

TJMOČKI MEDICINSKI GLASNIK

YU ISSN 0350-2899

VOL. 37 (2012. GODINA)

ZAJEČAR

BROJ 2



TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK
dr Emil Vlajić

**POMOĆNICI GLAVNOG I ODGOVORNOG
UREDNIKA**

Prim Dr sci med Željka Aleksić
dr Miljan Jović

ČLANOVI UREDNIŠTVA TMG
dr Borislav Miletić
dr Tanja Janković
dr Saška Manić

ČLANOVI UREĐIVAČKOG ODBORA

Dr sci med Slađana Anđelić
Doc dr Goran Bjelaković
Prof. dr Vidojko Đorđević
Prof. dr Slobodan Ilić
Doc dr Vladimir Jakovljević
Prof. dr Biljana Kocić
Prof. dr Zoran Krstić
Prof. dr Lazar Lepšanović
Prof. dr Branko Lović
Prof. dr Dragan Micić
Prof. dr Nebojša Paunković
Prof. dr Žarko Ranković
Asist. dr Bojana Stamenković
Mr sci med Vesna Živojinović

SEKRETAR
Verica Radenković

LEKTORI
Srpski jezik: Ljubiša Rajković, profesor
Engleski jezik: Nataša Arandelović, profesor

Časopis izlazi četiri puta godišnje.

Mišljenjem Republičkog sekretarijata za kulturu broj 413-982/76-02a od 5. novembra 1976. godine da je publikacija iz oblasti stručne literature, oslobađa se plaćanja poreza na promet.

VLASNIK I IZDAVAČ
Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar

ADRESA REDAKCIJE
Timočki medicinski glasnik
Zdravstveni centar Zaječar
Rasadnička bb
19000 Zaječar

ADRESA ELEKTRONSKE POŠTE (E-MAIL)
tmglasnik@gmail.com

WEB ADRESA
www.tmg.org.rs

TEKUĆI RAČUN
(Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar)
205-59982-77

ŠTAMPA
Kairos, Zaječar

TIRAŽ
500 primeraka

CIP – Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

61

TIMOČKI medicinski glasnik / odgovorni urednik Nebojša Paunković; glavni urednik Emil Vlajić. – God 1, (1976) -.
Zaječar : Podružnica Srpskog lekarskog društva u Zaječaru, 1976- (Zaječar : Kairos). – 30 cm
Dostupno i na <http://www.tmg.org.yu>. –
Tromesečno

ISSN 0350-2899 = Timočki medicinski glasnik
COBISS.SR-ID 5508610

S A D R Ž A J

ORIGINALNI RADOVI

- Snežana Sretenović, Biljana Mihaljević, Nebojša Anđelković, Boško Anđelić, Ljuba Jaković,
Snežana Janković, Ružica Jančić-Nedeljkov*
**PROGNOSTIČKI ČINIOCI KOD OBOLELIH OD DIFUZNOG KRUPNOĆELIJSKOG
B-LIMFOMA** 65
- Ljiljana Antić, Dragan Antić, Dragana Radovanović, Vladimir Kaluđerović*
**ZNANJA I STAVOVI STUDENATA VISOKE MEDICINSKE ŠKOLE U ĆUPRIJI
O PREVENCIJI RAKA GRLIČA MATERICE**..... 74
- Milena Jokšić, Radojka Jokšić-Mazinjanin, Siniša Šijačić, Dušan Nikolić, Emilija Berčeni,
Lana Andrić, Mirjana Dimitrašković*
**SUICIDUM- TENTAMEN SUICIDII U RADU SLUŽBE HITNE MEDICINSKE
POMOĆI U BEČEJU**..... 81
- Vesna Nikolić, Slobodan Stanković, Duško Spasovski, Zoran Vukašinović, Zorica Živković*
**NAJČEŠĆI TIPOVI LEZIJA SLIČNIH TUMORIMA I FIBROZNIH
DEFEKATA KOSTI U DEČIJEM DOBU**..... 88
- Jelena Zvekić-Svorcan, Aleksandra Mikov, Ivan Mikov, Karmela Filipović, Sofija Subin –Teodosijević*
**UTICAJ BOLA NA FUNKCIONALNU SPOSOBNOST PACIJENATA SA
OSTEOARTROZOM KOLENA**..... 94
- PREGLED LITERATURE**
- Jelena Pantelić*
PREVENCIJA DIJABETESNE NEFROPATIJE..... 101
- PRIKAZ SLUČAJA**
- Ljiljana Ivanović, Mirjana Bogavac, Marko Maksimovic, Ljiljana Mladenović Segedi*
**RETROPERITONELNI TUMOR UVEK DIJAGNOSTIČKA DILEMA:
PRIKAZ SLUČAJA**..... 110
- Goran Savić, Amela Iriškić*
REHABILITACIJA DVA SLUČAJA AFAZIJE NAKON VIGILNE KOME..... 113
- ISTORIJA MEDICINE**
- Брана Димитријевић*
**ПРОДОР ГОВЕЋЕ КУГЕ (PESTIS BOVINA) У СРБИЈУ 1849. ГОДИНЕ
И ЊЕНО УСПЕШНО ЛОКАЛИЗОВАЊЕ**..... 118
- Vinka Repac, Branislava Stanimirov*
**RAZVOJ SLUŽBE ZA OČNE BOLESTI OPŠTINE ŽITIŠTE
– kratak prilog za istoriju medicine**..... 123

CONTENTS

ORIGINAL PAPERS

- Snežana Sretenović, Biljana Mihaljević, Nebojša Anđelković, Boško Anđelić, Ljuba Jaković, Snežana Janković, Ružica Jančić-Nedeljkov*
PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA..... 65
- Ljiljana Antić, Dragan Antić, Dragana Radovanović, Vladimir Kaluđerović*
KNOWLEDGES AND ATTITUDES OF THE STUDENTS OF THE HIGH MEDICAL SCHOOL OF PROFESSIONAL STUDIES IN CUPRIJA ABOUT THE PREVENTION OF CERVICAL CANCER 74
- Milena Jokšić, Radojka Jokšić-Mazinjanin, Siniša Šijačić, Dušan Nikolić, Emilija Berčenji, Lana Andrić, Mirjana Dimitrašković*
SUICIDE - SUICIDE ATTEMPT IN THE WORK OF THE EMERGENCY DEPARTMENT OF THE HEALTH CARE CENTRE, BEČEJ..... 81
- Vesna Nikolić, Slobodan Stanković, Duško Spasovski, Zoran Vukašinović, Zorica Živković*
THE MOST FREQUENT TUMOUR-LIKE LESIONS AND FIBROUS OSSEOUS DEFECTS IN CHILDHOOD..... 88
- Jelena Zvekić-Svorcan, Aleksandra Mikov, Ivan Mikov, Karmela Filipović, Sofija Subin –Teodosijević*
THE INFLUENCE OF PAIN ON THE FUNCTIONAL CAPACITY IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS..... 94
- REVIEW ARTICLES**
- Jelena Pantelić*
PREVENTION OF DIABETIC NEPHROPATHY..... 101
- CASE REPORTS**
- Ljiljana Ivanović, Mirjana Bogavac, Marko Maksimovic, Ljiljana Mladenović Segedi*
RETROPERITONEAL TUMOUR – ALWAYS A DIAGNOSTIC DILEMMA: A CASE REPORT..... 110
- Goran Savić, Amela Iriškić*
APHASIA REHABILITATION AT TWO PATIENTS AFTER VIGIL COMA..... 113
- HISTORY OF MEDICINE**
- Branja Dimitrijević*
OUTBREAK OF CATTLE PLAGUE (PESTIS BOVINA) IN SERBIA IN 1849 AND ITS SUCCESSFUL LOCALIZATION..... 118
- Vinka Repac, Branislava Stanimirov*
DEVELOPMENT OF THE DEPARTMENT FOR EYE DISEASES IN THE MUNICIPALITY OF ŽITIŠTE – a short contribution to the history of medicine..... 123

UDK 616.42-006.44

ISSN 035-2899, 37(2012) br.2 p.65-73

PROGNOŠTIČKI ČINIOCI KOD OBOLELIH OD DIFUZNOG KRUPNOĆELIJSKOG B-LIMFOMA

PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA

Snežana Sretenović (1), Biljana Mihaljević (2), Nebojša Anđelković (1), Boško Anđelić (2), Ljuba Jaković (2), Snežana Janković (2), Ružica Jančić-Nedeljkov (2)

(1) KLINIČKI CENTAR KRAGUJEVAC, CENTAR ZA HEMATOLOGIJU, KRAGUJEVAC, (2) KLINIČKI CENTAR SRBIJE, KLINIKA ZA HEMATOLOGIJU, BEOGRAD

Sažetak: Uvod: Difuzni B krupnoćelijski limfom (DBKL) predstavlja difuznu proliferaciju velikih neoplastičnih B limfocita koja je veoma heterogena, kako na kliničkom tako i na genetskom i molekularnom nivou. Cilj rada: 1) Utvrditi i uporediti ukupan terapijski odgovor, odnosno preživljavanje u naših bolesnika u odnosu na pol, starost i prisustvo, odnosno odsustvo, opštih simptoma. 2) Utvrditi uticaj vrednosti laktat-dehidrogenaze, hemoglobina i sedimentacije u trenutku dijagnostikovanja na ukupno preživljavanje bolesnika. 3) Utvrditi i uporediti ukupan terapijski odgovor, odnosno preživljavanje u bolesnika sa DBKL u zavisnosti od kliničkog stadijuma određenog prema Ann Arbor klasifikaciji. Materijal i metode: Ispitivanje je sprovedeno po principu retrospektivne studije u periodu januar, 2000. – oktobar, 2006. godine. Podaci su prikupljeni iz pisane medicinske dokumentacije Instituta za hematologiju KC Srbije u Beogradu. Ispitano je 119 bolesnika sa nodalnom i ekstranodalnom lokalizacijom non-Hodgkin limfoma (NHL), tipa DBKL. U obradi podatka korišćene su metode analitičke statistike: Hi-kvadrat test (X²) i Mann-Whitney U test, a analiza preživljavanja je učinjena Kaplan-Meierovom metodom. Long-Rank test je poredio preživljavanje između ispitivanih grupa. Kriterijum za statističku značajnost je $p < 0,05$. Rezultati rada: U odnosu na pol nije uočena statistički značajna razlika (Long Rank test; $p = 0,779$), nema značajne razlike u preživljavanju starijih i mlađih od 60 godina /Long Rank test; $p = 0,226$ /. Značajna razlika je uočena između ispitanika sa A i B simptomima, tj. pacijenti sa B simptomima su živeli znatno kraće (Long Rank test; $p = 0,0008$). Vrednost hemoglobina nije statistički značajno uticala na preživljavanje (Long-Rank test; $p = 0,108$), dok je LDH značajno uticala na preživljavanje (Long Rank test; $p = 0,0437$). Međugrupna analiza obolelih od NHL DBKL, KS I i II s jedne strane i KS III i IV, sa druge, pokazuje statistički značajnu razliku u pogledu preživljavanja (Long Rank test; $p = 0,0002$). Bolesnici u nižem kliničkom stadijumu su duže živeli u odnosu na one u odmaklom kliničkom stadijumu. Zaključak: Ovo je prva analiza prognostičkih činilaca i ukupnog preživljavanja u bolesnika sa DBKL na ovim prostorima, a koja nije pokazala odstupanja u odnosu na literaturne podatke sa drugih prostora.

Ključne reči: difuzni krupnoćelijski B limfom (DBKL), prognostni činioci, ukupno preživljavanje

Summary: INTRODUCTION: Diffuse large B-cell lymphoma /DBCL/ is a diffuse proliferation of large neoplastic B-lymphocytes, which is very heterogeneous, both in the clinical and the genetic and molecular levels. OBJECTIVES: 1) to compare the overall treatment response and overall survival (OS) in our patients with respect to sex, age and B symptoms, 2) to assess the impact of lactate dehydrogenase /LDH/ serum level, hemoglobin /Hb/ concentration and sedimentation rate at diagnosis on OS of our patients, 3) to determine and define the overall therapeutic response, i.e. survival of DBCL patients depending on the clinical stage /CS/ according to Ann Arbor classification. MATERIAL AND METHODS: this is a retrospective study performed between January 2000 and October 2006. The data were collected from written medical records of the Institute of Hematology, the Clinical Centre of Serbia, Belgrade. The study included 119 patients with nodal and extranodal localization of non-Hodgkin lymphoma (NHL), DBCL type. The methods of analytical statistics were used for data processing: Hi² – and Mann-Whitney U test /Rank sum test/. The survival analysis was performed by Kaplan-Meier method; Long- Rank test compared the OS between the two groups. $p < 0.05$ was considered as statistically significant. RESULTS: There was no relationship between the patients' sex and age (<and ≥ 60 years) on the one hand and OS on the other ($p = 0,779$ and $p = 0,226$, respectively). Besides, the patients with B symptoms exhibited worse OS as compared to the patients with A symptoms (Long-Rank test, $p = 0.0008$). Moreover, hemoglobin level did not have an impact on OS (Long-Rank test, $p = 0,108$); conversely, the LDH level significantly affected

the patients' outcome (Long-Rank test, $p=0.0437$). The patients with the advanced disease (CS III+CS IV) had a significantly worse OS (Long Rank test; $p=0.0002$) as compared to the patients with NHL, DBKL, CS I and CS II. The patients in earlier clinical stage lived longer than those in later clinical stage. **CONCLUSION:** This is the first analysis of prognostic factors and overall survival in DBCL patients in our country. Our results are in line with reports from other countries.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, prognostic factors, overall survival

UVOD

Difuzni krupnoćelijski B limfom (DBKL) predstavlja difuznu proliferaciju velikih neoplastičnih B limfocita. Ovaj entitet je veoma heterogen, kako u kliničkom tako i u genetskom i molekularnom pogledu. Različitost je uslovljena stanjem bolesnika, proširenošću bolesti, podtipom DBKL i molekularnim podgrupama definisanim profilom genske ekspresije i genetskim aberacijama. Dve procentualno najbrojnije kategorije non-Hodgkin limfoma (NHL) su folikularni limfom -FL-22% i DBKL -31% (1). Klinički prognostički faktori, uključeni u internacionalni prognostički indeks (IPI), koriste se za procenu ishoda kod bolesnika sa DBKL već više od deset godina. Postoje pokušaji modifikacije standardnog IPI u pogledu godina starosti –"IPI-age adjusted" (2,3) i u pogledu faktora rizika, tj. "revidirani IPI" – R-IPI (4). Uvođenje monoklonskog anti-CD 20 antitela rituksimaba u terapiju DBKL dovelo je do značajnog poboljšanja rezultata lečenja, a R-CHOP (rituximab + endoksan + adriablastin + oncovin + pronison) protokol učinilo standardnom terapijom prve linije za DBKL (5,6).

CILJ RADA

1. Utvrditi i uporediti celokupan terapijski odgovor, odnosno ukupno preživljavanje naših bolesnika u odnosu na pol, starost i prisustvo (B), odnosno odsustvo (A) opštih, konstitucionih simptoma.
2. Utvrditi uticaj vrednosti laktat dehidrogenaze u serumu /LDH/, koncentracije hemoglobina /Hb/ i brzine sedimentacije /SE/ u trenutku dijagnostikovanja na ukupno preživljavanje bolesnika.
3. Utvrditi i uporediti ukupan terapijski odgovor kod bolesnika sa DBKL u zavisnosti od kliničkog stadijuma (KS).
4. Utvrditi i uporediti ukupan terapijski odgovor u bolesnika sa difuznim B krupnoćelijskim limfomom (DBKL), lečenih sa dva terapijska modaliteta: konvencionalnom hemioterapijom i imunochemioterapijom.

MATERIJAL I METODE

Ispitivanje je sprovedeno po principu retrospektivne studije u periodu od januara 2000. do oktobra 2006.

godine. Podaci su prikupljeni iz pisane medicinske dokumentacije (istorije bolesti, lekarski izveštaji i zdravstveni kartoni) Instituta za hematologiju Kliničkog Centra Srbije (KCS) u Beogradu. Ispitano je 119 bolesnika sa nodalnom i ekstrano-dalnom lokalizacijom NHL, tipa DBKL. U svih bolesnika dijagnoza je postavljena na osnovu patohistološke analize uzoraka tkiva, dobijenih hiruškom intervencijom. Patohistološki tip limfoma određen je na osnovu morfološkog izgleda ćelija i imunofenotipa, prema kriterijumima klasifikacije Svetske zdravstvene organizacije (7). Analizirali smo sledeće karakteristike bolesnika: pol, starosnu dob, KS bolesti prema Ann Arbor klasifikaciji, prisustvo B simptoma, vrednost hemoglobina i ishod bolesti. Za određivanje kliničkog stadijuma NHL DBKL korišćena je opšteprihvaćena klasifikacija iz Ann Arbor iz 1971. godine, koja je prvobitno predložena za Hočkinovu bolest. Prisustvo B simptoma (opšti simptomi) podrazumeva postojanje bar jednog od sledećih simptoma: gubitak u telesnoj težini veći od 10% za poslednjih šest meseci, povišena telesna temperatura i profuzno noćno znojenje. Od laboratorijskih parametara analizirane su vrednosti hemoglobina (Hb) i LDH u serumu i sedimentacija eritrocita. Vrednost Hb dobijena je automatski na brojaču za krvne elemente (AL 816), a vrednost LDH određivana je biohemiskim analizom Beckman Synchron cx5, originalnim testovima, a bolesnici su podeljeni u dve grupe prema vrednosti LDH > 450 U/l i < 450 U/l. U ispitivanoj grupi bolesnika analizirano je lečenje: hemioterapija (HT) i imunochemioterapije (R-HT) sa ili bez hiruške intervencije i sa ili bez zračne terapije (RT). Bolesnici su tretirani hemioterapijom po protokolu CHOP/ Endoxan, Adriablastin, Onkovin i pronison/ili CVP/ istog sastava kao CHOP, ali bez kardiotoksičnog adriablastina i EPOCH/ Etposid, Endoxan, Adriablastin, Onkovin i pronison/. U drugoj grupi je primenjena imunochemioterapija po protokolima prethodno navedenim uz dodatak - rituksimaba u standardnoj dozi od 375mg/m². Terapijski odgovor nakon inicijalne terapije je procenjen kao: 1. kompletna remisija (KR) što podrazumeva nestanak i najmanjih bio-loških i radioloških abnormalnosti vidjenih na pre-ntaciji. 2. parcijalna remisija (PR) regresija svih parametara za više od 50% (50-75%). 3. stabilna bolest (SB)

bez promena ili regresija $\leq 50\%$ u odnosu na stanje bolesti u trenutku dijagnoze 4. Progresija bolesti (PB), novi moment ili porast/ uvećanje tumorske mase za najmanje 25% u odnosu na prezentaciju. U obradi podataka korišćene su metode deskriptivne statistike: mere centralne tendence (aritmetička sredina), mere varijabiliteta (interval varijacije i standardna devijacija) i relativni brojevi. Od metoda analitičke statistike korišćene su: metode identifikacije empirijskih raspodela i metode za procenu značajnosti razlike: Hi-kvadrat test (X^2) i Mann-Whitney U test (test sume rangova).

U cilju analize preživljavanja bolesnika korišćena je Kaplan-Meierova metoda, kao i Long Rank test za poređenje preživljavanja između ispitivanih grupa. U svim primenjivanim analitičkim metodama kriterijum za statističku značajnost bila je verovatnoća $p < 0,05$.

REZULTATI

U Institutu za hematologiju KCS u periodu od januara 2000. do oktobra 2006. je lečeno i kontrolisano 119 bolesnika sa nodalnom i ektranodalnom lokalizacijom DBKL. Od ispitivanih bolesnika, njih 61 (51,3%) su bili muškog, a 58 (48,7%) ženskog pola. U odnosu na pol nije uočena statistički značajna razlika (Long Rank test; $p=0,779$) u preživljavanju tokom perioda praćenja od 79 meseci kod muškaraca i 70 meseci kod žena. Jednogodišnje preživljavanje kod pripadnika muškog pola je bilo 81,0%, trogodišnje-71,31%, petogodišnje-59,42% koliko je i ostalo do kraja perioda praćenja. Kod žena, jednogodišnje preživljavanje je bilo 87,9%, trogodišnje-72,6%, a petogodišnje-66,06% i na tom nivou je ostalo do kraja perioda praćenja (Grafikon 1).

U odnosu na godine života, medijana životnog doba je iznosila 53,95 godina, sa rasponom od 21 do 91 godine. Mlađih od 60 godina je bilo 72 (60,5%), a starijih od 60 godina 47 (39,5%). Mlađih od 30 godina je bilo 17 (14,3%), a starijih od 30 godina - 102 (85,7%).

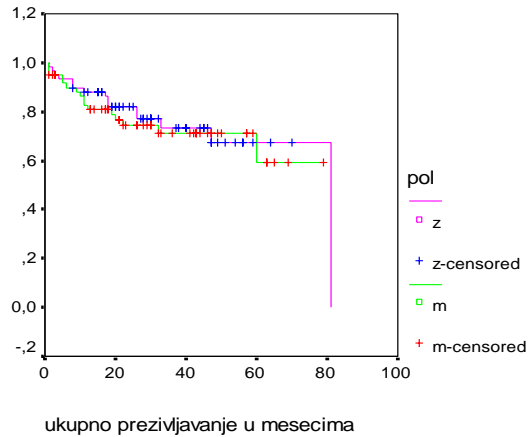
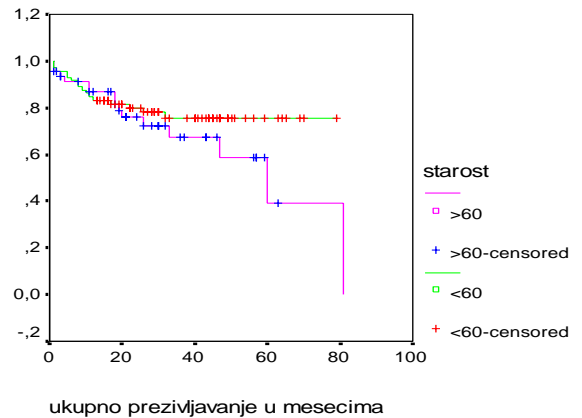
Nije uočena statistički značajna razlika u pogledu preživljavanja ispitanika starijih i mlađih od 60 godina /Long Rank test; $p=0,226$ /. Ukupna dužina praćenja u grupi mlađih ispitanika bila je 79 meseci a starijih 63 meseca. Analizom dobijenih verovatnoća preživljavanja, zapažamo da su tokom prve dve godine bolesti verovatnoće preživljavanja bile približno iste za obe grupe, dok je trogodišnje i petogodišnje preživljavanje u grupi mlađih ispitanika bilo značajno duže. Preživljavanje posle godinu dana u grupi ispitanika mlađih od 60 godina bilo je 83,33%, posle tri godine 75,49%, koliko je bilo i posle pet godina, odnosno do kraja vremena praće-

nja. Kod ispitanika starijih od 60 godina jednogodišnje preživljavanje bilo je 86,38%, trogodišnje 66,03% i petogodišnje 28,3% (Grafikon br. 2).

Između ispitanika sa DBKL, mlađih i starijih od 30 godina nije uočena statistički značajna razlika u pogledu dužine preživljavanja (Long Rank test; $p=0,808$). Najduže praćenje ispitanika mlađih od 30 godina bilo je 65 meseci a ispitanika starijih od 30 godina 79 meseci. U grupi ispitanika mlađih od 30 godina, preživljavanje posle godinu dana bilo je 76,47%, posle tri godine - 69,52%, koliko je bilo i posle pet godina, odnosno do kraja perioda praćenja. Jednogodišnje preživljavanje kod ispitanika starijih od 30 godina bilo je 85,82%, trogodišnje - 72,63%, petogodišnje - 57,5% i nije se menjalo do kraja perioda praćenja u ukupnom trajanju od 79 meseci. Ishod na kraju praćenja je bio: živih 89 (74,8%), umrlih - 30 (25,2%).

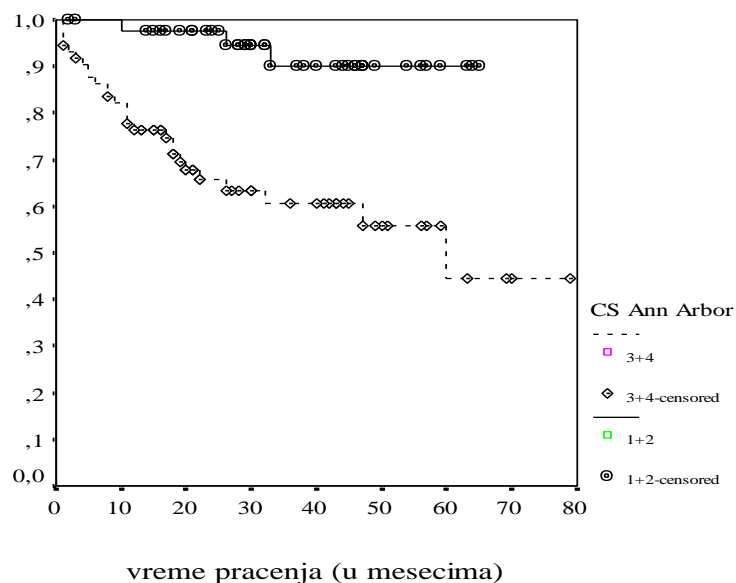
Uočen je statistički značajan uticaj KS bolesti na dužinu preživljavanja naših ispitanika (Long Rank test; $p=0,0003$). Naime, dužina preživljavanja ispitanika sa KS I nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na ispitanike sa KS II (Long Rank test; $p=0,871$). Sa druge strane, dužina preživljavanja bolesnika u KS I je bila statistički značajno duža u poređenju sa ispitanicima u KS III (Long Rank test; $p=0,025$) i KS IV (Long Rank test; $p=0,015$). Isto tako, ispitanici u KS II su značajno duže preživljavali u odnosu na ispitanike u KS III (Long Rank test; $p=0,013$) i KS IV (Long Rank test; $p=0,002$). Između ispitanika u KS III i KS IV nije uočena statistički značajna razlika (Long Rank test; $p=0,571$) u pogledu dužine preživljavanja. Ukupno preživljavanje ispitanika u KS I bilo je 65 meseci. Preživljavanje posle godinu dana u ovoj grupi ispitanika bilo je 100% a posle tri godine 92,31%, koliko je bilo i posle pet godina.

Dužina praćenja bolesnika u KS II bila je 63 meseca. Jednogodišnje preživljavanje bilo je 96,43%, trogodišnje 89,01% koliko je bilo i petogodišnje preživljavanje bolesnika u ovoj grupi. Praćenje bolesnika sa KS III je bilo 57 meseci. Jednogodišnje preživljavanje bilo je 87,12%, posle tri godine 66,26%, dok je na kraju praćenja bilo 44,17%. Ispitanici sa KS IV su praćeni 79 meseci. Jednogodišnje preživljavanje bilo je 71,38%, trogodišnje 57,63% i petogodišnje 46,11%. Svrstavanjem obolelih sa NHL DBKL u I i II KS u jednu grupu i obolelih u KS III i IV u drugu grupu ispitanika i međugrupnim poređenjem dužine preživljavanja, uočena je statistički značajna razlika (Long Rank test; $p=0,0002$). Naime, ispitanici sa manje uznapredovalom bolešću (KS I i II) imali su statistički značajno duže preživljavanje u odnosu na bolesnike sa uznapredovalom bolešću (KS III i KS IV).

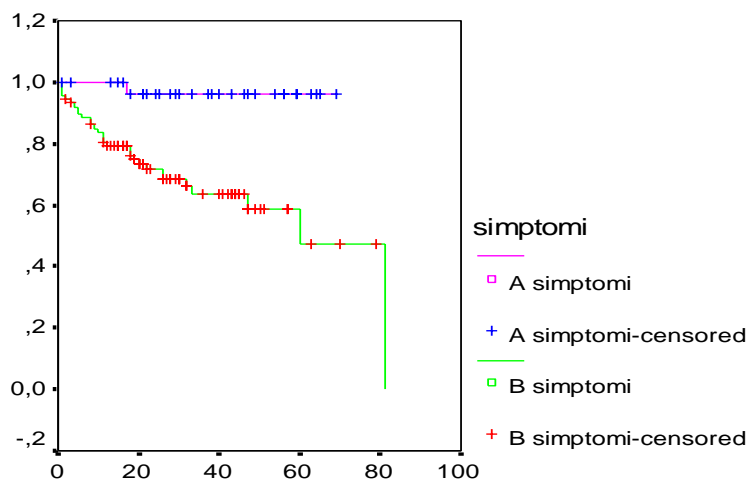
Grafikon br. 1 - Preživljavanje ispitanika sa DBKL u zavisnosti od pola

Grafikon br. 2 - Preživljavanje ispitanika sa DBKL u zavisnosti od starosti (> 60 i < 60)


Ukupna dužina praćenja ispitanika sa KS I i II bila je 65 meseci a sa KS III i IV 79 meseci. Jednogodišnje preživljavanje ispitanika prve grupe bilo je 97,67%, trogodišnje - 90,12% koliko je bilo i petogodišnje. Do perioda od 65 meseci nije zabeležen nijedan novi smrtni slučaj u ovoj grupi. Kod ispitanika sa KS III i IV, preživljavanje posle godinu dana bilo je 76,4%, posle tri godine - 60,47%, a posle pet godina - 44,65%, koliko je ostalo i do kraja perioda praćenja od 79 meseci (Grafikon br. 3).

B simptome je ispoljilo 87 (73,1%) bolesnika: noćno znojenje je bilo prisutno kod 73 (61,3%), febrilnost kod 76 (63,9%) i gubitak u telesnoj težini kod 63 (52,9%), dok je bez simptoma bilo 32 (26,9%) bolesnika. Statistički značajna razlika je uočena između ispitanika sa A i B simptomima tokom posmatranog perioda praćenja (Long Rank test; $p=0,0008$). Naime, ispitanici sa A statusom, tj. bez simptomima, statistički su značajno duže preživljavali.

Grafikon br. 3 – Preživljavanje bolesnika sa DBKL u odnosu na proširenost bolesti: neproširena bolest (klinički stadijumi I i II) i uznapredovala, proširena bolest (klinički stadijumi III i IV)


Grafikon br. 4 - Preživljavanje bolesnika sa DBKL u odnosu na prisustvo simptoma (kategorija A i B)



ukupno preživljavanje u mesecima

U grupi sa B simptomima, preživljavanje posle godinu dana bilo je 78,83%, posle tri godine 62,9%, posle pet 43,55%, koliko je bilo i na kraju perioda praćenja tj. posle 79 meseci. Jednogodišnje preživljavanje ispitanika sa A simptomima bilo je 100% a trogodišnje i petogodišnje isto, tj. 96,3%. U ovoj grupi, sem jednog smrtnog slučaja koji je nastupio 17 meseci od postavljanja dijagnoze, ni jedan smrtni slučaj se nije dogodio tokom 69 meseci praćenja (Grafikon br. 4).

Bolesnici sa vrednostima Hb < 110 g/L su živeli u proseku 70 meseci dok su bolesnici sa vrednostima Hb ≥ 110 /l živeli 79 meseci, mada nije uočena statistički značajna razlika između ovih vrednosti. Jednogodišnje preživljavanje ispitanika sa Hb < 110g/l bilo je 81,4%, trogodišnje - 66,29% i petogodišnje 44,19% a do kraja praćenja nije zabeležen niti jedan smrtni slučaj u ovoj grupi ispitanika. Kod ispitanika sa Hb ≥ 110 g/l, preživljavanje posle godinu dana je bilo 86,08%, posle tri godine 77,5% koliko je bilo i posle pet godina, odnosno do kraja perioda praćenja u trajanju od 79 meseca. Na ovom nivou nema statistički značajne razlike u pogledu preživljavanja niti u jednom periodu praćenja.

Vrednosti LDH u serumu statistički značajno su uticale na preživljavanje naših ispitanika (Long Rank test: p=0,0437). Međugrupnom analizom zapažamo da su ispitanici sa manjim vrednostima LDH u serumu u trenutku postavljanja dijagnoze imali statistički značajno duže preživljavanje.

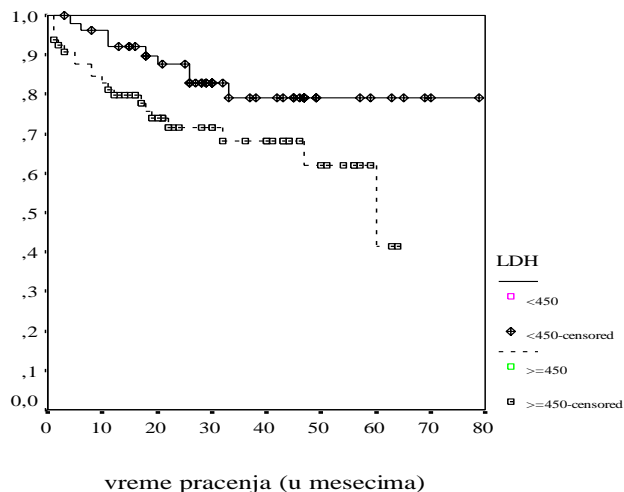
Vreme praćenja kod ispitanika sa većim vrednostima LDH bilo je 64 meseca, a u grupi sa manjim vrednostima 79 meseci. Jednogodišnje preživljavanje ispitanika sa vrednostima LDH ≥ 450 U/l bilo je 79,65%, trogodišnje 68,19% i petogodišnje 41,33%. U grupi obolelih sa vrednostima LDH < 450 U/l, preživljavanje posle godinu dana bilo je 92,08%, posle tri godine 78,95% koliko je bilo i posle pet godina (Grafikon br. 5).

Između terapijskog modaliteta primenjenog u lečenju HT kojom su lečeni 54 bolesnika i R-HT koja je primenjena kod 65 bolesnika, uočena je statistički značajna razlika u pogledu postizanja KR (X2 test; p=0,006). Ispitanici lečeni R-HT u statistički značajno većem broju su postizali KR. KR je postiglo 66% ispitanika lečenih HT i 87% ispitanika lečenih R-HT (Grafikon br. 6). Analizom dobijenih verovatnoća preživljavanja zapažamo znatno duže preživljavanje tokom posmatranog perioda u grupi onih koji su lečeni R-HT.

