

## **NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Odlukom Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu broj: 4600/8 od 14.04.2014. godine za ocenu doktorske disertacije pod nazivom „Komparativna analiza morfoloških karakteristika i ishoda le enja bolesnika sa cervikalnim i intertrohanternim prelomima proksimalnog dela butne kosti“, kandidata dr Kenana Senohradskog, odre ena je komisija u sastavu:

1. Doc. Dr Ivan Miloševi – Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Vidosava Radonji – Institut za anatomiju „Dr Niko Miljani“, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Milorad Mitkovi – Klinika za ortopediju, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Mentor doktorske disertacije je Prof. dr Marko Bumbaširevi

Nakon detaljnog pregleda priložene dokumentacije, konsultacija sa mentorom i kandidatom, a prema kriterijumima za ocenu doktorske disertacije, lanovi komisije Nau nom ve u Medicinskog fakulteta u Beogradu jednoglasno podnose slede i

### **IZVEŠTAJ**

#### **A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija pod nazivom „Komparativna analiza morfoloških karakteristika i ishoda le enja bolesnika sa cervikalnim i intertrohanternim prelomima proksimalnog dela butne kosti“ sadrži deset poglavlja: Uvod, Ciljevi rada, Hipoteze, Metode istraživanja, Rezultati, Diskusija, Zaklju ci, Literatura, Skra enice i Prilozi. Disertacija je napisana na 127 strana, na kojima je prikazano 30 tabela, 57 grafikona, 30 slika i 2 priloga. U poslednjem poglavlju je iznet pregled literature koja je citirana u doktorskoj disertaciji i sadrži 168 citata.

**UVOD.** Uvod se sastoji iz 9 delova. U prvom delu su prikazani najznačajniji epidemiološki podaci vezani za prelome kuka. Navedeni su relevantni podaci koji se odnose na epidemiologiju preloma

**CILJEVI RADA** su jasno definisani i napisani tako da se na osnovu epidemioloških i morfoloških parametara da odgovor na pitanje da li postoji razlika u morfološkim karakteristikama (geometrijski parametri, gustina koštane mase) kod ove dve grupe pacijenata, da li postoji razlika u epidemiologiji, morbiditetu, mortalitetu, patogenezi i ishodu lečenja kod pacijenata sa prelomom vrata butne kosti i pacijenata sa intertrohanternim prelomima butne kosti i koliko je realan rizik od preloma kod osteoporoze i da li prethodne frakture povećavaju rizik od preloma proksimalnog okrajka femura.

**HIPOTEZE RADA** U ovom poglavlju su precizno postavljene hipoteze koje će se u toku izrade doktorata potvrditi ili odbaciti. Postavljene su sledeće hipoteze:

1. Dužina vrata je direktno proporcionalna riziku za prelom vrata butne kosti, dok je širina vrata obrnuto proporcionalna riziku od preloma.
2. Povećan kolo-dijafizalni ugao dovodi do većih intertrohanternih preloma.
3. Osobe ženskog pola imaju veći rizik za intertrohanterne prelome.
4. Oslabljen vid utiče na veću incidencu preloma vrata butne kosti.
5. Korišćenje kortikosteroida dovodi do povećane incidence intertrohanternih preloma.
6. Sedativi dovode do povećane incidence preloma vrata butne kosti.
7. Seosko stanovništvo pokazuje veću incidencu preloma vrata butne kosti.
8. Pacijenti sa prelomom vrata butne kosti imaju bolji ishod lečenja u odnosu na pacijente sa intertrohanternim prelomom.

**MATERIJAL I METODE** U ovom poglavlju detaljno su opisane sve metode koje su korišćene u radu. Na početku je pomenuto da je u pitanju epidemiološka studija i da su se tokom izrade disertacije koristila tri upitnika:

specijalno dizajnirani upitnik koji je korišćen po prijemu i koji sadrži epidemiološke podatke

- SF-36 upitnik za procenu kvaliteta života na otpustu i godinu dana posle operacije
- Harris Hip Score za procenu funkcije kuka nakon operacije. Merenje je vršeno godinu dana posle operacije.

