti uticaj ekspozicije suncu. U studiji Alvarez Zaragoza i sar. (164) u kojoj su učestvovala deca sa tetraplegičnim oblikom CP, III, IV i V nivoa funkcionalnosti prema GMFCS, od kojih je preko 90% uzimalo AEL, snižen nivo vitamina D u serumu imalo je 71% dece, i to 62% dece sa nivoom V, a 44% sa nivoom IV i III. Ovo ukazuje da bi snižen nivo vitamina D mogao biti povezan sa nedovoljnom pokretljivošću (izlaženje na sunce), kao i poremećajem ishrane karakterističnim za teži nivo funkcionalne sposobnosti (47% dece je imalo snižen BMI). Negativna korelacija nivoa vitamina D sa nivoom funkcionalnosti prema GMFCS kod ispitanika sa CP prikazana je i u istraživanju Akpinar i sar (124). Ovom studijom su obuhvaćena deca uzrasta od 1-19. godina sa CP i pridruženim stanjima koja se prethodno uzimala preparate vitamina D. Nivo vitamina D značajno je bio u negativnoj korelaciji sa nivoom GMFCS. Nepokretna deca (nivo IV i V) imala su niži nivo vitamina D u odnosu na pokretnu (nivo I-III). Međutim, rezultat koji je različit u odnosu na našu studiju je značajno niži nivo vitamina D kod dece koja su uzimala AEL, u odnosu na decu koja ih nisu koristila. Mogući razlog razlike između ove dve studije mogao bi biti u veličini uzorka (njihov je značajno veći (n=274) i strukturi uzorka (njihov uzorak su

činila deca svih nivoa GMFCS- većinom nivoa I-III, dok su u našem istraživanju uzorak činili ispitanici nivoa IV i V prema GMFCS) (126).

Promena nivoa vitamina D je osetljiv pokazatelj delovanja AEL (194) međutim, on zavisi i od drugih faktora kao što su ishrana, izlaganje suncu i/ili način oblačenja prilikom izlaska na sunce.

Ovi podaci ukazuju da osobe sa CP, sa ili bez prisustva epilepsije imaju potencijalni rizik od nedostatka vitamina D, što zahteva periodično praćenje i eventualnu supstituciju (164).

U našem istraživanju prosečne vrednost serumskog jonizovanog Ca, P i ALP bile su u granicama referentnih i bez značajne razlike između ispitivanih grupa. Razlike u korelacijama između dve ispitivane grupe pokazale su se jedino između BMD kičme (g/cm^2) i nivoa serumskog Ca. Ona je značajna i pozitivna u grupi sa epilepsijom. Razlog bi mogao da bude u tome što su ispitanici u grupi sa epilepsijom značajno mlađi, imaju pojačano, ali ne i dominantan, proces koštanog formiranja (posmatrajući nivo serumskog N-terminalnog propeptida prokolagena tip-1) u odnosu na ispitanike bez epilepsije. Ovo ukazuje da postoji veća potrebu za Ca koji se verovatno više resorbuje i inkorporira u kost. Slični rezultati dobijeni su i u istraživanjima Alvarez-Zaragoza i sar. (164), a ono je obuhvatilo decu sa CP, uzrasta 6-18 godina, od kojih je više od 90% uzimalo antiepileptike. Pokazala se značajna pozitivna korelacija BMD kičme (Z-skor) i nivoa serumskog Ca, P i ALP. Međutim, kada su BMD analizirali kroz g/cm^2 korelacija sa Ca nije bila značajna, dok je sa P i ALP bila značajna. Suprotno, u istraživanju Sharawat i sar. (166) koje je uključivalo decu sa kvadriplegičnim oblikom CP, sa ili bez epilepsije, nije uočena povezanost između BMD i nivoa serumskog Ca, P i ALP. Mogući uzrok ovih rezultata može biti teška pothranjenost ispitanika. I u drugim studijama u kojima su učestvovala dece i mlađe odrasle osobe sa CP, sa ili bez epilepsije, nije uočena povezanost BMD i nivoa serumskog Ca (96, 165, 181).

U našem istraživanju prosečne vrednost serumskog jonizovanog Ca, P i ALP bile su u granicama referentnih i bez značajne razlike između ispitivanih grupa. Naši rezultati se poklapaju sa drugim istraživanjima čiji uzorak su činila deca/odrasli sa CP sa ili bez epilepsije (92, 165, 195). U istraživanju Cheng i sar. (92) takođe nije nađena

značajna razlika u nivou serumskog Ca, P i ALP između grupa ispitanika sa ili bez epilepsije. Tosun i sar. (165) su u svojoj studiji došli do rezultata da je nivo Ca kod dece sa CP, sa ili bez epilepsije, bio niži nego kod kontrolne grupe, ali je bio niži i u odnosu na grupu ispitanika samo sa dijagnozom epilepsije. Nivo Ca između grupa ispitanika sa CP i grupe ispitanika sa CP i epilepsijom nije se razlikovao, kao i u našoj studiji. To nas navodi na zaključak da je moguće da AEL nisu uticali na nivo serumskog Ca. I Coppola i sar. (181) su upoređivali dobijene vrednosti biohemijskih parametara C, P, ALP i vitamina D između grupe dece i mladih odraslih osoba (do 25 godina) sa dijagnozom epilepsije (50% je imalo i CP), sa kontrolnom zdravom grupom pri čemu nije uočena značajna razlika u ovim parametrima između ispitivanih grupa, što nas takođe upućuje na zaključak da se mogući uticaj AEL na Ca, P, ALP i vitamin D može zanemariti.

Suprotno, postoje radovi koji pokazuju abnormalne nivoe ovih laboratorijskih parametara kod dece sa CP sa ili bez epilepsije. U studiji Sharawat i sar. (166) koja je analizirala podatke dece uzrasta oko 4 godine sa spastičnom tetraplegijom (IV i V nivo prema GMFCS) od kojih su neki uzimali antiepileptike, nađeno je da su vrednosti Ca i ALP u serumu bile značajno snižene u odnosu na kontrolnu grupu zdravih, ali ne i nivo P i vitamina D. Razlog ovog rezultata objašnjava se prisutnim poteškoćama pri hranjenju i pridruženom malnutricijom u ovoj grupi ispitanika. Nije rađena analiza uticaja AEL na ove parametre, te se ne može pouzdano isključiti njihov uticaj na dobijene vrednosti. U istraživanju Alvarez Zaragoza i sar. (164) učestvovala su deca sa tetraplegičnim oblikom CP, uzrasta 6-18 godina, III, IV i V nivoa prema GMFCS, više od 90% ispitanika uzimalo je AEL. Nađene su snižene vrednosti Ca, P, ALP i vitamina D kod dece sa sniženim BMI u odnosu na normalno uhranjenu decu. Njihovo istraživanje nije našlo povezanost nivoa Ca, P, ALP i vitamina D sa primenom AEL.

U radovima koji su se bavili uticajem AEL kod ispitanika samo sa dijagnozom epilepsije dobijeni su različiti podaci. Najčešće su nivoi serumskog Ca, P i vitamina D bili sniženi, a nivo ALP povišen (140, 186, 187) međutim ima i radova gde nema promene u njihovom nivou (183, 191, 193).

U radu Fahmy i sar. (140) dobijeni su rezultati koji ukazuju na značajno snižene vrednosti serumskog Ca i P, a povišene vrednosti ALP, u grupi odraslih ispitanika samo sa dijagnozom epilepsije (koji uzimaju AEL), u odnosu na zdravu kontrolnu grupu. Isti

rezultat je dobijen i nakon podele u podgrupe ispitanika sa osteoporozom i osteopenijom u odnosu na grupu sa normalnim BMD kičme, kuka i distalnog radijusa (Z-skor). To ukazuje na moguć uticaj AEL na ove parametre, međutim činjenica je da su ispitanici u grupi sa normalnim vrednostima BMD bili značajno mlađi što može uticati na dobijeni rezultat. Pored toga, kod ovih ispitanika bio je snižen i nivo vitamina D što ne isključuje njegov uticaj na snižen nivo Ca. U meta analizi kojom su obuhvaćene 22 studije sa decom i odraslima sa dijagnozom epilepsije, kao i zdrava kontrolna grupa (ili osobe sa epilepsijom koje ne koriste AEL), dobijen je rezultat da je nivo serumskog Ca i vitamina D bio značajno niži, a nivo ALP značajno povišen kod ispitanika na monoterapiji karbamazepinom u odnosu na kontrolnu grupu. Pored mogućeg uticaja AEL, ovakvi rezultati mogu biti posledica uticaja različitih heterogenih faktora, vezanih za pol, dužinu terapije, dužinu bolesti (186), načina ishrane, ne/izlaganje suncu.

Suprotno, Aksoy i sar. (191) su u svom istraživanju došli do podatka da nema značajne razlike u nivou serumskog Ca odraslih ispitanika sa epilepsijom na monoterapiji okskarbazepinom ili levetiracetamom u odnosu na kontrolnu grupu zdravih. Međutim, značajno se razlikovao nivo vitamina D kod ovih ispitanika u odnosu na kontrolnu grupu. Moguće je da je snižen nivo vitamina D mogao biti uzrokovan delovanjem AEL, a da su razlozi deficita vitamina D neki drugi koji ovim istraživanjem nisu obuhvaćeni (npr. dužina i učestalost izlaganja suncu, način oblačenja pri izlaganju suncu, način ishrane). Moguće da je i mali uzorak uticao na ovakav rezultat. Bez promena u nivou Ca kod dece i odraslih sa epilepsijom u odnosu na kontrolnu grupu zdravih, dobijeno je i u meta analizi uticaja monoterapije valproata na BMD. Vitamin D je bio značajno snižen kod dece, ali ne i kod odraslih u odnosu na kontrolnu grupu zdravih, tako da je verovatno više faktora uticalo na nivo Ca (193). Sličani rezultati dobijeni su i u meta analizi objavljenj 2020. godine (196).

S obzirom da su dobijeni različiti rezultati istraživanja u vezi nivoa serumskog Ca, P i ALP kod ispitanika sa CP sa ili bez epilepsije, pretpostavlja se da je moguć uticaj više faktora na nivo ovih parametara. Kako istraživanja koja su se bavila uticajem AEL na ove biohemijske parametre kod ispitanika samo sa dijagnozom epilepsije pokazuju promene u njihovom nivou, ne može se sa sigurnošću isključiti uticaj AEL na nivo serumskog Ca, P, ALP ali i vitamina D.

U našem istraživanju postoji značajna negativna korelacija BMD kičme (g/cm^2) i nivoa ALP kod obe ispitivane grupe što bi moglo da isključi uticaj AEL. Međutim, promene nivoa serumske ALP nisu dovoljno osetljiv biohemijski pokazatelj promene koštanog metabolizma (164, 176) upravo zbog činjenice da na nivo ALP mogu da utiču brojni drugi faktori vezani za bolesti jetre, bubrega, intestinalnog trakta, hematopoetskog tkiva, telesna masa, BMI.

Promene nivoa Ca, P i ALP nisu dovoljno osetljiv pokazatelj promena na kostima jer zavise od više faktora. Nivo Ca je pod uticajem delovanja PTH i vitamina D. Prethodna studija pokazala je da pacijenti sa osteoporozom imaju normalan nivo serumskog Ca pre terapije (197).