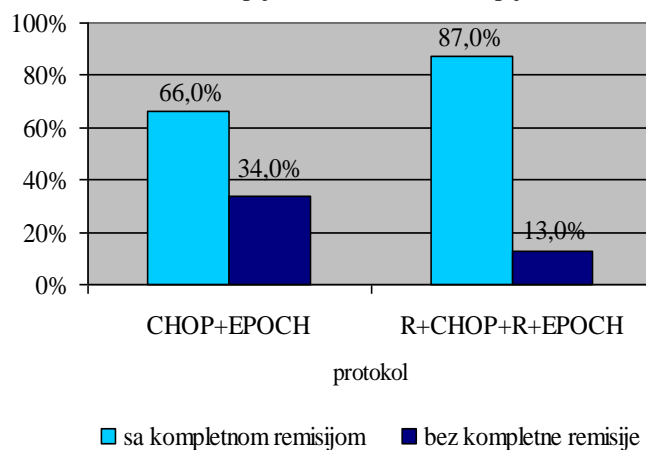
Jednogodišnje preživljavanje kod ispitanika lečenih HT bilo je 78,64%, trogodišnje-63,54%, petogodišnje 43,68% koliko je bilo i do kraja perioda praćenja.

U grupi ispitanika tretiranih R-HT, preživljavanje posle godinu dana bilo je 88,32%, posle tri godine - 78,88% koliko je bilo i posle pet godina, odnosno do kraja perioda praćenja od 70 meseci (Grafikon br. 7).

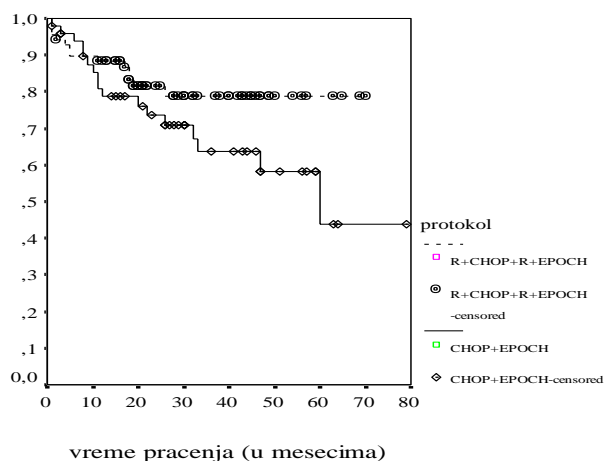
Grafikon br. 5 - Preživljavanje ispitanika sa DBKL u odnosu na vrednost LDH u serumu u trenutku postavljanja dijagnoze



Grafikon br. 6. Terapijski odgovor kod bolesnika sa DBKL u odnosu na primenjeni terapijski modalitet /hemioterapija vs imunohemioterapija/



Grafikon br. 7 - Preživljavanje ispitanika sa DBKL lečenih hemioterapijom (CHOP; EPOCH) vs imunohemioterapijom (R-CHOP ; R-EPOCH)



DISKUSIJA

DBKL predstavlja najčešći podtip nehoćinskih limfoma, čineći oko 40% svih slučajeva nehoćinskih limfoma (8). Dijagnoza DBKL se postavlja analizom hiruškog bioptata i detaljnom histopatološkom i imunohistohemijskom analizom uzorka. Potom je neophodno utvrditi stepen proširenosti bolesti, na osnovu određivanja KS prema Ann Arbor klasifikaciji. Na prezentaciji, oko 80% bolesnika ima uznapredovalu bolest u KS III ili IV (9,10), ali i tada osnovni cilj lečenja DBKL jeste postizanje izlečenja u što većem procentu. HT ima glavnu ulogu kao terapijski izbor dok RT u lečenju DBKL ima prevashodno palijativni karakter. Ranijih godina je CHOP protokol smatran zlatnim standardom, i od 1976. godine kada je i započeta njegova primena, izdržao je probu vremena i nije izgubio na značaju u odnosu na protokole druge i treće generacije (9,10). Ispitivanje Britanske grupe za limfome jasno je pokazalo da protokoli koji u sebi imaju kao osnovnu kombinaciju citostatike CHOP protokola, a uz dodatak Etopozida odnosno /etopozid + metilprednizolon + citarabin + cisplatina/ imaju bolji terapijski efekat, kako u pogledu dužine preživljavanja tako i u dužini preživljenja bez bolesti (DFS) u odnosu na protokole bez etopozida (11). Rezultati ispitivanja kooperativnih grupa na velikom broju bolesnika nisu takođe dokazali prednost intezivnijih kombinacija nad protokolom CHOP (12-14). Poslednjih godina lečenje DBKL se potpuno izmenilo primenom rituximaba. Njegovi efekti su kompleksni i uključuju komplementom posredovanu citolizu, ćelijski posredovanu citotoksičnost i indukciju apoptoze (15,16). Rituximab je postalo prvo monoklonsko antitelo u lečenju kancera, odobreno od strane US Food i Drug Administration (FDA), još 1997. godine (11). Pokazano je da rituximab ima sinergičko dejstvo sa hemioterapijskim režimima CHOP (17,18) i CVP (19). Tokom prethodnih godina sprovedena su brojna ispitivanja o najboljem modalitetu lečenja NHL, posebno agresivnih, ali su to uglavnom bile retrospektivne studije sprovedene na malom broju ispitanika. Rituximab u kombinaciji sa CHOP protokolom predstavlja novi „standard“ u terapiji DBKL. Uvođenjem rituximaba u terapiju obolelih od DBKL, po prvi put posle dvadeset godina, postignuto je produženje ukupnog preživljavanja (20) u mnogo većem broju obolelih u odnosu na primenu same hemioterapije. U vezi sa ovim, Nacionalni institut za zdravlje i dobru kliničku praksu (NICE) preporučio je rituximab kao farmako-ekonomski najopravdaniji onkološki lek (21). Bezbednost

primene rituximaba dokazana je u preko 540 000 bolesnika širom sveta (22).

U ovom radu je po prvi put sprovedeno istraživanje među bolesnicima sa dijagnostikovanim, lečenim i kontrolisanim DBKL nodalne i ektranodalne lokalizacije u našoj zemlji, a koji su lečeni pomoću HT i R-HT u jednom centru. Kod 119 bolesnika sa DBKL su testirani starost, pol, KS, B simptomatologija, vrednost LDH u serumu, SE i Hb i tražena je korelacija sa preživljavanjem bolesnika. Takođe su analizirani kvalitet terapijskog odgovora i dužina preživljavanja prema primenjenom terapijskom modalitetu (konvencionalna HT vs R-HT). Prema literaturnim podacima, više od polovine bolesnika sa DBKL, prilikom postavljanja dijagnoze, stariji su od 60 godina (23, 24). U vezi sa ovim, u našem istraživanju prosečna starost ispitanika je bila 53,95 godina, a starijih od 60 godina je bilo 39,5%. Među našim ispitanicima nije postojala razlika u pogledu učestalosti oboljevanja u odnosu na pol, što nije u skladu sa literaturnim podacima, gde je 1,5 do 2 puta veća incidenca DBKL u pripadnika muškog pola (25). Analizom uticaja vrednosti Hb i SE na ukupno preživljavanje naših ispitanika došlo se do zaključka da te varijable nemaju uticaja ni na prognozu ni na ukupno preživljavanje bolesnika, što je u korelaciji sa literaturnim podacima (20). Sa druge strane, pokazali smo da su povišene vrednosti LDH u serumu loš prognostički parametar u pogledu preživljavanja, što je u skladu sa literaturnim podacima (20,23,26). Naime, nivo LDH predstavlja meru tumorske mase u organizmu bolesnika. Kod bolesnika sa prisutnim B simptomima je utvrđeno petogodišnje preživljavanje od 43,55%, koliko je bilo i na kraju perioda praćenja od 79 meseci. Kod bolesnika bez ovih opštih tegoba, kategorizovanih kao A, posle pet godina je preživljavanje bilo 96,3%, koliko je ostalo i do kraja perioda praćenja od 69 meseci, što u potpunosti odgovara podacima studije GELA i MinT (26, 27). Naše ispitivanje je pokazalo da postoji značajan statistički uticaj KS bolesti, procenjenog prema klasifikaciji iz Ann Arboroa na ukupan terapijski odgovor i dužinu preživljavanja bolesnika sa DBKL. Naime, međugrupnom analizom smo takođe pokazali da su niži klinički stadijumi (KS I i II) bolji prognostički faktor, za razliku od viših KS (III i IV), što je utvrđeno u studijama GELA i MinT na većem broju bolesnika. GELA studija je randomizovana studija faze III, u kojoj je učestvovalo 399 bolesnika preko 60 godina starosti, a MinT studija je randomizovala 824 bolesnika sa DBKL, mlađih od 60 godina (20, 26). Analizom primene R-HT u bolesnika mlađih od 60 godina (MinT studija) pokazana je jasna statistički značajna pred-

nost primene R-HT u odnosu na HT u pogledu dužine preživljavanja, analizirano trogodišnje preživljavanje R-HT vs HT 95% vs 86%, $p < 0,0002$, te je MinT studija prevremeno zatvorena, a R-HT postala širom sveta prihvaćen novi zlatni standard za lečenje bolesnika sa DBKL (6). Petogodišnjim praćenjem GELA studija je pokazala da rituximab u kombinaciji sa CHOP-om značajno produžava ukupno preživljavanje starijih bolesnika (OS) u odnosu na primenu samo hemioterapije (R-CHOP vs CHOP: 58% vs 45%, $p < 0,007$) (27). Dužina preživljavanja naših ispitanika, mlađe i starije životne dobi, nije pokazala statističku značajnost razlike u prve dve godine praćenja. Međutim, nakon tri i nakon pet godina praćenja, preživljavanje u grupi mlađih od 60 godina je iznosilo 75,49% dok je u grupi starijih od 60 godina preživljavanje posle tri godine bilo 66,3%, a posle pet godina 28,3%. Naša studija je pokazala postizanje boljeg terapijskog odgovora i češće KR u bolesnika lečenih R-HT u odnosu na one koji su lečeni samo HT. Preživljavanje bolesnika lečenih R-HT je takođe bilo duže od onih koji su lečeni samo HT, posmatrano na jednogodišnjem, trogodišnjem i petogodišnjem nivou. Prethodno navedeno je u skladu sa rezultatima studije GELA i MinT.

Rezultati dobijeni u ovom radu su jasno ukazali na značajnost rane dijagnostike DBKL, utvrđivanja IPI indeksa već prilikom postavljanja dijagnoze i utvrđivanje KS. Ovaj rad je prva retrospektivna analiza obolelih od DBKL, koja analizom petogodišnjeg preživljavanja potvrđuje opravdanost primene R-HT i na našim prostorima u bolesnika sa DBKL.

ZAKLJUČAK

1. Bolesnici sa DBKL i povišenim vrednostima LDH u serumu imali su statistički značajno kraće preživljavanje u odnosu na bolesnike sa nižim vrednostima LDH u serumu.
2. Bolesnici sa uznapredovalom bolešću, odnosno KS III i IV po Ann Arbor klasifikaciji, imaju statistički značajno kraće preživljavanje u odnosu na bolesnike u ranoj fazi bolesti.
3. Bolesnici sa prisutnom B simptomatologijom živeli su kraće u odnosu na one koji nisu imali opšte simptome bolesti.
4. Pol, starosna dob, vrednosti Hb i SE nisu uticali na dužinu preživljavanja.
5. Bolesnici lečeni R-HT postigli su bolji terapijski odgovor i imali duže preživljavanje bez bolesti u odnosu na one lečene konvencionalnom HT.

LITERATURA

1. Stein H. How to translate molecular prognostic markers into clinical practice? Hematology education: the education program for the annual congress. Copenhagen: European Hematology Association: 2008; 2: 336-38.
2. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma :who has „high -risk“ disease? Blood 1994; 83:1165-71.
3. Hamlin PA, Zelenetz AD, Kewalramani T, Qin J, Satagopan JM, Verbel D et al. Age -adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2003; 102:1989-96.
4. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P et al. The revised International Prognostic Index (R-Ipi) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood 2007; 109: 1857-61.
5. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Ferme C et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. J Clin Oncol 2005; 23: 4117 - 26.
6. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K et al. CHOP - like chemotherapy plus rituximab versus CHOP -like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large - B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MinT) Group. Lancet Oncol 2006; 7: 379-91.
7. Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B. Lymphoma Classification -The Gap Between Biology and Clinical Management Is Closing. Blood 1996; 88:408-09.
8. Coiffier B. Non-Hodgkin's lymphomas. In: Cavalli F, Hansen HH, Kaye SB, eds. Text book of medical oncology. London: Martin Dunitz; 1997. p.265-87.
9. Laurence L, Coleman M, Allen SL. Combination Chemotherapy of Advanced Diffuse Histiocytic Lymphoma with Six-Drug COP-BLAM Regimen. Ann Int Med 1982; 97-190.
10. Fisher RI, De Vita VT Jr, Hubbard S. Diffuse Aggressive Lymphomas: Increased Survival After Alternating Flexible Sequences of Pro MACE and MOPP. Ann Int Med 1983; 98: 304-05.
11. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK. Rituximab chimeric anti CD 20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol 1998; 16: 2825-33.
12. Gordon Li, Harrington DP, Andersen J. Comparison of second generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin, s lymphoma. N. Eng J Med 1992; 327: 1342-43.
13. Bezwoda WR, Rastogi RB. A Randomized Comparative Study of Cyclophosphamide, Vincristine, Mitoxantrone and Prednisolone in the Treatment of Intermediate - and High-Grade Lymphoma with 8 years' Follow - up. S emin Hematol 1994; 31 Suppl 3: 3-4.
14. Artron G, Waiter H, Golay J, Solal-Celigny P. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. Blood 2004; 104: 2635- 42.
15. Anderson DR, Grillo-Lopez A, Varns C. Target anti-cancer therapy using rituximab, a chimaeric anti CD 20 antibody (IDEC-C2B8) in the treatment of non-Hodgkin, s B-cell lymphoma. Biochem Soc Trans 1997; 25: 705-08.
16. Reff ME, Carner K, Chambers KS. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human antibody to CD 20. Blood 1994; 83:435- 45.

17. Czucyman M, Weaver R, Alkuzweny B. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow –up. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4711-16.
18. Hidemann W, Kneba M, Dreyling M. Fronte –line therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome of patients with advanced stage follicular lymphomas as compared to CHOP alone—results of prospective randomised study of German low grade lymphoma study group (SLSG). *Blood* 2005; 106:3725-32.
19. Marcus R, Imre K, Belch A. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first –line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417-23.
20. Marcus R, Imre K, Belch A. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first –line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417- 23.
21. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Final Appraisal Determination 2003.
22. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treatment Reviews* 2005 oct; 31 (6): 456-73.
23. The International Non-Hodgkin,s Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin,s lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-94.
24. The Non-Hodgkin,s Lymphoma classificatio Project. Effect of age on the characteristics and clinical behavior of non-Hodgkin,s lymphoma patients. *Ann Oncol* 1997; 8 : 973-78.
25. Manns A, Sqambati M. Epidemiology and pathogenesis of lymphoid malignancies. In: Martin Dunitz. *Annual of lymphoid Malignancies*. London; 2001. p. 1-15.
26. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A. Randomised intergroup trial of first line treatment for patients <60 years with diffuse large B –cell non – Hodgkin's lymphoma (DBCL) with a CHOP – like regimen with or without the anti-CD20 antibody rituximab – early stopping after the first interim analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: Abstract 6500.
27. Feuger P, Van Hoof A, Sebbanc. Long term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma; a study by the Groupe d' Etude des lymphomes de l' Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4117-26.

Adresa autora:

Snežana Sretenović
Moravska br. 8/2
34 000 Kragujevac

e-mail : sretenovicsnezana@yahoo.com

Primljen:	29. 03 .2012.
Prihvaćen:	23. 09 .2012.
Elektronska verzija objavljena:	12. 11. 2012.

UDK 618.146-006.6-084(497.11)

ISSN 035-2899, 37(2012) br.2 p.74-80

ZNANJA I STAVOVI STUDENATA VISOKE MEDICINSKE ŠKOLE U ĆUPRIJI O PREVENCIJI RAKA GRLIĆA MATERICE

KNOWLEDGE AND ATTITUDES OF THE STUDENTS OF THE HIGH MEDICAL SCHOOL OF PROFESSIONAL STUDIES IN ĆUPRIJA ABOUT THE PREVENTION OF CERVICAL CANCER

Ljiljana Antić (1), Dragan Antić (1), Dragana Radovanović (2), Vladimir Kaluđerović (1)

(1) VISOKA MEDICINSKA ŠKOLA STRUKOVNIH STUDIJA U ĆUPRIJI, SRBIJA, (2) ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVLJE ĆUPRIJA „POMORA VLJE“ U ĆUPRIJI, SRBIJA

Sažetak: UVOD: Humani papiloma virus predstavlja zdravstveni problem ne samo kod nas već i u svetu, s obzirom na to da, prema današnjim saznanjima, infekcija Humanim papiloma virusom ima znatnu ulogu u razvoju raka grlića materice. CILJ RADA je da se ispituju razlike u znanju i stavovima studenata druge i treće godine studija Visoke medicinske škole strukovnih studija u Ćupriji o prevenciji raka grlića materice. METOD RADA: Ovo je studija preseka, koja je obuhvatila uzorak N=107 studenata VMŠ strukovnih studija u Ćupriji; studenti druge godine, njih 53 (49 studentkinja i 4 studenta), čine ispitivanu grupu, a sudenti treće godine, njih 54 (51 studentkinja i 3 studenta), čine kontrolnu grupu. Korišćen je nestandardizovani anketni upitnik. REZULTATI: Znatno više studenata ispitivane grupe, njih 22 (40.7%), znalo je da identifikuje tipove HPV kao uzročnike cervikalnog karcinoma, u odnosu na 6 (11.3%) studenata kontrolne grupe (p=0.002). Viši nivo znanja imali su o registrovanim anti HPV vakcinama, 31 (57.4%), prema 3 (5.7%) studenata kontrolne grupe (p<0.001). Takođe su pokazali veću informisanost o ciljnoj populaciji za antiHPV vakcinu; 28 (51.8%) studenata ispitivane grupe, u odnosu na 17 (32.1%) studenata kontrolne grupe. Studenti ispitivane grupe su dali ukupno 200 (46.30%) tačnih odgovora. Studenti kontrolne grupe su dali ukupno 171 (40.30%) tačnih odgovora. Razlika ukupno tačnih odgovora koje su dali studenti ispitivane i kontrolne grupe nije znatna (p=0.079). ZAKLJUČAK: Znanje studenata, kao i nivo svesti o HPV infekciji, nije zadovoljavajuće u ispitivanoj populaciji. Akcenat treba staviti na funkcionalno učenje, kako bi studenti implementirali svoja znanja u praksi i na taj način dali doprinos smanjenju incidence ove virusne infekcije u našoj sredini, kao i smanjenju morbiditeta i mortaliteta žena od raka grlića materice.

Ključne reči: rak grlića materice, HPV, anti-HPV vakcina, prevencija

Summary: INTRODUCTION: Human Papilloma Virus represents a health problem, not only here, but also throughout the world, since according to the modern knowledge, HPV infection plays a significant role in the development of cervical cancer. The AIM of this study is to examine the differences in knowledge and attitudes of the students of the second and third years of the High Medical School of Professional Studies in Ćuprija about cervical cancer prevention. METHOD; This is a cross-sectional study, which included a sample N=107 of the students of the High Medical School of Professional Studies in Ćuprija; 53 second year students (49 female and 3 male students) made the study group and 54 third year students (51 female and 3 male students) were the control group. A non-standardized questionnaire was used. RESULTS: A significantly large number of students of the study group, 22 of them (40.7%), knew to identify the types of HPV as the causes of cervical cancer as compared to 6 (11.3%) students of the control group (p=0.002). A higher level of knowledge has been registered on antiHPV vaccines 31(57.4%) in comparison to 3 (5.7%) students of the control group (p<0.001). They also showed higher awareness about the target population for antiHPV vaccine; 28 (51.8%) students of the study group as compared to 17 (32.1%) students of the control group. The students of the study group made the total of 200 (46.30%) correct answers. The students of the control group gave the total of 171 (40.30%) correct answers. The difference in the total of correct answers in the study and control groups was not significant (p= 0.79). CONCLUSION: The knowledge of the students, as well as the level of awareness of HPV infection, is not satisfactory in the targeted population. The focus should be placed on functional learning, so the students could implement their knowledge practically and thus contribute to the reduction of the incidence of this viral infection in our environment, as well as to the reduction of the morbidity and mortality rates in women with cervical cancer.

Key words: cervical cancer, HPV, anti-HPV vaccine, prevention

UVOD

Cervikalni karcinom je drugi najčešći malignitet žena u Srbiji, sa standardizovanim stopom od 27,2 na 100 000 žena. [1] Srbija je sa standardizovanim stopom mortaliteta od 10,1 na drugom mestu, posle Rumunije sa 13,0. [2] Prema današnjim saznanjima, infekcija Humanim papiloma virusom (HPV) ima značajnu ulogu u razvoju raka grlića materice. [3] Podaci o prevalenci HPV u opštoj populaciji u Srbiji još uvek nisu dostupni. Po podacima Informacionog centra za HPV WHO u Srbiji (2010), procenjuje se da je u Južnoj Evropi, regionu kojem Srbija pripada, prevalenca HPV infekcije oko 9,2 % žena u opštoj populaciji. [4] Najbolji način borbe protiv cervikalnog karcinoma je primarna prevencija - edukacijom seksualno aktivnog stanovništva o uticaju ove virusne infekcije na nastanak cervikalne neoplazije i merama zaštite. Veliki značaj ima i sekundarna prevencija, odnosno rano otkrivanje bolesti.

Sekundarna prevencija podrazumeva: skrining, ranu dijagnozu, adekvatnu i pravovremenu terapiju. Kako Srbija unazad više godina zauzima vodeće mesto u Evropi po učestalosti cervikalnog karcinoma, to naglašava značaj sprovođenja Nacionalnog skrining programa prevencije. Do sada, izuzimajući pilot projekte u pojedinim regionima, nije postojao organizovani skrining za cervikalni karcinom, već se sprovodio samo oportuni skrining. [5] Vakcinacija protiv HPV je u domenu primarne prevencije. U Srbiji je 2006. godine registrovana polivalentna vakcina Gardasil, za HPV tipove 16,18, 6 i 11. Vakcina je namenjena ženskoj populaciji, starosti od 9 do 26 godina; njena primena je efikasna samo kod osoba koje nisu bile u kontaktu sa HPV tipovima 6, 11, 16 i 18, a vreme zaštite je 4 do 5 godina. Kako se radi o kratkom periodu primene, nedovoljan je broj studija o efikasnosti kao i rizicima njene primene. [6,7] Neke studije su ispitivale ulogu medicinskih sestara i babica u prevenciji HPV infekcije i profilaktičkoj primeni vakcine u prevenciji cervikalnog karcinoma. [8] Po nama dostupnoj literaturi, nismo našli studije koje u Srbiji ispituju efekte ili rizike primene anti HPV vakcine, osim studije Radulovića i autora, koja se odnosi na terapijsku vakcinu [9]. Na nivou naše zemlje postoje preporuke koje uključuju: individualnu vakcinaciju u kontrolisanim uslovima i redovne citološke preglede, kao najznačajnije mere prevencije cervikalnog karcinoma.

CILJ

Cilj rada je da se ispituju razlike u znanju i stavovima studenata druge i treće godine studija VMŠ u Čupriji o HPV i primeni anti HPV vakcine.

METOD RADA

Ovo je studija preseka, koja je obuhvatila uzorak N=107 studenata VMŠ strukovnih studija u Čupriji. Korišćen je nestandardizovani anketni upitnik sa 11 pitanja, od kojih su se tri pitanja odnosila na demografske karakteristike ispitanika (pol, godine, prethodno završena škola), a osam pitanja sa više ponuđenih odgovora se odnosilo na HPV infekciju i anti-HPV vakcinu: uzročnik karcinoma grlica materice (CaPVU), kondom i zaštita od HPV, uloga anti HPV vakcine, vrste HPV vakcina, vakcina i tipovi HPV, populacija kojoj je namenjena antiHPV vakcina, stav studenata o antiHPV vakcini, najbolji vid prevencije CaPVU. Anketa je sprovedena u Visokoj medicinskoj školi u Čupriji u periodu februar/mart 2011. godine. Ispitanici su studenti druge i treće godine studijskog odseka strukovna medicinska sestra, koji imaju zdravstvenu negu u ginekologiji i akušerstvu kao izborni predmet i studenti sa odseka strukovne medicinske sestre-babice koje imaju predmet ginekologija. Studenti druge godine, njih 53 (49 studentkinja i 4 studenta), čine ispitivanu grupu i anketirani su pre slušanja metodске jedinice koja se odnosila na ulogu medicinskih sestara-tehničara i babica u prevenciji cervikalnog karcinoma. Studenti treće godine, njih 54 (51 studentkinja i 3 studenta) čine kontrolnu grupu i svi su položili ispit iz zdravstvene nege u ginekologiji i akušerstvu u periodu od pre oko devet meseci od anketiranja. Ova studija ispituje znanja i stavove studenata o HPV i anti HPV vakcini, pre obrazovne intervencije iz metodске jedinice koja obrađuje ovu tematiku (druga godina) i posle položenog ispita iz ove oblasti (treća godina).

STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

U statističkoj obradi podatak korišćene su deskriptivne statističke metode i χ^2 test.

Podaci su prikazani tabelarno i grafički. Kao nivo statističke značajnosti uzeta je vrednost $p < 0,05$. Analize su izvršene korišćenjem softvera SPSS paketa (verzija 19).

REZULTATI

Ova studija je dizajnirana da ispita znanja i stavove studenata Visoke medicinske škole o HPV infekciji kao uzročniku cervikalnog karcinoma, o anti HPV vakcini i njenoj ulozi kao i o stavovima prema najboljim preventivnim praksama za cervikalni karcinom za mladu populaciju.

Ispitivanjem je obuhvaćeno ukupno 107 ispitanika, starosti od 19 do 35 godina, od toga (93.5 %) studentkinja i (6.5 %) studenata. Anketirani su 53 studenta druge godine koji čine ispitivanu grupu i 54 studenta treće godine studija, koji čine kontrolnu grupu. Svi studenti su pre upisa studija završili srednju medicinsku školu i imali su određeni kvantum znanja iz oblasti malignih oboljenja kod žena.

U tabeli 1. prikazana je informisanost i stavovi studenata vezani za rak grlića materice. Od ukupnog broja studenata, njih 28 (26.2%) je znalo tipove HPV koji su uzročnici cervikalnog karcinoma. Značajna je razlika u znanju o tipovima HPV između studenata ispitivane i kontrolne grupe; onkogene HPV tipove je znalo da identifikuje 6 (11.3%) studenta ispitivane i 22 (40.7%) studenta kontrolne grupe. ($\chi^2=12.692$; $DF=2$; $p=0.002$). Većina studenata, njih 56 (52.3 %), znala je da kondom nije pouzdana zaštita od HPV infekcije. Značajna je razlika između studenta ispitivane i kontrolne grupe ($\chi^2 = 30.860$; $DF= 2$; $p= 0.001$); 26 (49.1%) studenata ispitivane grupe i 30 (55.5%) studenata kontrolne grupe zna da kondom nije pouzdana zaštita od infekcije HPV. Trećina studenata, 34 (31.8 %), znala je da identifikuje vrste anti-HPV vakcina, ali ne postoji značajna razlika između studenata ispitivane i kontrolne grupe ($\chi^2=6.299$; $DF=2$; $p=0.043$). Trećina studenta, njih 36 (33.6%), smatra da se vakcina daje ženskoj populaciji od 9 do 18 godina, pre početka seksualne aktivnosti; 26 (24.3%) smatra da se daje i muškoj i ženskoj populaciji od 9 do 26 godina, a 45 (42.1%) je dalo tačan odgovor, da se vakcina daje ženskoj populaciji od 9 do 26 godina, koja nije inficirana HPV ($\chi^2 = 5.065$; $DF= 2$; $p= 0.079$). Stavovi studenata o vakcinaciji protiv HPV su različiti; od ukupnog broja studenta, njih 32 (29.9 %) ima pozitivan stav o vakcinaciji, 35 (32.7%) smatra da vakcina nije dovoljno ispitana, a 40 (37.4 %) studenata ima negativan stav prema vakcinaciji zbog saznanja o smrtnim slučajevima posle vakcinacije ($\chi^2=0,916$; $DF= 2$; $p=0.633$). Što se tiče preporuka za zaštitu reproduktivnog zdravlja, neki studentni bi mladima dali više od jednog saveta u vezi sa zaštitom reproduktivnog zdravlja i u tom pogledu nema znatne razlike među studentima ispitivane i kontrolne grupe; od ukupnog broja ispi-

tanika, 42 (28.2 %) studenata bi savetovalo mladima konzistentnu primenu kondoma pri svakom seksualnom odnosu; 39 (26.2%) smatra da je odlaganje početka seksualne aktivnosti i pouzdan partner adekvatna mera zaštite; najviše studenata, 58 (38.9%) smatra da su redovni ginekološki pregledi i PAPA testiranje najbolja mera prevencije reproduktivnog zdravlja; HPV tipizaciju i anti HPV vakcinu kao najznačajnije preventivne mere navodi samo 10 (6.7%) od ukupnog broja ispitanika ($\chi^2 = 8.541$; $DF= 2$; $p= 0.014$). Razlika u načinima informisanja naših studenata o HPV je značajna: 1/3 studenata ispitivane grupe se informiše putem interneta, 1/3 putem štampe, 1/5 prati radio/tv emisije, a 1/10 studenata je informacije dobila od zdravstvenih radnika. Studenti kontrolne grupe se najčešće informišu putem interneta, 23(42.6%), štampu prati 20 (37.0 %) studenata, radio/tv kao vid informisanja koristi 6 (11.1%), a od zdravstvenih radnika informacije je dobilo samo 5 (9.3%) studenata.

U tabeli 2. prikazani su tačni odgovori studenta ispitivane i kontrolne grupe. Značajno više studenata kontrolne grupe, 22 (40.7%), znalo je da identifikuje tipove HPV kao uzročnike cervikalnog karcinoma, u odnosu na 6 (11.3%) studenata ispitivane grupe ($\chi^2=12.692$; $DF=2$; $p=0.002$). Viši nivo znanja o registrovanim antiHPV vakcinama imali su takođe studenti kontrolne grupe, 31 (57.4%), prema 3 (5.7%) studenata ispitivane grupe ($\chi^2=16.299$; $DF=2$; $p<0.001$).

Nema značajne razlike u znanju o zaštitnoj ulozi kondoma od HPV infekcije, 30 (55.5%) studenata kontrolne grupe, u odnosu na 26 (49.1%) studenata ispitivane grupe, znali su da kondom ne pruža adekvatnu zaštitu od infekcije HPV. Neočekivano je što je više studenata ispitivane grupe, 24 (45.3%), u odnosu na 9 (16.7%) studenta kontrolne grupe, imalo svest da je antiHPV vakcina nedovoljno ispitana ($\chi^2=11,701$; $DF=2$; $p<0.001$), kao i da je 38 (71.7%) studenata ispitivane grupe imalo saznanja o redovnim ginekološkim pregledima i PAPA testiranju kao najboljem vidu prevencije cervikalnog karcinoma, prema 38 (37.0%) studenata kontrolne grupe, koji su smatrali da su pouzdan partner i konzistentna primena kondoma najbolje metode prevencije ($\chi^2=24.864$; $DF=2$; $p<0.001$). Viši nivo znanja imali su i o ciljnoj populaciji za antiHPV vakcinu; 28(51.8%), prema 17 (32.1%) studenata ispitivane grupe. O ulozi antiHPV vakcine ispravan stav, da antiHPV vakcina štiti samo od odgovarajućih tipova HPV, imalo je 39 (72.2%) studenta kontrolne grupe i 33 (62.3%) studenata ispitivane grupe ($\chi^2=64.280$; $DF=2$; $p<0.001$).

Tabela 1. Informisanost i stavovi studenata vezani za rak grlića materice

□ Varijable	Ukupno N (%)	Studenti		χ^2 , DF	P value
		Ispitivana grupa n(%)	Kontrolna grupa n(%)		
Pol	107 (100.0)	53(49.5)	54 (50.5)	80.832, 2	<0.001
muško	7 (6.5)	4 (3.7)	3(2.8)		
žensko	100 (93.5)	49(45.8)	51(47.7)		
Godine	107 (100.0)	53(49.5)	54 (50.5)	29.178, 2	<0.001
19-21	22 (20.6)	22 (41.51)	0 (0)		
22-23	62 (57.9)	22 (41.51)	40 (74.07)		
<23	23 (21.5)	9 (16,98)	14 (25.93)		
Uzročnik Ca PVU	107 (100.0)	53 (49.5)	54 (50.5)	12.692, 2	0.002
HPV- 16,18,6, 11	26 (24.3)	6 (11.32)	20 (37.04)		
HPV16,18,31,33,43,45	28 (26.2)	6 (11.3)	22(40.7)		
HPV-svi tipovi	53 (49.5)	41 (77.36)	12 (22.22)		
Kondom zaštita od HPV	107 (100.0)	53 (49.5)	54 (50.5)	30.860, 2	<0.001
Da	41 (38.3)	20 (37.74)	21 (38.89)		
Ne	56 (52.3)	26 (49.1)	30 (55.5)		
Ne znam	10 (9.3)	7 (13.21)	3 (5.56)		
Anti HPV vakcina	107 (100.0)	53 (49.5)	54 (50.5)	64.280, 2	<0.001
Sprečava Ca PVU	30 (28.0)	15 (28.30)	15 (27.78)		
Štiti od određenih tipova HPV	72 (67.3)	33 (62.3)	39(72.2)		
Za lečenje Ca PVU	5 (4.7)	5 (9.43)	0 (0)		
Tipovi anti HPV vakcine	107 (100.0)	53 (49.5)	54 (50.5)	6.299, 2	0.043
Cervarix	26 (24.3)	18 (33.96)	8 (14.81)		
Gardasil	47 (43.9)	32 (60.38)	15 (27.78)		
Cervarix i Gardasil	34 (31.8)	3 (5.7)	31(57.4)		
Vakcine i tipove HPV	107 (100.0)	53 (49.5)	54 (50.5)	6.299, 2	0.079
Cervarix 11 i 16 Gardasil 6.11.16 i 18	36 (33.6)	15 (28.30)	21 (38.89)		
Cervarix 6 i 11 Gardasil16,18	26 (24.3)	14 (26.42)	12 (22.22)		
Cervarix 6 i 11 Gardasi 6.11.16 i 18	45 (42.1)	24 (45.3)	21 (38.9)		
Vakcina se daje	107 (100.0)	53 (49.5)	54 (50.5)	5.065, 2	0.079
Ž. od 9 do 18 g, pre sex.aktivnosti	36 (33.6)	13 (24.53)	23 (42.59)		
M. i Ž. od 9 do 26 g.	26 (24.3)	23 (43.40)	3 (5.56)		
Ž. od 9 do 26 g.bez HPV infekcije	45 (42.1)	17 (32.1)	28 (51.8)		
Stav o vakcinaciji Gardasilom	107 (100.0)	53 (49.5)	54 (50.5)	0.916, 2	0.633
Pozitivan	32 (29.9)	5 (9.43)	27 (50.0)		
Nije dovoljno ispitana	35 (32.7)	24 (45.3)	9 (16.7)		
Negativan, ima smrtnih slučajeva	40 (37.4)	24 (45.28)	16 (34.3)		

□ Varijable	Ukupno N (%)	Studenti		χ ² , DF	P value
		Ispitivana grupa n (%)	Kontrolna grupa n (%)		
Savet za mlade	149 (100.0)	53 (49.5)	54 (55.5)	8.541, 2	0.014
Kondom konzistentna primena	42 (28.2)	19 (35.85)	23 (42.59)		
Pouzdan partner, odlaganje početka seks.aktivnosti	39 (26.2)	12 (22.64)	27 (50.0)		
Redovni k. pregledi i PAPA	58 (38.9)	38 (71.7)	20 (37.0)		
HPV tipizacija i anti HPV vakcina	10 (6.7)	5 (9.43)	5 (9.2)		
Kako se informisete o HPV	107 (100.0)	53 (49.5)	54 (50.5)	29.112, 3	<0.001
Internet	42 (39.2)	19 (35.8)	23 (42.6)		
Radio/TV	16 (14.9)	10 (18.9)	6 (11.1)		
Štampa	39 (36.4)	19 (35.8)	20 (37.0)		
Zdravstveni radnici	10 (9.3)	5 (9.4)	5 (9.3)		

DISKUSIJA

Ova studija je dizajnirana da ispita razlike u znanju i stavovima studenata o HPV i primeni anti HPV vakcine. Naši studenti su dali ukupno 48.30% tačnih odgovora i tim kvantumom znanja naših studenata o ovoj izuzetno značajnoj oblasti iz domena malignih oboljenja žena ne možemo biti zadovoljni.