Dalje se pristupilo merenju spoljašnjih dijametara proksimalnog okrajka butne kosti, a mereni su sledeći parametri: HAL (cm) - dužina kuka, FNL (cm)- dužina vrata, FNW (cm)-

širina vrata, Q (°) kolo-dijafizalni ugao, TW (cm)- intertrohanteri na širina, FSW (cm) – širina tela femura, FHW (cm)- širina glave butne kosti, širina medijalnog i lateralnog korteksa vrata butne kosti, kao i endkortikalni dijametar, širina medijalnog i lateralnog korteksa dijafize merena na na 2 cm ispod trohantera, kao i širina intertrohanterne linije. Kako su se u nekim slu ajevima radiografije radile sa razli im uve anjima (90-110%), vršilo se izra unavanje slede ih indeksa: indeks vrata femura: FNW/HAL - odnos širine vrata i dužine kuka, intertrohanteri ni indeks: FNW/TW - odnos širine vrata i intertrohanteri ne širine, indeks proksimalnog okrajka femura: FSW /HAL - odnos širine dijafize femura i dužine kuka. Obrada podataka je vršena koriš enjem SPSS statisti kog paketa (verzija 12.0, Inc., Chicago, IL, USA). Od statisti kih testova su koriš eni koeficijent Pirsonove linearne korelacije, a za pore enje razlike koriš eni su studentov T-test i <sup>2</sup> test. Mann-Whitney U-test je koriš en kada nije bilo normalne distribucije podataka <sup>2</sup> i Fišerov test (tablice 2x2) koriš en je za pore enje dihotomnih varijabli. Kao zna ajna smatrana je p vrednost < 0.05. Rezultati su obra eni metodama deskriptivne statistike, a pomo u korelacione analize ispita emo povezanost odnosno razlike izme u pacijenata sa prelomom vrata butne kosti i intertrohanternim prelomom.

**REZULTATI** su prikazani u vidu 6 podgrupa, 27 tabela i 57 grafikona, uz propratni tekst, iji sadržaj u potpunosti odgovara sadržaju priloga.

U poglavlju **DISKUSIJA** kandidat je na sveobuhvatan i detaljan na in povezao svoje rezultate sa rezultatima drugih autora. Na adekvatan na in je analiziran svaki faktor rizika pojedina no. Na osnovu toga, kandidat je izneo svoje zaklju ke i hipoteze, koji objašnjavaju rezultate ove doktorske disertacije u skladu sa rezultatima ve ine drugih autora koji imaju isti nau ni interes.

U poglavlju **ZAKLJU CI** navedeni su najzna ajniji zaklju ci koji su potpuno u skladu sa dobijenim rezultatima i navedenim ciljevima istraživanja.

U poglavlju **LITERATURA** navedene su 164 bibliografske jedinice iz stranih i doma ih publikacija, uklju uju i i publikacije kandidata koje su citirane vankuverskim stilom.

U poglavlju **SKRA ENICE** taksativno i sa jasnim opisom su navedene sve skra enice koje su se javljale u disertaciji .

U poglavlju **PRILOZI** su priloženi upitnici koji su koriš eni tokom izrade rada.

## B. Opis postignutih rezultata

Rezultati ove doktorske disertacije su podeljeni u šest celina. U prvom delu istraživanja je pokazano da su dominantno bile povređivane osobe ženskog pola, ali nije bilo značajne razlike između u dve grupe preloma. Takođe, u obe grupe su dominantno bile povređivane osobe starije od 70 godina, ali takođe nije bilo statistički značajne razlike između poređenja ispitanika sa prelomom vrata butne kosti i ispitanika sa intertrohanternim prelomima. Značajno su više bili povređivane osobe koje su živеле u gradu, ali i ovde nije dobijena statistički značajna razlika između u dve grupe ispitanika. Analiza ishoda lečenja (preživljavanja) je pokazala da nema značajne razlike između u dve grupe. Kako se uglavnom radilo o osobama starije životne dobi, to su uglavnom bile osobe koje su u penziji, mali broj (statistički bez značaja) je bio u radnom odnosu. Vrsta lečenja je bila različita, što je u skladu sa važećim standardima za lečenje preloma. Ispitanici iz obe grupe su pre povrede imali sličnu pokretljivost kuka, ali je značajno da su ispitanici sa prelomom vrata butne kosti imali statistički značajno prisustvo bola u kuku pre pada.

Takođe nije dobijena statistički značajna razlika u postojanju ranijih povreda kuka ili preloma nekih drugih delova koštano-zglobnog sistema.