U našem istraživanju, kod većine ispitanika (67%) povećan je serumski nivo C-terminalnog talopeptida kolagena tip 1 (u grupi ispitanika bez epilepsije prisutno je kod 66%, a u grupi sa epilepsijom kod 69% ispitanika). Nije se pokazala značajna razlika između grupa. Prema tome, posmatrajući nivo C-terminalnog talopeptida kolagena tip 1, mogli bi reći da je kod većine ispitanika bio pojačan proces koštane resorpcije (razgradnje). Kako je približno jednak broj ispitanika koji imaju povišen serumski nivo C-terminalnog talopeptida kolagena tip 1 kod obe grupe, mogao bi se isključiti uticaj AEL na ovaj proces (koštana resorpcija).

U grupi ispitanika bez epilepsije značajno je veći broj onih koji imaju normalne (referentne) vrednosti serumskog PINP (72%) u odnosu na povišene vrednosti (28%). Ispitanika sa sniženim vrednostima nije bilo. To znači da ako posmatramo nivo PINP (N-terminalni propeptid prokolagena tip 1), proces koštanog formiranja nije značajno prisutan kod ispitanika u grupi bez epilepsije. Međutim, u grupi sa epilepsijom ipak je nešto veći broj ispitanika sa povišenim nivoom PINP (57%) u odnosu na broj ispitanika sa normalnim vrednostima (43%), odnosno prisutan je nešto veći broj ispitanika kod kojih je proces koštanog formiranja pojačan. Mogući razlozi bi mogli da budu starosna dob, jer su ispitanici sa epilepsijom značajno mlađi u odnosu na ispitanike bez epilepsije (27 naspram 35 godina), kao i mali uzorak ispitanika. Mali je broj radova koji je analizirao ove koštane biohemijske markere kod osoba sa CP. Kim i sar. (95) u svojim rezultatima navode da je 74% odraslih ispitanika sa CP (bez podatka o primeni AET) imalo povišene vrednosti C-terminalnog talopeptida kolagena tip 1 (CTX), što bi

značilo da je postojao negativan koštani balans. Pored toga, u grupi nepokretnih ispitanika, vrednost CTX se pokazala viša u odnosu na pokretne, ali bez statističke značajnosti. Rezultati studije Shin i sar. (162) pokazuju da nije bilo značajne razlike C-terminalnog peptida kolagena tip-1 između pokretnih i nepokretnih odraslih osoba sa CP bez epilepsije, prosečne starosti 38 godina. Takođe, i u drugom istraživanju nije uočena razlika (u odnosu na kontrolnu grupu koju su činili zdravi ispitanici) u nivou serumskog C-terminalnog peptida kolagena tip-1 gde su obuhvaćeni odrasli pacijenti, prosečne starosti oko 25 godina, koji su bili samo sa dijagnozom epilepsije, i na hroničnoj terapiji valproatom (198).

U radovima Al-Balawai sar. (176, 199) grupa dece sa CP imala je značajno višu vrednost P1NP i značajno nižu CTX u poređenju sa kontrolnom grupom koju su činili zdravi ispitanici. Navedeni rezultati mogu da upućuju na činjenicu da smanjena pokretljivost i fizička aktivnost, kao i smanjeno mehaničko opterećenje na kosti, mogu dovesti do disbalansa u koštanom metabolizmu (95, 176, 199).

Eimori i sar. (200) su u svom istraživanju analizirali i pratili vrednosti BMD, kao i biohemijske koštane markere kod odraslih pacijenata koji su zbog teških motoričkih i intelektualnih smetnji od rođenja bili nepokretni. Došli su do rezultata da je vrednost BMD bila redukovana, a nivo N-terminalnog talopeptida u urinu značajno povišen. Pored toga, osteokalcin i N-terminalni talopeptid bili su u negativnoj korelaciji za dužinom trajanja njihove nepokretnosti.

Na osnovu ovih rezultata mogli bi zaključiti da postoji uticaj nivoa motoričke funkcionalnosti na nivo serumskog C-terminalnog peptida kolagena tip-1 i N-terminalnog propeptida prokolagena tip-1.

Nedostaci našeg istraživanja su bili u nemogućnosti da se svim ispitanicima uradi procena mineralne koštane gustine zbog prisutnih teških strukturalnih deformiteta kičmenog stuba, a pogotovo kukova. Ovome je doprinela i nedovoljna saradnja ispitanika uzrokovana mentalnim deficitom. Indeks telesne mase (*engl. Body Mass index- BMI*) računao se prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije za zdrave odrasle osobe, dok centar za kontrolu i prevenciju bolesti (*engl. Centers for Disease Control and Prevention – CDC*) preporučuje primenu karti razvoja za decu sa CP

(201,202). U našoj studiji nema podatka o izloženosti suncu ispitanika kao ni podatka o fizičkoj aktivnosti, a uzorak je bio ograničen u smislu zastupljenosti malog broja ispitanika koji su bili nivoa I, II i III prema GMFCS-*E&R*, što je uslovljeno institucionalnim smeštajem ispitanika koji su učestvovali u ovom istraživanju.

8. ZAKLJUČCI

1. U ukupnom uzorku:

- prosečna starost ispitanika bila je oko 30 godina;
- muški pol je bio više zastupljen (54,8% naspram 45,2%);
- oko tri četvrtine uzorka činili su pacijenti IV i V nivoa funkcionalnosti prema GMFCS-E&R, tetrapareza je bila zastupljena u više od dve trećine ispitanika, a duboka mentalna retardacija i epilepsija u više od polovine ispitanika;
- prosečna vrednost indeksa telesne mase bio je na nivou pothranjenosti (16 kg/m^2);
- vrednost mineralne koštane gustine kičme bila je snižena, prosečna vrednost Z-skora bila je $-2,5 \text{ SD}$;
- prisutan je snižen nivo vitamina D (na donjoj granici referentnih vrednosti).

2. U grupi ispitanika sa epilepsijom (u odnosu na grupu ispitanika bez epilepsije):

- ispitanici su bili statistički značajno mlađeg uzrasta (oko 27 godina);
- telesna masa i indeks telesne mase bili su statistički značajno niži;
- vrednost mineralne koštane gustine kičme bila je niža (ali bez statistički značajne razlike), a Z-skor kičme bio je statistički značajno niži u ovoj grupi ispitanika i postojala je pozitivna korelacija sa vrednostima jonizovanog kalcijuma.

3. Posmatranjem obe grupe ispitanika uočeno je da postoji unutar grupa:

- pozitivna korelacija između vrednosti mineralne koštane gustine i indeksa telesne mase;
- negativna korelacija između vrednosti mineralne koštane gustine i stepena mentalne retardacije;
- negativna korelacija vrednosti mineralne koštane gustine i nivoa alkalne fosfataze;
- najniže vrednosti mineralne koštane gustine bile su kod ispitanika koji su pripadali V nivou funkcionalnosti prema GMFCS-E&R;
- nije uočena značajna povezanost između vrednosti mineralne koštane gustine i nivoa vitamina D.

4. Iako u istraživanju nije nađena značajna povezanost između vrednosti mineralne koštane gustine i nivoa vitamina D, a s obzirom da je u ukupnom uzorku bila snižena vrednost vitamina D uz pothranjenost ispitanika, posebno kod ispitanika sa epilepsijom i najtežim oblikom motoričke onesposobljenosti, potrebno je obratiti pažnju na načine, tehniku hranjenja i energetske potrebe, kao i mogućnosti suplementacije vitaminom D i ostalih mikronutritijenata. S obzirom na sve navedene faktore rizika, kao i na činjenicu da ispitanici žive u ustanovi socijalne zaštite neophodno bi bilo da se načini ishrane/hranjenja prilagode individualnim potrebama korisnika.

5. Odrasle osobe sa cerebralnom paralizom, mentalnom retardacijom sa ili bez epilepsije imaju sniženu vrednost mineralne koštane gustine izražene Z-skorom nastalu kao posledica delovanja faktora rizika vezanih za samu bolest, kao što su teško oštećenje grube motorike, pothranjenost i uzimanje antiepileptika. U našem istraživanju nije uočena povezanost vrednosti mineralne koštane gustine sa vrstom, brojem i dužinom primene antiepileptične terapije. Ipak, potrebno je kontinuirano praćenje trenda uticaja antiepileptične terapije, ali i drugih faktora rizika na mineralnu koštanu gustinu kod ove vulnerabilne populacije odraslih ispitanika.

9. LITERATURA

1. Savić K, Mikov A. Re-habilitacija dece i omladine.4.izd.Novi Sad:Ortomedics, 2007.
2. Švraka E. Dvije strane sreće. Kvalitet života obitelji djece s intelektualnim onesposobljenjima. Bosanska riječ, Tuzla, 2010.
3. Bax M. Terminology and classification of cerebral palsy. *Development Medicine and Child Neurology* 1964; 6: 295-7.
4. Mejaški-Bošnjak V. Neurološki sindromi dojenačke dobi i cerebralna paraliza. *Paediatr Croat* 2007; 51 (1): 120-9.
5. Mutch L, Alberman E, Hagberg B, Kodama K, Perat MV. Cerebral palsy epidemiology: where are we now and where we going? *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 547-51.
6. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Development Medicine & Child Neurology* 2005; 47: 571-6.
7. Katušić A. Cerebralna paraliza: redefiniranje i reklasifikacija. *Hrvatska revija za rehabilitacijska istraživanja* 2012; 48(1): 117-26.
8. Panteliadis C, Hagel C, Karch D, Heinemann K. Cerebral palsy: A lifelong challenge ask for early intervention. *The Open Neurology Journal* 2015; 9: 45-52.
9. Dunn P. Dr William Little (1810-1894) of London and cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 72 (3): F 209-10.
10. Morris C. Definition and classification of cerebral palsy: a historical perspective. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2007; 49 (109): 3-7.
11. Švraka E. Inkluzija i kvalitet života osoba s cerebralnom paralizom. Fakultet zdravstvenih studija, Univerzitet u Sarajevu, 2015.
12. Andersen GL, Irgens LM, Haagaas I, Skranes JS, Meberg AE, Vik T. Cerebral palsy in Norway: prevalence, subtypes and severity. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12(1): 4-19.
13. Frøslev –Friis C, Dunkhase-Heinl U, Andersen J, Stausbøl-Grøn B. Epidemiology of cerebral palsy in Southern Denmark. *Danish Medical Journal* 2015; 62(1): A 4990.
14. Serdaroğlu A, Cansu A, Ozkan S, Tercan S. Prevalence of CP in Turkish children between the ages of 2 and 16 years. *Dev Med & Child Neurol* 2006; 48: 413-6.
15. Wu J, Liu S. Research on family factors and support of children with cerebral palsy. *Journal of Exceptional People* 2014;1(4):21–32.

16. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: 509–19.
17. Demeši-Drljan Č. Faktori rizika i karakteristike dečje cerebralne paralize (Doktorska disertacija). Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu– Medicinski fakultet 2012.
18. Savić A., Radivojević D. Cerebralna paraliza: Priručnik za roditelje dece obolele od cerebralne paralize. Beograd: Specijalna bolnica za cerebralnu paralizu i razvojnu neurologiju 1999.
19. Krunic Protic R, Lazovic M. Implementacija "World Report on Disability" u Srbiji. U: 15. Kongres fizijataru Srbije sa međunarodnim učešćem; 2015 Maj 21–24; Vrnjačka Banja, Srbija. *Balneoclimatologija*. 2015;39(2):17–24.
20. Milićević M. Cerebralna paraliza – šta nam literatura govori o složenosti ovog stanja. *Beogradska defektološka škola-Belgrade School of Special Education and Rehabilitation* 2016;22(3):53-76.
21. Kantardžić Dž. i sar. *Klinička neurologija*. Sarajevo. Svjetlost, 2001.
22. Švraka E, Avdić D. Naša vizija budućnosti. *Inkluzija osoba s cerebralnom paralizom i inaktivitetna osteoporoza*. Sarajevo, 2015; 309.
23. Salkić N. Cerebralna paraliza-višestruko onesposobljenje. *Centar za slušnu i govornu rehabilitaciju, Sarajevo* 2015.
24. Krageloh-Mann I, Cans C. Cerebral palsy update. *Brain Development*. 2009;31:537-44.
25. McConnell K, Johnston L, Kerr C. Upper limb function and deformity in cerebral palsy: a review of classification systems. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2011;53:799-805.
26. Mejaški-Bošnjak V, Đaković I. Evropska klasifikacija cerebralne paralize. *Pediatr Croat*. 2013;57(1):93-7.
27. Novak I. Evidence-Based Diagnosis, Health Care, and Rehabilitation for Children With Cerebral Palsy. *J Child Neurol*. 2014;29(8):1141–56.
28. Mejaški-Bošnjak V. Cerebralna paraliza-izlječiva ili neizlječiva. *Zbornik radova. Klinika za dječje bolesti, Zagreb*, 2007.
29. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russel D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology* 1997; 39: 214-23.
30. Han T, Gray N, Vasquez M, Zou LP, Shen K, Duncan B. Comparison of the GMFM-66 and PEDI functional skill mobility domain in a group of Chinese children with cerebral palsy. *Child: care, health and development* 2010; 37(3): 398-403.

31. Gross Motor Function Classification System-Expanded and Revised (GMFCS-E&R). Palisano R, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston M, 2007.
32. Pfeifer LL, Silva DBR, Funayama CAR, Santos JL. Classification of a cerebral palsy. Association between gender, age, motor type, topography and gross motor function. *Arg Neuropsiquiatr* 2009;67(4):1057-61.
33. Rodby-Bousquet E, Czuba T, Hagglund G, Westbom L. Postural asymmetries in young adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(11):1009–15.
34. Cloake T, Gardner A. The management of scoliosis in children with cerebral palsy: a review. *J Spine Surg.* 2016;2(4):299–309.
35. Trønnes H, Wilcox AJ, Lie RT, Markestad T, Moster D. Risk of cerebral palsy in relation to pregnancy disorders and preterm birth: A national cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(8):779–85.
36. Porter D, Michael S, Kirkwood C. Patterns of postural deformity in non-ambulant people with cerebral palsy: what is the relationship between the direction of scoliosis, direction of pelvic obliquity, direction of windswept hip deformity and side of hip dislocation? *Clin Rehabil.* 2007;21(12):1087–96.
37. Larnert P, Risto O, Hägglund G WP. Hip displacement in relation to age and gross motor function in children with cerebral palsy. *J Child Orthop.* 2014;8(2):129–34.
38. Robin J, Graham HK, Baker R, Selber P, Simpson P, Symons S, et al. A classification system for hip disease in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51(3):183–92.
39. Ágústsson A, Sveinsson Þ, Rodby-Bousquet E. The effect of asymmetrical limited hip flexion on seating posture, scoliosis and windswept hip distortion. *Res Dev Disabil* 2017;71:18–23.
40. Morrell D, Pearson J SD. Progressive Bone and Joint Abnormalities of the Spine and Lower Extremities in Cerebral Palsy. *Radiographics.* 2002;22(2):257–68.
41. Wynter M, Gibson N, Willoughby KL, Love S, Kentish M, Thomason P et al. Australian hip surveillance guidelines for children with cerebral palsy : 5-year review. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57:808–20.
42. Vučković M, Savić G. Samostalnost u ishrani dece sa neurorizičnom simptomatologijom. *Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Banja Luka* 2014; 118-25.
43. Krasnik R, Milankov V. Swallowing and feeding difficulties in children with cerebral palsy. *Medicina danas.* 2018;17(7-9):138-42.
44. Groleger-Sršen K. Upotreba testova u kliničkoj praksi za djecu sa cerebralnom paralizom. *Univerziteti rehabilitacijski Institut-Soča, Ljubljana* 2011;7(1):49-57.

45. Cass H, Wallis C, Ryan M, Reilly S, McHugh K. Assessing pulmonary consequences of dysphagia in children with neurological disabilities: when to intervene? *Dev Med Child Neurol* 2005;47:347-52.
46. Korunić D, Jurišić D. Terapijsko hranjenje. Priručnik za roditelje. Dnevni centar za rehabilitaciju djece i mladeži Zagreb,2013.
47. Rogers B. Feeding method and health outcomes of children with cerebral palsy. *J Pediatrics* 2004;145(2):28-32.
48. Joković Oreb I, Antunović A, Celizić M. Komponente programa oralno-motoričke stimulacije. *Hrvatska revija za rehabilitacijska istraživanja* 2006;42(1):103-10.
49. Stojšić-Džunja LJ. Anatomija. Univerzitet u Novom Sadu. Medicinski fakultet Novi Sad, 2012.
50. Dias BLS, Fernandes AR, Filho HSM. Sialorrhoea in children with cerebral palsy, *Brasil* 2016;92(6):549-58.
51. Erasmus CE, Van hulst K, Rottevel LJ, Jongerius PH. Swallowing problems in cerebral palsy. *Eur J Pediatr* 2012; 171:409-14.
52. Arvedson JC. Feeding children with cerebral palsy and swallowing difficulties. *European Journal of Clinical Nutrition* 2013;67:9-12.
53. Menezis EC, Santos FAH, Alves FC. Cerebral palsy dysphagia:a systematis review. *Rev CEFAC*.2017;19(4):565-73.
54. Sangermano M, D'Aniello R, Massa G, Alabano R, Pisano P, Budetta M. Nutritional problems in children with neuromotor disabilities:an Italian case series. *Italian Journal of Pediatrics* 2014;40:61.
55. Benfer KA, Weir KA, Bell KL, Ware RS, Davies P, Boyd RN. Oropharyngeal dysphagia and gross motor skills in children with cerebral palsy. *Pediatrics* 2013.
56. Međunarodna statistička klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema. Deseta revizija, Knjiga 1.Izdanje 2010.Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“,2013.
57. Yin Foo R, Guppy M, Johnston LM.(2013). Intelligence assessments for children with cerebral palsy: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2013;55(10):911–918.
58. Colver A, Thyen U, Arnaud C, Beckung E, Fauconnier J, Marcelli M. Association between participation in life situations of children with cerebral palsy and their physical, social and attitudinal environment: a cross-sectional multi-centre European study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2012; 93(12): 2154– 2164.

59. Dang VM, Colver A., Dickinson HO, Marcelli M, Michelsen SI, Parkes, J. Predictors of participation of adolescents with cerebral palsy: a European multi-centre longitudinal study. *Research in Developmental Disabilities* 2015; 36:551–564.
60. Nordmark E, Hagglund G, Lagergren J. (2001). Cerebral palsy in southern Sweden II. Gross motor function and disabilities. *Acta Paediatrica* 2001;90(11):1277–1282.
61. Radulović D, Bašcarević D, Bošković M., Ostojić, S. Funkcionalne i kognitivne sposobnosti kod dece sa cerebralnom paralizom uzrasta 4–6 godine. Zbornik radova 15. kongresa fizijatara Srbije sa međunarodnim učešćem „Rehabilitacija prema potrebama pacijenta”, 21–24. maj 2015. godine, Vrnjačka Banja, *Balneoclimatologia* 2015; 39(2):246–247.
62. Bošković K. Osteoporoza, fizička aktivnost i ishrana. Novi Sad: Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu; 2015. 3-207. p.)
63. Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone*. 2007;41(4):486–95.
64. Dekanić K, Crnčević-Orlić Ž, Peršić M. Osteoporoza u djece s upalnim bolestima crijeva Osteoporosis in children with inflammatory bowel disease. *Med Flum*. 2013;49(1):4–11
65. Houlihan CM, Stevenson RD. Bone Density in Cerebral Palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2009;20(3):493–508.
66. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi M zdravlja RS. Osteoporoza, Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID-Centar za izdavačku, bibliotečku i informacionu delatnost; 2004. 1-16 p.
67. Harvey N, Dennison E, Cooper C: Osteoporosis: impact on health and economics. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6:99–105.
68. Zuo C, Huang Y, Bajis R, Sahih M, Li YP, Dai K, et al: Osteoblastogenesis regulation signals in bone remodeling. *Osteoporos Int* 2012; 23:1653–1663.
69. Latsos GN. Identification of women at risk to develop osteoporosis. Who needs treatment? *Dijagnostilka i lečenje osteoporoze*. *Balneoclimatologia*, 2011; 35(3): 13-22.
70. Lee J, Vasikaran S. Current recommendation for laboratory testing and use of bone turnover markers in menagement of osteoporosis. *Ann Lab Med* 2012;32:105-12.
71. Civitelli R, Armamento-Villareal R, Napoli N. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice. *Osteoporosis International* 20:843-51.
72. Hlaing TT, Campston JE. Biochemical markers of bone turnover-uses and limitations. *Ann Clin Biochem*. 2014;51:189-202.

73. Henriksen K, Christiansen C, Karsdal MA. Role of biochemical markers in the management of osteoporosis. *Journal of Experimental Biology and Agricultural Science* 2018;6(5):862-870.
74. Kovačev-Zavišić B, Novaković-Paro J, Čurić N, Ičin T, Todorović-Djilas Lj, Kovačev N. Biohemijski markeri koštanog metabolizma i biološki efekti terapije za osteoporozu. *Vojnosanit Pregl* 2012;69(5): 432–436.
75. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, McClung M, Morris HA, Silverman S, Trenti T, Wahl DA, Cooper C, Kanis JA, for the IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011;22:391-420.
76. Bauer D, Krege J, Lane N, Leary E, Libanati C, Miller P, Myers G, Sulverman S, Vesper HW, Lee D, Payette M, Randall S. National bone health alliance bone turnover marker project: current practices and the need for US harmonization, standardization, and common reference ranges. *Osteoporos Int* 2012; 23:2425-2433.
77. Alvarez-Ríos AI, Guerrero JM, Garsía-Garsía FJ, Rodríguez-Mañas L, Medrano-Campillo P, A dela Torre Lanza M et al. Associations between frailty and serum N-terminal propeptide of type I procollagen and 25-hydroxyvitamin D in older Spanish women: The Toledo Study for Healthy Aging. *Exp Gerontol* 2015;69:79-84.
78. Chubb SA, Byrnes E, Manning L, Beilby JP, Ebeling PR, Vasikaran SD et al. Reference intervals for bone turnover markers and their association with incident hip fractures in older men: the Health in Men study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:90-99.
79. International Society for Clinical Densitometry. Official Positions Adult & Pediatric 2013. <http://www.iscd.org>
80. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2014.
81. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, 1994 (WHO Technical Report Series, No. 843).
82. Jelić D, Stefanović D, Petronijević M, Jelić MA. Why dual X-ray absorptiometry is the gold standard in diagnosing osteoporosis. *Vojnosanit Pregl.* 2008; 65(12): 919-22).
83. C. Messina, G. Maffi, J. A. Vitale, F. M. Ulivieri, G. Guglielmi, and L. M. Sconfienza. Diagnostic imaging of osteoporosis and sarcopenia: a narrative review. *Quant Imaging Med Surg* 2018; 8(1):86–99.
84. Eastell R, Adams J, Ahmed S, Alsop C, Bishop N, Crabtree N, et al. A practical guide to bone densitometry in children. *Nati Osteoporos Soc.* 2004:1–33.