Znanja naših studenata o onkogeim tipovima HPV nisu zadovoljavajuća, nešto veći kvantum znanja studenti su pokazali kada se radi o ulozi kondoma u prevenciji cervikalnog karcinoma. Rezultati istraživanja sa Univerziteta u Rimu, (2010 godine), ukazuju da su znanja studenata o HPV takođe nezadovoljavajuća, što je u skladu sa aktuelnim istraživanjima, a posebno u poređenju sa rezultatima istraživanja sprovedenim 2008/9 godine, na istom univerzitetu.[10] Slični rezultati su zapaženi i u Grčkoj, gde studenti takođe nisu pokazali znanja o ulozi HPV kao faktora rizika za rak grlića materice. [11]

Kada uporedimo informisanost naših studenata o ulozi anti-HPV vakcine u zaštiti od određenih tipova HPV sa sličnim studijama, ipak možemo biti zadovoljni [11, 12]. Pozitivna stav o vakcinaciji ima svaki drugi naš student, za razliku od adolescenata iz oblasti Milana, koji imaju svest o HPV i vakcinaciji, ali potcenjuju mogućnost HPV infekcije, što je povezano sa nižom sklonosti za vakcinaciju. [12] Kada se radi o mortalitetu od raka grlića materice, Srbija je sa standardizovanim stopom mortaliteta od 10.1 na drugom mestu. [2] Imajući u vidu ovakvo činjenično stanje o cervikalnom karcinomu i o tome da se Nacionalni

skrining program za prevenciju cervikalnog karcinoma još uvek ne sprovodi, veliki je značaj poznavanja mera prevencije, posebno kod populacije mladih. Značaj i ulogu medicinskih sestara u programima prevencije cervikalnog karcinoma ispitali su i istraživači iz državne bolnice u Bruklinu. Kako je dužina preživljavanja značajno kraća za mlađe starosne grupe žena, značajno je razviti sveobuhvatne programe prevencije cervikalnog karcinoma za ove grupe žena. [13] Po rezultatima Nacionalnog istraživanja zdravlja 2006. godine, u Srbiji je samo 2% žena bilo obuhvaćeno organizovanim skrining programom; samoinicijativno je PAPA skrining uradila svaka 3. žena (29.6%), a ostale su to uradile u okviru oportunog skrininga, odnosno prilikom ginekološkog pregleda. [14]

Od mera primarne prevencije, vakcinacija ima značajnu ulogu, ali tek svaki deseti naš student bi preporučio mladima vakcinaciju kao meru prevencije. Neke studije su ispitivale komplikacije i negativna dejstva antiHPV vakcinacije. Svaka druga grčka studentkinja nije bila spremna da prihvati anti-HPV vakcinu zbog informacija o ozbiljnim neželjenim efektima.[15] Japanski istraživači su ispitali ekonomske efekte i potvrdili isplativost primene antiHPV vakcine i njenu implementaciju u cilju smanjenja morbiditeta od cervikalnog karcinoma za žene do 45 godina života. [6] S toga se nameće potreba da proizvođači i promoteri anti-HPV vakcine, kao i zdravstveni radnici, posebno ginekolozi, treba da promovišu anti-HPV vakcinu kao vakcinu koja indukuje imuni odgovor (pretežno humoralni), specifičan za određene tipove HPV-a [7, 16, 17].

Tabela 2 Znanje studenata o HPV infekciji i preenciji karcinoma grlića materice

Varijable	Ukupno N (%)	Studenti		χ^2 Test, DF	P value
		Ispitivana grupa n (%)	Kontrolna grupa n (%)		
Uzročnik Ca PVU	107 (100.0)	53 (49.5)	54 (50.5)	12.692, 2	<0.002
HPV16,18,31,33,43,45	28 (26.2)	6 (11.3)	22(40.7)		
Kondom zaštita od HPV	107 (100.0)	53 (49.5)	54 (50.5)	30.860, 2	0.427
Ne	56 (52.3)	26 (49.1)	30 (55.5)		
Anti HPV vakcina	107 (100.0)	53 (49.5)	54 (50.5)	64.280, 2	<0.001
Štiti od određenih tipova HPV	72 (67.3)	33 (62.3)	39(72.2)		
Vrste anti HPV vakcine	107 (100.0)	53 (49.5)	54 (50.5)	6.299, 2	<0.001
Cervarix i Gardasil	34 (31.8)	3 (5.7)	31(57.4)		
Vakcine i tipove HPV	107 (100.0)	53 (49.5)	54 (50.5)	5.065, 2	0.079
Cervarix 6 i 11 Gardasi 6. 11. 16 i 18	45 (42.1)	24 (45.3)	21 (38.9)		
Vakcina se daje	107 (100.0)	53 (49.5)	54 (50.5)	5.065, 2	<0.001
Ž. od 9 do 26 g.bez HPV infekcije	45 (42.1)	17 (32.1)	28 (51.8)		
Stav o vakcinaciji Gardasilom	107 (100.0)	53 (49.5)	54 (50.5)	1.701, 2	<0.001
Nije dovoljno ispitana	35 (32.7)	24 (45.3)	9 (16.7)		
Savet za mlade	149 (100.0)			2.486, 2	<0.001
Redovni k. pregledi i PAPA	58 (38.9)	38 (71.7)	20 (37.0)		
Ukupno tačnih odgovora	371 (43.3)	171(40.3)	200 (46.3)	5.065, 2	0.079

ZAKLJUČAK

Znanje studenata, kao i nivo svesti o HPV infekciji, nije zadovoljavajuće u ispitivanoj populaciji. Akcenat treba staviti na funkcionalno učenje, kako bi studenti implementirali svoja znanja u praksi i na taj način dali doprinos smanjenju incidence ove virusne infekcije u našoj sredini, kao i smanjenju morbiditeta i mortaliteta žena od raka grlića materice.

LITERATURA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No.10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Arbyn M, Primic-Zakelj M, Raifu AO, Grce M, Paraskevaidis E, Diakomanolis E et al. The burden of cervical cancer in south-east Europe at the beginning of the 21st century. *Coll Antropol* 2007; 31(2):7-10.
3. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361(9364): 1159-67.
4. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in Serbia. Summary Report 2010.
5. Markovic M, Kesic V, Topic L, Matejic B. Barriers to cervical cancer screening: A qualitative study with women in Serbia. *Journal of B.U.ON.* 2009;14(1):93-96.
6. Sasagawa K, Fukuda T, Krikinge G, Demarteau N. Cost-effectiveness analysis of prophylactic cervical cancer vaccination in Japanese women. *International Journal of Gynecological Cancer* 2010; 20(3):385-392.
7. Wang KL. Human papillomavirus and vaccination in cervical cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007; 46(4):352-62.
8. Duval B, Gilca V, Boulianne N, Pielak K, Halperin B, Simpson MA et al. Cervical cancer prevention by vaccination: nurses' knowledge, attitudes and intentions. *J Adv Nurs* 2009; 65(3):499-508.
9. Radulovic S, Brankovic-Magic M, Malisic E, Jankovic R, Dobricic J, Plesinac-Karapandzic V et al. Therapeutic cancer vaccines in cervical cancer: phase I study of Lovaxin-C. *J BUON* 2009;14 Suppl 1:S165-8.
10. Meleleo C, Sorbara D, Serino L, Di Rita R, Laudati F, Papa R et al. Survey among female university students on HPV

- infection epidemiology and prevention. *Ig Sanita Pubbl* 2010; 66 (4):563-8.
11. Dinas K, Nasioutziki M, Arvanitidou O, Mavromatidis G, Loufopoulos P, Pantazis K et al. Awareness of human papillomavirus infection, testing and vaccination in midwives and midwifery students in Greece. *J Obstet Gynaecol* 2009;29(6):542-6.
 12. Pelucchi C, Esposito S, Galeone C, Semino M, Sabatini C, Picciolli I et al. Knowledge of human papillomavirus infection and its prevention among adolescents and parents in the greater Milan area, Northern Italy. *BMC Public Health* 2010; 28(10):378.
 13. Kaplan M. Investigation of age as a prognostic factor in early stage invasive cancer of the cervix. Implications for nursing. *Cancer Nurs* 1989;12(3):177-82.
 14. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalno Istraživanje zdravlja stanovnika za stanovništvo Republike Srbije 2006 (bez podataka za Kosovo I metohiju). Osnovni rezultati (na srpskom); 2006. p.494-530.
 15. Bakogianni GD, Nikolakopoulos KM, Nikolakopoulou NM. HPV vaccine acceptance among female Greek students. *Int J Adolesc Med Health* 2010; 22(2):271-3.
 16. Kim SY, Sweet S, Chang J, Goldie SJ. Comparative Evaluation of the Potential Impact of Rotavirus versus HPV Vaccination in GAVI-Eligible Countries: A Preliminary Analysis Focused on the Relative Disease Burden. *BMC Infect Dis* 2011; 11(1):174.
 17. Perovic MV, Berisavac MJ, Kuljic-Kapulica N, Jovanovic T. High-risk human papillomavirus (HPV) types in patients with squamous intraepithelial lesions (SIL). *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24(2):178-80.

Adresa autora:

Ljiljana Antić
Visoka medicinska škola strukovnih
studija,
Bulevar Vojske bb
35230 Čuprija,
e-mail : ljanttic_vms@hotmail.com

Rad primljen:	29. 03 .2012.
Rad prihvaćen:	23. 07 .2012.
Elektronska verzija objavljena:	12. 11. 2012.

UDK 616.89-008.441.44-083.98(497.113)"2010/2011"

ISSN 035-2899, 37(2012) br.2 p.81-87

SUICIDUM - TENTAMEN SUICIDII U RADU SLUŽBE HITNE MEDICINSKE POMOĆI U BEČEJU

SUICIDE - SUICIDE ATTEMPT IN THE WORK OF THE EMERGENCY DEPARTMENT OF THE HEALTH CARE CENTRE, BEČEJ

Milena Jokšić (1), Radojka Jokšić-Mazinjanin (2), Siniša Šijačić (1), Dušan Nikolić (1), Emilija Berčenji (1), Lana Andrić (3), Mirjana Dimitrašković (3)

(1) SLUŽBA HITNE MEDICINSKE POMOĆI DOM ZDRAVLJA BEČEJ, (2) ZAVOD ZA HITNU MEDICINSKU POMOĆ NOVI SAD, (3) SLUŽBA OPŠTE MEDICINE DOM ZDRAVLJA BEČEJ

Sažetak: CILJ: prikazati učestalost suicida i pokušaja suicida u radu Službe hitne medicinske pomoći Doma zdravlja Bečej (SHMP DZ Bečej) kao i demografske karakteristike pacijenata. MATERIJAL I METODE: Urađeno je retrospektivno, opservaciono istraživanje u SHMP DZ Bečej. Uključeni su pacijenti koji su u periodu dve kalendarske godine, od 01. 01. 2010. do 31. 12. 2011. godine pokušali ili izvršili samoubistvo. Podaci su prikupljeni iz ambulantnih protokola i protokola terenskih ekipa. Prikupljeni su podaci o: starosti, polu, području življenja (selo, grad), nivou obrazovanja, nacionalnoj pripadnosti, zaposlenju, bračnom stanju, postojanju ranijih psihijatrijskih oboljenja kao i daljem tretmanu pacijenata koji su pokušali samoubistvo. Podaci su obrađeni upotrebom statističkih paketa Statistica 7 i SPSS 11 REZULTATI: Tokom 2010. i 2011. godini u SHMP DZ Bečej pregledano je 18656 pacijenata, od toga 12478 pacijenata u ambulanti i 5138 na terenu. Za dve godine je izvršilo ili pokušalo samoubistvo 86 (0,46%) pacijenata. Samoubistvo su izvršila 22 (25,58%) pacijenta, a pokušala 64 (74,42%). Od ukupnog broja osoba koje su pokušale ili izvršile samoubistvo bilo je 58 (67,44%) muška-raca i 28 (32,56%) žena. Prosečna starosna dob pacijenata bila je 44,08 ±15,79 godina, muškaraca 45,90±15,13, a 40,32±16,73 žena. Sa gradskog područja bila su 62 (72,09%) pacijenta, a 24 (27,91%) sa seoskog. Samo 1 (1,16%) pacijent je imao visoku stručnu spremu, 38 (44,19%) srednju stručnu spremu, 26 (30,23%) završenu osnovnu školu a njih 21 (24,42%) bilo je bez škole. Uglavnom su samoubistvo pokušali ili izvršili pripadnici srpske nacionalnosti, 41 (47,67%), potom mađarske, 36(41,86%), hrvatske 6 (6,98%), a 3 (3,49%) osobe su bili Romi. Zaposlene su bile 23 (26,75%) osobe, 18 (20,93%) su bili penzioneri, a 45 (52,33%) bilo je bez posla. Kod psihijatra se lečilo 55 (63,95%) pacijenata, a 31 (36,05%) nikada nije tražio profesionalnu pomoć. Većina pacijenata je trovanjem pokušala samoubistvo, 39 (60,94%), a među onima koji su izvršili samoubistvo 18 (81,82%) je to učinilo vešanjem. Nakon pregleda pacijenata koji su pokušali samoubistvo i pružanja hitne medicinske pomoći, 51 (79,69%) pacijent je upućen sanitetom, u pratnji lekara i medicinske sestre, u bolničku ustanovu (Novi Sad, Vrbas, Senta), a preostalih 13 (20,31%) specijalisti neuropsihijatra u DZ Bečej. ZAKLJUČAK: Manje od pola procenta pregledanih pacijenata u SHMP DZ Bečej je pokušalo ili izvršilo samoubistvo. Uglavnom su to bili muškarci srednje životne dobi, sa gradskog područja, srpske ili mađarske nacionalnosti koji nisu imali zaposlenje. Većina pacijenata je lečena kod psihijatra. Nakon pregleda lekara SHMP, većina pacijenata koji su pokušali samoubistvo je upućena sanitetom u pratnji lekara u sekundarnu i tercijernu zdravstvenu ustanovu. Svaki vid pokušaja samoubistva treba shvatiti vrlo ozbiljno i tretirati na odgovarajući način.

Ključne reči: samoubistvo, pokušaj samoubistva

Summary: AIM: To illustrate the frequency of suicide and suicide attempts in the work of the Emergency Department (ED) of the Health Care Centre, Bečej (HCC) as well as demographic characteristics of the patients. MATERIAL AND METHODS: The study conducted at the ED HCC was observational and retrospective. It included the patients who committed or attempted suicide during a two-year period, from 1st January 2010 until 31st December 2011. The data were collected from ambulatory and outdoor protocols and they referred to age, gender, area of living (town, village), education, nationality, employment, marital status, previous psychiatric diseases and further treatment of the patients who attempted suicide. The data were processed by using the statistical packages Statistica 7 and SPSS 11. RESULTS: During the years of 2010 and 2011 at Bečej ED HCC 18,656 patients were treated, 12,478 in ambulatory settings and 5,138 in outdoor settings. In the two-year period 86 (0.46%) patients attempted or committed suicide. 22 (25.58%) patients committed suicide and 64 (74.42%) were attempted suicides. Of the overall number of people who attempted or committed suicide there were 58

(67.44%) men and 28 (32.56%) women. The average age of patients was 44.08 ± 15.79 years of age, 45.90 ± 15.13 in men and 40.32 ± 16.73 in women. 62 (72.09%) patients were from the urban area and 24 (27.91%) were from the rural area. Only 1 (1.16%) patient had high education, 38 (44.19%) had high school, 26 (30.23%) had elementary school and 21 (24.42%) were uneducated. Suicide was committed or attempted mostly by patients of Serbian nationality 41 (47.67%), Hungarian 36 (41.86%), Croatian 6 (6.98%) and 3 (3.49%) were of Roma nationality. 23 (26.75%) people were employed, 18 (20.93%) were retired and 45 (52.33%) were unemployed. Previous psychiatric treatment received 55 (63.95%) patients and 31 (36.05%) had never asked for professional help. Most of the attempted suicides were done by poisoning 39 (60.94%) and of those who committed suicide 18 (81.82%) applied hanging. After the examination and urgent medical treatment of the patients who attempted suicide 51 (79.69%) were transported to hospital (Novi Sad, Vrbas, Senta) with the medical team consisting of medical doctor and a nurse and the remaining 13 (20.31%) were referred to the psychiatrist at HCC Bečež. **CONCLUSION:** Less than a half percent of patients treated at ED HCC Bečež attempted or committed suicide. They were mostly unemployed middle aged men living in the urban area of Serbian or Hungarian nationality. Most of the patients had previous psychiatric treatment. After being examined by the medical doctor in the ED, the majority of patients who had attempted suicide were transported with the medical team to secondary or tertiary health care institutions. Every suicide attempt should be considered very seriously and treated in appropriate manner.

Key words: suicide, suicide attempt

UVOD

Samoubistvo, suicidum, jeste svesno i namerno uništavanje sopstvenog života. Shodno tome, tri su bitna elementa za pojam samoubistva:

1. svesnost svog postupka i njegovih posledica;
2. namera da se izvrši postupak i izazove rezultat postupka;
3. postupak hotimičnog uništenja sopstvenog života. [1]

Pitanje samoubistva u psihijatriji je od posebnog značaja. Izdvojena je i posebna disciplina – suicidologija. To praktično predstavlja jedini „susret“ psihijatra sa smrću i mogućnošću umiranja od duševne bolesti. Od duševnih oboljenja se ne umire, ali posredno samoubistvo je ipak smrtni ishod duševnog oboljenja. [2]

Sušтина samoubistva sastoji se u postojanju i dejstvom dva činioca, koja su zajednička svim samoubicama i svojstvena svim samoubistvima. To su: suicidogena dispozicija, odnosno suicidogeni mentalitet, i suicidogeni motiv.

Suicidogena dispozicija-suicidogeni mentalitet jeste nasleđeni ili stečeni, smanjeni, odnosno uslovljeni životni nagon i samim tim osobita, odnosno pojačana psihička reaktivnost na sve spoljašnje i unutrašnje nadražaje. Međutim, sama za sebe ne čini još samoubistvo. Tek istovremeni spreg suicidogene dispozicije odnosno suicidogenog mentaliteta, i suicidogenih motiva proizvodi samoubistvo. [1]. Suicidogeni motiv je činjenica koja pobuđuje na izvršenje samoubistva, tj. to je činjenica koju samoubica oseća kao povod i smatra kao razlog za uništenje sopstvenog života. Retko postoji samo jedan suicidogeni motiv. Uglavnom postoji više motiva. [1]. Pored svršenog samoubistva, pokušaj samoubistva, tentamen suicidii, jeste započeto, ali nedo-

vršeno samoubistvo, koje je znatno češće od samoubistva. Na jedno svršeno samoubistvo prosečno dolaze najmanje 3 – 4 pokušaja samoubistva. [2]

U radu hitne medicinske pomoći pokušaj samoubistva predstavlja prvi red hitnosti. Svaki poziv zahteva brzu intervenciju medicinske ekipe, stabilizaciju pacijenta i održavanje vitalnih parametara, a zatim transport u najbližu stacionarnu zdravstvenu ustanovu.

Cilj rada je prikazati učestalost suicida i pokušaja suicida u radu Službe hitne medicinske pomoći Doma zdravlja Bečež (SHMP DZ Bečež) kao i demografske karakteristike pacijenata.

MATERIJAL I METODE

Urađeno je retrospektivno, opservaciono istraživanje u SHMP DZ Bečež. Uključeni su pacijenti koji su u periodu dve kalendarske godine, od 01. 01. 2010. do 31. 12. 2011. godine pokušali ili izvršili samoubistvo. Podaci su prikupljeni iz ambulantskih protokola i protokola terenskih ekipa. Prikupljeni su podaci o: starosti, polu, području življenja (selo, grad), nivou obrazovanja, nacionalnoj pripadnosti, zaposlenju, bračnom stanju, postojanju ranijih psihijatrijskih oboljenja kao i daljem tretmanu pacijenata koji su pokušali samoubistvo.

Prikupljeni podaci su kodirani i unošeni u posebno kreiranu bazu podataka na personalnom računaru. Obradeni su upotrebom statističkih paketa Statistica 7 i SPSS 11. Numerički podaci su prikazani putem srednjih aritmetičkih vrednosti, standardne devijacije (SD), mediane (Me), minimuma (min) i maksimuma (max), značajnost razlika istog parametra primenom t-testa i χ^2 -testa, a korelacija upotrebom Spearman koeficijenta. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

REZULTATI

Tokom 2010. i 2011. godini u SHMP DZ Bečej pregledano je 18656 pacijenata, od toga 12478 pacijenata u ambulanti i 5138 na terenu. Za dve godine je 86 (0,46%) pacijenata izvršilo ili pokušalo samoubistvo. Od toga 22 (25,58%) pacijenta su izvršila, a 64 (74,42%) pokušala samoubistvo. Postoji statistički znatna razlika između broja pacijenata koji su pokušali i izvršili samoubistvo ($\chi^2=20,512$, $p<0,001$).

Najveći broj pacijenata je izvršio ili pokušao suicid tokom proleća i jeseni, a što se tiče doba dana, uglavnom je to bilo u popodnevnom i večernjim satima.

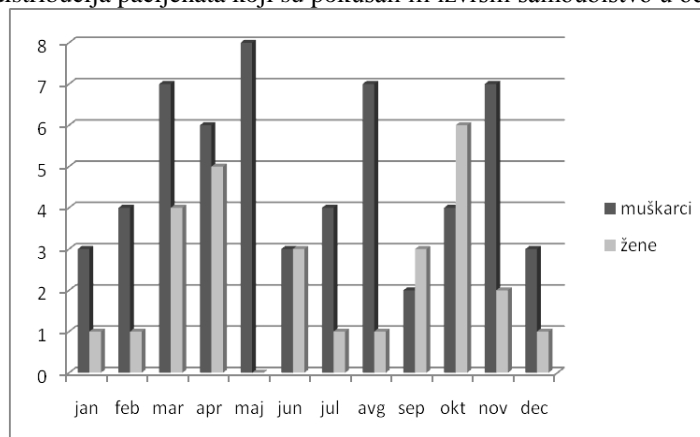
Statistički je značajno veći broj muškaraca pokušao ili izvršio samoubistvo, 58 (67,44%) u odnosu na žene, 28 (32,56%) ($\chi^2=10,465$, $p<0,001$). Prosečna starosna dob pacijenata bila je 44,08 godina ($SD\pm 15,79$, $min=15$, $max=84$, $Me=44,5$), muškaraca 45,90 ($SD\pm 15,13$, $min=17$, $max=84$, $Me=47,5$), a 40,32 žena ($SD\pm 16,73$, $min=15$, $max=79$, $Me=37$).

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj starosnoj dobi muškaraca i žena ($t=1,547$, $p=0,126$), ali postoji statistički značajna korelacija između starosne i polne distribucije ($\rho=0,998$, $p<0,05$). Najveći broj suicida bio je u starosnoj grupi od 45-60 godine, a statistički je značajno veći broj muškaraca izvršio samoubistvo, 18 (81,82%), u odnosu na žene, 4 (18,18%) ($\chi^2=8,909$, $p=0,003$).

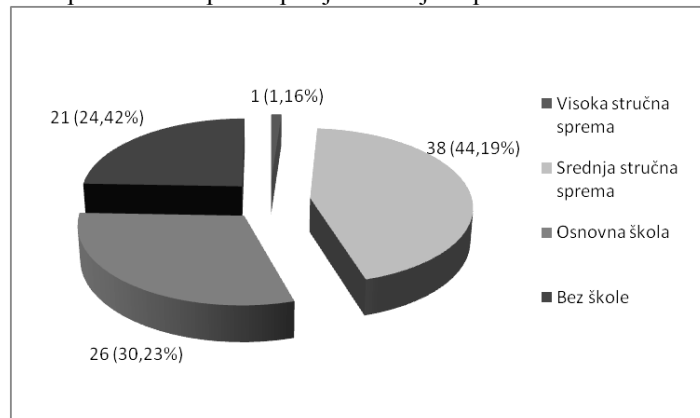
Ukoliko se uporedi polna struktura osoba koje su pokušale i izvršile samoubistvo po mesecima, može se zapaziti da to žene retko rade u letnjim i zimskim mesecima (Grafikon 1.). S druge strane, najveći broj žena samoubistvo pokuša ili izvrši u večernjim satima.

Statistički je značajno veći broj pacijenata sa gradskog područja pokušao ili izvršio samoubistvo, 62 (72,09%) u odnosu na seosko područje, 24 (27,91%) ($\chi^2=16,791$, $p<0,001$). Postoji takođe i statistički značajna razlika između broja pacijenata određenog stepena stručne spreme koji su pokušali ili izvršili samoubistvo ($\chi^2=33,163$, $p<0,001$) (Grafikon 2.).

Grafikon 1. Polna distribucija pacijenata koji su pokušali ili izvršili samoubistvo u odnosu na doba godine



Grafikon 2. Stepen stručne spreme pacijenata koji su pokušali ili izvršili samoubistvo



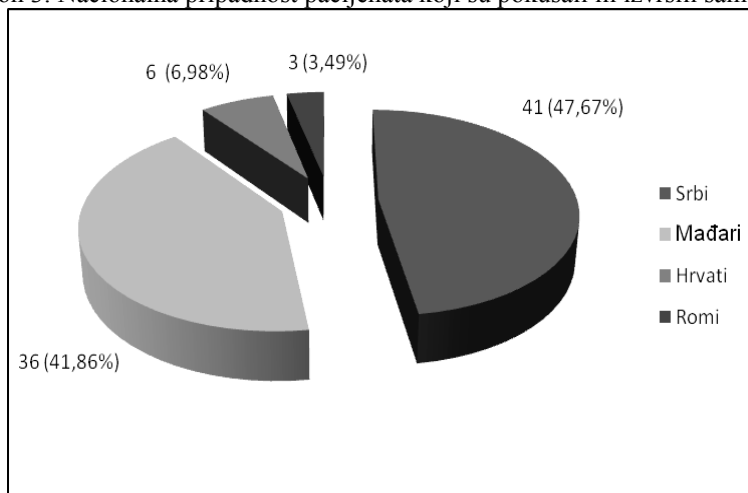
I između broja pacijenata određene nacionalne pripadnosti postoji statistički značajna razlika ($\chi^2=77,140$, $p<0,001$). Uglavnom su samoubistvo pokušali ili izvršili pripadnici srpske nacionalnosti (Grafikon 3.). Što se tiče zaposlenja, statistički je značajno najveći broj pacijenata bio nezaposlen ($\chi^2=14,395$, $p<0,001$), a što se tiče bračnog stanja, statistički je značajno najveći broj pacijenata bio oženjen ($\chi^2=28,884$, $p<0,001$).

Kod psihijatra se lečilo 55 (63,95%) pacijenata, 33 (38,37%) su ranije pokušala samoubistvo, a 31 (36,05%) nikada nije tražio profesionalnu pomoć. Ne postoji statistički značajna razlika između broja pacijenata koji su lečeni i nisu lečeni kod psihijatra ($\chi^2=6,698$, $p=0,01$), kao ni između broja pacijenata koji su ranije pokušali ili nisu pokušali samoubistvo ($\chi^2=4,651$, $p=0,031$).

Najčešće su pacijenti pokušavali samoubistvo trovanjem, a među onima koji su izvršili samoubistvo većina je to učinilo vešanjem (Grafikon 4.). Ne postoji statistički značajna korelacija između načina na koji je pokušano ili izvršeno samoubistvo i polne odnosno starosne distribucije ($\rho=0,132$, $p\geq 0,05$; $\rho=-0,135$, $p\geq 0,05$).

Nakon pregleda pacijenata koji su pokušali samoubistvo i pružanja hitne medicinske pomoći, većina ih je upućena u stacionarnu zdravstvenu ustanovu. Kuda su pacijenti bili upućivani na dalje lečenje, zavisilo je isključivo od načina na koji je pokušano samoubistvo (Tabela 1.). Postoji statistički značajna korelacija između načina na koji je pokušano samoubistvo i daljeg lečenja pacijenta ($\rho=-0,512$, $p<0,05$).

Grafikon 3. Nacionalna pripadnost pacijenata koji su pokušali ili izvršili samoubistvo



Grafikon 4. Načini na koji su pacijenti pokušali ili izvršili samoubistvo

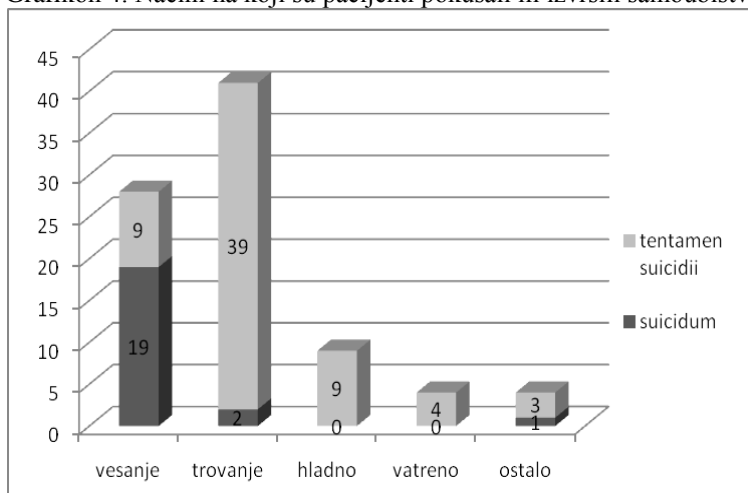


Tabela 1. Korelacija daljeg lečenja pacijenata nakon pokušaja samoubistva i načina na koji je samoubistvo pokušano

		KCV NS	OB Vrbas	OB Senta	DZ Bečej
NAČIN	vešanje	7	1		1
	trovanje	26		2	10
	hladno	8			1
	vatreno	4			
	ostalo	2			1
Total		47	2	2	13

DISKUSIJA

Samoubistvo je odgovorno za oko milion smrtnih ishoda godišnje. Smatra se da je godišnji mortalitet oko 14,5 smrti na 100.000 ljudi u svetu. Deseti je uzrok smrti širom sveta i pripisuje mu se 1-5% svih smrtnih ishoda. [3] Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije za 2011. godinu, najnižu stopu suicida imaju Tadžikistan, Tajland, Albanija i Makedonija sa 1 do 3 samoubistva na 100.000 ljudi. Sa druge strane, najveću stopu suicida ima Turkmenistan gde skoro svaka 1000-ta osoba namerno oduzme sebi život. Prema istim podacima, stopa suicida za Srbiju iznosi 9 na 100.000 pri čemu je odnos muškog prema ženskom polu 2,81, što znači da u proseku na svaka tri muškarca koja izvrše samoubistvo dolazi jedna žena. Ovaj odnos je nešto bolji kada se upoređi sa onim iz 2009. kada je stopa samoubistava u našoj zemlji bila 19,5 i svrstavala nas na trinaesto mesto u svetu. Situacija je najzobiljnija u Vojvodini, gde je iste godine stopa bila 24,6, a na teritoriji grada Novog Sada 12,8. [4,5] Beleži se pad smrtnosti od samoubistva u svetu i smatra se da je glavni razlog za to brža i efikasnija hitna medicinska pomoć. [6]

Našim istraživanjem je uočeno da je znatno veći broj osoba pokušao nego izvršio samoubistvo, kao i da je statistički značajno veći broj muškaraca u oba slučaja. Polne razlike u suicidalnom ponašanju mogu proizici i iz razlika u psihopatologiji. U nekim radovima se predlaže da postoji neprijavlivanje odnosno smanjeno prijavljivanje suicida i/ili pokušaja suicida u žena u Evropi i Sjedinjenim Američkim Državama jer se smatra da su sociološke tekovine takve da se samoubistvo pripisuje muškom polu, a nefatalno suicidalno ili samopovređujuće ponašanje se doživljava kao tipično „žensko“, te takva ubeđenja mogu voditi pomenu- tom neprijavlivanju. [3,7] Rezultati istraživanja koje je obuhvatilo 160 delikventkinja ženskog pola hispano porekla govore da su devojke koje su bile zlostavljane od strane roditelja sklonije pokušajima samoubistva, a one koje su pretrpele fizičko ili seksualno zlostavljanje od strane drugih

sklonije samopovređivanju. [8] Razlog za manji udeo žena u našem istraživanju može biti izbegavanje prijavljivanja nefatalnih akcidenata u žena zbog straha od osude društva.