U obe grupe povrede su dominantno nastale spoticanjem, na ravnom, u kućnim uslovima. Interesan je rezultat koji se odnosi na podlogu na kojoj se desio pad. Ispitanici sa prelomom vrata butne kosti su statistički više povređivani padom na meku podlogu, poređenje sa ispitanicima sa prelomom trohanterne regije.

Dalje su prikazani rezultati vezani za vreme povrede. Ovde je pokazano da su pacijenti sa prelomom vrata butne kosti dominantno povređivani u periodu od decembra do februara, a ispitanici sa prelomom trohanterne regije u periodu od marta do maja.

Prelomi vrata butne kosti su se najčešće dešavali u periodu od 13 do 18h, a prelomi trohanternog masiva od 7 do 12h.

Značajan je i rezultat koji pokazuje da su ispitanici sa prelomom vrata butne kosti uglavnom živeli sa članovima porodice, dok su pacijenti sa intertrohanternim prelomima živeli uglavnom sami.

Fizi ka aktivnost je bila zna ajno izraženija kod ispitanika sa intertrohanternim prelomom. U porodicma ispitanika sa prelom intertrohanterne regije je bilo statisti ki zna ajno više preloma kuka u odnosu na prvu grupu ispitanika.

U slede em delu su prikazani rezultati vezani za faktore rizika: pušenje, kafa, alkohol. Dobijeno je da su ispitanici sa intetrohanternim prelomom statisti ki zna ajno više konzumirali alkohol.

Dalje su prikazani rezultati vezani za komorbiditete (ošte enje vida, sluha i ravnoteže). Tu nije dobijana zna ajna me ugrupna razlika.

Dalje su prikazani rezultati po organskim sistemima. Dobijeno je da su kardiovaskularne bolesti i bolesti metabolizma zna ajno zastupljeniji kod ispitanika sa prelomom vrata butne kosti, dok su ispitanici sa intertrohanternim prelomom zna ajno eš e imali poreme aj gastrointestinalnog sistema.

Potom su prikazani rezultati vezani za koriš enje lekova. Pokazano je da su ispitanici sa prelomom vrata butne kosti zna ajno eš e uzimali sedative, kortikosteroide, oralne antidijabetike i hormonsku terapiju, dok su ispitanici sa intertrohanternim prelomom eš e uzimali diuretike.

Slede i faktor rizika je izlaganje suncu i pokazano je da su se ispitanici sa intertrohanternim prelomom eš e izlagali suncu.

Zatim su prikazani rezultati vezani za faktore rizika samo za žensku populaciju. Tako je pokazano da su žene sa prelomom vrata butne kosti imali statisti ki zna ajno manji broj poro aja, dok dojenje, dužina menopauze nisu imali zna ajan uticaj u predikciji pojave jednog od dva tipa preloma.

Osteoporoz, kao glavni faktor rizika za nastanak preloma kuka, nije se pokazala kao signifikantan prediktor nastanka jednog od dva ispitivana tipa preloma kuka.

Dalje su prikazani rezultati vezani za geometrijske parametre. Dobijena je statisti ki zna ajna razlika kod dužine osovine kuka, kod širine vrata, endkortikalnog dijametra, kod medijalnog korteksa dijafize, kod debljine intertrohanternog korteksa, indeks FNW/HAL i indeks FSW/HAL.

Potom su u slede em poglavlju prikazani rezultati ispitivanja povezanosti vrste preloma faktora rizika , ishoda le enja i faktora rizika.

Analizom podataka dobijeno je da postoji značajna povezanost između vrste preloma i slede ih nezavisnih varijabli: ishoda leenja, podloge, datuma povrede, fizičke aktivnosti, povreda u porodici, pušenja, konzumacije kafe, alkohola, poremećaja vida, ravnoteže, sluha, postojanja gastrointestinalnih oboljenja, oboljenja centralnog nervnog sistema, oboljenja metabolizma, korišćenja antihipertenziva, diuretika, sedativa, kortikosteroida, oralnih antidiabetika) i izlaganja suncu .

Što se tiče povezanosti geometrijskih parametara i vrste preloma, dobijena je značajna povezanost kod HAL, FNL, endokortikalnog dijametra, debljine intertrohanterne linije, kod indeksa FNW/HAL i kod indeksa FSW/HAL.