85. Bachrach LK, Gordon CM. AAP SECTION ON ENDOCRINOLOGY. Bone Densitometry in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2016;138(4).
86. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, El-Hajj Fuleihan G, Kecskemethy HH, et al. 2013 Pediatric Position Development Conference Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Interpretation and Reporting in Children and Adolescents: The Revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom Musculoskelet Heal*. 2014;17(2):225–42.
87. Boot A.M, de Ridder M.A, van der Sluis I.M, van Slobbe I, Krenning E.P. & Keizer-Schrama S.M. Peak bone mineral density, lean body mass and fractures. *Bone* 2010;46: 336–341.
88. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40-9.
89. Samaniego E, Sheth RD. Bone consequences of epilepsy and antiepileptic medications. *Semin Pediatr Neurol*.2007;14:196-200.
90. Álvarez C, Vásquez-Garibay E, García A, Larrosa A, Romero E, Rea A, et al. Bone mineral density and nutritional status in children with quadriplegic cerebral palsy. *Arch Osteoporos* 2018;13:17.
91. Akhter N, Khan A, Ayyub A. Motor impairment and skeletal mineralization in children with cerebral palsy. *J Pak Med Assoc* 2017;67:200-3.
92. Cheng SW, Ko CH, Lee CY. The effect of anticonvulsant use on bone mineral density in non-ambulatory children with cerebral palsy. *Hong Kong Med J* 2016;22:242-8.
93. Stevenson R, Conaway M, Barrington J, Cuthill S, Worley G, Henderson R. Fracture rate in children with cerebral palsy. *Pediatr Rehabil* 2006;9:396- 403.
94. Yilmaz U, Yilmaz T, Akinci C, Korkmaz H, Tekgul H. The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children. *Seizure* 2014;23:29-35.
95. Kim W, Lee S.J, Yoon Y.K, Shin Y.K, Cho S.R, Rhee Y. Adults with spastic cerebral palsy have lower bone mass than those with dyskinetic cerebral palsy. *Bone*. 2015;(71):89-93.
96. Chen CL, Ke JY, Wang CJ, Wu KP, Wu CY, Wong AMK. Factors associated with bone density in different skeletal regions in children with cerebral palsy of various motor severities. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(2):131–6.
97. Munns CF, Cowell CT. Prevention and treatment of osteoporosis in chronically ill children. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005;5(3):262–72.
98. Iwasaki T, Takei K, Nakamura S, Hosoda N, Yokota Y, Ishii M. Secondary osteoporosis in long-term bedridden patients with cerebral palsy. *Pediatr Int* 2008;50:269-75.

99. Finbråten AK, Syversen U, Skranes J, Andersen GL, Stevenson RD, Vik T. Bone mineral density and vitamin D status in ambulatory and non-ambulatory children with cerebral palsy. *Osteoporos Int* 2015;26:141-50.
100. Marciniac C, Gabet J, Lee J, Ma M, Brander K, Wysocki N. Osteoporosis in adults with cerebral palsy: feasibility of DXA screening and risk factors for low bone density. *Osteoporos Int*. 2016;27(4):1477-84.
101. Han EY, Choi JH, Kim SH, Im SH. The effect of weight bearing on bone mineral density and bone growth in children with cerebral palsy: a randomized controlled preliminary trial. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(10):e5896
102. Nurkovic J, Dolicanin Z, Mustafic F, Mujanovic R, Memic M, Grbovic V et al. Mesenchymal stem cells in regenerative rehabilitation. *Journal of Physical Therapy Science* 2016; 28(6):1943–1948.
103. Bowden S, Jessup A, Akusoba C, Mahan D. Zoledronic acid in non-ambulatory children and young adults with fragility fractures and low bone mass associated with spastic quadriplegic cerebral palsy and other neuromuscular disorders. *J Endocrinol Diabetes Mellit*. 2015;3(2):35-41.
104. Nurković JS, Petković P, Tiosavljević D, Vojinović R. Measurement of bone Mineral Density in Children with Cerebral Palsy from an Ethical Issue to a Diagnostic Necessity. *BioMed Research International* 2020; Article ID 7282946.
105. Şimşek TT, Tuğ G. Examination of the relation between body mass index, functional level and health-related quality of life in children with cerebral palsy. *Turk Pediatri Ars* 2014; 49(2):130-7.
106. Murray Houlihan C, Stevenson R. Bone Density in Cerebral Palsy. *Phys Med Rehabil Clin. N Am* Aug 2009;20(3):493-508.
107. Fowler E.G, Rao S, Nattiv A, Heberer K, Openheim W.L. Bone density in premenopausal women and men under 50 years of age with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;(7):1304-9.
108. Lee RH, Lyles KW, Colón-Emeric C. A review of the effect of anticonvulsant medications on bone mineral density and fracture risk. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8:34-46.
109. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 26-34.
110. Bikle D. What is new in vitamin D: 2006-2007. *Curr Opin Rheumatol* 2007, 19:383–388.
111. Fiscaletti M, Stewart P, Munns CF. The importance of vitamin D in maternal and child health: a global perspective. *Public Health Rev.* 2017;38:19.
112. Zeljić K, Šupić G, Magić Z. Vitamin D kao antikancerogeni agens: mogućnosti primene u terapiji. *Med Data Rev* 2013;5(1): 059-064.

113. Kandolf-Sekulović L, Zečević R, U: Stefanović ZD, Zečević DR, Petronijević M, eds. Sinteza, metabolizam i efekti vitamina D u koži. Beograd; 2009:31-47.
114. Dawodu A, Kochiyil J, Altaye N. Pilot study of sunlight exposure and vitamin D status in Arab women of child-bearing age. *East Mediterr Health J* 2011;17:570-574.
115. Vuolo L, Somma C, Faggiano A, Colao A. Vitamin D and cancer. *Front Endocrinol* 2012;3: 58.
116. Berry D, Hypponen E. Determinants of vitamin D status: focus on genetic variations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20:331-336.
117. Roff A, Taylor Wilson R. A novel SNP in a vitamin D response element of the CYP24A1 promoter reduces protein binding, transactivation and gene expression. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 112: 47-54.
118. Ilić J, Kovačev B, Babić Lj J, Ćurić N, Radosavljević J. Effects of alendronate on the markers of bone metabolic activity in postmenopausal women with osteoporosis. *Med Pregl* 2005;58(7-8):393-9.
119. Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:888-94.
120. Janssen H CJP, Samson M M, Verhaar H JJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people *Am J Clin Nutrition* 2002;75(4):611-5.
121. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:394–415.
122. Seth A, Aneja S, Singh R, Majumdar R, Sharma N, Gopinath M. Effect of impaired ambulation and antiepileptic drug intake on vitamin D status of children with cerebral palsy. *Pediatr Int Child Health* 2017;37:193-98.
123. Aronson E, Stevenson SB. Bone health in children with cerebral palsy and epilepsy. *J Pediatr Health Care* 2012;26:193–9.
124. Akpınar P. Vitamin D status of children with cerebral palsy: Should vitamin D levels be checked in children with cerebral palsy? *North Clin Istanbul* 2018;5(4):341-347.
125. Zhang Y, Zheng YX, Zhu JM, Zhang JM, Zheng Z. Effects of antiepileptic drugs on bone mineral density and bone metabolism in children: a meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B* 2015;16: 611-621.
126. Baek JH, Seo YH, Kim GH, Kim MK, Eun BL. Vitamin D levels in children and adolescents with antiepileptic drug treatment. *Yonsei Med J* 2014;55: 417-421.
127. Chaudhuri IR, Mridula KR, Rathnakishore Ch, Balaraju B, Bandaru VCS. Association of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in Pediatric Epileptic Patients. *Iran J Child Neurol*. 2017;11(2):48-56.

128. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger Ch, Genton P, Lee Ph et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46(4):470–2.
129. Thurman D, Beghi E, Begley C, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*.2011; 52(7):2–26).
130. Santhosh NS, Sinha S, Satishchandra P. Epilepsy: Indian perspective. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014;17(1):3-11.
131. Nordstrand L, Eliasson AC, Holmefur M. Longitudinal development of hand function in children with unilateral spastic cerebral palsy aged 18 months to 12 years. *Developmental Medicine Child Neurology*, 2016; 58(10):1042-8.
132. Colver A, Thyen U, Arnaud C, Beckung E, Fauconnier J, Marcelli M et al. Association between participation in life situations of children with cerebral palsy and their physical, social and attitudinal environment: a cross-sectional multi-centre European study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2012;93(12):2154–2164.
133. Bax MCO, Flodmark O, Tydeman C. From syndrome toward disease. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2007; 49(s109):39–41.
134. Glinac A, Delalić A, Matović L. Kvalitet života kod dece sa cerebralnom paralizom prema vlastitoj proceni i proceni roditelja. *Specijalna edukacija i rehabilitacija* 2015;14(2):193–209.
135. Pakula AT, Braun KVN, Yeargin-AllsoppM.Cerebral palsy: classification and epidemiology. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* 2009; 20(3):425–452.
136. Sreedharan M, Devadathan k, Mohammed KP, Sesidharan B, Pillai JP, Vasumathy Amma MA et al.Vitamin D deficiency in ambulant children on carbamazepine or sodium valproate monotherapy. *Indian Pediatr*.2018;55:307-10.
137. Lin CM, Fan HC, Chao TY, Chu DM, Lai CC, Wang CC et al. Potential effects of valproate and oxcarbazepine on growth velocity and bone metabolism in epileptic children – a medical center experience. *BMC Pediatr* 2016; 16:61.
138. Hamed S, Moussa E, Youssef A, El Hameed M, Nasr el din E. Bone status in patients with epilepsy; relationship to markers of bone remodeling. *Front Neurol*.2014;5(142):1-7.
139. Du C, Norris K, Hanlon Y et al. Effect of whole blueberry on bone biomarkers in postmenopausal women with mild-to-moderate bone loss. *Curr Dev Nutr* 2019;3(1):nzz028.P01-029-19.