Najmlađa osoba koja je pokušala samoubistvo bila je ženskog pola, starosti 15 godina, dok je najstarija bila muškog pola, starosti 84 godine, a najveći broj suicida bio je u starosnoj grupi između 45 i 60 godina. Studija sprovedena na odeljenju urgentne medicine Ondokuz Mayis univerzitetke bolnice u Samsunu, Turska, ustanovila je da je najveći broj pokušaja samoubistava bio u starosnoj grupi između 15-24 godine, žene su sklonije pokušaju samoubistva kada su mlađe od 45 godina, dok je kod muškaraca obrnuto. [9] U našoj studiji ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj starosnoj dobi između polova, ali postoji značajna korelacija između starosne i polne distribucije. Brojne studije su pokazale učestalost pojave suicidalnog ponašanja među adolescentima. Prema našim podacima mali je broj osoba ispod 25 godina u uzorku. Razlog za to može biti dobra saradnja odeljenja primarne zdravstvene zaštite i psihologa. U istraživanju sprovedenom u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) među lekarima koji leče adolescente uočeno je da su lekari u urbanim krajevima češće primenjivali skrining mentalnog zdravlja u odnosu na lekare iz suburbanih i ruralnih područja. Lekari koji rade u primarnoj zdravstvenoj zaštiti su na strateški važnim punktovima jer 70% adolescenata dolazi na pregled bar jednom godišnje i radije sa njim priča o mentalom distresu nego sa savetnikom u školi. [10]

Veliki broj autora se slaže da su suicidi meteoropnog karaktera. Većina studija pokazuje da se samoubistva najčešće dešavaju u proleće. Muškarci samoubice pokazuju znatnu pozitivnu vezu sa indikatorima izloženosti suncu, a negativnu vezu sa izloženošću vlažnosti i padavinama, dok su žene indiferentnije prema klimatskim varijacijama. U odnosu na vremenski interval, pokušaji suicida su frekventniji između 18-21h kod muškaraca, a između 15-18h kod žena. (6,9,11) Prema našim podacima, postoje dva pika u dnevnim intervalima kada

su u pitanju pokušaji i/ili izvršenja suicida u muškaraca i odnose se na interval od 14-15h i na interval od 20-21h dok je najveći broj pokušaja i/ili izvršenja kod žena bio u periodu od 16-22h.

Jedan od najznačajnijih motiva za pokušaj samoubistva je problem usamljenosti. [7,12] Da li je veća povezanost među žiteljima seoske zajednice i njihova međusobna interakcija ili manji broj razvedenih brakova razlog za niži broj pokušaja i/ili izvršenja samoubistva na selu, ostaje da se ispita.

Prema našem istraživanju skoro 99% osoba ima srednju stručnu spremu, osnovnu školu ili je neobrazovano. Ako se razmatra pitanje zaposlenosti, statistički je značajno najveći broj pacijenata bio nezaposlen. U svetu svetske ekonomske krize u Italiji je sprovedena studija kojom je utvrđeno da su pokušaji samoubistva kod osoba koje su prethodno bile zaposlene, ali su trenutno bez posla, i stope inflacije u pozitivnoj korelaciji. [13] Prema istraživanju u Danskoj koje obuhvata period od 1980-2006., efekat gubitka radnog mesta nakon zatvaranja fabrike na suicid je vrlo jak neposredno nakon gubitka posla, a potom počinje da slabi. [14] Uzevši u obzir ekonomsku krizu u Srbiji, nije naodmet pomisliti da sličan uticaj na suicidalno ponašanje pojedinaca imaju nezaposlenost i inflacija, kao i činjenica da je nešto veći broj onih koji pripadaju kategoriji „bez partnera“, oko 52%. [7,15] Jedan od takođe bitnih motiva za suicidalno ponašanje jeste separacioni. Većina onih koji pokušaju i/ili izvrše samoubistvo potiče iz razvedenih ili rastavljenih brakova ili su udovci/udovice. [7,15]

Studija sprovedena u Sloveniji 2003, kada je ispitivan stav nacije prema suicide, došla je do zaključka da je 5,2% ispitanika imalo bar jedan prethodni pokušaj samoubistva, a 21,6% je saopštilo suicidalne ideje. [6] Nakon pokušaja samoubistva, 90% osoba oseća olakšanje što im pokušaj nije uspeo, ali skoro polovina namerava da ga ponovi. [7, 2]

Oboljenja kao što su teška depresija i bipolarni poremećaji češća su kod žena, ali ne vode ka većoj stopi samoubistava. Stopa fatalnih suicida je veća kod muškaraca u depresiji nego kod žena. Dijagnoze kao što su zloupotreba supstanci, poremećaji ličnosti, hiperaktivni poremećaj sa poremećajem pažnje i shizofrenija su najčešće povezani sa samoubistvom muškaraca. Veća stopa poremećaja internalizacije u žena (depresivni i anksiozni poremećaji) reflektuje se većom stopom pokušaja samoubistva i suicidalnih ideja kod ovog pola, dok veća stopa poremećaja eksternalizacije (antisocijalnost, nasilje, poremećaji ponašanja i zloupotreba supstanci) u muškaraca može da vodi ka većoj stopi smrtnosti od suicida zbog pokazivan-

ja impulsivnijeg, letalnijeg i odlučnijeg suicidalnog ponašanja nego kod ženskog pola. Muškarci najčešće koriste nasilnije metode ili brže delujuće agense npr. vešanje, trovanje ugljen monoksidom, vatreno oružje, dok žene imaju tendenciju da se truju, metod koji ima veliku toksičnost ali nizak letalitet i sporo delovanje. Suicidalni proces traje mnogo kraće kod muškaraca nego kod žena. Muškarci izvršavaju samoubistvo mnogo brže i uspešnije nego žene. Prema trenutnim podacima u prevenciji suicida, muški pacijenti se teško identifikuju i teže je do njih dopreti. Iz tog razloga, možda ne bi bilo loše spustiti prag za dijagnozu i terapiju depresivnih poremećaja muškaraca, pri čemu bi intenzivan tretman i praćenje bili neophodni kod onih koji „jedva da traže pomoć“. [3] U proseku 40-60% žrtava suicida je imalo kontakt sa lekarom opšte prakse mesec dana uoči samoubistva. [16] Studija objavljena u Journal of the American Psychoanalytic Association o faktorima rizika za medicinski ozbiljne pokušaje suicida u zaključku govori da IRSI (Implicit risk for Suicide Index 2001) obezbeđuje korisna saznanja za razumevanje prikrivenih vulnerabilnosti kod pacijenata koji nemaju efikasan način da verbalno iskažu svoja unutrašnja trvenja, a u izradi je i kompjuterski bazirano testiranje po IRSI modelu koje će mnogim lekarima učiniti praktičnijom procenu suicidalnog rizika u pacijenta. [12]

U našoj zemlji postoji priručnik za lekara opšte prakse o prevenciji suicida koji je izdala SZO 2000-te godine. Osobama u riziku je uvek na raspolaganju telefon za prevenciju samoubistava nevladine organizacije „SRCE“ iz Novog Sada.

Većina pacijenata koja pokuša samoubistvo u Srbiji, urgentno se transportuje u stacionarnu zdravstvenu ustanovu, gdje se podvrgavaju urgentnoj psihoterapiji. Cilj urgentne psihoterapije je da se omogućí ventilacija nagomilane tenzije i da se pomeri težište sa suicida kao jedine životne opcije. [17].

ZAKLJUČAK

Podaci ove retrospektivne studije daju mogućnost preciznog sagledavanja osnovnih epidemioloških parametara učestalosti suicida i pokušaja suicida u radu SHMP DZ Bečej kao i demografske karakteristike pacijenata, što je neophodno u planiranju organizacijskih i terapijskih mera kod takvih pacijenata.

Na osnovu gore navedenih podataka i rezultata njihove analize, možemo zaključiti da je najveći broj osoba koje pokušavaju ili izvršavaju suicid: muškog pola, srednjeg životnog doba, nezaposlene sa srednjom stručnom spremom, srpeske ili

mađarske nacionalne pripadnosti iz gradskog područja. Epidemiološki podaci su veoma značajni za rano otkrivanje rizične populacije i prevenciju, kao i pronalaženje novih metoda kojim bi se moglo delovati na razne aspekte ljudskog života u želji da se smanji stopa suicida.

Nakon pregleda lekara SHMP DZ Bečej, većina pacijenata koji su pokušali samoubistvo je upućena sanitetom u pratnji lekara u sekundarnu i tercijernu zdravstvenu ustanovu. U svetu su psihijatrijske ustanove sekundarnog i tercijernog nivoa rasterećene otvaranjem lako dostupnih centara za mentalno zdravlje u kojima saraduju psihijatri, lekari opšte prakse, psiholozi i sociolozi. Otvaranje ovakvih centara i kod nas omogućilo bi rano otkrivanje i prevenciju suicidalnog ponašanja.

LITERATURA

- Milovan Milovanović. Sudska medicina. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1979. p. 8-353.
- Jovan Marić. Klinička psihijatrija. Deveto prerađeno i dopunjeno izdanje. Beograd: Megraf; 2001. p. 9-164.
- Schrijvers DL, Bollen J, Sabbe BG. The gender paradox in suicidal behavior and its impact on suicidal process. *J Affect Disord.* 2012;138(1-2):19-26.
- World health organization [homepage on the Internet]. Geneva: Mental health; c2012 [cited 2012 May 5]. Suicide rates per 100,000 by country, year and sex; Available from: http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide_rates/en/
- Zavod za zdravstvenu zaštitu studenata [homepage on the Internet]. Novi Sad: 10. Septembar - Svetski Dan Prevencije Samoubistva; c2011 [cited 2012 May 5]. Available from: <http://www.zzzzsns.co.rs/vest109.html>
- Preti A. Trends in suicide case fatality in Italy, 1983-2007. *Psychiatry Res.* 2012. Apr 30;196(2-3):255-60. Epub 2012 Feb 16.
- Dedić G, Đurđević S, Golubović B. Psihološka procena osoba posle pokušaja samoubistva trovanjem. *Vojnosanitetski pregled* 2010; 67(2):151-8.
- Cuellar J, Curry TR. The prevalence and comorbidity between delinquency, drug abuse, suicide attempts, physical and sexual abuse and self-mutilation among delinquent hispanic females. *Hispanic journal of behavioral sciences* 2007; 29(1):68-82.
- Doganay Z, Sunter AT, Guz H, Ozkan A, Altintop L, Kati C et al. Climatic and diurnal variation in suicide attempts in the ED. *Am J Emerg Med* 2003; 21(4):271-5.
- Diamond GS, O'Malley A, Wintersteen MB, Peters S, Yunghans S, Biddle V et al. Attitudes, practices and barriers to adolescent suicide and mental health screening: a survey of Pennsylvania primary care providers. *Journal of primary care and community health* 2012; 3(1): 29-35.
- Knežić B. Samoubistvo starih - (ne)voljno napuštanje života. *Sociološki pregled.* 2006; 40(2):283-95.
- Fowler JC, Hilsenroth MJ, Groat M, Biel S, Biedermann C, Ackerman S. Risk factors for medically serious suicide attempts: evidence for psychodynamic formulation of suicidal crisis *J Am Psychoanal Assoc* 2012. 60(3):555-76. Epub 2012 Apr 19.
- Solano P, Pizzorno E, Gallina AM, Mattei C, Gabrielli F, Kayman J. Employment status, inflation and suicidal behaviour: An analysis of a stratified sample in Italy. *Int J Soc Psychiatry* 2012 Sep;58(5):477-84. Epub 2011 Aug 3.
- Browning M, Heinesen E. Effect of job loss due to plant closure on mortality and hospitalization. *Journal of Health Economics* 2012. 31(4):599-616. Epub 2012 Apr 24.
- Kaslow NJ, Jacobs CH, Young SL, Cook S. Suicidal behavior among low-income African American women: a comparison of first-time and repeat suicide attempters. *Journal of black psychology* 2006; 32(3): 349-65.
- Luoma JB, Martin CE, Pearson JL. Contact with mental health and primary care providers before suicide: a review of the evidence. *Am J Psychiatry* 2002;159(6):909-16.
- Specijalna bolnica za psihijatrijske bolesti "Dr Slavoljub Bakalović" [homepage on the Internet]. Vršac: Kolarović A. Suicid kao urgentno stanje u psihijatriji; c2009 [cited 2012 May 5]. Available from: http://www.spbvsac.org.rs/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=41&Itemid=58

Adresa autora:

dr Milena Jokšić
SHMP DZ Bečej
Braće Tan br. 3 Bečej
e-mail: milenajoksic@hotmail.com

Rad primljen:	04. 06. 2012.
Rad prihvaćen:	04. 09. 2012.
Elektronska verzija objavljena:	12. 11. 2012.

UDK 616.71-089-053.2"

ISSN 035-2899, 37(2012) br.2 p.88-93

NAJČEŠĆI TIPOVI LEZIJA SLIČNIH TUMORIMA I FIBROZNIH DEFEKATA KOSTI U DEČIJEM DOBU

THE MOST FREQUENT TUMOUR-LIKE LESIONS AND FIBROUS OSSEOUS DEFECTS IN CHILDHOOD

Vesna Nikolić (1), Slobodan Stanković (1), Duško Spasovski (1,2), Zoran Vukašinić (1,2), Zorica Živković (3,4)

(1) INSTITUT ZA ORTOPEDSKO-HIRURŠKE BOLESTI "BANJICA", BEOGRAD, (2) MEDICINSKI FAKULTET, UNIVERZITET U BEOGRADU, (3) KBC "DR DRAGIŠA MIŠOVIĆ", BEOGRAD, (4) MEDICINSKA AKADEMIJA – US MEDICAL SCHOOL, EVROPSKI UNIVERZITET, BEOGRAD

Sažetak: Uvod: U dečjem dobu najčešće se viđaju lezije slične tumoru (solitarna i aneurizmalna koštana cista), kao i fibrozni defekti kosti: fibrozna displazija i neosifikujući fibrom. Dijagnostikuju se slučajno ili nakon patološke frakture, a leče se raznovrsno - praćenjem, neoperativno ili operativno. Ciljevi ovog istraživanja su: utvrditi učestalost pojave tumorima sličnih lezija i fibroznih defekata kosti u dečjem uzrastu i analiza tipova i vrste kalema primenjenog pri operativnom lečenju lezija. Materijal i metode: U ovom istraživanju analizirana je grupa od 57 pacijenata, prosečnog uzrasta 11 godina i 4 meseca, koji su operativno lečeni pod navedenim dijagnozama u Institutu za ortopedsku hirurgiju „Banjica“ u Beogradu. Rezultati: Kod 11 pacijenata (19,28%) je obavljena autotransplantacija, kod 41 pacijenta upotrebljen je alotransplantat (71,92%), dok je u pet slučajeva (8,77%) korišćen veštački supstituent - kolageni koštani matriks. Utvrđena je znatno veća učestalost patološkog preloma kod solitarne koštane ciste (42,1%) u odnosu na ostale tipove lezija ($\chi^2 = 9,52$, $p < 0,01$). Završni nalaz je bio odličan, bez pojave recidiva i uz asimptomatsku perzistenciju rezidualne ciste u 11 pacijenata (19,29%). Zaključak: Preporučen je terapijski protokol operativnog lečenja osteoplastikom za manje fibrozne defekte kosti i prostu koštanu cistu, dok je za ostale defekte preporučena koštana transplantacija, a za aneurizmalnu koštanu cistu i obavezna intraleziona adjuvantna terapija. U slučaju patološkog preloma, preporučuje se neoperativno lečenje preloma uz odloženu osteoplastiku. Autotransplantati, generalno, imaju prednost pri izboru vrste koštanog kalema, a koštani supstituenti su rezervisani za slučajeve za manje lezije bez patološkog preloma.

Cljučne reči: lezije slične tumorima, dečiji uzrast, operativni protokol

Summary: INTRODUCTION: The most frequent lesions in childhood are tumour-like lesions (solitary and aneurismal bone cyst) and fibrous osseous defects: fibrous dysplasia and nonossifying fibroma. They are most often diagnosed accidentally or following a pathological fracture, and treatment options include observation, non-operative and most commonly operative methods. Operative treatment modality depends on various factors, and is associated with a risk for serious complications: graft nonintegration, recurrence of the lesion, infection and others. AIM: To determine the incidence of tumour-like lesions and fibrous osseous defects in childhood and to analyze the types and kinds of bone grafts applied in the surgical treatment. Material and methods: This research included a group of 57 paediatric patients (mean age 11 years 4 months), surgically treated at the Institute for Orthopaedic Surgery "Banjica" Belgrade. RESULTS: 11 patients (19.28%) were treated by autologous grafting, 41 patients by allografting (71.92%) and five patients using artificial graft-collagen bone matrix. Patients with solitary bone cyst had a significantly higher occurrence of pathological fracture (42.1%) than other patients ($\chi^2 = 9.52$, $p < 0.01$). The final result was excellent, without recidive and with radiological findings of asymptomatic residual lesion in 11 cases (19.29%). CONCLUSION: We suggest the therapeutic protocol with isolated osteoplasty only for smaller fibrous bone defects and simple bone cysts, while other lesions require bone transplantation, with mandatory addition of adjuvant therapy in the case of aneurismal bone cyst. Pathological fractures should be treated non-operatively, followed by a subsequent osteoplasty. Autologous bony grafts are generally preferred graft type, while bone substituents are reserved for smaller lesions without pathological fracture.

Key words: tumour-like lesions, childhood, operative protocol

UVOD

Lezije slične tumoru su promene u kostima koje svojim kliničkim tokom i histološkim karakteristikama pokazuju izvesne sličnosti sa tumorima koštiju, a da istovremeno prava priroda ovih oboljenja (tumorska ili netumorska) nije razjašnjena [1].

Grupi lezija sličnih tumorima pripadaju: solitarna koštana cista, aneurizmalna koštana cista, jukstakortikalna koštana cista, metafizni fibrozni defekt, eozinofilni granulom, fibrozna displazija, "miozitis osificans", "smeđi tumor" hiperparatireoidizma.

U dijagnostičkom algoritmu na početku je konvencionalna radiografija, potom scintigrafija skeleta, trodimenzionalni prikaz kompjuterizovanom tomografijom ili magnetnom rezonancom, angiografija i poslednji korak u dijagnostičkoj obradi je biopsija sa patohistološkom verifikacijom.

Lokalno lečenje dobroćudnih tumora obuhvata kiretažu lezije ili odstranjenje cele lezije, tj. resekciju. Kod histološki nisko agresivnih tumora pribegava se širokoj resekciji u bloku kroz sloj zdravog tkiva, dok se kod visoko agresivnih lezija obavlja radikalno odstranjenje celog tumora, a i cele kosti. U rekonstrukciji skeleta nakon resekcije tumora primenjuju se strani materijali ili se pristupa biološkoj rekonstrukciji. Koštani substituenati mogu se klasifikovati prema: poreklu, hemijskoj strukturi, fizičkoj strukturi, mehaničkim svojstvima nakon aplikacije. Osobine koštanih supstituenata neophodne za adekvatno obavljanje funkcije su: osteokondukcija, osteoindukcija, osteoformacija, bioaktivnost, biodegeneracija, biodisolucija, biorezorpcija, osteointegracija, osteokoalicija [2,3]. Implantati koji se koriste u rekonstruktivnoj hirurgiji koštanog tkiva mogu se podeliti na: autologe implantate, alogenične implantate, ksenogenične i aloplastične implantate. Biosupstituenti (biomaterijali) su biomaterijali humanog, sintetskog, animalnog ili biljnog porekla kojim se vrši hirurška nadoknada koštanih defekata nastalih traumom ili patološkim intraosealnim procesom [4,5,6,7]. U cilju uspostavljanja vlastitih reparativnih procesa, regeneracije vlastite kosti uz upotrebu biomaterijala koja pomažu stvaranje normalne kosti daljijm istraživanjima se došlo do otkrića koštanog morfogenetskog proteina (BMP). Genska terapija je jedna od alternativnih metoda lečenja tumora koštiju i zglobova u budućnosti [8]

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Utvrđiti učestalost pojave tumorima sličnih lezija i fibroznih defekata kosti u dečjem dobu;
Analiza tipova i vrsta kalema primenjenog pri operativnom lečenju lezija.

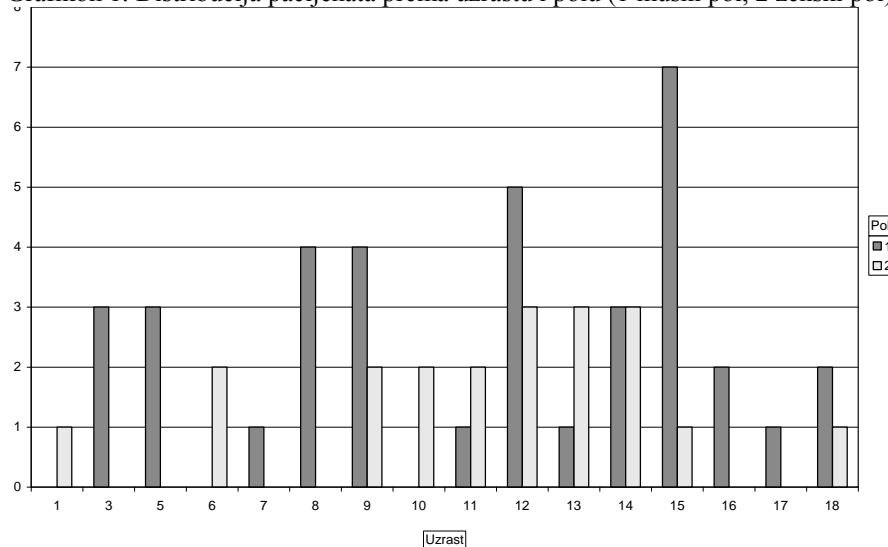
MATERIJAL I METODE

Ovom studijom izvršena je analiza podataka pacijenata lečenih zbog tumoru sličnih lezija u periodu od 1998. godine do 2007. godine na Institutu za ortopedsko hirurške bolesti Banjica. Analizirani uzorak je obuhvatio ukupno 57 pacijenata, uzrasta od 3 do 18 godina. Njihova prosečna starost iznosila je $11,37 \pm 3,92$ godina. Osnovni kriterijumi za formiranje grupa bazirali su se na verifikovanom patohistološkom nalazu, te smo sve pacijente podelili na grupu sa prostom koštanom cistom u kojoj je bilo 19 pacijenata (33,33%), grupu sa aneurizmalnom koštanom cistom u kojoj je bilo 16 pacijenata (28,07%), grupu sa kortikalnim defektom kosti unutar koje su formirane dve podgrupe: grupa sa neosificirajućim fibromom sa osam pacijenata (14,04%) i grupa sa fibroznom displazijom 14 pacijenata (24,56%).

Istraživanje je rađeno na osnovu podataka dobijenih iz istorija bolesti Službe za dečiju ortopediju. U svakom pojedinačnom slučaju analizirani su: demografski podaci (pol, uzrast, lokalizacija), hirurški tok lečenja (adjuvantna terapija, vrsta korišćenog grefona). Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja bili su: lezija definisana bez patohistološkog pregleda, neoperativno lečeni pacijenti, nepotpuna medicinska dokumentacija o toku i ishodu lečenja. Od ukupnog broja ispitivanih pacijenata u našoj studiji bilo je 37 (64,91%) pacijenata muškog pola i 20 (35,09%) pacijenata ženskog pola. Polna struktura ispitivanih pacijenata u zavisnosti od uzrasta prikazana je na grafikonu 1.

Od ukupnog broja pacijenata u ispitivanoj grupi, 19 (33,33%) pacijenata oba pola je imalo promene na gornjim ekstremitetima (humerus 16 (28,07%), radijus dva (3,50%), ulna jedan (1,75%) pacijent). Kod 38 (66,66%) pacijenata lokalizacija promene bila na donjim ekstremitetima, i to na femuru 20 (35,08%), na tibiji 13 (22,80%), fibula je bila zahvaćena u dva slučaja (3,50%), na kalkaneusu su registrovane dve (3,50%) a na drugoj metatarzalnoj kosti jedna promena (1,75%).

Grafikon 1. Distribucija pacijenata prema uzrastu i polu (1 muški pol, 2 ženski pol)



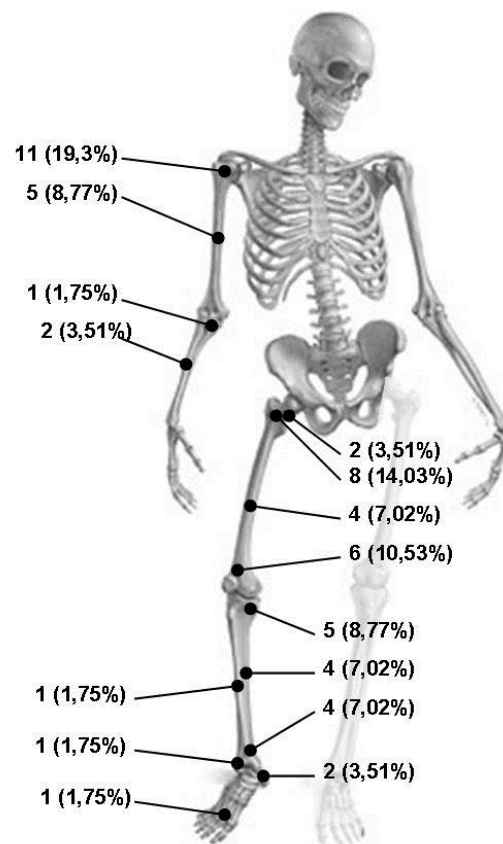
Od 57 posmatranih pacijenata, patološki prelom pre operacije je bio prisutan u 11 slučajeva (19,29%), i to kod šest (10,52%) pacijenata pri kliničkoj prezentaciji ciste, a kod preostalih pet (8,77%) pacijenata patološki prelom je nastupio kod već ranije uočene lezije. Od 11 pacijenata kod kojih je preoperativno registrovan patološki prelom osam pacijenata (72,72%) je registrovano u grupi sa prostom koštanom cistom, dva (18,18%) pacijenta sa aneurizmalnom koštanom cistom, jedan (9,09%) sa fibroznom displazijom, dok ih u grupi sa neosificirajućim fibromom nije bilo.

Tokom hirurškog lečenja u našoj seriji primenjeno je više tipova koštanih kalemova:

- kod 11 (19,30%) pacijenata korišćen je autotransplantant,
- kod 41 (71,93%) pacijenta korišćen je alotransplantant,
- kod pet (8,77 %) pacijenata korišćen je veštački koštani supstituent.

Podaci su opisani standardnim deskriptivnim statističkim metodama, uz njihovu statističku analizu primenom odgovarajućeg statističkog testa. Korišćeni su t-test, χ^2 test, Wilcoxonov test, kao i analiza varijanse uz odgovarajući post-hoc test. Procena rezultata je vršena u odnosu na verovatnoću nulte hipoteze od 0,05 za nivo statističke značajnosti, odnosno 0,01 za nivo visoke statističke značajnosti.

Grafikon 2. Lokalizacija koštanih lezija



REZULTATI

U ispitivanoj grupi od 57 pacijenata dečijeg uzrasta najveća učestalost pacijenata sa lezijom sličnoj tumoru bila je u grupi sa prostom koštanom cistom, i to 19 pacijenata (33,39%), u grupi sa aneurizmalnom koštanom cistom 16 pacijenata (28,07%), sa neosificirajućim fibromom 14 pacijenata (24,56%), sa fibroznom displazijom osam pacijenata (14,04%). Testirana je razlika između prisustva patološkog preloma i histopatološkog nalaza i utvrđena je visoko značajna razlika u prisustvu patološkog preloma kod proste koštane ciste, u osam slučajeva (42,11%) u odnosu na ostale lezije, kod aneurizmalne koštane ciste u dva slučaja (12,5%), kod fibrozne displazije samo u jednom slučaju (12,5%), dok kod neosificirajućeg fibroma nije bilo patološkog preloma ($\chi^2=9,52$; $p < 0,01$).

Analizirajući odnos prisustva patološkog preloma u odnosu na radiografski verifikovanu bikortikalnu eroziju ustanovljeno je da postoji visoko statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ($\chi^2=0,617,41$; $p < 0,01$). 80 % bikortikalnih erozija je u preoperativnom periodu dovelo do nastanka patološkog preloma, dok je u grupi unikortikalnih/nekortikalnih erozija patološki prelom registrovan u 32,5% slučajeva.

Pri operativnom lečenju ovih pacijenata najčešće korišćen tip kalema bio je alotransplantant, i to kod 41 pacijenta (71,92%), zatim autotransplantant kod 11 (19,30%) pacijenata, dok je veštački koštani supstituent korišćen kod pet pacijenata (8,77%).

Završni kontrolni radiografski nalaz, posmatrajući ispitivanu grupu, pokazao je pozitivan nalaz ciste kod 11 (19,29%) pacijenata, i to: kod pet (8,77%) pacijenata sa prostom koštanom cistom, tri (5,26%) pacijenata sa aneurizmalnom koštanom cistom, dva (3,50%) pacijenta sa neosificirajućim fibromom, i kod jednog (1,75%) pacijenta sa fibroznom displazijom. Testirana je razlika između različitih patohistoloških tipova lezije i prisustva ciste na završnom kontrolnom radiografskom nalazu i nađeno je da ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ($\chi^2=1,07$; $p > 0,05$).

Testirana je razlika između prisustva ciste na završnoj kontrolnoj radiografiji i prisustva preoperativnog patološkog preloma i nađeno je da nema značajne razlike između testiranih grupa ($\chi^2=0,61$; $p > 0,05$).

U našoj grupi od 46 pacijenata bez patološkog preloma kod osam (17,39%) pacijenata je na poslednjem kontrolnom radiografskom nalazu verifikovana cista. U grupi od 11 pacijenata sa preoperativno dijagnostikovanim patološkim prelomom kod tri (27,27%) pacijenta je završni radiografski nalaz pokazao prisustvo ciste.

DISKUSIJA

Uzrast

U našoj ispitivanoj studiji prosečna starost iznosila je $11,37 \pm 3,92$ godina.

Najmlađi pacijent u grupi sa prostom koštanom cistom imao je tri godine, najstariji 18 godina, a prosečna starosna dob iznosila je $11,69 \pm 4,42$ godina. Boseker i saradnici su zaključili da je maksimalna incidenca javljanja solitarne koštane ciste u dugim kostima između treće i 14 godine života [9].

U grupi sa aneurizmalnom koštanom cistom najmlađi bolesnik je imao šest godina, a najstariji 18 godina, uz prosečnu starost od $10,89 \pm 3,73$ godina, što odgovara podacima iz radova brojnih autora [10,11].

Raspon godina u grupi sa neosificirajućim fibromom se kretao od devet do 17 godina. Prosečna starost $13,29 \pm 2,52$ godina.

U grupi od osam pacijenata sa fibroznom displazijom odnos najmlađeg i najstarijeg pacijenta bio je tri godine – 13 godina. Prosečna starost $8,5 \pm 3,96$.

Pol

Od ukupnog broja ispitivanih pacijenata u našoj studiji bilo je 37 (64,91%) pacijenata muškog pola i 20 (35,09%) pacijenata ženskog pola.

U grupi od 19 pacijenata sa prostom koštanom cistom postoji prevaga osoba muškog pola, 12 (63,16%) pacijenata. Mnoga istraživanja su pokazala da je odnos javljanja solitarne koštane ciste kod muškaraca i žena 2:1, u korist muškaraca [12,13].

Slična situacija je i u grupi sa aneurizmalnom koštanom cistom, gde je od 16 pacijenata 10 (62,5%) pacijenata muškog pola.

Dominacija muškog pola prisutna je i u grupi sa neosificirajućim fibromom, i to 10 (71,43%) pacijenata muškog pola od ukupno 14, i fibroznom displazijom u kojoj je bilo pet (62,5 %) pacijenata muškog pola od ukupno osam.

Lokalizacija

Makley i Joyce su krajem prošlog veka obradili jednu temeljnu studiju o frekvencijama skeletne distribucije solitarne koštane ciste i utvrdili da se ova lezija javlja u 90% slučajeva u dugim kostima, 7,5% u kratkim i pljosnatim kostima, i to najčešće mandibula, rebro ili karlica [14]. Boseker i saradnici navode da su u 80% slučajeva humerus i femur najčešća mesta razvoja ove lezije [9]. Naše istraživanje je pokazalo da se najčešće javlja u metafizealnom regionu medule dugih kostiju, i to predominantno kod osoba sa nerazvijenim skeletom. U našoj studiji od 19 (33,33%) pacijenata sa solitarnom koštanom cistom lokalizaciju lezije na humerusu imalo je 11 (57,89%) pacijenata, na

radijusu dva (10,52%) pacijenta, na femuru pet (26,32%), na tibiji jedan (5,26%) pacijent.

U našem istraživanju u grupi sa aneurizmalnom koštanom cistom imali smo sledeće lokalizacije: na femuru pet (31,25 %), na humerusu 4 (25 %), na kalkaneusu i tibiji po dva (12,5 %) pacijenta, dok je na ulni, fibuli, metatarzalnoj kosti bio po jedan (6,25 %) pacijent. Parker Gibbs i sar. u svojoj studiji navode najčešću pojavu aneurizmalne koštane ciste na femuru, i to u četvrtini slučajeva (25%), potom na tibiji (15%), na ulni (13%), dok je humerus bio zahvaćen u svega 8% slučajeva, a metatarzalna kost i kalkaneus u po 3% slučajeva. Druga istraživanja navode veću incidencu tibijalne lokalizacije (17,5%) od femoralne (15,9%) i humeralne (9,1%) [5,15,17].

U grupi od osam (14,03%) pacijenata sa neosificirajućim fibromom, na femuru i tibiji smo imali po tri (37,5%) pacijenta, na humerusu i fibuli po jednog (12,5%) pacijenta.

U grupi od 14 (24,56%) pacijenata sa fibroznom displazijom imali smo isti broj pacijenata na femuru i tibiji.

Patološki prelom

Lezije se dijagnostikuju najčešće slučajno, kao uzgredan nalaz ili nakon patološke frakture [7].

Solitarna koštana cista je često asimptomatska sve do pojave patološkog preloma u defektu, koji se javlja u 30–40% slučajeva (srastu u 25% slučajeva). Aneurizmalna koštana cista češće se prezentuje bolom nego frakturom, koja je zabeležena u 8% slučajeva [11,18].

U ispitivanoj grupi testirana je razlika između prisustva patološkog preloma i histopatološkog nalaza i utvrđena je veća učestalost patološkog preloma sa visokom statističkom značajnošću kod proste koštane ciste u odnosu na ostale tipove lezija. Ovo potvrđuju i drugi autori [7].

Kada je u pitanju neosificirajući fibrom, u literaturi se konstatuje dominantna pojava patološkog preloma kod lokalizacije lezije na distalnom delu potkolenice, i to češće na tibiji (43 - 49%) nego na fibuli (14 - 17%), distalni okrajak femura je bio zahvaćen u 6 - 17% slučajeva, dok su ostale lokalizacije imale znatno manju učestalost pojave patološke frakture. U ovom istraživanju pojava patološkog preloma kod neosificirajućeg fibroma nije zabeležena [19].

Patološka fraktura je analizirana kao radiološki znak i pokazano je da postoji razlika u njenoj učestalosti u zavisnosti od njene lokalizacije (duge kosti – češća fraktura).