Poslednja kolona tabele pokazuje povezanost ishoda leenja i određenog parametra i tu je dobijen rezultat da postoji značajna povezanost između ishoda leenja i: godina starosti, mesta stanovanja, strane povrede, pokretljivosti pre povrede na inapada, podloge, mesta, vremena, datuma povrede, povreda u porodici, pušenja, konzumacije kafe, alkohola, vida, ravnoteže, sluha, postojanja gastrointestinalnih oboljenja, korišćenja antihipertenziva, diuretika, sedativa, oralnih antidiabetika, dojenja i dužine menopauze.

Što se tiče povezanosti geometrijskih parametara i ishoda leenja, dobijena je značajna povezanost kod FNL, lateralnog korteksa vrata.

Dalje su prikazani rezultati koji se odnose na ispitivanje jačine povezanosti geometrijskih parametara. U sledećem poglavlju su prikazani rezultati vezani za SF 36 upitnik. Analizom međugrupnih razlika dobijena je statistički značajna razlika kod : PrePFT, PreRPT, PreBPT, PreGHT, PreVTT, PreSFT, PoslePFT, RazlikaPFT, RazlikaRPT.

Dalje su podaci podvrgnuti testiranju ANOVA-e, koristeći generalni linearni model.

Ovde je dobijena statistički značajna razlika kod svih parametara SF 36 upitnika, za obe grupe ispitanika.

Dalje su prikazani rezultati koji se tiču SF 36 kod pacijenata koji su leeni operativno, a test je rađen u ranom postoperativnom periodu i tu nije bilo statistički značajne razlike između dve grupe ispitanika. Svi rezultati vezani za geometrijske parametre su propratno odgovarajućim grafikonima.

Na kraju su prikazani rezultati vezani za Harris Hip Score, gde je pokazano da je razlika statistički značajna.

### C. Usporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima literature

Porede i rezultate kandidata sa rezultatima u referentnoj literaturi došli smo do slede ih zapažanja. Rizik da se osoba ženskog pola starija od 50 godina da doživi prelom kuka iznosi 14-18% u poređenju sa muškarcima gde rizik iznosi 3-6%. Geometrijska struktura proksimalnog okrajka femura pokazuje da muškarci sa godinama starosti podležu značajnijoj subperiostalnoj ekspanziji i kortikalna regija ostaje kod muškaraca konstantna, za razliku od žena. I upravo izgleda da ova specifična (eng.cross-sectional) geometrija kod muškaraca kompenzuje promene u koštanoj gustini koje nastaju sa godinama. Važni faktori koji objašnjavaju zašto su prelomi češći i kod žena su: odsustvo procesa kao što je menopauza, otkloni kralježnice i životni vek, smanjena sklonost ka padanju. Incidenca preloma kuka je gotovo eksponencijalno zavisna od godina starosti, tako da se preko 90% preloma javlja kod osoba starijih od 70 godina života. Incidenca preloma kuka ukazuje na geometrijsku progresiju za svaku dekadu posle 50 godina, sa tendencijom udvostručenja svake 7-8 godina u populaciji žena i 5-6 godina u populaciji muškaraca. Utvrđeno je da se preko 30% odrasle populacije doživi prelom kuka do 90 godine života. Normalna posturalna stabilnost se smanjuje sa godinama zbog poremećaja vida, vestibularne funkcije i promena muskuloskeletnog sistema, a ovo utiče na povećanje rizika od pada. Osim toga sa godinama se smanjuje koštana gustina, kao i telesna težina što utiče na lokalnu apsorpciju stresa, slabljenje odgovaranja mišićne mase i mišićne mase.

Prema jednoj logitudinalnoj studiji, visina majke i usporena stopa rasta deteta su glavne determinante koje određuju rizik od preloma.

Osobe koje su više rastom imaju veći rizik od preloma nego osobe nižeg rasta, iako postoje istraživanja sa suprotnim zaključcima.

Smanjena telesna težina se smatra nezavisnim faktorom kod preloma kuka. Niska TT je snažan prediktor smanjenog BMI (T-score < -3,5), koji je nedvosmisleno faktor rizika za prelome.

Mnoga istraživanja su pokazala da svako smanjenje SD u gustini kostiju u predelu vrata butne kosti povećava za 2,6 puta rizik od preloma. Pokazano je takođe da je kod muškaraca OR za netraumatski prelom kuka iznosi 1,98, dok kod žena OR iznosi 2,39.