140. Fahmy EM, Rashed AL, Ismail RS, Helmy H, Mekkawy DA. Evaluation of bone health among epileptic patients using biochemical markers and DEXA scan:an Egyptain study. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 2018;10.<https://doi.org/10.1186/s41983-018-0014-2>.
141. Parveen B, Tiwari AK, Jain M, Pal S, Chattopadhyay N, Tripathi M et al. The anti-epileptic drugs valproate, carbamazepine and levetiracetam cause bone loss and modulate Wnt inhibitors in normal and ovariectomised rats. *Bone*.2018;113:57-67.
142. Hamed SA. Markers of bone turnover in patients with epilepsy and their relationship to management of bone diseases induced by antiepileptic drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9:267-286.
143. Arora E, Singh H, Gupta YK. Impact of antiepileptic drugs on bone health: Need for monitoring, treatment, and prevention strategies. *J Family Med Prim Care* 2016;5:248-53.
144. Zhong R, Chen Q, Zhang X, Li M, Liang J, Lin W. Bone Mineral Density Loss in People with Epilepsy Taking Valproate as a Monotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Neurol*.2019;10:1171.
145. Fitzpatrick LA. Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. *Epilepsy Behav* 2004;5(2):S3-15.
146. Pitezis DA, Spilioti MG, Yovos JG, Yavropoulou MP. The effect of VPA on bone: From clinical studies to cell cultures-The molecular mechanism revisited. *Seizure* 2017;48:36-43.
147. Yaghini O, Tonekaboni SH, Amir Shakhkarami SM, Ahmed Abadi F, Shariat F, Abdollah Gorji F. Bone mineral density in ambulatory children with epilepsy. *Indian J Pediatr* 2015;82:225-9.
148. Fuller HR, Man NT, Lam le T, Shamanin VA, Androphy EJ, Morris GE. Valproate and bone loss: iTRAQ proteomics show that valproate reduces collagens and osteonectin in SMA cells. *J Proteome Res* 2010;9:4228-33.
149. Humphrey EI, Morris GE, Fuller HR. Valproate reduces collagen and osteonectin in cultured bone cells. *Epilepsy Res* 2013;106:446-50
150. Cheng HH, Huang WC, Jeng SY. Anti-epileptic drugs associated with fractures in the elderly: a preliminary population-based study. *Curr Med Res Opin* 2019;35:903-7.
151. Serin HM, Koc ZP, Temelli B, Esen I. The bone mineral content alterations in pediatric patients medicated with levetiracetam, valproic acid and carbamazepine. *Epilepsy Behav* 2015;51:221-4.
152. Salimipour H, Kazerooni S, Seyedabadi M, Nabipour I, Nemati R, Iranpour D et al. Antiepileptic treatment is associated with bone loss: difference in drug type and region of interest. *J Nucl Med Technol* 2013;41:208-11.

153. Beerhorst K, Tan IY, De Krom M, Verschuure P, Aldenkamp AP. Antiepileptic drugs and high prevalence of low bone mineral density in a group of inpatients with chronic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2013;128: 273–280.
154. Lee YJ, Park KM, Kim YM, Yeon GM, Nam SO. Longitudinal change of vitamin D status in children with epilepsy on antiepileptic drugs: prevalence and risk factors. *Pediatr Neurol* 2015;52(2):153-9.
155. Lee SH, Yu J. Risk factors of vitamin D deficiency in children with epilepsy taking anticonvulsants at initial and during follow-up. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2015;20(4):198-205.
156. World Health Organization 1997. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
157. Cooper C, Ebeling PR, Eastell R, Silverman S, Vasikaran S. Bone Turnover Markers Educational Course. Available from: <http://www.iofbonehealth.org/bone-turnover-markers-educational-course.pdf>. (poslednji put pristupljeno oktobra 2020).
158. Gross Motor Function Classification System-Expanded and Revised (GMFCS-E&R). Palisano R, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston M, 2007. Available from: <http://www.canchild.ca>
159. Wonjin Kim, Su Jin Lee, Young-Kwon Yoo et al. Adults with spastic cerebral palsy have lower bone mass than those with dyskinetic cerebral palsy. *Bone* 2015;71:89-93.
160. Koji Ohata, Tadao Tsuboyama, Noriaki Ichihashi, Satoshi Minami. Measurement of muscle thickness as quantitative muscle evaluation for adults with cerebral palsy. *Phys Ther* 2006; 86:1231-39.
161. Cremer N, Hurvitz E, Peterson M. Multimorbidity in Middle-Aged Adults with Cerebral Palsy. *The American Journal of Medicine* 2017;130(6):9-15.
162. Shin Y.K, Yoon Yk, Chung K.B, Rhee Y, Cho S.R. Patients with non-ambulatory cerebral palsy have higher sclerostin levels and lower bone mineral density than patients with ambulatory cerebral palsy. *Bone* 2017; (103): 302-7.
163. Grossberg R, Blackford MG, Kecskemethy HH, Henderson R, Reed MD. Longitudinal assessment of bone growth and development in a facility-based population of young adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2015;57(11):1064-69.
164. Alvarez Zaragoza C, Vásquez-Garibay EM, Garsia Contreras AA, Larrosa Haro A, Romero Velarde E, Rea Rosas A, Cabrales de Anda JL, Vega Olea IF. Bone mineral density and biochemical and hormonal indicators in children with quadriplegic cerebral palsy. *Nutr Hosp* 2019;36(3):517-525.
165. Tosun A, Erisen Karaca S, Unuvar T, Yurekli Y, Yenisey C, Omurlu IK. Bone mineral density and vitamin D status in children with epilepsy, cerebral palsy, and cerebral palsy with epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2017;33:153-8.

166. Sharawat IK, Sitaraman S. Skeletal maturation and mineralization of children with moderate to severe spastic quadriplegia. *J Clin Diagn Res* 2016;10(6):1-5.
167. Tatay Diaz A, Farrington DM, Downey Carmona FJ, Macias Moreno ME, Quintana del Olmo JJ. Bone mineral density in a population with severe infantile cerebral palsy. *Revista Espanola de Cirugia Ortopedica y Traumatologia*. 2012;564(4):306-12.
168. Coppola G, Fortunato D, Mainolfi C, Porcaro F, Roccaro D, Singoriello G et al. Bone mineral density in population of children and adolescents with cerebral palsy and mental retardation with or without epilepsy. *Epilepsia* 2012;53(12):2172-7.
169. Gómez-Bruton A, Matute-Llorente Á, Gonzáles-Agüero A, Casajús JA, Vicente RG. Plyometric exercise and bone health in children and adolescents: a systematic review. *World Journal of Pediatrics* 2017;13(2):112-121.
170. Braun SI, Kim Y, Jetton AE, Kang M, Morgan DW. Prediction of bone mineral density and content from measures of physical activity and sedentary behavior in younger and older females. *Preventive Medical Reports* 2015;2:300-5.
171. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical activity guidelines advisory committee scientific report, Department of Health and Human Services, Washington, DC:US, 2018.
172. Yang Y, Yang X, Zhai F, Cheng Y. Dietary guidelines for Chinese. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2016;116(9): A37.
173. Kim SJ, Kim SN, Yang YN, Lee IS, Koh SE. Effect of weight bearing exercise to improve bone mineral density in children with cerebral palsy: a meta-analysis. *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions* 2017;17(4):334-340.
174. Uddenfeldt Wort U, Nordmark E, Wagner P, Düppe H, Westbom L. Fractures in children with cerebral palsy: a total population study. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:821-6.
175. Melunović M, Hadžagić-Catibušić F, Bilalović V, Rahmanović S, Dizdar S. Anthropometric parameters of nutritional status in children with cerebral palsy. *Materia Socio-Medica* 2017; 29:68-72.
176. Al-Balawi ZA, Sonbol HS. Dickkop-1 serum levels in Saudi boys with cerebral palsy and correlations with body mass index and bone turnover markers 2018;6(5):862-870
177. Diwan J, Diwan S. Body mass index in children with cerebral palsy. *National Journal of Integrated Research in Medicine* 2014;5:40-45.
178. Pascoe J, Thomason P, Graham HK, Reddihough D, Sabina MA. Body mass index in ambulatory children with cerebral palsy: a cohort study. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2016;52:417-421.
179. Delalić A, Kapidžić-Bašić N, Glinac A. Body mass index in cerebral palsy patients with various motor severities. *Paediatrics Today* 2014;10:95-103.

180. Yoon YK, Kim AR, Kim OY, Lee K, Suh YJ, Cho SR. Factors affecting bone mineral density in adults with cerebral palsy. *Ann Rehabil Med* 2012;36:770-5.
181. Coppola G, Fortunato D, Auricchio G. Bone mineral density in children, adolescents, and young adult with epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50:2140-2146.
182. Sidiartha GL, Suarba GN, Wati DK, Widyadharna E, Tjokorda M. Correlation between calcium serum levels and bone mineral density with duration of antiepileptic drugs uses in children with epilepsy. *Biomed & Pharmacol J* 2018;11(2):857-861.
183. Kamil MAS, Hatem AK, Easa M. Evaluation of bone mineral idensity in adult epileptic patients treated with valproate. *Ind J Public Health Res Dev* 2018;9:698.
184. Zhong R, Chen Q, Zhang X, Li M, Liang J, Lin W. Bone mineral density loss in people with epilepsy taking valproate as a monotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2019;10:1171.
185. Suljic EM, Mehicevic A and Mahmutbegovic N. Effect of long term carbamazepine therapy on bone health. *Med Arch* 2018;72:262-266.
186. Zhang X, Zhong R, Chen Q, Li M, Lin W, Cui L. Effect of carbamazepine on the bone health of people with epilepsy: a sistematic review and meta-analysis. *Journal of International Medical Research* 2020;48(3):1-11.
187. Singla S, Kaushal S, Arora S, Singh G. Bone Health in Patients with Epilepsy: A Community-based Pilot Nested Case-control Study. *Ann Indian Acad Neurol.*2017;20(4):367-71.
188. Min L, Chunyan W, Biaoxue R. Effects of valproic acid on skeletal metabolism in children with epilepsy: a systematic evaluation and meta-analysis based on 14 studies. *BMC Pediatrics* 2020;20-97.
189. Ondrak KS, Morgan OW. Physical activity, calcium intake and bone health in children and adolesctets. *Sports Med* 2007;37:587-600.
190. Henderson R, Lark R, Gurka M, Worley G, Fung E, Conaway M, et al. Bone density and metabolism in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. *Pediatr* 2002;110:1-10.
191. Aksoy D, Guveli BT, Dogan Ak P, Sari H, Atakli D, Arpaci B. Effects of Oxcarbazepine and Levetiracetam on Calcium, Ionized Calcium, and 25-OH Vitamin-D3 Levels in Patients with Epilepsy. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2016;14(1):74-78.
192. Shick AB, O' Brien TJ, Gorelic A et al. Bone mineral changes in epilepsy patients during initial years of antiepileptic drug therapy. *J Clin Densitom* 2016;19:450-456.
193. Fan D, Miao J, Fan X, Wang Q, Sun M. Effects of valproic acid on bone mineral density and bone metabolism: A meta-analysis. *European Journal of Epilepsy* 2019;73:56-63.