Johnson i Fletcher opisuju spontani nastanak frakture ukoliko je u blizini prisutna velika solitarna koštana cista i da trauma može uticati na njeno pretvaranje u aneurizmalnu koštanu cistu [20].

Naša studija je pokazala da preoperativno prisustvo patološkog preloma nema statističku značajnost u odnosu na prisustvo ciste na završnom radiografskom nalazu. Znatna razlika u prisustvu patološkog preloma primećena je u 32,5% unikortikalnih/ nekortikalnih erozija i 80% bikortikalnih erozija ($\chi^2 = 7,41$, $p < 0,01$). Prema navodima drugih autora, koštana lezija udružena sa frakturom je imala vidljivu destrukciju korteksa viđenu na snimcima kompjuterizovane tomografije, antero posteriornim i lateralnim radiografijama u više od 85% slučajeva [18].

ZAKLJUČAK

Biopsija predstavlja zlatni standard za dijagnozu tumora sličnih lezija. Najčešći hirurški pristup kod tumora sličnih lezija je kiretaža uz primenu koštanih kalemova. Neagresivno ponašanje u našem istraživanju su pokazali fibrozni kortikalni defekti i prosta koštana cista, a agresivno aneurizmalna koštana cista. Iskustvo je pokazalo da je uvek bolje u slučajevima patološkog preloma prelom neoperativno tretirati, te potom, nakon zarastanja preloma, raditi koštanu plastiku, da bi se izbegla ugradnja osteofiksacionog materijala koji je u takvim situacijama teško postaviti i koji unekoliko remeti koštanu pregradnju, a i zato da bi se izbegla druga operacija radi vadjenja istog. Izuzetak čine dugačke dijafizarno postavljene lezije sa patološkim prelomom, kada se preporučuje istovremena osteoplastika i intramedularna fiksacija preloma kortikalnim.

Kad god to uslovi dozvoljavaju (uzrast i veličina deteta) koji definišu bogatstvo izvora koštanih transplantata, treba se odlučiti za autotransplantaciju. Kada to nije moguće, onda se treba odlučiti za autolognu transplantaciju, uzimanjem koštanih kalemova od najbližih srodnika (najčešće roditelja) uz pretpostavku da je u tim slučajevima histokompatibilnost najbolja. Naravno, u svim slučajevima alotransplantacije kosti davalac treba da bude potpuno zdrav, neophodna je njegova pismena saglasnost (čak i ako se radi o roditelju ili drugom srodniku), takođe mora biti testiran na sve transmisivne bolesti na koje se testiraju i dobrovoljni davaoci krvi.

Lečenje tumoru sličnih lezija predstavlja veliki izazov, pa im u budućnosti treba posvetiti dostojnu pažnju, u cilju boljeg kvaliteta života i dužeg preživljavanja pacijenata.

Napomena

Ovaj rad je podržalo Ministarstvo prosvete i nauke Republike Srbije kroz projekat broj III 41004.

Acknowledgement

This work was supported by Ministry of Education and Science Republic of Serbia, grant No III 41004.

LITERATURA

1. Vukašinić Z i sar. Dečija ortopedija. Beograd; 1999.
2. Pajić B i sar. Hirurgija dečjeg, adolescentnog i ranog adultnog doba. Odabrana poglavlja. Symbol 2009.
3. Todor A, Hopulele I, Dicu C et al. Treatment of benign bone defects with synthetic bone substitutes. Revista de ortopedie si traumatologie-ASORIS 2009;3(15)8-10.
4. Gajdobranski Đ, Micić I, Mitković M, Mladenović D, Milanov M. Istorijat lečenja poremećaja zarastanja preloma kostiju. Novi Sad: Med Pregl 2005; LVIII(9-10):507-12.
5. Bekkering WP, Vilet Vieland TPM, Koopman HM et. al The BT-DUX: development of a subjective measure of health-related quality of life in patients who underwent surgery for lower extremity malignant bone tumor. Pediatr Blood and cancer 2009; 53:348-355.
6. Legović D, Šantić V, Gulan G i sar. Osiguranje kvalitete i sigurnosti koštanih presadaka metodom smrzanja. Medicina 2009; 45(1), p14-21.
7. Janeway HH. Autoplastic transplantation of bone. Ann Surg 1910; 52:217.
8. Finkemeir C. Bone-grafting and Bone - Graft Substitutes. Jour of Bone and Joint Surg 2002; 84:454-462.
9. De Clerq B, de Fruyt F., Koot HM, et al. Quality of life in children surviving cancer: a personality and multi-informant perspective. J Pediatric Psych 2004;29:579-590.
10. Leithner A, Windhager R, Lang S et al. Aneurysmal bone cyst. A population based epidemiologic study and literature review. Clin Orthop Relat Res. 1999; (363):176-9.
11. Spijkerboer AW, Utens EMWJ, De Koning WB et al. Health related quality of life in children and adolescents after invasive treatment for congenital heart disease. Qual Life Res 2006; 15:663-673.
12. Ball CM, Dawe CJ. Transient posttraumatic cystlike lesions of bone. J Pediatr Orthop 2001; 21:9-13.
13. Canale ST. Aneurysmal bone cyst within benign tumors of bone. Campbell's Operative Orthopaedics. Vol1 9th ed. St. Louis, Mo: Mosby Year-Book;1998:690.
14. Makley JT, Joyce MJ. Unicameral bone cyst (simple bone cyst). Orthop Clin North Am 1999; 20:415-17.
15. Gibbs CP, Hefele MC, Peabody TD et al. Aneurysmal bone cyst of the extremities. Factors related to local recurrence after curettage with a high-speed burr. J Bone Joint Surg Am 1999; 81(12):1671-8.
16. Lodwick GS. Radiographic diagnosis and grading of bone tumors with comments on computer evaluation. Presented at the Proceedings of the Fifth National Cancer Conference, Philadelphia, Pa; September 17-19, 1964; pp 369-80
17. Saglik Y, Atalar H, Yildiz Y et al. Menagement of fibrous dysplasia. A report on 36 cases. Acta Orthop. Belg 2007; 73:96-101.
18. Ariel M, Vergel De Dios, Bound J et al. Aneurysmal Bone Cyst. A clinicopathologic Study of 238 Cases. Cancer 1992; 69(12)
19. Abouafia A et al. Bone Tumors of Childhood. Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons 1999; 7(6):377-388.
20. Arata MA, Peterson HA, Dahlin DC. Pathologic fractures trough non-ossifying fibromas. Review of the Mayo Clinic experience. J Bone Joint Surg Am 1981; 63:980-88.
21. Johnson CE, Fletcher RR. Traumatic transformation of unicameral bone cyst into Aneurysmal bone cyst. Orthopedicstg 2003; 23:1441- 47.

Adresa autora:

Vesna Nikolić
 Mileve Ajnštajn 36,
 11 000 Beograd
 e-mail : kvalitet@iohbb.edu.rs

Rad primljen:	21. 08. 2012.
Rad prihvaćen:	14. 09. 2012.
Elektronska verzija objavljena:	12. 11. 2012.

UDK 616.728.3-002-009.7

ISSN 035-2899, 37(2012) br.2 p.94-100

UTICAJ BOLA NA FUNKCIONALNU SPOSOBNOST PACIJENATA SA OSTEOARTROZOM KOLENA**THE INFLUENCE OF PAIN ON THE FUNCTIONAL CAPACITY IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS**

Jelena Zvekić-Svorcan (1), Aleksandra Mikov (2), Ivan Mikov (3), Karmela Filipović (1), Sofija Subin – Teodosijević (4)

(1) SPECIJALNA BOLNICA ZA REUMATSKE BOLESTI, NOVI SAD, (2) KLINIKA ZA DEČJU HABILITACIJU I REHABILITACIJU, INSTITUT ZA ZDRAVSTVENU ZAŠTITU DECE I OMLADINE VOJVODINE. MEDICINSKI FAKULTET, NOVI SAD, (3) ZAVOD ZA ZDRAVSTVENU ZAŠTITU RADNIKA. MEDICINSKI FAKULTET, NOVI SAD, (4) OPŠTA BOLNICA „DR ĐORĐE JOANOVIĆ“, ZRENJANIN

Sažetak: Uvod. Glavne kliničke manifestacije osteoartroze su bol i ograničenje funkcije zgloba. Cilj. Evaluacija funkcionalne sposobnosti u odnosu na bol kod pacijenata sa osteoartrozom kolena. Materijal i metod. Ispitivano je 40 pacijenata sa dijagnostikovanom osteoartrozom kolena. Merena je tolerancija na vertikalno opterećenje, tolerancija na hod i pokretljivost kolena. Bol je analiziran skraćenim oblikom McGill-ovog upitnika o bolu.

Rezultati. Ispitanike je činilo 80% žena i 20% muškaraca, prosečne starosne dobi 63 godine (63±7,26). Toleranciju na vertikalno opterećenje od 1-5 min. imalo je 37,5% pacijenata, toleranciju na hod od 5 min. imalo je 52,5% ispitanika, a funkcionalnu zadovoljavajuću pokretljivost obolelog kolena 62,5% pacijenata. Postoji negativna korelacija između funkcionalnih parametara i svih analiziranih parametara bola sadržanih u skraćenom McGill-ovom upitniku o bolu ($p < 0,01$).

Zaključak. Uočena je zavisnost ispitanih kliničkih parametara i bola kod bolesnika sa osteoartrozom kolena, što može biti važan indikator stepena oštećenja zgloba, a može uticati i na izbor adekvatne terapije.

Ključne reči: osteoartroza kolena; bol; funkcionalna nesposobnost

Summary: INTRODUCTION: Osteoarthritis is a non-inflammatory degenerative rheumatic disease of joints and/or spine. The main clinical manifestations are pain and limited joint function. Aim: to evaluate functional capacity in relation to pain in patients with knee osteoarthritis. MATERIAL AND METHODS: Prospective clinical investigation consisted of 40 patients of both genders, between 50 and 75 years of age, with diagnosed knee osteoarthritis, who had been referred to the Special Hospital for Rheumatic Diseases, Novi Sad. The vertical load tolerance was measured, as well as the walk tolerance and the knee mobility. The pain was analyzed by McGill pain Questionnaire-Short Form. For statistical analysis, parametric (analysis of variance) and non-parametric tests (Fisher test) were used. RESULTS: The study group consisted of 80% (32/40) women and 20% (8/40) men, with the average age 63(63±7.26). Vertical load tolerance between 1 and 5 min was noted in 37.5% (15/40) patients, 52.5% (21/40) patients had walk tolerance up to 5 minutes, and 62.5%(25/40) patients had satisfactory functional mobility in the affected knee. There is a negative correlation between functional parameters and all analyzed pain parameters included in the McGill pain Questionnaire-Short Form ($p < 0.01$). CONCLUSION: Patients with knee osteoarthritis and distinctive functional disability and limited movements have more intense pain. The relationship between clinical parameters and pain in patients with knee osteoarthritis was noted and could be an important indicator of the degree of joint damage and of the choice of adequate therapy.

Key words: knee osteoarthritis, pain, functional disability

UVOD

Osteoartroza perifernih zglobova i/ili kičmenog stuba je degenerativno oboljenje nepoznatog uzroka, nedovoljno razjašnjene patogeneze i progresivne evolucije tokom koje dolazi do oštećenja funkcije zgloba [1,2,3]. Najčešće su zahvaćeni veliki, opterećeni zglobovi u smislu statičkog opterećenja, ali i dinamičkog opterećenja (prekomerna ili nefiziološka upotreba zgloba) [3,4,5]. Dominantne kliničke manifestacije su bol, ukočenost i ograničenje funkcije zgloba [5,6,7]. Prema međunarodnom udruženju za istraživanje bola (The International Association for the Study of Pain-IASP), bol je neprijatno senzorno ili emocionalno iskustvo praćeno stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. [8]. Bol je uvek subjektivno iskustvo koje se stiče već u ranom detinjstvu, a kako će neka osoba reagovati na bol, zavisi od njene ličnosti, kulturalnog nasleđa, raspoloženja i ranijih iskustava sa bolom [9,10,11]. Prva široko prihvaćena teorija bola je data od strane Melzack-a i Wall-a 1965. godine. U pitanju je tzv. „Teorija kontrole ulaza bola“ („The gate control theory of pain“), a njena suština je da se modulacija impulsa za bol dešava na nivou kičmene moždine. Prema ovoj teoriji, ulaz impulsa za bol nalazi se u zadnjim rogovima kičmene moždine, gde su sinapse senzornog neurona I reda sa neuronima II reda, a transmisija kroz sinapse zavisi od odnosa u kompeticiji između tankih mijelinskih A-delta vlakana i nemijelinskih C vlakana sa jedne strane i debelih mijelinskih A-beta vlakana s druge strane [12,13,14,15].

Bol je subjektivno stanje, jer sadrži nociceptivnu, senzornu, emocionalnu i bihevioralnu komponentu i može se meriti samo indirektno. Objektivnost merenja se dobija kada se bol izrazi pomoću deskriptivne, numeričke ili vizuelne analogne skale, a pri ocenjivanju bola mora se verovati bolesniku. U praksi se danas koristi više skala, najčešće vizuelna analogna skala, verbalna numerička i semantička diferencijalna skala. Semantička diferencijalna skala koristi McGill-ov upitnik o bolu i meri 3 komponente bola: senzornu (trajanje i rasprostranjenost bola, osećaj pritiska i toplote), afektivnu (strah, zabrinutost, napetost) i evaluacionu (kognitivni – saznajni doživljaj na osnovu prethodnog iskustva)[16-22]. Cilj rada je evaluacija funkcionalne sposobnosti u odnosu na bol kod pacijenata sa osteoartrozom kolena.

MATERIJAL I METODE

Prospektivna klinička studija obuhvatila je pacijente koji boluju od osteoartroze kolena i upućeni

su na pregled i lečenje u Specijalnu bolnicu za reumatske bolesti u Novom Sadu.

Istraživanje je obuhvatilo 40 pacijenata oba pola, starosti od 50-75 godina. Kod svih pacijenata postavljena je dijagnoza osteoartroze zgloba kolena na osnovu kriterijuma utvrđenih od strane ACR (American College of Rheumatology) [23,24]. Iz istraživanja su bili isključeni bolesnici koji su imali povredu kolena 6 meseci pre uključivanja u studiju i bolesnici koji su uzimali medikamentoznu terapiju (nesteroidne antiinlamatorne lekove i analgetike). U toku istraživanja korišćen je sledeći protokol: merena je tolerancija na vertikalno opterećenje (stajanje) i tolerancija na hod koje su izražavane u minutima. Meren je i obim pokreta u obolelom kolenu (fleksija i ekstenzija). Pokretljivost kolena je merena goniometrom i izražavana u stepenima. Merenja su vršena u jutarnjim časovima, na istom mestu (kinezi sala), istim mernim uređajem (Štoperica, goniometar), a pacijent je bio adekvatno pripremljen, bez odeće (u donjem vešu) i obuće.

Svi pacijenti su popunjavali skraćeni oblik McGill-ovog upitnika o bolu (McGill Pain Questionnaire Short Form - MPQ-SF). Upitnik sadrži listu reči, opisne karakteristike bola. Svaki bolesnik je zao kružio po jednu reč od svakog parametra, koji u tom trenutku najbolje opisuje bol. Na osnovu prethodnog izračunat je indeks procene bola (pain rating index- PRI) za svaku komponentu, a potom za sve parametre bola zajedno.

U statističkoj analizi korišćene su metode deskriptivne statistike: srednja vrednost, standardna devijacija, parametarski test (analiza varijanse - ANOVA) i neparametarski Fisherov test.

REZULTATI

Prosečna starosna dob ispitanika iznosila je 63 god. ($63 \pm 7,26$ god.) i većinu ispitanika, 80% (32/40), su činile žene, a 20% (8/40) muškarci.

Rezultati tolerancije na vertikalno opterećenje, mereno u minutima, predstavljena je na grafikonu 1. Najveći broj pacijenata (37%) imao je najmanju toleranciju na vertikalno opterećenje (1-5 min.), a najveću toleranciju na vertikalno opterećenje (preko 20 min.) njih 22,5%.

Poređenjem dobijenih rezultata tolerancije na vertikalno opterećenje i srednjih vrednosti svih parametara bola, korelacija pokazuje negativan linearan trend i statističku značajnost na nivou $p < 0,01$ (Tabela 1.).

Posmatrajući toleranciju na hod, zapaža se da je više od polovine ispitanika (52,5%) imalo toleranciju na hod svega 1-5 minuta, a ni jedan pacijent

nije imao toleranciju na hod preko 16 minuta (Grafikon 2.).

Poređenjem dobijenih rezultata tolerancije na hod i srednjih vrednosti svih parametara bola, korelacija pokazuje negativan linearni trend i statističku značajnost na nivou $p < 0,01$ (Tabela 2.). Većina ispitanika (62,5%) je imalo funkcionalnu zadovo-

ljavajuću pokretljivost, dok njih 37,5% nije (Grafikon 3.).

Postoji statistička veoma značajna povezanost ($p < 0,01$) između obima pokretljivosti u obolelom kolenu i procene svih parametara bola iz MPQ-SF. Korelacija pokazuje negativan linearni trend u svim ispitivanim parametrima (Tabela 3.).

Grafikon 1: Tolerancija na vertikalno opterećenje
Graph 1. Vertical load tolerance

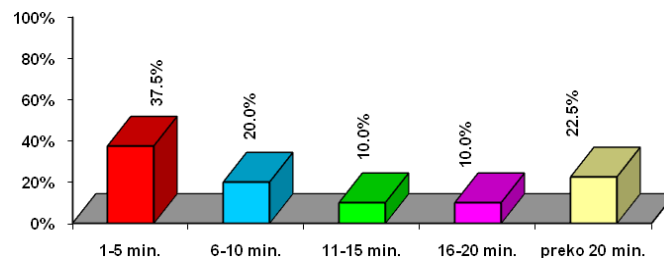


Tabela 1. Povezanost između tolerancije na vertikalno opterećenje i procene svih parametara bola sadržanih u McGill – ovom upitniku o bolu (MPQ-SF)

Table 1. Relationship between vertical load tolerance and estimation of all pain parameters from McGill Pain Questionnaire (MPQ-SF)

TOLERANCIJA NA VERTIKALNO OPTEREĆENJE Vertical load tolerance				
BOL Pain	\bar{x}	SD	KORELACIJA Correlation	ZNAČAJNOST Significance
FIZIČKI Physical	19,25	5,913	-0,816	$p < 0,01$
EMOTIVNI Emotional	7,15	2,815	-0,890	$p < 0,01$
UKUPNI Total	26,40	8,593	-0,853	$p < 0,01$
VAS Vas	6,96	1,499	-0,907	$p < 0,01$
UKUPNI PRETRPLJENI Totally suffered	3,30	0,853	ANOVA F=24.737	$p < 0,01$

Grafikon 2. Tolerancija na hod
Graph 2. Walk tolerance

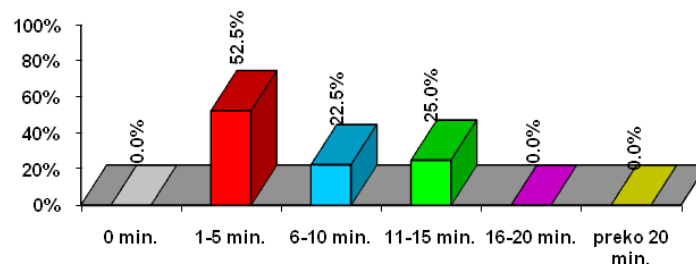


Tabela 2. Povezanost između tolerancije na hod i procene svih parametara bola sadržanih u MPQ-SF
Table 2. Relationship between walk tolerance and estimation of all pain parameters from MPQ-SF

TOLERANCIJA NA HOD Walk tolerance				
BOL Pain	\bar{x}	SD	KORELACIJA Correlation	ZNAČAJNOST Significance
FIZIČKI Physical	19,25	5,913	-0,778	p<0.01
EMOTIVNI Emotional	7,15	2,815	-0,865	p<0.01
UKUPNI Total	26,40	8,593	-0,823	p<0.01
VAS Vas	6,96	1,499	-0,878	p<0.01
UKUPNI PRETRPLJENI Totally suffered	3,30	0,853	ANOVA F=17.543	p<0.01

Grafikon 3 Pokretljivost u obolelom zglobu kolena
Graph 3. Mobility in affected knee joint

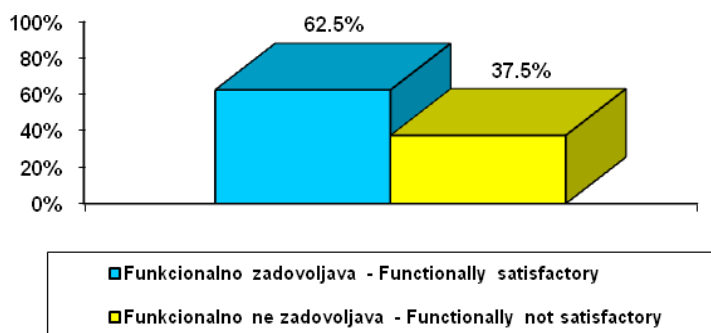


Tabela 3. Povezanost između obima pokreta u obolelom kolenu i procene svih parametara bola sadržanih u MPQ-SF.

Table 3. Relationship between motion range in affected knee and estimation of all pain parameters from MPQ-SF

OBIM POKRETA U KOLENU Motion range in knee				
BOL Pain	\bar{x}	SD	KORELACIJA Correlation	ZNAČAJNOST Significance
FIZIČKI Physical	19,25	5,913	-0,776	p<0.01
EMOTIVNI Emotional	7,15	2,815	-0,832	p<0.01
UKUPNI Total	26,40	8,593	-0,826	p<0.01
VAS Vas	6,96	1,499	-0,854	p<0.01
UKUPNI PRETRPLJENI Totally suffered	3,30	0,853	-0,823	p<0.01

DISKUSIJA

Osteoartroza je česta, hronična, degenerativna reumatska bolest, najčešće multifaktorijalne etiologije. Klinička obeležja osteoartroze kolena su bol, ukočenost zglobova pri prvim pokretima nakon mirovanja i smanjenje obima pokreta zgloba [1-5].

Većina studija, koje se bave proučavanjem osteoartroze, smatra da bol u predelu zahvaćenog zgloba predstavlja glavni klinički simptom uz koji je vrlo često vezana i disfunkcija samog zgloba. Ove promene se objašnjavaju postojećim degenerativnim promenama u samom zglobu [1-8].

Ispitanici u našem istraživanju su bili prosečne starosne dobi 63 godine i većinu su činile žene (80%) što se može uporediti sa radom Buckwaltera i saradnika iz 2004. godine, koji navode da je osteoartroza najčešći uzrok bola i disfunkcije zgloba, češće nego bilo koje drugo oboljenje zglobova, a da 10% ljudi starijih od 60 godina boluje od osteoartroze i zbog toga imaju lošiji kvalitet života. Incidencija bolesti raste sa godinama starosti obolelih [25]. Viša incidencija obolelih od osteoartroze vezuje se i za ženski pol. Posebnu rizičnu grupu predstavljaju žene posle 50. godine života, što se povezuje sa početkom menopauze i smanjenim lučenjem estrogena [25,26].

Prilikom analize rezultata u našem istraživanju, uočena je zavisnost kliničkih parametara (tolerancije na vertikalno opterećenje, tolerancije na hod i ograničene pokretljivosti u kolenu) s jedne strane i bola sa druge strane. Što je bol bio veći, manja je bila tolerancija na vertikalno opterećenje i tolerancija na hod uz smanjenje obima pokretljivosti zahvaćenog zgloba, što su u svojim radovima uočili i drugi istraživači [2,4,5,6,10].

Croft sa saradnicima 2005. godine objavio je istraživanje u koje je bilo uključeno 8995 pacijenata starijih od 50 godina. Ispitivali su intenzitet bola i analizirali kvalitet života preko SF-36 upitnika (Short-Form-36 Health Survey). Posmatrani su pacijenti koji su imali bol samo u kolenu i smanjenu funkcionalnu sposobnost i oni koji su pored bola u kolenu imali bol i u drugim perifernim zglobovima. U drugoj grupi ispitanika zapažena je veća pojava anksioznosti i depresije [27]. Ova studija ukazuje na značaj dobre evaluacije pacijentata, o potrebi preciznije evaluacije bola i njene povezanosti sa postojećim promenama na zglobovima. Takođe, dobra procena može u kliničkoj praksi olakšati donošenje adekvatne odluke o primeni odgovarajuće terapije.

U studiji Barkera i saradnika iz 2004. godine ispitivana je povezanost bola kod pacijenata sa osteoartrozom kolena i njihova funkcionalna sposobnost

(jačina mišića ekstenzora kolena, brzina hoda i test sedenje-stajanje) u odnosu na radiografsku progresiju bolesti. U studiji je korišćen WOMAC upitnik (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) i VAS skala (Visual Analog Scale). U studiji su bili 123 pacijenta koji su bili na listi čekanja za artroplastiku kolena zbog uznepredovale osteoartroze. Radiološka progresija je vizuelizovana Kelgren-Lawrens-ovom skalom i nije uočena statistički značajna povezanost radiografske progresije kolennog zgloba u odnosu na bol i funkcionalnu ograničenost [28]. Sa druge strane, slično istraživanje su 2008. godine sprovedli Duncan i saradnici koji su u svojoj studiji pored bola i funkcionalne sposobnosti analizirali i radiografsku progresiju zahvaćenog kolena osteoartrotičnim promenama. Prospektivna studija je obuhvatila 819 ispitanika, starijih od 50 godina. Intenzitet bola bio je analiziran WOMAC skalom, a radiografski nalazi Kelgren-Lawrens-ovom skalom, dok je funkcionalna sposobnost bila analizirana preko sledećih parametara: tolerancija na hod, penjanje i silaženja niz stepenice, pokretljivost u obolelom kolenu i gruba mišićna snaga ekstenzora kolena. U zaključku studije se navodi da postoji povezanost između težine radiografskih promena, jačine bola sa jedne strane i funkcionalne ograničenosti sa druge strane [29]. Takođe, u studiji koja je sprovedena 2011. godine, Marfi i saradnici su posmatrali zavisnost radiografske progresije osteoartrotično izmenjenog kolena, bola, umora, kvaliteta sna i depresije kod žena obolelih od osteoartroze kolena. Zaključak izveden iz njihovih rezultata bio je da postoji tesna povezanost između težine radiografskih promena, bola, umora, kvaliteta sna i depresije [30].

I u našem istraživanju uočena je povezanost bola i funkcionalnih ograničenja, što nam posebno može ukazivati na moguću progresiju bolesti, koja dugoročno može negativno uticati na kvalitet života ovih pacijenata. Ovo potvrđuje i holandska studija iz 2010. godine, koja je posmatrala 237 pacijenata koji su imali osteoartrozu kuka ili kolena. Korišćena je WOMAC skala i analizirana je tolerancija na hod, intenzitet bola, snaga pripadajuće muskulature, obim pokreta i kognitivni status pacijenata (pažnja i pamćenje). U zaključku se navodi da su loši prognostički znaci za pogoršanje funkcionalnog stanja: povećanje bola, smanjenje obima pokreta, slabljenje mišićne snage i slabije kognitivne funkcije [31].

Tokom našeg istraživanja dobijeni rezultati o karakteristikama bola evaluirani su deskriptivnom metodom (skraćeni oblik McGill – ovog upitnika o bolu) koja opisuje fizički bol, emotivni, ukupni bol i intenzitet ukupnog pretrpljenog bola, a u njemu je

inkorporirana i vizuelna analogna skala. Statističkom obradom ova deskriptivna metoda je dala kvantitativni odnos bola pacijenata koji boluju od osteoartroze kolena.

U literaturi je nađeno više radova koji analiziraju sam McGill-ov upitnik (MPQ-SF). Upotrebom ovog upitnika kognitivni aspekti upoređuju se sa iskustvom koje se već desilo u prošlosti, a takođe i kako bol utiče na aktivnosti dnevnog života. Većina autora ukazuje na mogući problem vezan za posmatranje emotivnog bola na koji utiče psihološko raspoloženje, što može dati lažno pozitivne ili negativne rezultate [16-22].

Sa druge strane, u magistarskoj tezi je 2010. godine upoređivan analgetički efekat interferentnih struja (40 ispitanika) i transkutane električne nervne stimulacije (druga grupa od 40 ispitanika) kod bolesnika sa osteoartrozom kolena u tri vremenska intervala (nakon terapije, mesec dana i tri meseca od lečenja). Pored analgetičkog dejstva koji je posmatran kroz sve parametre McGill-ovog upitnika o bolu, posmatrana je i funkcionalna sposobnost u vidu tolerancije na vertikalno opterećenje, na hod, obim pokretljivosti kolena, jačina mišića ekstenzora kolena, obim natkolenice i obim preko sredine patele. U zaključku se navodi da nije bilo statistički značajne razlike u obe grupe ispitanika, kako analizirajući bol kroz McGill-ov upitnik tako ni u funkcionalnoj sposobnosti ispitanika [32].

Naše istraživanje ukazuje da praćenje bola kao subjektivnog osećaja, sa svim svojim karakteristikama, kod pacijenata sa osteoartrozom kolena, može da nam na posredan način ukaže na moguća ograničenja funkcionalnih sposobnosti ovih pacijenata i progresiju bolesti. S obzirom na to da su najčešće u pitanju stariji pacijenti koji često imaju i druga hronična oboljenja, pojava bola i ograničenje funkcionalnih sposobnosti mogu značajno da smanje njihov kvalitet života. Sa druge strane, pojava i intenzitet bola su značajni parametri koji utiču na donošenje odluke o primeni fizikalnih procedura u cilju postizanja terapijskog efekta.

ZAKLJUČAK

Bolesnici sa osteoartrozom kolena, većom funkcionalnom nesposobnošću i limitiranim pokretima, imaju intenzivniji bol. Zavisnost ispitanih kliničkih parametara i bola kod bolesnika sa osteoartrozom kolena može biti važan indikator stepena oštećenja zglobova, koji utiče, takođe, i na izbor adekvatne terapije kod ovih bolesnika.

LITERATURA

- Peterson IF, Jacobson LT. Osteoarthritis of the peripheral joints. *Best Pract Clin Rheumatol* 2002; 16:741-60.
- Filipović K. Faktori rizika za osteoartrozu kuka [magistarska teza]. Novi Sad: Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu; 2009.
- Berry PA, Wuka AE, Davies-Tuck ML, Wang Y, Strauss BJ, Dixon JB et al. The relationship between body composition and structural changes at the knee. *Rheumatology* 2010; 49(12):2362-9.
- Dekker J, van Dijk GM, Veenhof C. Risk factors for functional decline in osteoarthritis of the hip or knee. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21(5):520-4.
- Stultjens MP, Dekker J, van Baar ME, Ostendorp RA, Bijlsma JW. Muscle strength, pain and disability in patients with osteoarthritis. *Clin Rehabil* 2011; 15(3):331-41.
- Rubin BR. Management of osteoarthritis knee pain. *J Am Osteopath Assoc* 2005; 105(9):23-8.
- Barron MC, Rubin BR. Managing osteoarthritic knee pain. *J Am Osteopath Assoc* 2007; 107(6):21-7.
- International Association for the Study of Pain (IASP). Classification of chronic pain. In: Mershy H, Bogduk N, editors. *IASP Task Force on Taxonomy*. 2nd ed. Seattle: IASP press; 1994. p. 209-14.
- Johnson JE. Patient education and self-advocacy. *Managing pain in osteoarthritis. J Pain Palliat Care Pharmacother* 2009; 23(2):171-3.
- Somers TJ, Keefe FJ, Godiwala N, Hoyler GH. Psychosocial factors and the pain experience of osteoarthritis patients: new findings and new directions. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21(5):501-6.
- Hawker GA. Experiencing painful osteoarthritis; what have we learned from listening? *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21(5):507-12.
- Felson DT. The sources of pain in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17(5):624-8.
- Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet* 2005; 365(9463):965-73.
- Mease PJ, Hanna S, Frakes EP, Altman RD. Pain mechanism in osteoarthritis: understanding the role of central pain and current approaches to its treatment. *J Rheumatol* 2011; 38(8):1546-51.
- Pain mechanism. Available from: <http://www.unmc.edu/physiology/Mann/mann6.html>
- Wright K, Asmundson G, McCrery D. Factorial validity of the short-form McGill pain questionnaire (SF-MPQ). *European Journal of Pain* 2011; 53(3):279-284.
- Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short-Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(11):240-52.
- Kersten P, White PJ, Tennant A. The visual analogue WOMAC 3.0 scale-internal validity and responsiveness of the VAS version. *BMC Musculoskelet Disord* 2010; 11:80.
- Jacques E. McGill Pain Scale for Pain Assessment 2009. Available from: <http://pain.about.com/od/testingdiagnosis/ig/pain-scales/McGill-Pain-Scale.htm>
- Strand LI, Ljunggren AE, Bogen B, Ask T, Johnsen TB. The Short-Form McGill Pain Questionnaire as an outcome measure: test-retest reliability and responsiveness to change. *Eur J Pain* 2008; 1287:917-25.

21. Grafton KV, Foster NE, Wright CC. Test –retest reliability of the Short-Form McGill Pain Questionnaire assessment of intraclass correlation coefficients and limits of agreement in patients with osteoarthritis. *Clin J Pain* 2005; 21(1):73-82.
22. Chaffee A, Yakuboff M, Tanabe T. Responsiveness of the VAS and McGill pain questionnaire in measuring changes in musculoskeletal pain. *J Sport Rehabil* 2011; 20(2):250-5.
23. Altman R, Asch E, Blach D, Bole G, Borenstein D, Brandt K et al. Development of criteria for classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986; 29(8):1039-48.
24. Wu CW, Morrell MR, Heinze E, Wollaston SJ, Arnold EL, Singh R et al. Validation of American College of Rheumatology classification criteria for knee osteoarthritis using arthroscopically defined cartilage damage scores. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35(3):197-201.
25. Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T. The impact of osteoarthritis: implications for research. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 427 Suppl:6-15.
26. Toneli SM, Rakei BA, Cooper NA, Angstrom WL, Sluka KA. Women with knee osteoarthritis have more pain and poorer function than man, but similar physical activity prior to total knee replacement. *Biol Sex Differ* 2011; 2:12.
27. Croft P, Jordan K, Jinks C. „ Pain elsewhere“ and the impact of knee pain in older people. *Arthritis Rheum* 2005; 52(8):2350-4.
28. Barker K, Lamb SE, Toye F, Jackson S, Barrington S. Association between radiographic joint space narrowing function, pain and muscle power in severe osteoarthritis of the knee. *Clin Rehabil* 2004; 18(7):793-800.
29. Duncan R, Peat G, Thomas E, Wood L, Hay E, Croft P. How do pain and function vary with compartmental distribution and severity of radiographic knee osteoarthritis? *Rheumatol (Oxford)* 2008; 47(11):1704-7.
30. Murphy SL, Angela K, Lyden AK, Philips K, Clauw DJ, Williams DA. Association between pain, radiographic severity, and centrally-mediated symptoms in women with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(11):1543-9.
31. Van Dijk GM, Veenhof C, Spreeuwenberg P, Coene N, Burger BJ et al. Prognosis of limitation in activities in osteoarthritis of the hip or knee: a 3-year cohort study. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91(1):58-66.
32. Zvekić-Svorcan J. Usporedno ispitivanje analgetičkog dejstva interferentnih struja i transkutane električne nervne stimulacije kod bolesnika sa osteoartrozom zglobova kolena [magistarska teza]. Novi Sad: Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu; 2010.