Maksimum koštane mase ovek ima u ranom zreloom dobu, nakon završetka linearnog rasta skeleta i ono je uslovljeno genetskim faktorima, hormonima, ishranom i fizi kom aktivnoš u. Nakon toga nastupa period gubitka koštane mase, u zavisnosti od godina, menopauze i razli itih faktora rizika (niska TT, akohol, pušenje, nera anje i nedostatak redovnog vežbanja).

Geometrija kuka je važan prediktor za potencijalne frakture, jer je ja ina objekta zavisna od njegove geometrije, što predstavlja jedan od najvažnijih inženjerskih principa. Slede i važan princip su mehani ke osobine materijala. Torzione sile na femur doveš e do pucanja na najslabijem delu, a to je najhorizontalnije postavljen vrat butne kosti. Na ovo je prvi put ukazano pre 150 godina. Od tada uloga geometrije kuka proksimalnog okrajka femura u nastanku preloma predstavlja predmet istraživanja mnogih studija, ali su rezultati kontradiktorni. Rezultati ovog israživanja su pokazali da postoji statisti ki zna ajna razlika u bolovima u kuku pre povrede, koji je bio izraženiji kod grupe sa prelomom trohanernog masiva. Ovo se može objasniti injenicom da su u grupi sa trohanernim prelomom pacijenti bili stariji i da se time pove ava verovatno a da su pre preloma kod ovih pacijenata bile izraženije degenerativne promene.

Preko 90% preloma kuka je posledica pada, ali samo 1% svih padova kod starijih rezultira prelomom kuka. Svaki pad sa visine stajanja dovodi do direktnog, lateralnog dejstva na trohanerni masiv što dovodi do preloma kod starijih osoba, a uticaj pravca pada na prelom kuka je dokazan u više klini kih studija. U ovom radu je podloga bila signifikantan prediktor vrste preloma.

Ovo se može objasniti injenicom da do preloma vrata butne kosti može do i cikli nim optere enjem unutar fizioloških granica na osteoporotnoj koštanoj strukturi, pri emu prvobitno dolazi do pojave mikropreloma koji se u jednom trenutku pretvaraju u makroprelom. Upravo trenutak pada, makar i na mekanu podlogu može dovesti do pojave ovog makropreloma.

Interesantan je i rezultat ove doktorske disertacije koji pokazuje da su prelomi vrata butne kosti statisti ki zna ajno eš i u zimskim mesecima, dok su trohanerni prelomi eš i u letnjim mesecima. Ovo se može objasniti i predloženim mehanizmom nastanka preloma vrata butne kosti, po kojem prilikom pada dolazi do spoljašnje rotacije ekstremiteta, pri emu glava butne kosti biva vrsto fiksirana prednjom kapsulom i iliofemoralnim ligamentom, a



vrat se rotira put unazad. U tom trenutku vrat dolazi u kontakt sa zadnjom ivicom acetabuluma, pri čemu dolazi do preloma vrata butne kosti.