194. Aksoy A, Sönmez FM, Deger O, Hosver I, Karagüzel G. The effects of antiepileptic drugs on the relationships between leptin levels and bone turnover in prepubertal children with epilepsy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24(9–10):703–8.
195. Esen I, Demirel F, Güven A, Degerliyurt A, Köse G. Assessment of bone density in children with cerebral palsy by areal bone mineral density measurement. *Turk J Pediatr* 2011;53:638-44.
196. Lin L, Wang C, Biaoxve R. Effects of valproic acid on skeletal metabolism in children with epilepsy: a systematic evaluation and meta-analysis based on 14 studies. *BMC Pediatrics* 2020;20:97.
197. Li N, Jiang Y, He S, Zhao Z, Sun J, Li M et al. Efficacy and safety of alfacalcidol in Chinese postmenopausal women aged over 65 with osteoporosis or osteopenia: an open label, non-comparative, post marketing observational study. *Medicine* 2018;97(47):e13159.
198. Zare M, Ghuzvini MRA, Dashti M, Najafi MR. Bone turnover markers in epileptic patients under chronic valproate therapy. *Journal of Research in Medical Sciences* 2013;18(4):338-340.
199. Al-Balawi ZA, Sonbol HS, Aradwi MS. Determination of Dickkopf-1 in serum of physically disabled Saudi girls and its correlation with BMI and bone turnover markers. *Journal of American Science* 2017; 13:39-45.
200. Eimori K, Endo N, Uchiyama S, Takahashi Y, Kawashima H, Watanabe K. Disrupted Bone Metabolism in Long-Term Bedridden Patients. *PloS ONE* 2016;11(6):e0156991.
201. Krick J, Murphy-Miller P, Zeger S, Wright E. Pattern of growth in children with cerebral palsy. *J Am Diet Assoc* 1996; 96(7):680-5.
202. Zvekić-Svorcan J, Stojšić M, Krasnik R, Nenadov N, Demeši Drljan Č, Mikov A et al. Bone mineral density in comparison to the anthropometric parameters and level of gross motor function in children with cerebral palsy. *Vojnosanit Pregl* 2019;76(5):485-491.

10. PRILOZI

10.1. SKRAĆENICE

- CP (eng. Cerebral Palsy) - cerebralna paraliza
- SCPE (eng. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe) - Radna grupa za praćenje cerebralne paralize u Evropi
- GMFCS (eng. Gross Motor Function Classification System) - sistem za klasifikaciju grubih motoričkih funkcija
- ICDH (eng. International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps) - Međunarodna klasifikacija funkcionisanja, onesposobljenosti i zdravlja
- GMFCS-E&R (eng. Gross Motor Function Classification System-Expanded and Revised) - proširena verzija sistema za klasifikaciju grubih motoričkih funkcija
- MR – mentalna retardacija
- IQ (eng. Inteligentiae Quotient) – kvocijent inteligencije
- IOF (eng. International Osteoporosis Foundation) - Međunarodna fondacija za osteoporozu
- IFCC (eng. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) - Internacionalna federacija za kliničku hemiju i laboratorijsku medicinu
- NBHA (eng. National Bone Health Alliance) - Nacionalna alijansa koštanog zdravlja
- CDC (engl. Centers for Disease Control and Prevention) - centar za kontrolu i prevenciju bolesti
- BMD (engl. Bone Mineral Density) – mineralna koštana gustina
- SD (eng. Standard Deviation)- standardna devijacija
- DXA (eng. Dual-energy X-ray absorptiometry) – dvostrukoenergetska apsorpciometrija X-zraka
- BMC (engl. bone mineral content) - mineralni sadržaj kostiju
- BA (engl. bone area) - površinom kosti
- AEL – antiepileptični lekovi
- AET – antiepileptična terapija
- PTH – paratiroidni hormon
- Ca – kalcijum
- P – fosfat
- ALP – alkalna fosfataza
- TM – telesna masa
- TV – telesna visina
- BMI (eng. body mass index) – indeks telesne mase
- CTX – C-terminalni peptid kolagena tip 1
- P1NP - N-terminalni propeptid prokolagena tip 1
- SZO - Svetska Zdravstvena Organizacija
- SPSS (eng. Statistical Package for Social Sciences) - statistički paket za obradu podataka
- TBLH (eng. total body less head) - celog tela osim glave (mineralna koštana gustina celog tela osim glave)
- sar. – saradnici

10.2. GMFCS-E&R



CanChild Centre for Childhood Disability Research
Institute for Applied Health Sciences, McMaster University,
1400 Main Street West, Room 408, Hamilton, ON, Canada L8S 1C7
Tel: 905-525-9140 ext. 27850 Fax: 905-524-0069
E-mail: canchild@mcmaster.ca Website: www.canchild.ca

GMFCS – E & R Sistem klasifikacije grubih motoričkih funkcija Proširena i izmenjena verzija

GMFCS - E & R © 2007 CanChild Centre for Childhood Disability Research, McMaster University
Robert Palisano, Peter Rosenbaum, Doreen Bartlett, Michael Livingston

GMFCS © 1997 CanChild Centre for Childhood Disability Research, McMaster University
Robert Palisano, Peter Rosenbaum, Stephe Walter, Dianne Russell, Ellen Wood, Barbara Galuppi
(Reference: Dev Med Child Neurol 1997;39:214-223)

Prevod na srpski jezik (2013): Milena Milićević (milenaadresa@gmail.com),
Jasmina Stojanović (jasmina.stojanovic10@gmail.com)

UVOD I UPUTSTVA ZA PRIMENU

Sistem klasifikacije grubih motoričkih funkcija (The Gross Motor Function Classification System – GMFCS) za cerebralnu paralizu se zasniva na voljno iniciranim pokretima sa posebnim naglaskom na sedenju, transferima i sposobnosti kretanja. Prilikom definisanja pet nivoa Sistema klasifikacije, naš primarni kriterijum je bio da razlike u motoričkim funkcijama između nivoa moraju da budu svrsishodne u svakodnevnom životu. Razlike se zasnivaju na funkcionalnim ograničenjima, potrebi za ručnim pomagalicama za kretanje (kao što su hodalice, štake ili štapovi) ili za invalidskim kolicima, a u mnogo manjoj meri na kvalitetu pokreta. Razlike između Nivoa I i Nivoa II nisu toliko izražene kao razlike između ostalih nivoa, posebno kod dece uzrasta do dve godine.

Proširena GMFCS verzija (2007) uključuje uzrasnu grupu za mlade od 12 do 18 godina i naglašava koncepte svojstvene Međunarodnoj klasifikaciji funkcionisanja, ometenosti i zdravlja Svetske zdravstvene organizacije (ICF). Savetujemo korisnicima da budu svesni uticaja koji **sredinski i lični** faktori mogu da imaju na ono šta je kod dece i omladine primećeno ili prijavljeno da rade. Fokus je na određivanju nivoa koji najbolje predstavlja **sadašnje sposobnosti i ograničenja grube motoričke funkcije deteta ili mlade osobe**. U GMFCS, naglasak je na uobičajnom **postignuću** u kući, školi i u okruženju zajednice (npr. šta rade), a ne na onome za šta se zna da mogu da urade u svom najboljem izdanju (mogućnost). Zbog toga je važno da se klasifikuje na osnovu sadašnjeg učinka u oblasti grube motoričke funkcije i da se ne uključuju mišljenja o kvalitetu pokreta ili prognoze poboljšanja.

Naslov svakog nivoa predstavlja način kretanja najkarakterističniji na uzrastu nakon šeste godine života. Opisi funkcionalnih sposobnosti i ograničenja za svaku uzrasnu grupu su široki i njihova namena nije da se pruži opis svih aspekata funkcionisanja svakog pojedinačnog deteta, odnosno mlade osobe. Na primer, dete sa hemiplegijom koje nije u stanju da puze na svojim rukama i kolenima, ali osim toga odgovara opisu Nivoa I (npr. može da se pridigne u stojeći položaj i da hoda), biće klasifikovano kao Nivo I. Skala je ordinalna, bez namere da se razmak između nivoa smatra jednakim ili da su deca i mladi sa cerebralnom paralizom ravnomerno raspoređeni po ovih pet nivoa. Kratak pregled razlika između svakog para nivoa je dat kako bi se pomoglo u utvrđivanju nivoa koji je najbliži sadašnjem grubom motoričkom funkcionisanju deteta ili mlade osobe.

Svesni smo da ispoljavanja grubih motoričkih funkcija zavise od uzrasta, naročito tokom perioda odojčeta i ranog detinjstva. Za svaki nivo su obezbeđeni odvojeni opisi za različite uzrasne grupe. Decu ispod dve godine starosti treba posmatrati prema korigovanom uzrastu ukoliko su prevremeno rođena. Opisi za uzrasne grupe od šest do 12 godina i od 12 do 18 godina starosti odražavaju potencijalni uticaj sredinskih faktora (npr. razdaljine u školi i zajednici) i ličnih faktora (npr. energetske potrebe i socijalne preferencije) na načine kretanja.

© 2007 CanChild str. 1 od 5

Poseban trud je uložen da se naglase sposobnosti pre nego ograničenja. Na ovaj način, kao opšti princip, grube motoričke funkcije dece i mladih koji su u stanju da vrše funkcije opisane u bilo kom određenom nivou verovatno će biti klasifikovane na tom ili iznad tog nivoa; nasuprot tome, grube motoričke funkcije dece i mladih koji ne mogu da obavljaju funkcije date za određeni nivo verovatno će biti klasifikovane ispod tog nivoa.

OPERACIONALNE DEFINICIJE

Hodalica koja pruža podršku telu – Pomagalo za kretanje pruža podršku u predelu karlice i trupa. Druga osoba fizički pozicionira dete ili mladu osobu u hodalici.

Pomagalo za kretanje koje se drži rukom – Štapovi, štake i anteriorno ili posteriorno postavljene hodalice koje ne pridržavaju trup tokom hodanja.

Fizička pomoć – Druga osoba fizički pomaže detetu ili mladoj osobi da se kreće.

Pomagalo za kretanje na električni pogon – Dete ili mlada osoba aktivno koristi džojstik ili električni prekidač koji omogućava nezavisno kretanje. Osnova mogu da budu invalidska kolica, skuter ili bilo koji drugi tip pomagala za kretanje na električni pogon.

Samostalno manuelno pokretanje invalidskih kolica – Dete ili mlada osoba aktivnim pokretima (rukama i šakama) ili nogama pokreće točkove i kreće se.

Prevoženje – Druga osoba manuelno pokreće pomagalo za kretanje (npr. invalidska kolica, dubak ili dečija kolica) kako bi se dete ili mlada osoba premestila sa jednog mesta na drugo.

Hoda – Ukoliko nije drugačije navedeno, označava da nema fizičke pomoći druge osobe ili da se ne koristi nijedno pomagalo za kretanje koje se drži rukom. Može da se koristi ortoza (npr. korset ili udlaga).

Pomagalo za kretanje sa točkovima – Odnosi se na bilo koju vrstu pomagala sa točkovima koja omogućavaju kretanje (npr. dubak, manuelna invalidska kolica ili električna invalidska kolica).