Skraćenice

IASP : The International Association for the Study of Pain

MPQ-SF : McGill Pain Questionnaire Short Form

ACR : American College of Rheumatology

PRI : Pain Rating Index

SF36 : Short Form -36 Health Survey

WOMAC : Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

VAS : Visual Analog Scale

Adresa autora:

mr sc.dr med. Jelena Zvekić-Svorcan
 Specijalna bolnica za reumatske bolesti
 Futoška 68, Novi Sad

email: zvekić.svorcan@gmail.com

Rad primljen: 06. 06. 2012.

Rad prihvaćen: 19. 07. 2012.

Elektronska verzija objavljena: 12. 11. 2012.

UDK 616.61-084:616.379-008.64

ISSN 035-2899, 37(2012) br.2 p.101-109

PREVENCIJA DIJABETESNE NEFROPATIJE

PREVENTION OF DIABETIC NEPHROPATHY

Jelena Pantelić

DOM ZDRAVLJA SMEDEREVSKA PALANKA

Sažetak: Dijabetesna nefropatija (DN) se javlja kod 20-40 % pacijenata sa dijabetesom i vodeći je uzrok terminalne bolesti bubrega (TBB). Perzistentna albuminurija u rasponu 30-300 mg/24h (mikroalbuminurija) kvalifikuje se kao stadijum incipientne dijabetesne nefropatije u tipu 1 dijabetesa i dijabetesu tip 2. Mikroalbuminurija je takođe dobro poznata kao marker povećanog kardiovaskularnog rizika. Kod pacijenata kod kojih se razvije makroalbuminurija (≥ 300 mg/24 h), brza je progresija u TBB. Mere prevencije DN kao što su kontrola glikemije, smanjenje arterijskog pritiska, upotreba inhibitora enzima renin-angiotenzin, antagonista receptora za angiotenzin, blokatora kalcijumskih kanala, lečenje hiperlipidemije, prestanak pušenja, terapija eritropoetinom i restriktivna proteinska dijeta su pokazale da usporavaju pad jačine glomerularne filtracije (JGF) u početnom stadijumu DN. Činjenica je da se bubrežna funkcija može očuvati ako se interveniše u ranom stadijumu bolesti. Međutim, početni stadijum DN često nije prepoznat na vreme, jer je udružen sa multiplim komorbiditetom kao što su hipertenzija, bubrežna osteodistrofija, anemija, sleep apnoea, kardiovaskularne bolesti, hiperparatiroidizam i malnutricija. Rano lečenje ovih komplikacija dijabetesa može znatno odložiti posledice dijabetesne nefropatije (DN).

Cljučne reči: prevencija, dijabetes, nefropatija

Summary: Diabetic nephropathy (DN) occurs in 20–40% of patients with diabetes and is the single leading cause of the end-stage renal disease (ESRD). Persistent albuminuria in the range of 30–300mg/24h (microalbuminuria) has been shown to be the stage of incipient diabetic nephropathy in type 1 and in type 2 diabetes. Microalbuminuria is also a well-established marker of increased cardiovascular disease risk. Patients with microalbuminuria who progress to macroalbuminuria (≥ 300 mg/24 h) are likely to progress to ESRD over a period of years. Prevention of diabetes nephropathy has been shown to retard glomerular filtration rate (GFR) decline in the early stage of diabetes nephropathy – the prevention measures are glycaemic control, blood pressure reduction, angiotensin-converting enzyme inhibition, angiotensin receptor antagonism, calcium channel blockade, cholesterol reduction, smoking cessation, erythropoetin therapy and dietary protein restriction. The fact is that the opportunity for the preservation of renal function is the greatest when the intervention is instigated at an early stage. However, the early stage of diabetes nephropathy is frequently unrecognized and accompanied by multiple associated comorbidities including hypertension, renal osteodystrophy, anaemia, sleep apnoea, cardiovascular disease, hyperparathyroidism and malnutrition. Early treatment of these complications of diabetes could considerably postpone the outcomes of diabetes nephropathy.

Key words: prevention, diabetes, nephropathy

UVOD

Dijabetesna nefropatija (DN) je mikrovaskularna komplikacija dijabetesa tip 1 i dijabetesa tip 2 i jedan od etioloških faktora hronične bolesti bubrega (HBB). DN se karakteriše prisustvom perzistentne albuminurije, hipertenzije, retinopatije, progresivnim padom bubrežne funkcije kao i povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Incidenca DN se povećava sa dužinom trajanja dijabetesa. Veoma mali broj obolelih od dijabetesa razvije DN u prvih 10 godina trajanja bolesti [1]. Nakon 10-15 godina stabilne bubrežne funkcije ili hiperfiltracije, u 20-40% pacijenata sa dijabetesom se javlja mikroalbu-

minurija [1]. Ukoliko se kod ovih pacijenata ne bi uvela renoprotektivna terapija, došlo bi do razvoja manifestne nefropatije koja se karakteriše makroalbuminurijom i padom jačine glomerularne filtracije (JGF) [1]. Većina bolesnika sa početnim stadijumom HBB je asimptomatska, te je od velikog značaja da se što pre identifikuju takvi pacijenti ne bi li im se obezbedio odgovarajući tretman u cilju sprečavanja dalje progresije bubrežne bolesti, ali i redukcije rizika za kardiovaskularne bolesti kojem su izloženi ovi pacijenti [1]. TBB je povezana sa povećanim komorbiditetom i mortalitetom, kao i sa visokom cenom terapije zamene bubrežne funkcije [1].

Patofiziologija DN

DN se odlikuje dugim periodom klinički “neme” faze u toku koje dolazi do funkcionalnih i strukturnih promena [1]. Funkcionalne promene su hemodinamske promene u glomerulima i karakterišu se hiperfiltracijom, hiperperfuzijom i albuminurijom [1]. Hiperfiltracija i hiperperfuzija su najranije promene koje dovode do razvoja DN. Strukturne promene se odlikuju zadebljanjem glomerularne i/ili tubularne bazalne membrane i glomerulosklerozom. Funkcionalne i strukturne promene su međusobno isprepletane jer hiperglikemija stimuliše sintezu angiotenzina II koji ispoljava hemodinamske, inflamatorne i profibrogene efekte na bubrežne ćelije [1].

Patogeneza DN

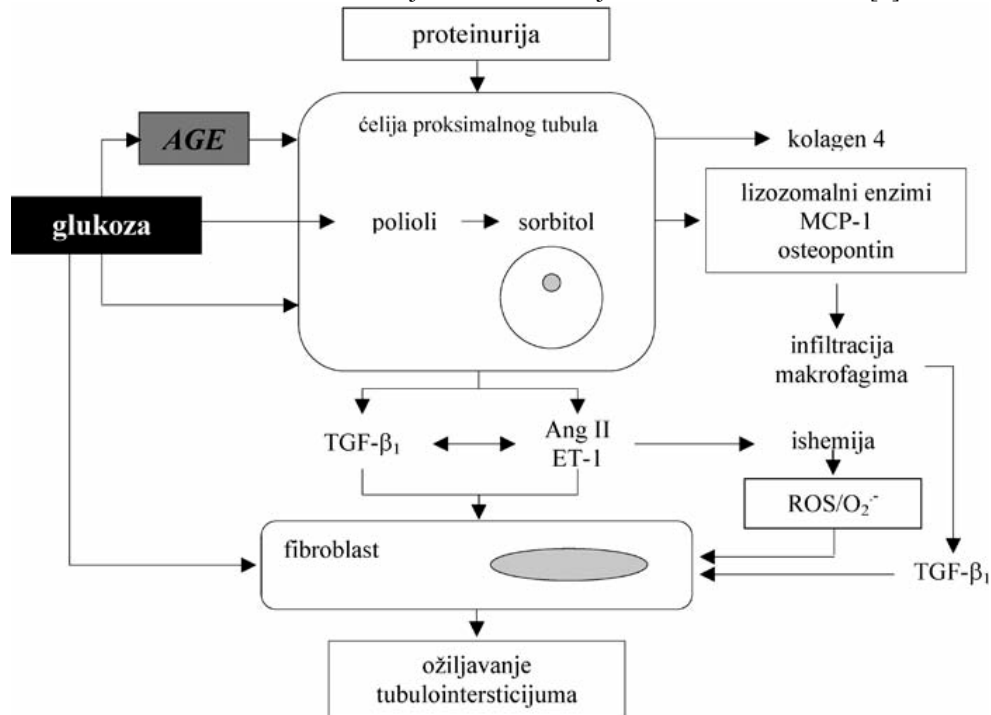
Povećana koncentracija glukoze stimuliše povećanu transkripciju mRNA za TGF- β 1, povećano stvaranje i oslobađanje TGF- β 1 u mezangijumskim ćelijama, kao i povećano stvaranje i oslobađanje proteina vanćelijskog matriksa (kolagen tip 4, fibronektin, laminin). Sve to za posledicu ima razvoj glomeruloskleroze i napredovanje dijabetesne nefropatije [2]. Povećana koncentracija glukoze dovodi i do glikacije serumskih i tkivnih proteina. Završni pro-

izvodi glikacije - AGE-P (jedinjenja glukoze i proteina) visoko su reaktivni, vezuju se za receptore na površini makrofaga, dovode do povećanog stvaranja i oslobađanja prozapaljenskih medijatora (TNF- α , IL-1, PDGF i IGF-1), koji stimulišu u mezangijumske ćelije da pojačano stvaraju proteine vanćelijskog matriksa, što dodatno pospešuje razvoj glomeruloskleroze [2].

Povećana koncentracija glukoze, poliola (sorbitola) i proizvoda glikacije, ne oštećuje samo glomerul nego i tubulointercijum, shema 1 [2-4].

Dijabetesna nefropatija nastaje kao posledica složenih interakcija između glomerula, tubula, intersticijuma i vaskularnih struktura bubrega [4]. Između epitelnih ćelija proksimalnih tubula i fibroblasta intersticijuma, u uslovima hiper-glikemije i proteinurije, postoje mnogobrojne interakcije koje uključuju vazoaktivne peptide (angiotenzin 2, ET-1), puteve koji zavise od glukoze, kao što je poliolski put metabolizma glukoze (povećano stvaranje sorbitola), završne proizvode glikacije - AGEs, citokine i transformišući faktor rasta - TGF β 1 [4]. Oslobođeni medijatori dovode do infiltracije intersticijuma monocitima/makrofagima i ožiljavanja tubulointercijuma [4-7].

Schema 1. Mehanizmi oštećenja tubulointercijuma kod bolesnika s DN[8]



ET-1 – endotelin 1, Ang II – angiotenzin II, TGF- β 1 – transformišući faktor rasta beta 1, AGE – završni produkti glikacije, MCP-1 – monocitni hemotaksični protein 1, ROS – slobodni radikali kiseonika

Klinički tok DN

DN prolazi kroz pet stadijuma: stadijum hemodinamskih promena, stadijum strukturnih promena, stadijum incipijentne DN, stadijum klinički manifestne DN i završni stadijum oštećenja bubrega [8]. Početni stadijumi DN (stadijum I i II) uglavnom su asimptomatski i odlikuju se funkcionalnim ili strukturnim promenama bubrega uz moguću pojavu arterijske hipertenzije. Nivo azotnih materija (ureja i kreatinin) u ovim stadijumima su u granicama referentnih vrednosti. Stadijum incipijentne DN se odlikuje pojavom albuminurije 30-300mg/24h koja se javlja 10-15 godina od početka dijabetesa [8]. Stadijum klinički manifestne nefropatije se odlikuje makroalbuminurijom >

300mg/24h, odnosno proteinurijom >500mg/24h[8].

U odmaklijim stadijumima DN dolazi do pojave azotemije koja se pogoršava sa padom JGF, zatim dolazi do promena u laboratorijskim parametrima, što ukazuje na disfunkciju i u drugim organskim sistemima. Na kraju bubrežna bolest progredira do terminalnog stadijuma koji zahteva dijalizni tretman ili transplantaciju bubrega. Dijabetesna nefropatija je najčešći uzrok TBB.

Kod makroalbuminurije (> 300 mg/24h) ili proteinurije (> 500 mg/24h), stepen opadanja jačine glomerulske filtracije kod nelečenih bolesnika s tipom 1 i tipom 2 šećerne bolesti iznosi 10-12 ml/min/1,73m² godišnje [8].

Tabela 1. Stadijumi DN(modifikovana tabela iz literature(1))

Stadijumi DN	JGF (mL/min./1,73m ²)	Stepen albuminurije
0 Faktori rizika za HBB	> 90	Normoalbuminurija
I Stadijum hemodinamskih promena(hiperfiltracija)	< 90	Normoalbuminurija
II Stadijum strukturnih promena	60-89	Normoalbuminurija
III Stadijum incipijentne DN	30-59	Mikroalbuminurija (30-300mg/24h)
IV Stadijum klinički manifestne DN	15-29	Makroalbuminurija (>300mg/24h)
V Završni stadijum oštećenja bubrega	<15	

Tabela 2. Klinički parametri DN(1)

Incipijentna DN	Klinički manifestna nefropatija	Terminalna bubrežna insuficijencija
↑ JGF, nefromegalija, mikroalbuminurija	Proteinurija >500 mg/dan, HTA, ↓ JGF, retinopatija	-

Koje terapijske mere preveniraju dijabetesnu nefropatiju?

Kontrola glikemije

S obzirom na to da je dijabetes melitus sve češći uzrok pojave DN, kao bubrežne bolesti koja vodi u TBB, to je kontrola glikemije kod ovih pacijenata veoma bitna za prevenciju DN. Dobra kontrola glikemije i njeni efekti na razvoj nefropatije se prate promenama u nivou glikemije i vrednosti HbA1c (glikoliziranog hemoglobina).

Primena metformina udružena je sa smanjenjem rizika razvoja i progresije dijabetesne nefropatije. Međutim, metformin ne treba koristiti kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (kreatinina u serumu ≥133 mmol/l kod muškaraca i ≥ 124 mmol/l kod žena), ili kod bolesnika sa smanjenim klirensom endogenog kreatinina (JGF < 60 ml/min/1,73m²), zbog rizika od laktične acidoze [9, 10, 11].

Intenzivirana insulinska terapija (IIT-PEN, insulinska pumpa), kod bolesnika koji boluju od dijabe-

tesa tip 1 i tip 2, omogućava bolju glikoregulaciju (glikozilirani hemoglobin-HbA1c <7%) i smanjuje rizik za razvoj i progresiju dijabetesne nefropatije, tabela 3 [11, 12].

Nekoliko kontrolisanih randomiziranih studija je pokazalo da intenzivna kontrola glikemije znatno smanjuje rizik od razvoja mikroalbuminurije, makroalbuminurije i/ili nefropatije kod pacijenata sa dijabetesom tip1 [14, 15] i tip 2 [10, 13]. Na osnovu ovih studija CARI (The Caring for Australians with Renal Insufficiency) smernice preporučuju da vrednost ciljanog PPG (preprandijalna glukoza) bude između 4,4-6,7mmol/L a HbA1c≤7% za sve pacijente sa dijabetesom [16]. Međutim, trenutno nema dokaza da glikoregulacija menja ishod već razvijene nefropatije.

Smanjenje arterijskog pritiska

Mnoge kontrolisane randomizirane studije su pokazale da je smanjenje arterijskog pritiska povezano sa značajnim smanjenjem JGF (1,1-6,2 mL/min godišnje) kod dijabetičara [22-30] i nedija-

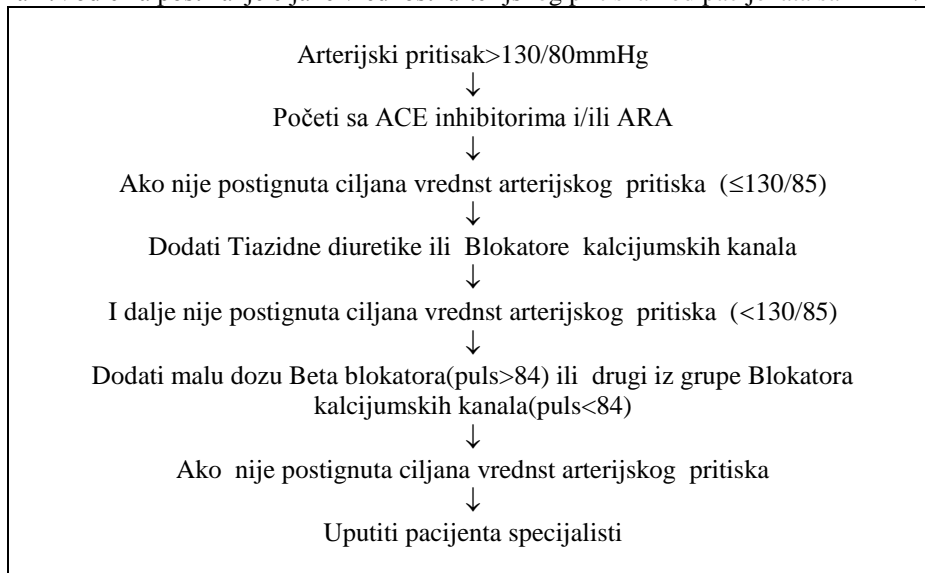
betičara [17-21] sa TBB. Regresivne meta analize su potvrdile da je svako smanjenje arterijskog pritiska za 10 mm Hg dobit za očuvanje JGF od 3,7 -5,0 mL/min godišnje. Stepenu očuvanja bubrežne funkcije uslovljen smanjenjem arterijskog pritiska je proporcionalan stepenu proteinurije, pa je njegovo smanjenje sledeći korak u lečenju [21, 32, 33].

U multicentričnoj studiji „Modifikacija dijete u bolestima bubrega” pokazana je razlika u padu srednje vrednosti JGF između grupa pacijenata sa niskim i normalnim arterijskim pritiskom. Najveće smanjenje vrednosti JGF je bilo među pacijentima sa proteinurijom >3g/dan (približno 4 mL/min godišnje), srednje među pacijentima sa proteinurijom 1-3 g/dan (približno 2 mL/min godišnje) i

najmanje među pacijentima sa proteinurijom <1g/dan (0 mL/min godišnje) [32]. Štaviše, svako smanjenje proteinurije za 1 mg/dan praćeno upotrebom antihipertenzivne terapije je bilo povezano sa smanjenjem JGF za 0,9-1,3 mL/min godišnje [32]. Da bi se postigle ciljane vrednosti arterijskog pritiska potrebno je u terapiju uvesti 3-4 antihipertenzivna leka.

Ujedinjeni Nacionalni komitet je preporučio da ciljani arterijski pritisak kod pacijenata sa dijabetesom i HBB bude ispod 130/85 mmHg, a po smernicama Svetske zdravstvene organizacije vrednosti ciljanog arterijskog pritiska kod pacijenata sa proteinurijom >1g/24h moraju biti ispod 125/75 mm Hg [34]. Praktična primena ovih smernica prikazana je u shemi 2.

Shema 2. Vodič za postizanje ciljane vrednosti arterijskog pritiska kod pacijenata sa HBB i/ili DN



ACE inhibitori

ACE inhibitori su pokazali da usporavaju progresiju TBB kod dijabetičara [25-27, 41-50] i ne dijabetičara [19, 21, 33, 35-40] i kao efikasnija terapija u odnosu na β - blokatore, diuretike i blokatore kalcijumskih kanala [50, 51]. Smanjenje relativnog rizika za razvoj TBB upotrebom ACE inhibitora se kreće od 30-50 %. Iako nije bilo međusobnih poređenja, nema dokaza da bilo koji ACE inhibitor ima prednost u odnosu na druge iz grupe.

Utvrđeno je da ACE inhibitori obezbeđuju renoprotekciju i kod početno povišene proteinurije, čak i one >3 g/dan [33]. Stepenu renoprotekcije ACE inhibitorima veći je i kod pacijenata sa težim oštećenjem bubrega kao i kod onih koji imaju porast serumskog kreatinina na početku lečenja [17, 25, 31, 52]. Zato je važno da se ACE inhibitori ne povlače iz terapije pacijenata sa TBB, čak iako dođe do

akutnog porasta serumskog kreatinina za 30 % [31]. On se stabilizuje tokom 2 meseca terapije ACE inhibitorima zbog čega ovi pacijenti imaju i najveću dobit od terapije ACE inhibitorima [31]. Štaviše, nekoliko studija je potvrdilo da je rast serumskog kreatinina reverzibilan kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima čak i nakon 6 godina po prestanku lečenja [53]. Ako je rast serumskog kreatinina iznad 30% od početne vrednosti, ACE inhibitori bi trebalo povući iz terapije i razmotriti mogućnost postojanja bilateralne stenoze renalnih arterija [31]. ACE inhibitore takođe, treba povući iz terapije ukoliko je kalijum >6 mmol/l uprkos redukcionoj dijeti, smanjenju unosa kalijuma i istovremenoj terapiji diureticima. Učestalost ove komplikacije kod pacijenata sa TBB je 2% sa prosečnim rastom serumskog kalijuma od 0,5 mmol/l.

Treba napomenuti da je studija o efikasnosti rami-prila u nefropatiji pokazala da je pad JGF dvostruko brži kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 nego u placebo kontrolisanoj studiji [33].

Antagonisti receptora za angiotenzin (ARA)

Za razliku od studija o ACE inhibitorima, postoje 3 kontrolisane randomizirane studije o ARA kod pacijenata sa DN dijabetesa tip 2 [22-24]. Ova istraživanja su pokazala da ARA značajno smanjuje prelazak mikro u makroalbuminuriju i progresiju DN u TBB.

Pet randomiziranih uporednih studija je pokazalo da je kombinovana terapija ACE inhibitorima i ARA kod normo ili hipertenzivnih pacijenata sa HBB postigla i antihipertenzivni i antiproteinurijski efekat u poređenju sa drugim lekovima [54-58]. Ova studija je takođe pokazala bolju kontrolu arterijskog pritiska kod dijabetesa tip 2 upotrebom kombinovane terapije, ali nije ragistrovala bilo kakvu značajnu promenu mikroalbuminurije zbog relativno kratkog vremena praćenja [59]. Učestalost neželjenih efekata upotrebom kombinovane terapije ACE i ARA, kao što je hiperkalijemija, slična je kao kod monoterapije ARA.

Blokatori kalcijumskih kanala

Nema mnogo studija o uticaju blokatora kalcijumskih kanala za razliku od studija o ACE inhibitorima i ARA na osnovu kojih bi se moglo zaključiti da je renoprotektivni efekat ispred antihipertenzivnog efekta.

Dve male ali značajne kontrolisane randomizirane studije o uticaju Verapamila i/ili Diltiazema na DN su pokazale da usporavaju progresiju TBB slično kao i ACE inhibitori [60], a superiornije u odnosu na β -blokatore [59]. Štaviše, studija o DN je pokazala da Amlodipin ima manji efekat na smanjenje progresije DN kod dijabetesa tip 2 u odnosu na Ibersartan [22]. U kontrolisanoj randomiziranoj studiji koja je obuhvatila 37 dijabetičara, dodavanje blokatora kalcijumskih kanala ACE inhibitorima pokazalo je superioran antiproteinurijski efekat u poređenju sa monoterapijom ACE inhibitorima iako nije bilo razlike u padu JGF tokom jedne godine praćenja [61].

Na osnovu gore pomenutih studija može se zaključiti da bi blokatore kalcijumskih kanala trebalo koristiti kao lekove druge linije u prevenciji progresije TBB.

Lečenje hiperlipidemije

Meta analiza jedanaest kontrolisanih randomiziranih studija i dve uporedne randomizirane studije je pokazala da je snižavanje lipoproteina

(većinom su pacijenti bili na terapiji statinima sa približnim brojem na nikotinu) povezano sa značajnim padom proteinurije i smanjenjem JGF od 1,44 mL/min godišnje kod pacijenata sa TBB [62]. Iako je ukupan broj pacijenata bio mali, ne mogu se zanemariti rezultati objedinjenih studija o antiproteinurijskom efektu i njegovom statističkom značaju.

Najnovija kontrolisana randomizirana studija koja je obuhvatila 56 pacijenata sa HBB na atorvastatinu je pokazala značajan antiproteinurijski efekat i usporavanje rasta klirens kreatinina tokom jedne godine [63]. Renoprotektivni efekti ACE inhibitora i ARA se pojačavaju dodavanjem atorvastatina [63].

Kod pacijenata sa DN koji imaju povećanu koncentraciju ukupnog i LDL holesterola dolazi do ubrzanog gubitka bubrežne funkcije [64]. Nivo LDL holesterola kod bolesnika s dijabetesnom nefropatijom treba da iznosi < 3,4 mmol/l, nivo HDL holesterola > 1,3 mmol/l (idealno > 1,5 mmol/l), nivo ukupnog holesterola < 5,2 mmol/l, a triglicerida < 1,7 mmol/l [64]. Kod bolesnika s visokim rizikom (dijabetes melitus, hronična slabost bubrega) ili kod bolesnika s koronarnom bolešću srca, prema ETF (European Task Force) ciljani nivo LDL holesterola treba da bude 3 mmol/l, a prema NCEP (National Cholesterol Education Program) smernicama 2,6 mmol/l (Tabela 3) [65-68].

Restriktivna proteinska dijeta

Veza između restriktivne proteinske dijeta i TBB je proučavana na četiri meta analize, ali samo dve kontrolisane randomizirane studije su pokazale da redukcija proteina u ishrani ima statistički i klinički značajan efekat na smanjenje telesne težine i bihemijske parametre [69-72].

Ovaj režim ishrane podrazumeva smanjeni unos belančevina životinjskog porekla, od 0,5 do 0,8 g/kg TT/24 h, u odnosu na normalni unos koji iznosi od 1,0 do 1,2 g/kg TT/24 h [69], tabela 3. To podrazumeva i adekvatnu nadoknadu esencijalnih amino kiselina radi sprječavanja eventualne malnutricije u ovih bolesnika. Ovakva redukcija belančevina u ishrani značajno usporava gubitak preostalih nefrona, posebno u odmakloj HBB, kada je JGF < 25 ml/min [69].

Iz ovog razloga CARI smernice preporučuju redukciju unosa proteina za usporenje progresije TBB [16].

Eritropoetin (EPO)

Primena EPO u lečenju renalne anemije je značajno uticala na korekciju anemijskog sindroma, pojavu komorbidnih stanja i rehabilitacija u pacijenata sa

HBB. Efekti primene EPO u dijaliznih pacijenata su dobro poznati i dugo izučavani. Kada je primena EPO kod predijaliznih pacijenata u pitanju, neophodno je jasno definisati nekoliko pojmova:

- ciljne vrednosti hemoglobina (Hb) i hematokrita (Ht),

- vreme otpočinjanja lečenja,

- doza i način primene leka.

Termin „ciljni“ označava one vrednosti Hb i Ht koje, kada se postignu, imaju najveću korist za pacijenta, sa najmanje štetnih efekata. Na osnovu opšte prihvaćenih DOQI smernica [73], vrednost Ht od 0,33 do 0,36 i Hb od 11g/dl do 12g/dl predstavljaju ciljne vrednosti (Tabela 3).

Terapiju EPO započeti kada je vrednost Hb ispod 11g/dl a Ht<33% [74].

Doziranje i način primene EPO su jako značajni za uspeh terapije. Na osnovu DOQI preporuka, EPO se daje supkutano. Kod pacijenata sa adekvatnom rezervom gvožđa i bez znakova infekcije uobičajeno se daje od 80 do 120 IU/kg TT nedeljno, podeljeno u 2-3 doze [73]. Efekti se prate mesečno a očekivani porast Hb bi trebalo da bude 1 do 2g/dl/mesečno [73].

Prestanak pušenja

Velika nasumična kontrolisana studija je pokazala da je pušenje nezavistan faktor rizika za tešku proteinuriju i klinički značajno propadanje funkcije bubrega [75]. Bivši pušači nisu bili u povećanom riziku dokazujući tako da je prestanak pušenja povezan sa smanjenjem rizika za progresiju bubrežne bolesti [75].

U retrospektivnim studijama na dijabetičarima pokazano je da pušenje povećava rizik od mikroalbuminurije [76] skraćujući vremenski interval od početka dijabetesa do pojave albuminurije [77] ubrzavajući progresiju DN u TBB

[77]. Prestanak pušenja je u vezi sa smanjenjem proteinurije i progresije DN kod dijabetičara.

Tabela 3. Faktori rizika za progresiju DN i prevencija progresije DN (modifikovana tabela iz lit. (2))

Faktori rizika za progresiju DN	Prevenција(ciljevi)
Arterijski pritisak	Arterijski pritisak <130/80mmHg
Blokada sistema renin -angiotenzin	Proteinurija<0,5g/24h
Hiperlipidemija	LDL holesterol <2,6mmol/l
Hiperglikemija	HbA1c<7%
Unos proteina	Hipoprotejska dijeta 0,8g/kg/dan
Anemija	Hemoglobin =11-12g/dl

ZAKJUČAK

Raspoloživi dokazi ukazuju da je TBB čest, potcenjen i teško rešiv problem. Najvažniji cilj kod pacijenata sa TBB je redukcija arterijskog pritiska do ciljanih vrednosti (<130/85 mmHg, ako je proteinurija < 1g/dan ili 125/75mmHg, ako je proteinurija >1g/dan). Na osnovu do sada prikupljenih dokaza, ACE inhibitori ostaju lekovi prve linije iako noviji dokazi potvrđuju da i ARA mogu imati renoprotektivni efekat na DN kod dijabetesa tip 2. U cilju postizanja preporučenih vrednosti arterijskog pritiska potrebno je u terapiju uvesti nekoliko antihipertenzivnih lekova (obično 3-4). Kombinacija ACE inhibitora ili ARA sa blokatorima kalcijumskih kanala obezbeđuje bolji terapijski efekat.

Strategije koje su se takođe pokazale kao efikasne su upotreba statina, prestanak pušenja, korekcija bubrežne anemije eritropoetinom, edukacija pacijenata. Kontrola glikemije je efikasna primarna prevencija u dijabetesu tip 2, ali ostaje da se pokaže njena efikasnost u sekundarnoj prevenciji. Restriktivna proteinska dijeta daje skroman doprinos u lečenju TBB, zbog loših navika u ishrani.

Činjenica je da se bubrežna funkcija može očuvati ako se renoprotektivna terapija upotrebi u ranom stadijumu bolesti, iako su, na žalost, mnoge poznate komplikacije prisutne u ranom stadijumu bubrežne bolesti. Pacijenti sa DN zahtevaju veći broj hospitalizacija i poseta lekaru godišnje, što svakako povećava troškove lečenja.

LITERATURA

1. Čabarkapa V. Odnos specifičnih biomarkera i progresija HBB u bolesnika sa dijabetesnom nefropatijom [doktorska disertacija]. Medicinski fakultet u Novom Sadu, 2011.
2. Schleicher E, Kolm V, Ceol M, Nerlich A. Structural and Functional Changes in Diabetic Glomerulopathy. *kidney Blood Press Res* 1996; 19 (5): 305-15.
3. Hamada Y, Araki N, Horiuchi S, Hotta N. Role of polyol pathway in nonenzymatic glycation. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 Suppl 5: 95-8.
4. Gilbert ER, Cooper EM. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: More than an aftermath of glomerular injury? *Kidney Int* 1999; 56(4): 1627-37.
5. Phillips AO, Janssen U, Floege J. Progression of Diabetic Nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 1999; 22 (1-2): 81-97.
6. Ruggenti P, Remuzzi G. Nephropathy of type 1 and type 2 diabetes: diverse pathophysiology, same treatment? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (12): 1900-2.
7. Salahudeen Ak, Kanji V, Reckelhoff JF, Schmidt AM. Pathogenesis of diabetic nephropathy: a radical approach. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (4): 664-8.
8. Petrović D, Nikolić A, Stojimirović B. Klinički značaj faktora rizika u sprečavanju progresije dijabetesne nefropatije. *Pons* 2011; 26:19-25.
9. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2002; 346 (15): 1145-51.