Dobro poznati faktori koji povećavaju rizik od pada su : usporena reakcija ruku, smanjenja snaga hvatanja, padovi zbog korišćenja stepenica i merdevina, okretanje oko sebe, kognitivni status (najmanje 5 grešaka u Mini Mental Score upitniku), upotreba sedativa (benzodiazepini, fenotiazini i antidepresivi), problemi sa stopalom (ukljevi, deformiteti prstiju, ulkusi i deformisani nokti), neuromuskularni poremećaji (nemogućnost hodanja u jednoj liniji), poremećaji vida, kao i sveukupna oslabljena aktivnost. Za ponavljane ne-sinkopalne padove, povećan rizik je utvrđen kod osoba koje imaju poteškoća sa ustajanjem sa stolice, otežanim tandem hodanjem (peta-prsti), sa artritism, Parkinsonova bolest, tri i više padova u jednoj godini, padovi sa povredama tokom jedne godine. Uzimanje alkohola i fizički faktori u okolini, kao što su stepenice, osvetljenje ulica i trotoara su takođe označeni kao važni faktori. Podaci iz četiri slučaj-kontrola studije i četiri prospektivne studije ukazuju da su mala telesna težina, pušenje, uzimanje kafe, dugodelujućih sedativa i fizička neaktivnost faktori rizika za nastanak fraktura. Fizička aktivnost u detinjstvu i adolescenciji poboljšava koštanu snagu [126]. Penjanje uz stepenice i brzo hodanje dovode do povećanja koštane gustine u predelu kuka i u celom telu kod žena u menopauzi. Neke studije su pokazale da žene koje nisu bile u stanju da šetaju imaju dva puta veći rizik od preloma nego žene koje su redovno šetale. Autor je ovo objasnio težom da su kod žena koje su šetale miši i razvijeniji i imaju bolju neuromišićnu funkciju, stabilnost, vid, što sve zajedno dovodi do smanjenja rizika od pada. Dijeta sa visokim sadržajem magnezijuma kod žena u menopauzi dovodi do pojačane urinarne ekskrecije kalcijuma i na taj način dolazi do povećanog rizika od preloma. Visok unos gvožđa je takođe prema jednoj studiji vezan sa povećanim rizikom od preloma, ali tačan mehanizam nije poznat. U ranijim istraživanjima pokazano je da visok unos vitamina C dovodi do negativnog balansa kalcijuma što dovodi do redukcije spongiozne i kortikalne kosti. Međutim, novije studije pokazuju da uzimanje vitamina C ili suplemenata ima protektivni uticaj na pojavu osteoporotičnih preloma. Namirnice životinjskog porekla (meso, riba, jaja) su siromašne kalcijumom i bogate proteinima i na taj način dovode do povećanog rizika od preloma. Obrnuta relacija između unosa kafe i koštane mase objašnjava se kalcijurijom efektom kofeina.

Uticaj fluorizacije vode na rizik od preloma je kontraverzan, a to se može objasniti različitim dizajnom studija. Unos kalcijuma opada sa godinama, zbog smanjenog unosa hrane bogate kalcijumom. Intestinalna apsorpcija kalcijuma se takođe smanjuje sa godinama zbog smanjenje sposobnosti apsorpcije. Nedostatak vitamina D je pre povezan sa smanjenim izlaganjem suncu, koje se ne može nadoknaditi uzimanjem suplemenata. Sa godinama takođe se smanjuje sposobnost kože da produkuje vitamina D<sub>3</sub>. Kumulativni odgovor na deficit kalcijuma i smanjen nivo vitamina D je negativan balans kalcijuma koji dovodi do sekundarnog hiperparatireoidizma i time do povećanja rizika od preloma.

Pušenje je označeno kao faktor rizika kod preloma kuka kod žena u menopauzi, a rizik se smanjuje sa prestankom pušenja. Postoje i istraživanja koja pokazuju da nema korelacije između pušenja i povećanog rizika od preloma. Mogući mehanizam uticaja pušenja se objašnjava time da su pušači obično manje telesne težine, da imaju manji BMI i manji nivo paratireoidnih hormona i 25 –hidroksivitamina.

Ekstenzivna upotreba alkohola povećava rizik od preloma. Sa druge strane tzv. „socijalno pijenje“ je povezano sa povećanjem koštane gustine kod muškaraca i žena u menopauzi. Pozitivan uticaj alkohola se objašnjava povećanjem nivoa estradiola u serumu. Međutim, svaka upotreba alkohola dovodi do smanjenja funkcije osteoblasta, što se dokazuje smanjenim nivoom osteokalcina, a dugotrajna upotreba alkohola dovodi do povećanja nivoa serumskog vitamina D sa posledicom malapsorpcijom kalcijuma, hipokalcemijom i hipokalcijurijom.

Manja incidenca preloma kod ruralnog stanovništva objašnjava se pre svega većom fizičkom aktivnošću u seoskom stanovništvu, što povoljno deluje na metabolizam koštanog tkiva.

Rezultati ove studije su pokazali da su kardiovaskularne bolesti statistički značajno zastupljenije kod obe grupe pacijenata, iako su rezultati nekih studija pokazali da postoji slaba korelacija između oboljenja KVS i rizika od preloma, ali je ta korelacija izraženija kod žena.

Neke prospektivne studije su pokazale povećan rizik od preloma kod pacijenata koji boluju od dijabetesa, a taj rizik je malo veći i kod DM tipa I, gde iznosi 6,9, a rizik kod DM tipa II iznosi 1,8. Povećan rizik od preloma kod pacijenata sa dijabetesom se objašnjava na dva načina: direktan uticaj na koštani metabolizam i indirektno preko komplikacija dijabetesa koje predisponiraju pad kao što su retinopatija, periferna neuropatija.