OPŠTI NASLOVI ZA SVAKI NIVO

NIVO I	–	Hoda bez ograničenja
NIVO II	–	Hoda sa ograničenjima
NIVO III	–	Hoda koristeći pomagalo za kretanje koje se drži rukom
NIVO IV	–	Samostalno kretanje je ograničeno; može da koristi pomagala za kretanje na električni pogon
NIVO V	–	Prevozi se invalidskim kolicima koja pokreće druga osoba

RAZLIKE IZMEĐU NIVOVA

Razlike između Nivoa I i II – U poređenju sa decom i mladim osobama na Nivou I, deca i mladi na Nivou II imaju ograničenja u hodanju na duge staze i održavanju ravnoteže; može im biti potrebno pomagalo za kretanje koje se drži rukom kada počinju da hodaju; mogu da koriste pomagala za kretanje sa točkovima prilikom prelaženja dužih razdaljina na otvorenom i u zajednici; neophodno im je da se pridržavaju za ogradu kad se penju uz stepenice i kada silaze; takođe, nisu toliko sposobni za trčanje i skakanje.

Razlike između Nivoa II i III – Deca i mladi na Nivou II su u stanju da hodaju bez pomagala za kretanje koje se drži rukom nakon četvrte godine (iako oni mogu da izaberu da ih koriste povremeno). Dece i mladima na Nivou III je potrebno pomagalo za kretanje koje se drži rukom da bi hodali u zatvorenom prostoru i koriste pomagalo za kretanje sa točkovima na otvorenom i u zajednici.

Razlike između Nivoa III i IV – Deca i mladi na Nivou III sede samostalno ili zahtevaju ne više od delimične spoljašnje potpore pri sedenju, imaju više nezavisnosti u transferima pri stajanju, a hodaju sa pomagalom za kretanje koje se drži rukom. Deca i mladi na Nivou IV funkcionišu u sedećem položaju (uglavnom uz podršku), ali je samostalna mobilnost ograničena. Deca i mladi na Nivou IV imaju veće šanse da budu prevoženi u invalidskim kolicima na manuelni pogon ili da koriste električna invalidska kolica.

Razlike između Nivoa IV i V – Deca i mladi na Nivou V imaju teška ograničenja u kontroli glave i trupa i zahtevaju široku primenu asistivne tehnologije i fizičke asistencije. Samostalno kretanje se postiže jedino ako dete ili mlada osoba može da nauči kako da upravlja električnim invalidskim kolicima.

*** **

Sistem klasifikacije grubih motoričkih funkcija – Proširena i izmenjena verzija

(Gross Motor Function Classification System – Expanded and Revised; GMFCS – E & R)

PRE DRUGOG ROĐENDANA

NIVO I: Deca dolaze u sedeći položaj i izlaze iz njega, sede na podu i ruke su im slobodne da manipulišu predmetima. Deca puze na rukama i kolenima, pridižu se u stojeći položaj i koračaju držeći se za nameštaj. Deca hodaju na uzrastu između 18 meseci i dve godine bez potrebe za bilo kakvim pomagalom za kretanje.

NIVO II: Deca održavaju sedeći položaj na podu ali ruke mogu da im budu neophodne da se potpomognu pri održavanju ravnoteže. Deca gmižu na stomaku ili puze na rukama i kolenima. Deca mogu da se pridižu u stojeći položaj i koračaju držeći se za nameštaj.

NIVO III: Deca održavaju sedeći položaj na podu ukoliko imaju potporu u donjem delu leđa. Deca se okreću i puze na stomaku.

NIVO IV: Deca imaju kontrolu glave ali je potpora za trup neophodna kako bi sedela na podu. Deca mogu da se okrenu u supinirani položaj i možda mogu da se okrenu u pronirani položaj.

NIVO V: Fizička oštećenja ograničavaju voljnu kontrolu pokreta. Deca nisu u stanju da održe antigravitacioni položaj glave i trupa u proniranom i u sedećem položaju. Deca je neophodna pomoć odraslog kako bi se okrenula.

IZMEĐU DRUGOG I ČETVRTOG ROĐENDANA

NIVO I: Deca sede na podu i ruke su im slobodne da manipulišu predmetima. Dolaženje u sedeći položaj na podu i izlaženje iz njega, kao i stajanje, izvršavaju se bez pomoći odrasle osobe. Deca hodaju, a to im je omiljeni način kretanja, bez potrebe za bilo kakvim pomagalom za kretanje.

NIVO II: Deca sede na podu ali mogu da imaju poteškoće sa održavanjem ravnoteže kada rukuju predmetima. Dolaženje u sedeći položaj i izlaženje iz njega se izvršavaju bez pomoći odrasle osobe. Deca se pridižu u stojeći položaj na stabilnoj podlozi. Deca puze na rukama i kolenima po recipročnom obrascu, kreću se držeći se za nameštaj i hodaju koristeći neko od pomagala za kretanje, a to su su im omiljeni načini kretanja.

NIVO III: Deca održavaju sedenje na podu najčešće u obliku "W-sedenja" (sedenje sa kolenima i kukovima u fleksiji i unutrašnjoj rotaciji) i mogu da zahtevaju pomoć odraslih kako bi zauzela sedeći položaj. Kao primarni način samoiniciranog kretanja, deca gmižu na stomaku ili puze na rukama i kolenima (uglavnom bez recipročnih pokreta nogama). Deca mogu da se pridižu u stojeći položaj na stabilnoj podlozi i da prelaze kraće razdaljine. Deca mogu da hodaju na malim relacijama u zatvorenom prostoru koristeći neko od pomagala za kretanje i pomoć odrasle osobe za upravljanje i okretanje.

NIVO IV: Deca sede na podu kada se postave, ali nisu u stanju da sede pravo niti da održe balans bez potpomaganja rukama. Deca često zahtevaju adaptiranu opremu za sedenje i stajanje. Samostalno prelaženje kratkih razdaljina (u sobi) se postiže okretanjem, gamizanjem na stomaku ili pužanjem na rukama i kolenima bez recipročnih pokreta nogama.

NIVO V: Fizička oštećenja ograničavaju voljnu kontrolu pokreta i sposobnost održavanja antigravitacionog položaja glave i trupa. Sva područja motoričke funkcije su ograničena. Funkcionalna ograničenja u sedenju i stajanju nisu u potpunosti kompenzovana kroz upotrebu adaptirane opreme i asistivne tehnologije. Na Nivou V, deca nemaju način da se samostalno kreću i prenošena su. Neka deca sama postižu da se kreću koristeći električna invalidska kolica sa velikim adaptacijama.

© 2007 CanChild str. 3 od 5

IZMEĐU ČETVRTOG I ŠESTOG ROĐENDANA

NIVO I: Deca sednu i ustanu sa stolice, sede na stolici bez potrebe da se potpomažu rukama. Deca ustaju iz sedećeg položaja sa poda i sa stolice bez potrebe da se pridržavaju za neki objekat. Deca hodaju u zatvorenom i otvorenom prostoru i penju se uz stepenice. Sposobnosti trčanja i skakanja su u nastajanju.

NIVO II: Deca sede na stolici i obe ruke su im slobodne da manipulišu predmetima. Deca se pridižu u stojeći položaj iz sedećeg na podu i sedećeg na stolici, ali često zahtevaju stabilnu površinu od koje bi se odgurnula ili pridigla svojim rukama. Deca hodaju bez potrebe za bilo kakvim pomagalom za kretanje u zatvorenom prostoru i kraće relacije na ravnoj površini na otvorenom. Deca se penju uz stepenice držeći se za ogradu, ali nisu u stanju da trče ili skaču.

NIVO III: Deca sede na običnoj stolici, ali mogu zahtevati podršku u predelu karlice ili trupa kako bi se povećala funkcija ruku. Deca sednu i ustanu sa stolice koristeći stabilnu površinu da se odgurnu ili pridignu svojim rukama. Deca hodaju uz pomagalo za kretanje na ravnoj površini i penju se uz stepenice uz pomoć odrasle osobe. Deca se često prevoze kada se prelaze veće razdaljine ili na neravnom terenu na otvorenom.

NIVO IV: Deca sede na stolici, ali je potrebna adaptacija sedišta zbog kontrole trupa i kako bi se povećala funkcija ruku. Deca sednu i ustanu sa stolice uz pomoć odrasle osobe ili koristeći stabilnu površinu da se odgurnu ili pridignu svojim rukama. U najboljem slučaju, deca mogu da hodaju kraće relacije koristeći hodalicu i uz nadzor odrasle osobe, ali imaju poteškoće pri okretanju i održavanju ravnoteže na neravnim površinama. Deca su prevožena u zajednici. Deca mogu da postignu da se sama kreću koristeći električna invalidska kolica.

NIVO V: Fizička oštećenja ograničavaju voljnu kontrolu pokreta i sposobnost održavanja antigrafitacionog položaja glave i trupa. Sva područja motoričke funkcije su ograničena. Funkcionalna ograničenja u sedenju i stajanju nisu u potpunosti kompenzovana kroz upotrebu adaptirane opreme i asistivne tehnologije. Na Nivou V, deca nemaju način da se samostalno kreću i prenošena su. Neka deca sama postižu da se kreću koristeći električna invalidska kolica sa velikim adaptacijama.

IZMEĐU ŠESTOG I DVANAESTOG ROĐENDANA

NIVO I: Deca hodaju u kući, u školi, na otvorenom i u zajednici. Deca su u stanju da pređu preko ivičnjaka bez fizičke podrške i da hodaju uz i niz stepenice bez pridržavanja za ogradu. Deca obavljaju grube motoričke veštine, kao što su trčanje i skakanje, ali su brzina, ravnoteža i koordinacija ograničene. Deca mogu da učestvuju u fizičkim aktivnostima i sportu u zavisnosti od ličnih izbora i faktora sredine.

NIVO II: Deca hodaju u većini okruženja. Deca mogu imati poteškoće kada hodajući prelaze velike razdaljine i kada treba da održavaju ravnotežu na neravnom terenu, na usponima, kroz gužvu, u ograničenom prostoru ili kada nose predmete. Deca se penju uz stepenice i silaze niz njih držeći se za ogradu ili uz fizičku podršku ukoliko nema ograde. Na otvorenom i u zajednici, deca mogu da hodaju uz fizičku podršku, pomagalo za kretanje koje se drži rukom ili da koriste pomagalo za kretanje sa točkovima kada prelaze velike razdaljine. U najboljem slučaju, deca imaju samo minimalnu sposobnost da koriste grube motorne veštine kao što su trčanje i skakanje. Ograničenja u izvršavanju grubih motoričkih veština mogu da zahtevaju adaptacije kako bi se omogućilo učestvovanje u fizičkim aktivnostima i sportu.

NIVO III: Deca hodaju koristeći pomagalo za kretanje koje se drži rukom u većini zatvorenih prostora. Dok sede, deci može da bude potreban sigurnosni pojas za pridržavanje u predelu karlice i održavanje ravnoteže. Prelazanje iz sedećeg ili iz ležećeg položaja u stojeći položaj zahteva fizičku podršku od strane druge osobe ili stabilnu površinu kao oslonac. Kada prelaze velike razdaljine, deca koriste neko od pomagala za kretanje sa točkovima. Uz nadzor ili fizičku pomoć, deca mogu da se penju uz stepenice ili da silaze niz njih držeći se za ogradu. Ograničenja u hodanju mogu da zahtevaju adaptacije kako bi se omogućilo učestvovanje u fizičkim aktivnostima i sportu, uključujući samostalno pokretanje manuelnih invalidskih kolica ili korišćenje pomagala za kretanje na električni pogon.