10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
11. Haneda M, Morikawa A. Wich hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CkD and how? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (2): 338–41.
12. Manske CL. Hyperglycemia and Intensive Glycemic Control in Diabetic Patients With Chronic Renal Disease. *Am J kidney Dis* 1998; 32(5 Suppl 3): 157–71.
13. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103–17.
14. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 381–9.
15. Barbosa J, Steffes MW, Sutherland DE, Connett JE, Rao KV, Mauer SM. Effect of glycemic control on early diabetic renal lesions. A 5-year randomized controlled clinical trial of insulin-independent diabetic kidney transplant recipients. *JAMA* 1994; 272: 600–6.
16. Harris DCH, Johnson DW, Matthews T, Thomas M, Nichols K, Nankivell B et al. The Caring for Australians with Renal Insufficiency (CARI) guidelines. Part 2 – Early kidney disease guidelines: prevention of progression of kidney disease. Adelaide: Australian Kidney Foundation and Australian and New Zealand Society of Nephrology [cited 29 May 2002]. Available from: [URL:http://www.kidney.org.au/cari/drafts/new/prevention.html](http://www.kidney.org.au/cari/drafts/new/prevention.html)
17. Klahr S, Breyer JA, Beck GJ, Dennis VW, Hartman JA, Roth D et al. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5:2037–47.
18. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1963–74.
19. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997; 127: 337–45.
20. Hebert LA, Kusek JW, Greene T, Agodoa LY, Jones CA, Levey AS et al. Effects of blood pressure control on progressive renal disease in blacks and whites. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Hypertension* 1997; 30: 428–35.
21. GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349: 1857–63.
22. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60.
23. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
24. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–78.
25. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–62.
26. Weidmann P, Boehlen LM, de Courten M. Effects of different antihypertensive drugs on human diabetic proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 582–4.
27. Weidmann P, Schneider M, Bohlen L. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 Suppl 9: 39–45.
28. Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 809–17.
29. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 Suppl 2: B54–64.
30. Crepaldi G, Carta Q, Deferrari G, Mangili R, Navalesi R, Santeusanio F et al. Effects of lisinopril and nifedipine on the progression to overt albuminuria in IDDM patients with incipient nephropathy and normal blood pressure. The Italian Microalbuminuria Study Group in IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 104–10.
31. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000; 160: 685–93.
32. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW et al. The effects of dietary protein restriction and bloodpressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 877–84.
33. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 1998; 352: 1252–56.
34. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993;153:154–83.
35. Zucchelli P, Gaggi R, Zuccala A. Angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists in the progression of renal insufficiency. *Contrib Nephrol* 1992; 98: 116–24.
36. Kamper AL, Strandgaard S, Leyssac PP. Effect of enalapril on the progression of chronic renal failure. A randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 1992; 5: 423–30.
37. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B, el Esper N, Fournier A, Godin M et al. Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure. *BMJ* 1994; 309: 833–7.
38. Himmelmann A, Hansson L, Hansson BG, Hedstrand H, Skogstrom K, Ohrvik J et al. ACE inhibition preserves renal function better than beta-blockade in the treatment of essential hypertension. *Blood Press* 1995; 4: 85–90.
39. Ihle BU, Whitworth JA, Shahinfar S, Cnaan A, Kincaid-Smith PS, Becker GJ. Angiotensin-converting enzyme inhibition in nondiabetic progressive renal insufficiency: a controlled doubleblind trial. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 489–95.
40. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition

- in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 939–45.
41. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355: 253–9.
 42. Lovell HG, ed. Are angiotensin converting enzyme inhibitors useful for normotensive diabetic patients with microalbuminuria? Oxford: Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD002183. Update in: Cochrane Database Syst Rev 2001; (1): CD002183.
 43. Marre M, Chatellier G, Leblanc H, Guyene TT, Menard J, Passa P. Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria. *BMJ* 1988; 297: 1092–5.
 44. Bilo H, Kluitman E, van Ballegooie E, Potter van Loon BJ, Bakker K, Michels B et al. Long term use of captopril or nifedipine in normotensive microalbuminuric patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1993; 23:115–22.
 45. Chase HP, Garg SK, Harris S, Hoops S, Jackson WE, Holmes DL. Angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for young normotensive diabetic subjects: a two-year trial. *Ann Ophthalmol* 1993; 25: 284–9.
 46. Hallab M, Gallois Y, Chatellier G, Rohmer V, Fressinaud P, Marre M. Comparison of reduction in microalbuminuria by enalapril and hydrochlorothiazide in normotensive patients with insulin dependent diabetes. *BMJ* 1993; 306: 175–82.
 47. Mathiesen ER, Hommel E, Giese J, Parving HH. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ* 1991; 303: 81–7.
 48. Parving HH, Hommel E, Damkjaer NM, Giese J. Effect of captopril on blood pressure and kidney function in normotensive insulin dependent diabetics with nephropathy. *BMJ* 1989; 299:533–6.
 49. Agardh CD, Garcia-Puig J, Charbonnel B, Angelkort B, Barnett AH. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Hum Hypertens* 1996;10:185–92.
 50. Lebovitz HE, Wiegmann TB, Cnaan A, Shahinfar S, Sica DA, Broadstone V et al. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria. *Kidney Int Suppl* 1994; 45: S150–55.
 51. Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, Skott P, Smidt UM, Parving HH. Long-term effect of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1997; 46: 1182–8.
 52. Hansen HP, Rossing P, Tarnow L, Nielsen FS, Jensen BR, Parving HH. Increased glomerular filtration rate after withdrawal of long-term antihypertensive treatment in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1995; 47: 1726–31.
 53. Russo D, Pisani A, Balletta MM, De Nicola L, Savino FA, Andreucci M et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 851–6.
 54. Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 597–601.
 55. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Hansen BV, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1019–24.
 56. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003; 63: 1874–80.
 57. Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover study. *Diabetes Care* 2002; 25: 95–100.
 58. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440–44.
 59. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 1641–50.
 60. Bakris GL, Mangrum A, Copley JB, Vicknair N, Sadler R. Effect of calcium channel or beta-blockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans. *Hypertension* 1997; 29: 744–50.
 61. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54: 1283–9.
 62. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260–69.
 63. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:565–70.
 64. Oda H, keane FW. Lipids in progression of renal disease. *kidney Int* 1997; 52 Suppl 62: 36-8.
 65. Wanner C. Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 Suppl 15: 92-6.
 66. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001; 285 (19): 2486-97.
 67. Gaziano JM, Marison JE, Ridker PM. Primary and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease. In: Libby P, Bonow RO, Mann Douglas L, Zipes DP, Braunwald E.(eds). *Braunwald,s Heart Disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 1093-155.
 68. Petrović D, Nikolić A, Stojimirović B. Poremećaj metabolizma lipida u hroničnoj slabosti bubrega: klinički značaj i lečenje. *Medicinski časopis* 2009;43 (1): 21-7.
 69. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 954–61.
 70. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 627–32.
 71. Fouque D, Laville M, Boissel JP, Chifflet R, Labeeuw M, Zech PY. Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis. *BMJ* 1992; 304: 216–20.
 72. Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA, Charlwood RA, Kincaid Smith PS. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 1989; 321: 1773–7.

73. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for anemia of chronic renal failure. IV administration of epoetin. Am J Kidney Dis 1997; 30 Suppl 3: S213.
74. Fink JC, Blahut SA, Reddy M, Light P. Use of erythropoietin before the initiation of dialysis and its impact on morbidity and mortality. Am J Kidney Dis 2001; 2: 348-55.
75. Bleyer AJ, Shemanski LR, Burke GL, Hansen KJ, Appel RG. Tobacco, hypertension, and vascular disease: risk factors for renal functional decline in an older population. Kidney Int 2000; 57: 2072-9.
76. Chase HP, Garg SK, Marshall G, Berg CL, Harris S, Jackson WE, et al. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes. JAMA 1991; 265: 614-17.
77. Stegmayr B, Lithner F. Tobacco and end stage diabetic nephropathy. Br Med J Clin Res Ed 1987; 295: 581-2.

Adresa autora:

Jelena Pantelić
Dom zdravlja Smederevska Palanka
Kneza Miloša 4
Smederevska Palanka
e-mail : dr_jel_pant@yahoo.com

Rad primljen: 28. 08. 2012.
Rad prihvaćen: 23. 09. 2012.
Elektronska verzija objavljena: 12. 11. 2012.

UDK 616.381-006

ISSN 035-2899, 37(2012) br.2 p.110-112

RETROPERITONELNI TUMOR UVEK DIJAGNOSTIČKA DILEMA: PRIKAZ SLUČAJA

RETROPERITONEAL TUMOUR – ALWAYS A DIAGNOSTIC DILEMMA: A CASE REPORT

Ljiljana Ivanović, Mirjana Bogavac, Marko Maksimovic, Ljiljana Mladenović Segedi

KINIČKI CENTAR VOJVODINE, KLINIKA ZA GINEKOLOGIJU I AKUŠERSTVO, NOVI SAD

Sažetak: UVOD: Tumori retroperitoneuma, kao primarni, predstavljaju retke neoplazme koje obuhvataju 0,1-3% svih tumora. Primarni tumori peritoneuma poseduju dug period rasta, bez prisustva karakterističnih simptoma koji su povezani sa lokalizacijom i njegovom veličinom. CILJ RADA: bio je da se prikaže slučaj nejasnog tumefakta male karlice, pravovremeno dijagnostikovanog i uspešno izlečenog operativnim putem. PRIKAZ SLUČAJA: U radu je prikazana pacijentkinja starosti 32 godine, bez tegoba, kojoj je tumor u maloj karlici dijagnostikovao na redovnom ginekološkom pregledu u domu zdravlja. S bzirom na lokalizaciju i pripadnost palpabilne tumorske mase, pacijentkinja je upućena na Kliniku za ginekologiju i akušerstvo radi dalje dijagnostike i lečenja. Prikazan je dijagnostički i terapijski pristup kod retroperitonealnog tumora, s obzirom na to da postavljanje dijagnoze nije uvek jednostavno, a uspešan operativni tretman bi obuhvatao odstranjivanje tumorske mase u celicni. ZAKLJUČAK: Rad ukazuje na značaj multidisciplinarnog pristupa, kako u postavljnju dijagnoze retroperitonealnog tumora tako i u hiruškom tretmanu.

Ključne reči: retroperitonealni tumor, dijagnoza, operativno lečenje.

Summary: INTRODUCTION: Primary retroperitoneal tumours are rare neoplasms, with an incidence of 0.1-3% of all tumours. Primary tumors of peritoneum grow slowly, without characteristic symptoms related to either localization or size. AIM: To present a case of an indistinct tumor in lesser pelvis, adequately diagnosed and successfully surgically treated. CASE REPORT: A 32-year-old patient with no subjective complaints was diagnosed with a tumour in lesser pelvis at a routine gynaecological examination in a primary Health Care Centre. Taking into account the localization of the palpable tumefaction, the patient was referred to the tertiary centre, the Department of Obstetrics and Gynaecology, the Clinical Centre of Vojvodina for further diagnostics and treatment. The diagnostic and therapeutic approach in cases of retroperitoneal tumour is presented, since the diagnosis is not always simple, and a successful operative treatment would include removing the entire tumour. CONCLUSION: We advocate the importance of a multidisciplinary approach in the diagnosis and surgical treatment of retroperitoneal tumour.

Key words: retroperitoneal tumour, diagnosis, operative treatment

UVOD

Tumori retroperitoneuma, kao primarni, predstavljaju retke neoplazme koje obuhvataju 0,1 - 3 % svih tumora. (1,2) Prema svom malignom potencijalu mogu biti benigni ili maligni, a najučestaliji su sarkomi i švanomi. (3) U 15 % slučajeva sarkomi mekih tkiva lokalizovani su u retroperitonealnom prostoru abdomena i male karlice, a najčešće su zastupljeni liposarkom, fibrosarkom, maligni fibrohistiocitom, rabdomiosarkom, lejomiosarkom i angiosarkom. (4,5) Pojava bilo kakve tumorske mase ispod dubokih fascijalnih struktura treba da po-budi sumnju na prisustvo ovih tumora. Švanomi su tumori ovojnice nervnih vlakana, sačinjeni uglavnom od Švanovih ćelija i u 3 % slučajeva lokalizovani su u maloj karlici. Iako mogu biti hemoragični ili cis-

tični, najčešće se manifestuju kao solidni, dobro ograničeni i inkapsulirani tumori koji mogu doseći velike razmere. Švanomi ne sadrže u sebi nervno tkivo, već potiskuju nerv u jednu stranu omogućavajući tako kompletnu eksciziju tumora. (5,6)

Primarni tumori retroperitoneuma poseduju dug period rasta bez prisustva karakterističnih simptoma koji su povezani sa lokalizacijom i njegovom veličinom. (2) Prvi simptomi uobičajeno se jave kasno, kada tumor dostigne veće razmere i vrši pritisak na neki od okolnih organa. (3) Bol i osećaj pritiska su prvi simptomi i posebno su izraženi ako dođe do krvarenja ili nekroze unutar tumora. (6) Ukoliko tumor vrši pritisak na krvne sudove i limfotok, može doći do otoka donjih ekstremiteta ili se može javiti otežano mokrenje, ako je ishodište tumora u blizini uretre ili mokraćne bešike. (8,9)

CILJ RADA

Cilj rada je bio da se prikaže slučaj nejasnog tumefakta male karlice pravovremeno dijagnostikovanog i uspešno izlečenog operativnim putem.

MATERIJAL I METOD

Prikazan je slučaj pacijentkinje gde je ultrazvučno postavljena dijagnoza tumora retroperitoneuma pri redovnom ginekološkom pregledu, koja je pravovremeno uspostavljena i uspešno izlečena hiruškom intervencijom.

U radu je korišćenja dokumentacija Kliničkog centra Vojvodine: Klinike za ginekologiju i akušerstvo; Klinike za radiologiju/ u cilju preciznije dijagnostike; Zavoda za patološku anatomiju u Novom Sadu.

REZULTAT - PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja C.M. starosti 32 god. primljena je na Kliniku zbog viđenog tumefakta u maloj karlici na redovnom ginekološkom pregledu. Tegobe nije imala. Palpatornim bi-manuelnim ginekološkim pregledom utvrđeno je prisustvo solidnog, pokretnog tumefakta anteuterino promera oko 6 cm. Endovaginalnim ultrazvučnim pregledom potvrđeno je postojanje solidnog tumefakta. CT pregled abdomena i male karlice ukazao je da se radi o mekotkivnoj promeni sa desne strane koja komprimuje mokraćnu bešiku bez sigurnih znakova infiltracije: (sazetak opisa CT snimka, „...u projekciji na desni jajnik desno i ispred uterusa vidi se mekotkivna promena dimenzija 77x64x47mm (APxLLxCC) ne sasvim jasno ograničena od uterusa. Promena vrši kompresiju i utiskuje se u mokraćnu bešiku bez sigurnih znakova infiltracije i bez jasnih znakova demarkacije od desnih adneksa. Promena se homogeno imbira kontrastom...“). Svi ostali organi i videne strukture su bez vidljivih promena. Potom je urađena CT urografija koja opisuje: „lako lobuliranu tumorsku formaciju u maloj karlici sa desne strane u bliskom kontaktu sa uterusom, suspektne direktne vezanosti za zid. Nema znakova sigurne infiltracije mokraćne bešike i desnog uretera, koje lako komprimuje, ali ne infiltriše. Sigurno poreklo tumora se na osnovu ovog pregleda „ne može utvrditi“. Po sprovedenom ispitivanju doneta je odluka da se sprovede operativni zahvat. Donjom poprečnom laparotomijom otvoren je prednji trbušni zid, nakon čega se ukazao retroperitonealni mekotkivni solidni tumefakt veličine oko 10x8cm. u predelu desnog ligamentuma rotunduma koji se pružao ka napred i

dole, delimično pokretan i jasno ograničen u bliskom kontaktu sa spoljim zidom mokraćne bešike sa desne strane. Svi ostali organi male karlice dostupni vizuelizaciji i palpaciji bili su urednog makroskopskog nalaza. Promena je uklonjena u celosti i poslata na PH analizu. Šestog dana nakon intervencije pacijentkinja je otpuštena kući u dobrom opštem stanju.

PH nalaz, br.21024/12 je ukazivao na „...tumorsko tkivo koje po svojim imunohisto hemijskim i histološkim karakteristikama ide u prilog lejomiona (švanoidni tip rasta)“.

S obzirom na nalaz patohistološkog pregleda koji je ukazao na benignu promenu, dalja terapija nije bila potrebna i pacijentkinja se operativnim tretmanom smatra izlečenom.

Na kontrolnom pregledu, nakon mesec dana od operativnog lečenja, pacijentkinja subjektivno bez tegoba. Urađen je klinicki i transvaginalni ultrazvucni pregled, koji je u granicama urednog.

Pacijentkinja odmah nakon sprovedenog operativnog tretmana imala redovan menstrualni ciklus, na vreme, uobicajene duzine trajanja i bez bolova. Zakazana je redovna postoperativna kontrola za šest meseci.

DISKUSIJA

Retroperitonelani tumori male karlice uvek zahtevaju multidisciplinarni pristup, kako u dijagnostici, tako i u postupku operativnog lečenja. (1,2)

Najčešće se otkrivaju kada dosegnu velike razmere rasta i pritiskaju okolne strukture ili kada dodje do nekroze ili krvarenja unutar tumora. (3) Pored kliničkog i ultra zvučnog pregleda, potrebne su i dodatne dijagnostičke metode i to najčešće: CT male karlice, CT urografija, rektosigmoidoskopija, a u slučaju pritiska na velike krvne sudove i duplex scaen istih.

Prikazani slučaj nam potvrđuje potrebu dodatnih dijagnostickih metoda, upravo zbog lokalizacije tumora/blizina mokraćne bešike i uretera/. (5,6)

Vrsta i opsežnost operativnog zahvata s obzirom na velicinu i lokalizaciju tumora, često iziskuje uključivanje abdominalnog i vaskularnog hirurga, kao i urologa.

Upravo zbog svega navedenog, retroperitonelani tumori su uvek izazov za operatera-ginekologa i kod nas i u svetu.

ZAKLJUČAK

Prikazan je dijagnostički i terapijski pristup kod retroperitonealnog tumora s obzirom na to da postavljanje dijagnoze nije uvek jednostavno, a uspešan operativni tretman bi obuhvatao odstranjivanje tumorske mase u celini.

U prognozi najveći značaj ima patohistološka klasifikacija tumora i podatak da li je tumor uklonjen u potpunosti bez zaostalog (rezidualnog) tumorskog tkiva.

Rad ukazuje na značaj multidisciplinarnog pristupa kako u postavljanju dijagnoze retroperitonealnog tumora tako i u hirurškom tretmanu.

LITERATURA

1. James RD, Michael DM. Nongynaecologic Conditions Encountered by the Gynaecologic. In: John AR.Howard WJ

III.eds. The Te Linde's Operative Gynaecology. 10th edition. Lippincott,Williams & Wilkins; 2008. p.1131-48.

2. Chan YM, Hon E, Ngai SW et al. Aggressive angiomyxoma in females: is radical resection the only option ? Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79:216-20.
3. Đurđević S, Kesić V i sar. Tumori retroperitoneuma. Ginekološka onkologija 2009; 15:325-327.
4. Magtibay PM, Salmon Z, Keeney GL et al. Aggressive angiomyxoma of the female pelvis and perineum: a case series. Int J Gynecol Cancer 2006; 16:396-401.
5. Guzin K, Afsar S, Yigit A et al. Pelvic ganglioneuroma. Int J Gynecol Cancer 2008; 18:553-6.
6. Tauro LF, George C, Kamath A, Lobo G, Shetty P, Hegde BR. Giant schwannoma in the pelvic retroperitoneum. J Clin Diagn Res 2008; 2:1210-4.
7. Dilek TUK, Dilek S, Pata O et al. Malignant fibrous histiocytoma of the ovary: a case report. Int J Gynecol cancer 2006; 16 Suppl 1: 352-6.
8. Korkontzelos I, Tsimoyiannis E, Zagaliki A, Demou A, Karabina E, Antoniou N. Pelvic retroperitoneal schwannoma presenting as a gynecologic mass: case report. Eur J Gynaecol Oncol. 2005; 26(1):117-9.
9. Dursun P, Salman MC, Taskiran C et al. Retroperitoneal leiomyomatosis: a case report. Int J Gynecol Cancer 2005; 15:1222-5.

Adresa autora :

dr Ljiljana Ivanović
Klinika za ginekologiju i akušerstvo
Ulica Branimira Ćosića broj 37
21 000 Novi Sad, Republika Srbija
e mail : ljiljana.ivanovic1@gmail.com

Rad primljen:

21. 04. 2012.

Rad prihvaćen:

25. 05. 2012.

Elektronska verzija objavljena:

12. 11. 2012.

UDK 636.2.09:[616.981.45:579.842.1/2(497.11)]1849"

ISSN 035-2899, 37(2012) br.2 p.113-117

REHABILITACIJA DVA SLUČAJA AFAZIJE NAKON VIGILNE KOME**APHASIA REHABILITATION AT TWO PATIENTS AFTER VIGIL COMA***Goran Savić, Amela Iriškić*

ZZMR "DR M. ZOTOVIĆ" BANJA LUKA, RS&BIH

Sažetak: Rehabilitacija afazije nakon kome vigile zavisi od intenziteta, dubine i dužine trajanja kome, težine i lokalizacije povreda mozga te dužine i intenziteta rehabilitacije. Cilj rada: Utvrditi tok i rezultate govorno-jezičke rehabilitacije. Metodologija istraživanja Praćen je tok govorno-jezičke rehabilitacije dva pacijenta nakon vigilne kome. Rezultati: Pacijenti su približno iste starosti. Kod oba pacijenta koma vigile je trajala oko 2,5 mjeseca. Oba su dominantno desnostrani.

Pacijent Š. D. je nakon politraume sa lijevostranom povredom mozga, nakon duboke, prešao u stanje vigilne kome. Povratkom svijesti mogućnost minimuma govorne komunikacije uspostavio je nakon perioda od jedne godine logopedskog tretmana. Pun obim razumljive verbalne komunikacije ostvario je nakon 3 godine. Intenzivni logopedski tretman trajao je 7 mjeseci. Nakon toga, logopedski tretman je proveden povremeno tokom naredne 4 godine. Čitanje i pisanje je restituisao u cjelini.

Pacijent Ž. N., nakon politraume sa dominantno desnostranom povredom mozga i manjim povredama lijeve strane mozga, nakon duboke, prešao u stanje vigilne kome. Poboľšanjem svijesti uključen je u logopedski tretman. Minimum slabo razumljive verbalne komunikacije uspostavlja 1,5 mjesec nakon intenzivnog logopedskog tretmana u kojem se još nalazi. Otežanu, ali razumljivu, komunikaciju uspostavlja nakon 2,5 mjeseca. Nakon tri mjeseca čita uz pomoć, a pisanje je na početnom nivou restitucije. Zaključak Logopedskim tretmanom postignuti su dobri rezultati kod pacijenata nakon vigilne kome. U prikazanim slučajevima bila je neophodna duga i intenzivna logopedska rehabilitacija kako bi se postigli željeni rezultati.

Ključne riječi: koma vigile, rehabilitacija govora, afazija.

Summary: Aphasia rehabilitation after vigil coma depends on the intensity, depth and duration of coma, severity and localization of brain injury and the length and intensity of rehabilitation. AIM: To identify the course and results of speech and language therapy. METHODOLOGY: Following the course of speech and language rehabilitation in two patients after vigil coma. RESULTS: The patients are of the approximately same age. In both patients vigil coma lasted for about 2.5 months. Both are dominantly right-sided. Patient Š. D. after multiple trauma with left-sided brain injury after deep, moved into the state of vigil coma. After the patient regained consciousness minimum voice communication was established after a year of speech therapy. The full range of intelligible verbal communication was achieved after 3 years. Intensive speech therapy lasted for 7 months. After that, speech therapy was conducted periodically during the following 4 years. Reading and writing were fully recovered. Patient Ž. N. after multiple trauma with dominantly right-sided brain injury and minor left brain injuries after deep, moved into a state of vigil coma. After the patient regained consciousness, he started and is still doing speech therapy. After a month and a half of intensive speech therapy, minimum voice communication was established. Not fully intelligible verbal communication was established after 2.5 months. After 3 months of therapy the patient is able to read with some additional help, and writing is at a rudimentary level of restitution. CONCLUSION: Speech and language therapy gave good results in treating the patients after vigil coma. A long and intensive speech and language rehabilitation was required to achieve the desired results in the presented cases.

Key words: vigil coma, speech and language rehabilitation, aphasia

UVOD

Pod komom se podrazumijeva stanje dužeg razdoblja bez svijesti. Nesvjesno stanje je odsustvo reakcije na jače podražaje (zvuk, svjetlost, bol). Postoji odsustvo refleksnih pokreta na podražaje. Moć opažanja se odnosi i na naučene ili stečene odgovore kao što su oklijevanje kada smo ugroženi, svjesno kretanje i sl. Osoba u komi ne pokazuje reaktivnost ili moć opažanja. Buđenjem se javljaju reaktivnost i opažanje. Buđenje se mjeri povećanjem svijesti o vanjskim podražajima. Različiti su nivoi kome kroz koje pacijent prolazi povećavajući funkcionalnost. Vigilna ili budna koma je polusvjesno stanje delirija u kojem se pacijent može pojaviti budan, otvorenih očiju i može se oglašavati. Kod svijesti razlikujemo dvije komponente: budnost (uzbuđenje, razdražljivost) i svijest (mentalni sadržaji svjesnosti okoline, vanjskog svijeta i samosvijest koja obuhvata unutrašnji govor, slike i misli, unutrašnja svijest) (1). Nivo budnosti zavisi od tonusa nadražaja i uticaja holinergičkog, noradrenergičkog, histaminergičkog, serotoninskog i dopaminskog aktiviranja moždanog stabla i diencefalona, nekada poznatog kao retikulo-talamički aktivirajući sistem (RTAS). Uticaj se javlja na aktivnost talamokortikalnih i kortiko-kortikalnih kola. Taj aktivacioni sistem postavlja i održava potrebne uslove da se pojavi sadržaj svijesti. Većina uticaja RTAS na kortikalne aktivnosti se prenosi kroz talamus. Djelatnost RTAS je pod uticajem senzornih podražaja i kontroliše motorna izvršenja (1).

Lepić T. i Raičević R. (2008) naglašavaju dvije karakteristike svijesti: sadržaj svijesti - kvalitet - (sveukupnost psihičkih funkcija) i stanje budnosti - kvantitet. Tipovi poremećaja svijesti su kvantitativni (somnolencija, sopor, koma, sinkopa), kvalitativni (oblici sužene svijesti, disocirana svijest, sumračno stanje) i paroksizmalni i konvulzivni poremećaji svijesti (epilepsija). Koma je stanje duboke depresije svijesti iz koje se obično ne može probuditi ni fizičkim dražima. Nastaje kao posljedica disfunkcije: ARAS (ascendentni retikularni aktivirajući sistem) ili korteksa obe hemistere (2).

Afazija je poremećaj nastao oštećenjem dijelova mozga odgovornih za govor i jezik. Za većinu ljudi to su dijelovi lijeve hemisfere mozga. Nastaje naglo, kao posljedica moždanog udara ili povrede glave, rjeđe se polako razvija, kod tumora mozga, infekcije ili demencije. Poremećaj umanjuje sposobnost izražavanja i razumijevanja jezika, kao i čitanja i pisanja. Može nastati zajedno sa poremećajima govora

kao što su dizartrijska ili apraksija, koja je također posljedica oštećenja mozga.

Pavlović i sar. na uzorku od 47 bolesnika sa zatvorenim povredama glave našli su kod 31,9% bolesnika različite kliničke slike afazije (3).

Oštećenjem Brokine zone u mozgu nastaje motorna afazija, koja se karakteriše nefluentnim, kolebljivim govorom, izmjenjenom prozodijom i otežanom artikulacijom, izostavljanjem funkcionalnih riječi u govoru. Auditivno razumjevanje oštećeno je znatno manje nego ekspresivna funkcija govora. Repetitivna jezičkih zadataka obično je jako teška za ove pacijente. Nominativna funkcija govora je također oštećena. (4)

Senzorna afazija je fluentni tip afazije koju karakteriše oštećeno razumjevanje, tečna prozodija, laka artikulacija jezičkih simbola i relativno očuvana sintaksa, a nastaje oštećenjem Wernikove zone. Ovi pacijenti imaju izražene semantičke poremećaje koji se manifestuju zamjenom tražene riječi drugom, pogrešnom riječju. U teškim slučajevima govor se sastoji isključivo od riječi bez značenja. (4)

Senzomotorna afazija je težak oblik poremećaja komunikacije s teškoćama, kako u produkciji jezičkih izraza tako i u razumjevanju. Pored oštećenja verbalnih sposobnosti senzomotornu afaziju karakteriše i oštećenje neverbalnih kognitivnih procesa, kao što su: pamćenje, sposobnost rješavanja problema, divergentno i konvergentno mišljenje. Bolesnici sa ovim oblikom afazije imaju nefluentan i krajnje oskudan spontani govor (4).

Rehabilitacija afazije zavisi od intenziteta, težine i lokalizacije povrede mozga, te dužine i intenziteta rehabilitacije. Rehabilitaciju afazije nakon vigilne kome treba početi već u fazi plitke kome vigile. Ona je složena zbog problema poremećaja svijesti, pažnje i svjesne reaktivnosti pacijenta. Uspjeh rehabilitacije će zavistiti od intenziteta i dužine trajanja tog stanja. Početak govorne rehabilitacije kod vigilne kome zahtjeva prisustvo minimalnih nivoa očuvane svjesti.

CILJ RADA

Utvrđiti tok i rezultate govorno-jezičke rehabilitacije pacijenata nakon kome vigile.

METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

Praćen je tok govorno-jezičke rehabilitacije dva pacijenta sa dominantno lijevostranom i dominantno desnostranom povredom mozga, nakon vigilne kome

uzrokovane politraumom i traumatskim povredama glave. Vođena je periodična procjena govorno-jezičkog statusa oba pacijenta.

REZULTATI I DISKUSIJA

Pacijent Š. D., rođen 1981.god., primljen je na rehabilitacioni tretman u stanju vigilne kome nastale kao posljedica politraume u saobraćajnom udesu od 12. 7. 2005. god., kada je zadobio frakturu baze lobanje, rupturu dijela dijafragme, leziju jetre, te krvarenje u plućima. CT glave je ukazivao na proširen sub-arahnoidalni prostor frontalno lijevo po tipu higroma. EEG je ukazivao na difuzno usporenje cerebralne aktivnosti. Izvršeno je nekoliko operativnih zahvata, osim na glavi. U komi je bio 2,5 mjeseca. Na logopedski tretman je uključen 5 mjeseci poslije nesreće (07. 12. 2005. god.). Uputna dijagnoza kod prijemu na logopedski tretman je bila: Triparesis spastica post polytrauma; Sy psychoorganicum gradus maioris post contusionem cerebri.

Početni govorno jezički status je sljedeći: Na zahtjev da imitira artikulaciono mimičke pokrete, neuspješan u izvođenju voljnih pokreta duvanja na usta i nos, oblizivanja usana, mljackanja, grgljanja, coktanja, treperenja jezika i usnama, te izvođenja konjskog kasa. Spontanog govora nema. Ponavlja vokale i glasove m i v, te logatome i nekoliko djelimično razumljivih riječi. Glas je normalnog intenziteta i registra. Pokazane predmete i djelove tijela ne može imenovati, a imenovane uspješno pokazuje. Govor razumije. Na osnovu utvrđenog statusa postavljena je dijagnoza: Aphasia motoria.

Pacijent je uključen na svakodnevni logopedski tretman po programu za motorne afazije.

U ovoj fazi rehabilitacija traje 7 mjeseci sa povremenim radom u dvije seanse u trajanju od po 30 minuta dnevno. U ovoj fazi sa okolinom komunicira pomoću slovarice.

Na otpustu iz Zavoda 6. 07. 2006. god., godinu dana od nastanka politraume, pokazao poboljšanje na planu artikulaciono mimičke motorike izuzev duvanja i naduvavanja obraza zbog nemogućnosti formiranja velofaringealne pregrade, konjskog kasa, lepeze jezika. Djelimično ovladao grgljanjem. Govorno komunicira pri čemu je glas normalnog intenziteta i registra, govorni ritam narušen, tempo blago ubrzan. Spontani govor djelimično razumljiv zbog loše artikulacije ploziva, afrikata i frikativa te ubrzanog tempa. Zbog motoričkih problema mekog nepca prisutna nazalnost, dio glasova supstituiše glasovima m i n. Naučene

govorne strukture usvojenih glasova u jednosložnim i dvosložnim riječima uz usporavanje tempa potpuno su razumljive. Koristi proširene rečenice, povremeno složene. Izgovara vokale, laterale, nazale, glasove j, v, te djelimično razumljive t i d. Govor razumije u potpunosti. Stanje govora pobo-ljšano. Postavljena dijagnoza: Dysphasia motoria. Hoda samostalno uz pomoć štake.

Ponovo uključen na logopedski tretman 29. 08. 2006. god. Stanje na artikulacionom i govornom planu nije bitno izmjenjeno. Na tretman uključen 1-2 puta sedmično.

Govorno-jezički status dana 03. 11. 2006. god., godinu i po dana od politraume: Stanje artikulaciono mimičke motorike blago poboljšano, izuzev naduvavanja obraza, konjskog kasa i lepeze jezikom, grgljanje je blago poboljšano. Motorika jezika je još uvijek nedovoljno izdiferencirana. Pri govoru glas je normalnog intenziteta i registra. Govorni tempo je blago ubrzan, a ritam narušen. Spontani govor djelimično razumljiv. Govorno izražavanje je na nivou proširenih, rjeđe složenih rečenica. Stanje artikulacije glasova isto kao prije - korektno artikulirane vokale, laterale, nazale, glasove j, v, i djelimično t i d. Preporučena nastavak logopedskog tretmana i rad na artikulacionoj motorici za glasove iz grupe afrikata, frikativa i ploziva, te na korekciji govornog tempa i ritma. Uključen u rehabilitaciju čitanja i pisanja. Mogućnost minimuma govorne komunikacije sa bližim okruženjem postigao je godinu dana od početka logopedskog tretmana.

Govorni status 25.09.2008. god., tri godine od politraume: Uspješan u izvođenju većine artikulacionih pokreta izuzev treperenja usnama i jezikom. Usporeno izvodi pokrete coktanja, konjskog kasa, grgljanja. Tokom komunikacije prisutna nazalnost.

Govorni tempo blago usporio, govorni ritam blaže narušen. Trijažnim artikulacionim testom nađen nekorektan izgovor glasova iz grupe ploziva, frikativa i afrikata zbog nemogućnosti formiranja velofaringealne pregrade i odlivanja vazdušne struje kroz nos. Govor većim dijelom razumljiv za osobe iz svakodnevnog okruženja. Slabije razumljiv za lica sa kojima nije u svakodnevnom kontaktu. Govorno izražavanje na nivou proširene i složene rečenice. Uveliko koristi telefon u komunikaciji sa bliskim osobama.

Četiri godine nakon tretmana imitira većinu artikulaciono mimičkih pokreta izuzev treperenja usnama i jezikom. Tokom komunikacije glas je normalne jačine i registra. Govorni tempo blago usporen, go-

vorni ritam normalan. Trijažnim artikulacionim testom na-đen nekorektan izgovor glasova iz grupe frikativa i afrikata, prisutna nepreciznost i nedovršenost artikulacionih pokreta te nazalna komponenta. Govornu razumljivost za šire okruženje ostvario je u ovom periodu uz povremeno prisutne probleme u komunikaciji sa licima sa kojima nije često u kontaktu. Čitanje je restituisao u cjelini, kao i pisanje desnom ru-kom. Vanredno završio visoku školu.

Uključen je u normalan život. Vratio se na posao 6,5 godina nakon politraume.

Pacijent Ž. N., star 25.god. nakon doživljene politraume dana 08. 07. 2010. god., sa dominantnom desnostranom povredom mozga, edemom mozga i manjim povredama lijeve strane mozga, nakon duboke, prešao u stanje vigilne kome. Po doživljenoj nesreći primljen je na Kliniku za anesteziju i reanimaciju KC Banja Luka gdje je konstatovana dg: Contusio cerebri, Comma vigilae, Politrauma, Tracheothomia. Liječen stacionarno od 08. 07. do 22. 09. 2010. god., kada je premješten na Kliniku za ORL a 24. 09. 2010. god., 2,5 mjeseca od politraume uključen u rehabilitacioni tretman na Neurološki odjel ZZMR „Dr Miroslav Zotović“ u Banja Luci. Traheotomija učinjena 19. 07. 2010. god., a 27. 08. učinjen dekanilman. U početku bio na vještačkoj ventilaciji, a kasnije spontano disao. Hranjen preko nazogastrične sonde. CT endokranijuma nije bio u raspoloživoj dokumentaciji, a kontrolni snimak MR 11 mjeseci nakon politraume (17. 06. 2011. god.) navodi „Multiple posttraumatske hemoragične i nehemoragične difuzne aksonalne lezije supratentorijalno obostrano. Punktofome posttraumatske hemoragične lezije u regionu desnog putamena i lijevog talamusa. Umjerene difuzne reduktivne promjene moždanog parenhima”.