Cerebrovaskularni poremećaji, pre svega moždani insult, su mnogo puta pokazani kao faktori rizika, najčešće zbog činjenice da je povećan rizik od pada, kao i zbog činjenice da mišićna slabost i paraliza dovode do povećane osteoporoze. Kod pacijenata koji su hospitalizovani zbog moždanog udara 7 puta je povećan rizik od preloma kuka.

U mnogim studijama se ističe uloga benzodiazepina, koji svojim neželjenim efektima dovode do konfuzije i vrtoglavice, a to dovodi do povećanog rizika od pada. Sa druge strane dugotrajna upotreba benzodiazepina dovodi do poremećaja metabolizma D3 vitamina, što dovodi do redukcije koštane gustine. U ovom istraživanju je pokazano da su sedativi statistički značajno više zastupljeni u grupi sa prelomom vrata butne kosti. Nekoliko studija ukazuje i na ulogu kortikosteroida, uticajem na inhibiciju sinteze matriksa. Rizik od preloma kod upotrebe kortikosteroida se objašnjava ne kumulativnom, nego dnevnom dozom, a ukoliko je dnevna doza veća, veći je i rizik od preloma.

Tiazidni diuretici dovode do povećanja koštane mase, ali nije dokazano da smanjuju rizik od preloma. Za razliku od tiazida, furosemid stimuliše ekskreciju kalcijuma preko bubrega, a to može dovesti do povećanog rizika od osteoporoze i samim tim i rizika od preloma.

Sa druge strane, diuretici mogu dovesti do sinkopa, što dovodi do povećanog rizika od pada, odnosno od preloma.

Upotreba hormonskih preparata (tipa Tiroksina), povećava koštani turnover, što dovodi do smanjenja koštane gustine, a time do povećanog rizika od preloma.

Žene u menopauzi koje imaju veoma mali nivo koncentracije estradiola i visok nivo koncentracije globulina koji vezuju seksualne hormone imaju veći rizik za prelom kuka i kile menog stuba. Deficit estrogena proizilazi iz smanjene funkcije ovarijuma. Manjak estrogena i gubitak koštane mase mogu da proizilaze iz visoke prevalencije mrtvih osteocita.

Uticaj laktacije i trudnoće na rizik od preloma nije do kraja razjašnjen. Sa jedne strane postoje mišljenja da u ovim stanjima dolazi do promena u koštanom metabolizmu, ali te promene nemaju značajniji uticaj na rizik od preloma. Kada je trudnoća u pitanju, pokazano je da su žene sa višestrukim trudnoćama pod manjim rizikom od preloma, a to se objašnjava povećanjem telesne težine u trudnoći. Moguća povezanost geometrijskih parametara proksimalnog okrajka femura i rizika od preloma vrata butne kosti bila je tema mnogih istraživanja, pogotovu poslednje dve decenije, kada su se razvile nove metode u proceni skeletne morfologije.

Tako je pre 25 godina pokazano da pacijenti sa intetrohanternim prelomom imaju značajno kraća i vrata butne kosti, nego pacijenti sa subkapitalnim prelomom vrata butne kosti ili osteoartritisom. U jednom istraživanju pokazano je da pacijenti sa prelomom proksimalnog okrajka femura (vrat butne kosti i intetrohanterni prelomi) imaju tanji korteks, veće u glavu butne kosti i veće u širinu vrata butne kosti u odnosu na grupu koja nema prelome, što se delimično poklapa sa rezultatima ove studije. Dužina kuka korelira sa rizikom od preloma. Ta an mehanizam nije poznat, ali se pretpostavlja da veća dužina kuka vodi ka većim mogućnostima preloma velikog trohantera i manjoj apsorpciji sile prilikom pada.

Neke studije su pokazale da je kolo-dijafizalni ugao značajno veći i kod pacijenata sa prelomom, dok je zaključak drugih studija bio da nema značajne razlike.

U studiji koja je istraživala uticaj geometrijskih parametara na rizik od preloma pokazano je da je veći i kolodijafizalni ugao povezan sa većim rizikom od preloma. Međutim postoji i istraživanje koje ukazuje da nema korelacije između u kolodijafizalnog ugla i rizika od preloma.