NIVO IV: Deca se kreću na načine koji zahtevaju fizičku podršku ili pomagalo za kretanje na električni pogon u većini okruženja. Deca zahtevaju prilagodljivo sedišta za kontrolu trupa i karlice i fizičku podršku pri većini transfera. Kod kuće, deca se kreću po podu (okreću se, gmižu ili puze), kraće razdaljine prelaze hodajući uz fizičku pomoć ili koriste pomagalo za kretanje na električni pogon. Kada su pozicionirana, deca mogu da koriste hodalice koje pružaju podršku telu u kući ili u školi. U školi, na otvorenom ili u zajednici, deca su prevožena u manuelnim invalidskim kolicima ili koriste pomagalo za kretanje na električni pogon. Ograničenja u mobilnosti zahtevaju adaptacije kako bi se omogućilo učestvovanje u fizičkim aktivnostima i sportu, uključujući fizičku pomoć i/ili pomagalo za kretanje na električni pogon.

NIVO V: Deca su prevožena u manuelnim invalidskim kolicima u svim okruženjima. Deca imaju ograničenu sposobnost održavanja antigrafitacionog položaja glave i trupa i kontrolisanja pokreta ruku i nogu. Asistivne tehnologije se koriste da se poboljšaju držanje glave, sedenje, stajanje i/ili mobilnost, ali ograničenja nisu u potpunosti kompenzovana kroz upotrebu opreme. Transferi zahtevaju potpunu fizičku pomoć odrasle osobe. Kod kuće, deca mogu da pređu kraća rastojanja na podu ili može da ih nosi odrasla osoba. Deca mogu da dostignu da se sama kreću koristeći električna invalidska kolica sa velikim adaptacijama za sedenje i sa kontrolnim pristupom. Ograničenja u mobilnosti zahtevaju adaptacije kako bi se omogućilo učestvovanje u fizičkim aktivnostima i sportu, uključujući fizičku pomoć i korišćenje pomagala za kretanje na električni pogon.

© 2007 CanChild str. 4 od 5

IZMEĐU DVANAESTOG I OSAMNAESTOG ROĐENDANA

NIVO I: Mladi hodaju u kući, u školi, na otvorenom i u zajednici. Mladi su u stanju da pređu preko ivičnjaka bez fizičke podrške i da hodaju uz i niz stepenice bez pridržavanja za ogradu. Mladi obavljaju grube motoričke veštine, kao što su trčanje i skakanje, ali su brzina, ravnoteža i koordinacija ograničene. Mladi mogu da učestvuju u fizičkim aktivnostima i sportu u zavisnosti od ličnih izbora i faktora sredine.

NIVO II: Mladi hodaju u većini okruženja. Sredinski faktori (kao što su neravan teren, uspon, velike razdaljine, vremenski zahtevi, vremenske prilike i prihvaćenost od strane vršnjaka) i lične preferencije utiču na odabir kretanja. U školi ili na poslu, mladi mogu da hodaju koristeći pomagalo za kretanje koje se drži rukom zbog sigurnosti. Na otvorenom i u zajednici, mladi koriste pomagalo za kretanje sa točkovima kada prelaze velike razdaljine. Mladi se penju uz stepenice i silaze niz njih držeći se za ogradu ili uz fizičku podršku ukoliko nema ograde. Ograničenja u izvršavanju grubih motoričkih veština mogu da zahtevaju adaptacije kako bi se omogućilo učestvovanje u fizičkim aktivnostima i sportu.

NIVO III: Mladi su u stanju da hodaju koristeći pomagalo za kretanje koje se drži rukom. U poređenju sa osobama na drugim nivoima, mladi na NIVOU III pokazuju više varijabilnosti u načinima kretanja zavisno od fizičke sposobnosti i sredinskih i ličnih faktora. Dok sede, mladima može da bude potreban sigurnosni pojas za pridržavanje u predelu karlice i održavanje ravnoteže. Prelazanje iz sedećeg ili iz ležećeg položaja u stojeći položaj zahteva fizičku podršku od strane druge osobe ili stabilnu površinu kao oslonac. U školi, mladi mogu da se kreću koristeći manuelna invalidska kolica samostalno ili pomagalo za kretanje na električni pogon. Na otvorenom ili u zajednici, mladi su prevoženi u invalidskim kolicima ili koriste pomagalo za kretanje na električni pogon. Uz nadzor ili fizičku pomoć, mladi mogu da se penju uz stepenice ili da silaze niz njih držeći se za ogradu. Ograničenja u hodanju mogu da zahtevaju adaptacije kako bi se omogućilo učestvovanje u fizičkim aktivnostima i sportu, uključujući samostalno pokretanje manuelnih invalidskih kolica ili korišćenje pomagala za kretanje na električni pogon.

NIVO IV: Mladi koriste pomagala za kretanje sa točkovima u većini okruženja. Mladi zahtevaju prilagodljivo sedište za kontrolu trupa i karlice. Fizička podrška jedne ili dve osobe je potrebna pri većini transfera. Mladi mogu da nose svoju težinu na nogama kako bi pomogli pri transferima u stojećem položaju. U zatvorenom prostoru, mladi mogu da pređu manje razdaljine hodajući uz fizičku podršku, mogu da koriste pomagala za kretanje sa točkovima, ili kada su pozicionirani, mladi mogu da koriste hodalice koje pružaju podršku telu. Mladi su fizički sposobni da upravljaju električnim invalidskim kolicima. Kada korišćenje električnih invalidskih kolica nije moguće ili nije dostupno, mladi su prevoženi u manuelnim invalidskim kolicima. Ograničenja u mobilnosti zahtevaju adaptacije kako bi se omogućilo učestvovanje u fizičkim aktivnostima i sportu, uključujući fizičku pomoć i/ili pomagalo za kretanje na električni pogon.

NIVO V: Mladi su prevoženi u manuelnim invalidskim kolicima u svim okruženjima. Mladi imaju ograničenu sposobnost održavanja antigravitacionog položaja glave i trupa i kontrolisanja pokreta ruku i nogu. Asistivne tehnologije se koriste da se poboljšaju držanje glave, sedenje, stajanje i mobilnost, ali ograničenja nisu u potpunosti kompenzovana kroz upotrebu opreme. Transferi zahtevaju fizičku pomoć jedne ili dve odrasle osobe ili upotrebu mehaničke dizalice. Mladi mogu da dostignu da se sami kreću koristeći električna invalidska kolica sa velikim adaptacijama za sedenje i sa kontrolnim pristupom. Ograničenja u mobilnosti zahtevaju adaptacije kako bi se omogućilo učestvovanje u fizičkim aktivnostima i sportu, uključujući fizičku pomoć i korišćenje pomagala za kretanje na električni pogon.

Овај Образац чини саставни део докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта који се брани на Универзитету у Новом Саду. Попуњен Образац укоричити иза текста докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта.

План третмана података

Назив пројекта/истраживања
Утицај епилепсије и антиепилептичних лекова на минералну коштану густину одраслих пацијената са церебралном парализом и менталном ретардацијом
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
а) Дом „Ветерник“, Ветерник б) в)
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
Докторске академске студије - Клиничка истраживања
1. Опис података
1.1 Врста студије Докторска дисертација
1.2 Врсте података <u>а) квантитативни</u> <u>б) квалитативни</u>
1.3. Начин прикупљања података а) анкете, упитници, <u>тестови</u> б) <u>клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи</u> в) генотипови: навести врсту _____ г) административни подаци: навести врсту _____ д) узорци ткива: узорци венске крви ђ) снимци, фотографије: навести врсту _____

е) текст, навести врсту : **литературни изводи**

ж) мапа, навести врсту _____

з) остало: **остеодензитометрија**

1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

а) Ехсел фајл, датотека **.xls**

б) SPSS фајл, датотека **.sav**

с) PDF фајл, датотека _____

д) Текст фајл, датотека **.docx**

е) JPG фајл, датотека **.jpg**

ф) Остало, датотека _____

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

а) број варијабли **велики број**

б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) **62 испитаника**

1.3.3. Поновљена мерења

а) да

б) не

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) временски размак измедју поновљених мера је _____

б) варијабле које се више пута мере односе се на _____

в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као _____

Напомене: _____

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

а) Да

б) Не

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) експеримент, навести тип _____

б) корелационо истраживање, навести тип: **Корелациона и регресиона анализа прикупљених података, истраживање на људима и упоређивање варијабли.**

ц) анализа текста, навести тип **Прикупљање података анализом доступне литературе.**

д) остало, навести шта _____

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

- **Остеодензитометрија, двоструко енергетска апсорпциометрија X зрака (engl. Dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)** користи се за мерење минералне коштане густине. У нашем истраживању мерење минералне коштане густине испитаника рађено је у Специјалној болници за реуматске болести Нови Сад, Србија, помоћу „Lunar“ уређаја, излажући рентген зрацима четири лумбална пршљена и врат бутне кости испитаника. Добијени резултати изражени су у g/cm^2 и као Z скор. За тумачење резултата измерене минералне коштане густине коришћене су препоруке Међународног друштва за клиничку дензитометрију (engl. International Society for Clinical Densitometry, ISCD).

- **Моторички ниво испитаника** процењен је према систему класификације грубих моторичких функција (енгл. *The Gross Motor Function Classification System – Expanded and Revised, GMFCS-E&R*). Процена се темељи на способности извођења моторичких задатака и задржавање постуралних положаја. Од посебног су значаја активности као што је седење, трансфери и способност кретања, на основу којих је дефинисано пет нивоа функционисања, где први ниво представља најлакши а пети ниво најтежи степен оштећења грубих моторичких функција.

2.2. Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) Колики је број недостајућих података?
 - б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да Не
 - в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података
-

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Квалитет података контролисан је применом различитих статистичких метода и поређењем са литературним подацима.

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Поређењем добијених података са литературним подацима.

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у **Репозиторијум Универзитета у Новом Саду.**

3.1.2. URL адреса **https://cris.uns.ac.rs/searchDissertations.jsf**

3.1.3. DOI _____

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

- а) **Да**
- б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____
- в) Не

Ако је одговор не, навести разлог _____

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

3.2. Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? _____

3.2.2. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3. Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? **трајно**

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да **Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да **Не**

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да **Не**

Образложити

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности (https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.1. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? **Да** Не

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

22.01.2015. године, Комисија за етичност клиничких испитивања на човеку, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду.

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? **Да** Не

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

а) Подаци нису у отвореном приступу

б) **Подаци су анонимизирани**

ц) Остало, навести шта

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

а) **јавно доступни**

б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области

ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

5.2. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

Ауторство – некомерцијално – без прераде.

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Наташа Ненадов Јовановић

natasa.nenadov@mf.uns.ac.rs

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Наташа Ненадов Јовановић

natasa.nenadov@mf.uns.ac.rs

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Наташа Ненадов Јовановић

natasa.nenadov@mf.uns.ac.rs