Biomehanički testovi *ex vivo* su pokazali da ugao ne korelira sa vrstinom vrata butne kosti. Uopšte posmatrajući i korelacija između u kolodijafizalnog ugla i rizika od preloma može se objasniti na više načina. Jedan od njih ukazuje na interakciju ugla odnosno anteverzije i pravca pada. Poslednjih godina je aktuelno ispitivanje uticaja geometrije proksimalnog femura i gustine kostiju (eng. BMD-bone mineral density) merene putem DXA metode (eng. dual-energy X-ray absorptiometry). Tako je pokazano da je najbolji prediktor za prelome vrata butne kosti kombinacija širina medijalnog korteksa na karkaru, gustina kosti u trohanternoj regiji, kolo-dijafizalni ugao i gustina kosti u predelu Vardovog trougla (eng. Ward triangle). U istraživanju u kojem je ispitivana vrstina femura u odnosu na gustinu kosti (merena putem DXA i kvantitativnim CT-om) i geometrijske parametre, pokazano je da su dužina vrata i širina vrata značajno povezani sa vrstinom femura, dok nije nađena značajna povezanost vrstine femura sa kolo-dijafizalnim uglom.

Kada je reč o SF 36 upitniku, tu je literatura relativno oskudna, ali je pokazano da pacijenti sa prelomom vrata butne kosti imaju manji telesni bol od pacijenata sa prelomom trohanternog masiva.

Pretraživanjem svetske literature nismo našli studiju u kojoj se poredi ishod lečenja pomoću Harris Hip skora. U jednoj studiji kineskih istraživača, u kojoj je pomoću Harris Hip Score-a

prva ena ishod le enja nakon ugradnje parcijalne i totalne proteze kuka kod pacijenata sa intertrohanternim prelomom, pokazano je da nema statistički značajne razlike između u dve grupe ispitanika.

Značaj rezultata ovog istraživanja se ogleda u tome da se otvara mogućnost za razvoj nove strategije u prevenciji nastanka preloma kuka.

#### **D. Objavljeni i saopšteni rezultati koji čine deo teze:**

Objavljeni rad:

Senohradski K, Markovic-Denic L, Lesic A, Bumbasirevic V, Bumbasirevic M. Trends in the incidence of hip fractures. *Osteoporos Int.* 2013 May;24(5):1759-63.

## **E. ZAKLJUČAK** (Obrazloženje naučnog doprinosa disertacije):

Rezultati ove doktorske disertacije predstavljaju značajan naučni doprinos i pružaju nova saznanja o faktorima rizika za nastanak preloma kuka. Analizirani su svi relevantni faktori rizika, a neki rezultati daju potpuno nova saznanja o mehanizmu nastanka jednog od dva glavna tipa preloma kuka. Ovakva saznanja će doprineti boljoj prevenciji i boljem lečenju preloma kuka, što može dovesti do smanjene incidence preloma kuka, koja ve sada ima epidemijski karakter.

## **F. PREDLOG KOMISIJE ZA OCENU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE**

Doktorska disertacija pod nazivom „Komparativna analiza morfoloških karakteristika i ishoda le enja bolesnika sa cervikalnim i intertrohanternim prelomima proksimalnog dela butne kosti“, kandidata dr Kenana Senohradskog , po svom sadržaju i formi, dobro napisanom uvodnom delu, jasno postavljenim istraživa kim ciljevima, dobro osmišljenoj metodologiji, precizno iznetim rezultatima rada, razložnoj diskusiji i dobro formulisanim zaklju cima ispunjava sve kriterijume dobro napisanog nau nog rada,pa Komisija sa zadovoljstvom predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju pod nazivom „Komparativna analiza morfoloških karakteristika i ishoda le enja bolesnika sa cervikalnim i intertrohanternim prelomima proksimalnog dela butne kosti“, kandidata dr Kenana Senohradskog i odobri javnu odbranu.

**Mentor:**

**lanovi Komisije**

---

Prof. dr Marko Bumbaširevi

---

Doc.dr Ivan Miloševi

**Komentor:**

---

Prof. dr Vidosava Radonji

---

Prof.dr Aleksandar Leši

---

Prof.dr Milorad Mitkovi

Beograd, 29. maj 2013. godine