Pri prijemu postavljena dg: Comma vigilae post contusionem cerebri et fracturam baseos cranii. Paresis extr. sup spastica l. sin. cum contracturam et paraparesis inferioris.

Pri prijemu prisutan opšti motorni nemir, jednostavne naloge ne razumije, bez orijentacije, na zahtjev se ne oglašava, ne govori.

Sedmi dan rehabilitacije stanje svijesti poboljšano, pažnja na jače podražaje kratkotrajna, 1-2 minuta. I dalje prisutan motorni nemir, ne može da sjedi, ne žvaće, prisutne teškoće gutanja. Jednostavne naloge počinje da razumije. Na zahtjev pokazuje pogledom imenovane dijelove tijela i djelimično desnom rukom dismetrično. Dezorjentisan. Počinje da imitira nadvavanje i razvlačenje uglova usana i pućenje usana. Voljne pokrete jezikom ne izvodi. Pokušava ne-

razumljivo imenovati dijelove tijela. Pri tom je prisutna disfonija, registar glasa povremeno visok, govorni tempo izrazito usporen.

Tri sedmice od početka rehabilitacije stanje svijesti poboljšano, pažnja produžena na nekoliko minuta, nakon kraćeg odmora ponovo se uspostavlja. Može da sjedi na ivici kreveta uz pridržavanje, sjedi u kolicima. Kratkotrajno drži glavu. Razumije i složenije zahtjeve. Uspostavio orijentaciju u vremenu, licima i prostoru. Prisutni usporeni pokreti jezikom. Slabije razumljivo imenuje lica, radnje i predmete iz okoline. Glas slabijeg intenziteta, disfoničan, normalnog registra. Govorni tempo usporen, govorni ritam narušen. Izgovara slabije razumljive riječi, bolje govorne automatizme. Čitati i pisati ne može. Uz pomoć uspješan u osnovnim računskim operacijama do 10.

Mjesec dana od početka rehabilitacije stanje svijesti poboljšano. Pažnja nekoliko minuta, poslije kraćeg odmora ponovo je uspostavlja. Sjedi u krevetu i na kolicima. Glavu može da drži nekoliko minuta nakon čega pada. Razumije složenije zahtjeve. Izvodi usporeno pokrete coktanja i konjskog kasa. Grgljanje, treperenje usnama i jezikom ne izvodi. Može da imenuje radnje i pojmove većim dijelom razumljivo. Rezultati na Bostonskom testu nominacije (BNT) = 22/60. Glas ojačao uz povremenu disfoniju, registar normalan, govorni tempo usporen, ritam narušen. Prisutna djelimično razumljiva riječ i prosta rečenica. Uz pomoć čita kratkotrajno, djelimično razumljivo i usporeno. Ne može da piše. Radi uz prisutne greške osnovne računске operacije do 100.

Dva mjeseca od početka rehabilitacije, 25. 11. 2010. god., stanje svijesti normalizovano. Može da saraduje tokom tretmana uz očuvanje pažnje oko pola sata uz povremeno sniženje nivoa iste. Sjedi do 2 sata, Stoji nekoliko minuta u razboju uz pomoć, ne hoda.

Razumije sve zahtjeve i potpuno je orijentisan. Izvodi svu artikulaciono mimičku motoriku usporeno i kratkotrajno. Imenuje veći dio radnji i pojmova. Rezultati na BNT 36/60. Komunicira uz normalan intenzitet glasa, rjeđe disfoničan, normalnog registra. Govorni tempo blago usporen, govor dizartričan. Izražava se prostom i proširenom rečenicom. Čita usporeno uz pomoć, grafomotoriku teško kontroliše, na početnom nivou restitucije pisanja desnom rukom. Radi računске operacije do 100 uz manje greške.

Tri mjeseca od početka rehabilitacije (25. 12. 2010. god.) govor u potpunosti razumije. Može da ponovi sve artikulaciono mimičke pokrete, složenije usporeno i sa zadržkom. Govorno komunicira. Pri tom su intenzitet glasa i registar normalni.

Govorni tempo usporen, govorni ritam povremeno narušen. Govor blago disfluentan.

Izražavanje na nivou prostih i proširenih razumljivih rečenica. Uveliko koristi telefon.

Obnovio komunikaciju sa širim socijalnim okruženjem. Čita, usporeno, uz napor. Pročitano razumije i može da prepriča kraćim rečenicama. Pažnju znatno duže održava. Koristi osnovne računске operacije do 1000. Serijski oduzima i sabira brojeve. U toku je restitucija pisanja. Pravi prve korake uz pomoć druge osobe.

Psihološkom procjenom utvrđeno je da je došlo do redukcije sposobnosti premorbidne strukture ličnosti uslijed prisustva psihoorganskog deficita, koji se u značajnoj mjeri negativno reflektovao na planu kognitivnog funkcionisanja.

Nakon petomjesečnog logopedskog tretmana i početne dijagnoze aphasio sensomotoria, stanje postepeno evoluiralo preko motorne afazije i disfazije do normalizacije govora u okviru sadašnjih mentalnih sposobnosti pacijenta. Govorna komunikacija se uspostavlja i održava, nakon 20-25 minuta dolazi do pada pažnje i koncentracije što utiče na pad verbalnih sposobnosti. Pri verbalizaciji glas je normalnog intenziteta i registra, govorni tempo blago usporen, ritam povremeno narušen. Govorno izražavanje na

nivou prostih i proširenih razumljivih rečenica. Adekvatno odgovara na postavljena pitanja. Spontani govor siromašnijeg verbalnog sadržaja. Restituisao čitanje mada usporeno, restituisao mogućnost osnovnih računskih operacija, u postupku je restitucije pisanja. Samostalno hoda uz neophodan nadzor druge osobe.

ZAKLJUČAK

Logopedskim tretmanom mogu se postići dobri rezultati u tretmanu afazije nakon vigilne kome. U prikazanim slučajevima bila je neophodna duga i intenzivna logopedska rehabilitacija kako bi se postigli željeni rezultati.

LITERATURA

1. Pierre Boveroux et al. Brain Function in Physiologically, Pharmacologically, and Pathologically Altered States of Consciousness. *Int Anesthesiol Clin* 2008; 46(3):131-46.
2. Lepić T, Raičević R. Koma-dijagnoza, diferencijalna dijagnoza i tretman. *ABC – časopis urgentne medicine* 2006; 6(2-3):58-65.
3. Pavlović DM, Očić GG, Stefanova ED, Filipović SS, Đorđević Ž. Afazije kod zatvorenih povreda glave, klinička slika i restitucija. *Psihijatrija danas* 1992; 243-4,207-213.
4. Vuković M. Afaziologija. Beograd: SD Public; 2002.

Adresa autora:

Savić Goran

ZZMR "Dr M. Zotović" Banja Luka,

RS&BiH

e-mail : sakogo@blic.net

Rad primljen: 30. 05. 2012.

Rad prihvaćen: 30. 07. 2012.

Elektronska verzija objavljena: 12. 11. 2012.

UDK 616.89-008.434.5 ; 376.1-056.264

ISSN 035-2899, 37(2012) br.2 p.118-122

ПРОДОР ГОВЕЋЕ КУГЕ (PESTIS BOVINA) У СРБИЈУ 1849. ГОДИНЕ И ЊЕНО УСПЕШНО ЛОКАЛИЗОВАЊЕ

OUTBREAK OF CATTLE PLAGUE (PESTIS BOVINA) IN SERBIA IN 1849 AND ITS SUCCESSFUL LOCALIZATION

Брана Димитријевић

АКАДЕМИЈА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА

Сажетак: 1846. године у Влашким кнежевинама појавила се говеђа куга (pestis bovina). Већ 1847. године ова епидемија проширила се на турске провинције: Бугарску, Стару Србију, Босну. По обичају, турска власт није предузимала никакве противмере, док су у Румунији, у којој је убрзо уништен скоро сав сточни фонд, оне биле млаке и недовољне. За разлику од њих, ондашња (вазална) Србија и Аустрија успешно су одолевале овој зарази мерама профилактичке карантинске изолације. Бурне 1848. године ове мере су, због унутрашњих ратних сукоба, знатно попустиле у Аустрији, па је Србији запретила опасност и са севера. У Србији је говеђа куга избила крајем месеца априла (по јулијанском календару) у селу Бурдељ, потом у селу Ратково 20. маја, у Великој Врбици 28. маја, у Грабовици 5. јуна, у Малој Врбици 11. јула, у Радујевцу 11. септембра, у Кладову 15. октобра, у Каменици почетком новембра и у Кладушници средином новембра. Енергичним мерама Санитетског одељења Министарства унутрашњих дела и целокупне државне власти зараза је локализована, и сасвим угашена већ у јануару 1850. године. Од целокупног сточног фонда оболела једва трећина. Од оболелих животиња угинуло је нешто више од половине, што је, имајући у виду смртоносност ове заразе, леп успех.

Summary: In 1846 cattle plague (pestis bovina) appeared in the Principality of Vlachia (current Romania). By 1847 the epidemics spread to Turkish Provinces - Bulgaria, Old Serbia and Bosnia. As expected, the Turkish authorities did not take any counter measures; the measures taken in Romania, where soon almost all the cattle stock was destroyed, they were weak and insufficient. In contrast to this, the former (vassal) Serbia and Austria successfully fought back this contagious disease by taking prophylactic measures of quarantine isolation. During the turbulent year of 1848 these measures of control yielded in Austria due to internal conflicts, thus threatening Serbia from the north. Cattle plague broke out in Serbia at the end of April (according to the Julian calendar) in the village of Burdelj, then in Ratkovo on 20 May, in Velika Vrbica on 28 May, in Grabovica on 5 June, in Mala Vrbica on 11 July, in Radujevac on 11 September, in Kladovo 15 October, in Kamenica at the beginning of November and in Kladušnica in mid November. Due to the energetic measures taken by the Sanitary Department at the Ministry of Internal Affairs and the entire Government, the epidemics was first localized and then totally eliminated in January 1850. Barely one third of the cattle stock was contaminated. A bit more than a half of the contaminated cattle died, which could be considered as a success, taken into consideration the high mortality percentage of the epidemic.

РАД

Говеђа куга (pestis bovina) сматрана је за најопаснију сточну болест уопште. Епидемија која је 1711. године од истока ушла у Европу, продревши чак до Француске, Италије и Енглеске, уништила је за три године 1.500.000 говеди. Појавила се поново 1740. године поморивши у Холандији и Данској око 900.000 грла. Огромне

губитке у сточном фонду имала је и Аустрија. Говеђа куга била је главни разлог да се пред крај XVIII века оснују ветеринарске школе. Напредак у спречавању неометаног ширења ове смртоносне болести показаће се тек увођењем сточних карантина, тако да је говеђа куга сасвим ишчезла негде око 1890. године [1].
У обновљеној Србији карантини су установљени убрзо после добијања аутономије, а мере профилактичке карантинске изолације одиграле су пре-

судну улогу у заустављању куге (pestis) која се ширила из Турске, на границама Србије 1837. године.

Карантинске установе спадале су у надлежност Санитетског одељења Попечитељства унутерних дјела (Министарства унутрашњих послова), а биле су двојаке. Карантини (или контумаци) у нормалном смислу речи, и састанци. У карантинима би се задржавали људи, роба и животиње, онолико дуго колико би трајао прописани карантински испит, док су састанци били места састајања људи са обе стране границе, али под строго одређеним правилима. (Без непосредног контакта, у одајама за разговор, које су се звале парлаторије.) Сваки састанак био је потчињен оближњем карантину. Време карантинског испита одређивано је према тренутој епидемиолошкој ситуацији.

Извештајима о кретању зараза у суседним земљама санитарско одељење посвећивало је нарочиту пажњу [2]. Године 1846. Министарство унутрашњих дела долази до поузданих података да се у дунавским кнежевинама (Влашка, Молдавија) шири говеђа куга и да ова болест прети Србији. Знано се да ју је много теже искоренити него спречити. Стога Министарство 5. августа (по јулијанском календару) упозорава све политичко-административне власти, а преко ових и све становништво на претећу опасност. Разаслата су обавештења како се препознаје ова заразна сточна болест и како стоку одбранити од ње. У распису се строго налаже да се свим средствима мора учинити да се иста не одомаћи у Србији. Свим окружним властима се на угроженој граници наређује да свом својом енергијом врше утицај на кордонску стражу и читаво становништво пограничних области, како би се спречио сваки недозвољени контакт људи и животиња, а самим тим и свака могућност за уношење ове болести.

Окружне власти имају задатак да становништво исцрпно обавесте о знацима заразе и о мерама безбедности. Власт треба сваког појединца да упозори на његову велику одговорност, којој би се изложио ако би лакомисленошћу или чак злонамерношћу омогућио улазак и ширење ове заразе. Окружне власти такође морају да нареду да њима и одговарајућем средском начелнику без оклевања буде јављено свако разбољевање било ког говечета. Власт ће тада сходно околностима послати окружног лекара који ће детаљно испитати дотични случај и, уколико постоји сумња да

је то говече оболело од куге, предузеће се мере. По утврђивању случаја, окружна власт ће доставити Министарству опширан извештај, а заједно са својим лекаром наредити све потребне мере безбедности, међу којима у првом реду спада мера изолације.

Да би се олакшало препознавање говеђе куге, окружна власт мора да утврди да ли је оболело говече стигло из краја у којем постоји (само) опасност (подозрење) или већ влада куга. Потом треба да утврди симптоме који се обично могу опазити на оболелој или угинулој животињи.

Следи детаљан опис симптоматологије говеђе куге, уз детаљан опис обдукционог налаза. А потом наредба да се животиње угинуле од куге морају дубоко у земљу закопати, са све кожом, која се само изузетно може сачувати, али тек пошто се дезинфикује кречом.

Ветеринара у то доба у Србији још није било, (осим једног који беше и хирург), па је препознавање говеђе куге (и других сточних болести) спадало у задатке окружних физикуса, који опет листом сви нису били доктори медицине (лекари), већ су дужност окружних физикуса вршили и хирурзи, али и по који „употребљиви емпиричар“. Отуд и опширност ових наредби.

Пошто се, према извештају српског посланства у Букурешту, у месецу јулу говеђа куга све више ширила по Молдавији и већ је продрла у Влашку, а пошто је и радујевачки карантин потврдио баш овакво напредовање исте заразе, преко карантина Радујевац и Вршка Чука обустављен је слободан прелазак говеда и преузимање свежих говеђих прерађевина. У августу је ова мера проширена, па је наредба важила и за карантин у Алексинцу, јер је зараза почела да се шири и по Бугарској.

Наредне 1847. године усвојен је предлог да се због говеђе куге, на располагање сваком карантину додели најмање по још шест чувара, па је та ставка укључена у буџет. Те године је због непроверених вести и страха од говеђе куге, Аустрија обуставила промет говеда и свежих говеђих прерађевина преко Сремске Митровице, али је поменути спор убрзо изглађен, јер је српско Санитетско одељење поднело доказе да је у питању била бедреница (антракс) у неколико случајева у ваљевском и шабачком крају, а не говеђа куга.

Године 1848. из суседних области запретила је колера, али њен продор у Србију није могао бити спречен мерама карантинске изолације. Ни једној

држави, ни пре ни после тога, ово није пошло за руком. Опасност од говеђе куге је расла. У Румунији и Бугарској беше готово уништен сав сточни фонд. Стога су појачане већ постојеће мере безбедности: повећан је број пограничних караула, а саобразно томе и број стражара, док је становништво које је живело на сат времена од границе посебно упозоравано. Министарство се ипак није ослањало само на наређења и упозорења у погледу говеђе куге, већ је отпослало једног вишег политичког службеника у пограничне округе. Том службенику придружио се и окружни лекар из Ужица, магистар хирургије, дипломирани ветеринар Франц Бихеле.

Нестабилна политичка ситуација у Аустрији („Мађарска буна“) утицала је са једне стране на прилив избеглица у Србију, посебно из Баната, док је с друге стране утицала да мере карантинске одбране према Влашкој на аустријској страни попусте. Стога је српско Министарство унутрашњих дела било принуђено да нареди обустављање трговине говедима и свежим говеђим прерађевинама према „угарском Банату“, и да сходно томе затвори пожаревачки и крајински округ према Аустрији. Ова потоња мера донета је 16. маја 1849. године.

Али, катастрофа која се обрушила на Угарску неумитно се пренела и на Србију, нарочито у делу доњег Дунава, где беше велика навала избеглица, па се више није могло поуздано рачунати с поштовањем одбрамбених мера против говеђе куге. Тако се и десило да је у јуну крајинска окружна власт јавила да се код говеда појавила известна смртоносна болест, у области званој Кључ и то у селима Бурдељ и Ратково. Стога је Министарство тамо без оклевања отпослало комисију, састављену од окружних физикуса др. Медовића из Пожаревца, др. Машина из Ваљева и хирурга Бихелеа. Комисија је имала задатак да уз пуну подршку окружне власти у Неготину на лицу места а у наведеним селима утврди да ли је доиста реч о говеђој куги и да о томе Санитетском одељењу достави детаљан и брз извештај.

Ова комисија је после екстерне и интерне обдукције болесних и уинулих животиња констатовала да је реч о говеђој куги, која је у Србију стигла из Влашке, одакле је један становник Кључа из села Бурдељ, искористивши тамошњу збрку, тајно преко Дунава превезао два вола и свеже месо из села Кривина у Влашкој. Ови волови су се ускоро разболели и заразили

друге животиње. Зараза је стигла и преко Дунавом нанесених стрвина (насуканих на десној његовој обали) и у село Ратково.

Одмах после тога Министарство је наредило окружној власти да (карантински) изолује та два заражена села. Било је предузето: строго задржавање пописаних говеда на газдинствима којима припадају, изоловање оболелих животиња и њихово затварање на месту одређеном за болницу, строга изолација заражених села и карантинска изолација здравих суседних насеља са детаљним надзором, свакодневним прегледом целокупног пописаног сточног фонда итд.

Упркос свим овим мерама, зараза се до новембра проширила на села Велика Врбица, Грабовица, Мала Врбица, Радујевац, Кладово, Каменица и Кладушница. Министарство је због тога донело одлуку да се још пре зиме постави један још већи и строже затворен кордон око свих ових заражених насеља и око окружног града Неготина. Томе је погодовала и добра конфигурација терена.

Још пре него што је ова одлука била спроведена Министарство је на предлог начелника санитета (др Емериха Линденмајера) послало у угрожени крај заменика министра као ванредног државног комесара који је имао неограничену пуномоћ. Његов задатак је био да на лицу места против ове заразе предузме све хитно потребне кораке, а да о наређеним мерама извештава министарство.

Ова одлука показала се целисходном. Убрзо је могао бити примећен заокрет ка бољем. Добро смишљене мере се више нису млако спроводиле. Они немарни знали да ће уследити енергични прекор, а марљиви су били уверени да им је обезбеђена морална, чак и материјална награда.

Све је од тада добро функционисало и сви су од тада у највећој хармонији радили на томе да се најбрже могуће ослободе заразе, што је и постигнуто 20. марта наредне године, када је обзнањено је да је зараза престала.

Из главног ветеринарског извештаја [2] о овој зарази који је магистар хирургије и дипломирани ветеринар Бихеле поднео Министарству 15. априла 1850. године, издавамо:

1) да је говеђа куга у Србији избила крајем месеца априла у селу Бурдељ, потом у селу Ратково 20. маја, у Великој Врбици 28. маја, у Грабовици 5. јуна, у Малој Врбици 11. јула, у Радујевцу 11. септембра, у Кладову 15. октобра, у Каменици почетком новембра и у Кладушници средином

новембра. Сва ова места леже у близини Дунава у правцу Влашке.

2) да је ова зараза у свим овим местима имала три фазе: почетна фаза у трајању од 2 до 4 недеље, фаза врхунца у трајању од 3 до 4 недеље и фаза опадања у трајању од 3 до 5 недеља. Инкубација или време између избијања првих знакова болести и претходног контакта између животиња трајало је и у почетку и у фази опадања заразе 5 до 11 дана, а на врхунцу заразе 2 до 4 дана, али је такође било случајева да је болест избијала већ после 12 сати.

Следи даље детаљан опис симптоматологије и знакова болести, с типичним обдукционим налазом.

Предузете су следеће мере:

У тренутку када би се у једном насељу констатовала зараза, цело то место било би опасно кордонском стражом, која није дозвољавала пролаз ни људима без прописане дезинфекције. Сваки власник морао је да своју стоку надзире у сопственом дворишту – у стајама или под ведрим небом. Сваки саобраћај уз коришћење волова за вучу био је забрањен, све остале домаће животиње су изоловане од говеда или убијане. На безбедној удаљености од села подигнута је болница која је добила сопствени кордон и персонал. Одређен је и локалитет за реконвалесценцију и место за закопавање угинулих животиња. Заражено село подељено је у квартаве.

Сваком кварту додељен је надзорник, док је цело насеље надгледао главни надзиратељ.

Из још здравих насеља која су се налазила у суседству и оних већ заражених није смело да се „извезе“ ниједно говече нити његови сирови делови. Стада су смела да се воде на испашу само у правцу супротном од зараженог места. Током испаше била су под надзором инструираних патрола. Сваку особу која би се оглушила о ова наређења чекала је строга казна.

Из Бихерлеовог извештаја издвајамо још:

И по гашењу заразе у извесном насељу морао је бити одређен шестонедељни период карантинске изолације.

Примери су показали шта су све ове наређене мере биле у стању да постигну. Многи власници одржали су своја велика стада усред зараженог места захваљујући томе што су се тачно држали упустава о изолацији и немешању својих животиња са непознатим животињама и људима; затим о хигијени, прању са цеђи, закопавању и спаљивању свега што је сумњиво. У селима Велика Врбича и Грабовица читава стада од по 200 говеда захваљујући оваквим мерама остала су поштеђена.

Занимљиво је и ово: да стеоне краве током болести увек побаци, али да увек преживе заразу.

Укупан број говеда пре избијања заразе износио је 4.458; од тога је оболело: 1.676.

Угинуло је 1.035, а оздравило 641

Табела из Линденмајерових мемоара

Број говеда пре избијања заразе				Од тога оболело				Оздравило				Угинуло				Број говеда после истребљене заразе			
В	К	Т	У	В	К	Т	У	В	К	Т	У	В	К	Т	У	В	К	Т	У
2480	1384	594	4458	1022	509	145	1676	405	193	43	641	617	316	102	1035	1863	1068	492	3423

Легенда: В – Волви, К – Краве, Т – Телад, У – Укупно

ДИСКУСИЈА

Уз неизбежне разлике постоје и сличности између драматичне борбе против куге (pestis) 1837 и говеђе куге (pestis bovina) дванаест година касније, 1849. године. У оба случаја реч је о спречавању продора поменутих морија у Србију. Борба против куге 1837. године била је неупоредиво тежа и замршенија, највише стога што су Турци тадашњу Србију сматрали делом своје територије (која је правно гледано то и била), и што су им, поврх тога, саме карантинске установе биле стране. Због свог устројства, већ саме по

себи, карантинске установе успоравају проток људи и добара, па је и међу Србима било не мало гунђања, док је подозрење Турака на моменте прелазило у параноју. У једном тренутку, чак, паша београдски хтео је да «превентивно» бомбардује Београд, мислећи да су карантини само увод у српску побуну. Највећи терет борбе против куге поднео је тада владар Србије кнез Милош Обреновић, искористивши на најбољи могући начин предности своје апсолутне, беспоговорне владавине. Карантини су се стварали, и побољшавали се, данас би смо рекли – «у

ходу», а по узору на аустријске контумаце, уз помоћ шефа земунског карантина доктора Нађа. Упркос томе, куга је, на тренутак, ипак продрла у Србију, али је мерама готово идентичним оним који ће касније бити примењене и за говеђу кугу, била локализована и угушена. Деценију касније Србија је што се санитарских установа тиче у бољем положају, али оно што задивљује је сарадња санитарских и државних власти. На први поглед, то је и природно, јер карантинска одбрана није само, и само, ствар санитета већ и читаве државе. Али је у овом случају карактеристично то да све иницијативе потичу од Санитетског одељења Министарства унутрашњих дела, а не, као десетак година раније од владара. Санитетско одељење, на челу са др Емерихом Линденмајером одлучује о доношењу ових или оних мера, које онда спроводи заједно с осталим државним органима. Истовремено, води се прецизна евиденција о броју оболелих, уинутих и прездравелих говеда, коју само десетак година раније није имао ко да води (о броју оболелих, помрлих и прездравелих становника Србије, за време борбе против куге). Нема, међутим, сумње да је Милошева енергична борба против куге оставила дубок траг у погледу искуства. Схваћено је да треба енергично дејствовати свим силама државне принуде, оштро кажњавати, али и награђивати. Остаће, међутим, нејасно зашто је само двадесетак година касније борба против говеђе куге вођена с много мање успеха. Године 1868. говеђа куга која је поново запретила их Влашке и «угарског Баната», појавила се у селу Врбица (као што се десило и 1849. године у истом том крају) да би се упркос свих предузетих мера проширила. Ова болест ће

се следећих година појављивати и у пограничним окрузима Црна Река (Зајечар), Књажевац (ранији Гургусовац) и Алексинац, додуше не с највећом жестином, али на већем пространству. Чак ни 1870. године говеђа куга није била потпуно потиснута и искорењена на том простору.

Колико је овом потоњем неуспеху доприносило сазнање да је време карантинске одбране већ на измаку, а колико „остали фактори“, немогуће нам је да овом приликом расплићемо. Карантинска одбрана од заразних болести јесте и замршена и одговорна и скупа, али је од ње далеко скупљи продор сваке смртоносне морије. Па и дан дањи, могућност успостављања карантина озбиљно се разматра поводом ове или оне епидемије или пандемије. Током пандемије шпанске грознице, на пример, при крају Првог светског рата, и у првим годинама мира, која је поморила далеко више људи него поменути рат, само је Аустралији пошло за руком да се одбрани профилактичком карантинском изолацијом, али и њој само за неко време. Мимоишла су је прва два таласа, али је трећи, истина блажи од прва два, ипак, успео да продре и тамо [3]. Отуда упорна вишегодишња борба у то доба још увек вазалне Србије против говеђе куге заслужује дивљење.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михаиловић В. Говеђа куга, *pestis bovina* у обновљеној Србији. Из: Из историје санитета у обновљеној Србији од 1804 – 1860: САНУ, Књига CLXXX, Одељење медицинског наука, Књига 4. Београд, 1951;180 – 213.
2. Линденмајер Е. Србија, њен развој и напредак у санитету (необјављени превод издања из 1874. године, Темишвар.)
3. Радусин М. Шпанска грозница (у рукопису)

Адреса аутора:

Брана Димитријевић
Академија медицинских наука
Српског лекарског друштва
Ђорђа Вајферта 72
11 118 Београд

e-mail : brana.dimitrijevic@gmail.com

Рад примљен: 22. 05. 2012.
Рад прихваћен: 22. 06. 2012.
Електронска верзија објављена: 12. 11. 2012.

UDK 614.2:617.7(497.113)(091)

ISSN 035-2899, 37(2012) br.2 p.123-124

RAZVOJ SLUŽBE ZA OČNE BOLESTI OPŠTINE ŽITIŠTE - KRATAK PRILOG ZA ISTORIJU MEDICINE

DEVELOPMENT OF THE DEPARTMENT FOR EYE DISEASES IN THE MUNICIPALITY OF ŽITIŠTE - a short contribution to the history of medicine

Vinka Repac (1), Branislava Stanimirov (2)

(1) DOM ZDRAVLJA ŽITIŠTE , (2) DOM ZDRAVLJA „NOVI SAD“ - NOVI SAD

Oslobađanjem Banata od Turaka 1716. godine Marija Terezija je naložila da se napravi plan kolonizacije ovog dela Banata. Za očuvanje zdravlja kolonista srpskog, rumunskog i ostalog stanovništva bio je zadužen kameralni medikus u Temišvaru. Zdravstvena služba je organizovana na centralističkom principu. Doktora medicine nije bilo jer je medicinska akademija u Beču počela sa radom 1786. godine, pa su na ovom terenu radili distriktni hirurzi - felčeri. Očne bolesti su lečene travama i melemima.

Nema pisanih podataka kada je osnovana zdravstvena služba u Žitištu (Begej Sveti Đurađ). Prema predanju, spominje se ime dr Pongrac. Prvi evidentirani lekar bio je dr Jožef Bernard (1853-1876). Zdravstvena zaštita stanovništva sadašnje opštine Žitište uvek je bila usmerena ka Zrenjaninu (Velikom Bečkereku). Kako je prva uspešna operacija mrežnice, prema pisanju "Torontala", izvršena 1854. godine u Temišvaru od strane dr Kasandera, u Velikom Bečkereku je ona urađena 1877. godine. Kao prvi srpski lekar iz tog vremena pominje se dr Aleksandar Vasiljević. Otvaranjem opšte bolnice u Velikom Bečkereku i razvojem hirurgije, razvija se i služba za očne bolesti. Kao prvi šef hirurškog I očnog odeljenja imenovan je dr Lajoš Hajdeger (1895-1906). Tek 1927 godine bolnica dobija prvog okulistu dr Jovu Popovića. Njegovim imenovanjem stvorene su mogućnosti za sprečavanje širenja trahoma kao velike pošasti tog vremena. Nakon II svetskog rata otvara se antitrahomni dispanzer. Rođeni Zrenjaninac dr Borislav Vukov dolazi na specijalizaciju 1949. godine, gde će ostati do 1965. godine i uneti mnogo novina u načinu i pristupu lečenja kod razroke dece. Trudiće se da proširi delatnost ove službe na susedne opštine. Prva ambulanta za očne bolesti otvorena je u Domu zdravlja Novi Bečej 1959. godine, gde je radio i sam dr Vukov.

Njegov rad će kasnije nastaviti dr Dobrivoje Paunović, Zoran Cvetkov, a sada Snežana Kovačević (1,2,3,4).

Tek 1987. godine počinje sa radom oftalmološka služba u Žitištu. Dva puta mesečno iz Zrenjanina dolazi dr Marica Jovandić. Obavljaju se najmanji pregledi, jer ne postoje aparati. Služba počinje da funkcioniše samostalno 1999. godine dolaskom dr Vinke Repac. U prvim godinama bez odgovarajuće opreme, a često i malo razumevanja, rad je bio težak. Uvode se obavezni sistematski pregledi dece od 2,4 i 6 godina života radi prevencije slabovidosti. Ambulanta vodi akcije ranog otkrivanja povišenog očnog pritiska, kao i prevenciju masovnih nezaraznih bolesti. Mada je opština po broju stanovnika mala ali razučena, broj obolelih od šećerne bolesti je visok, te je postavljen imperativ ranog otkrivanja komplikacija ove bolesti i njena prevencija. Za sada ovu službu čine oftalmolog i medicinska sestra. Saradnja sa ostalim specijalističkim službama je zadovoljavajuća. Najbolji rezultati su postignuti sa dispanzerom za dečje bolesti.

Sada je to savremeno opremljena ambulanta koja pruža sve specijalističke konsultativne usluge stanovništvu ovog kraja. U svom radu se oslanja na dobro postavljene temelje oftalmološke službe Velikog Bečkereka dr Jove Popovića i dr Borislava Vukova.

LITERATURA

1. Paunović D, Paunović T. Istorijski razvoj zdravstva I lečenja očnih bolesti u Srednjem Banatu, Biblioteka -posebno izdanje knjiga 6, Zrenjanin,1990.
2. Vojvodanski arhiv Novi Sad -Fond Torontalske županije 99-17.
3. Budić Lj.-Begej Sveti Đurađ-Žitište,Biblioteka "Branko Radičević" Žitište,2000.
4. Krestić V. Srpski vojni logor kod Perleza u 1848 godini. Zbornik Matice Srpske za društvene nauke,1961 str.29

Adresa autora:

Vinka Repac
Dom zdravlja "Žitište"
Ive Lole Ribara 16, 23210 Žitište
e-mail : oko@dzzitiste.rs

Rad primljen:	25. 07. 2012.
Rad prihvaćen:	23. 09. 2012.
Elektronska verzija objavljena:	12. 11. 2012.

UPUTSTVO SARADNICIMA

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

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

Rukopise u elektronskoj verziji slati na mail adresu: tmglasnik@gmail.com ili poštom na:

Timočki medicinski glasnik
Zdravstveni centar Zaječar
Rasadnička bb
19000 Zaječar

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

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

Radovi se ne vraćaju i ne honorišu.

Uredništvo nije odgovorno za eventualni gubitak rukopisa na pošti. Savetuje se autorima da obavezno **sačuvaju jedan primerak** rukopisa.

TEHNIČKI ZAHTEVI

Rukopisi se prilažu isključivo u elektronskoj formi. Elektronska forma rukopisa može se dostaviti elektronskom poštom ili na disku. Fajlove pripremiti po posebnom uputstvu.

U elektronski oblik staviti završnu verziju rukopisa. Celokupni tekst, reference, naslovi tabela i legende slika treba da budu u jednom dokumentu. Paragraf pišite tako da se ravnja samo leva ivica (Alignment left). Ne delite reči na slogove na kraju reda. Ne koristite uvlačenje celog pasusa (Indentation). Koristite praznu liniju pre i na kraju pasusa. Ubacite samo jedno prazno mesto posle znaka interpunkcije. Ostavite da naslovi i podnaslovi budu poravnani uz levu ivicu. Koristite podebljana (**bold**) slova, kurziv (*italic*), sub- i superscript i podvučena slova samo gde je to potrebno. Same tabele, slike i grafikone možete umetnuti u tekst na mestu gde treba da se pojave u radu (preporučujemo da komplikovanije grafikone, slike i fotografije priložite u vidu posebnih fajlova). Najbolje je da tekst fajlovi budu pripremljeni u Microsoft Office Word programu (sa ekstenzijom .doc). Preporučuje se font Times New Roman, veličine 12 p. Prihvatljivi formati za grafikone, ilustracije i fotografije su osim MS Word, još i Adobe Illustrator, Adobe Photoshop, jpeg, gif, PowerPoint, i pdf. Fajlove treba jasno obeležiti. Najbolje je imena fajla formirati prema prezimenu prvog autora i tipu podataka koje sadrži dati fajl (na primer:
paunkovictext.doc
paunkoviclika1.gif
paunkovicceo.pdf).

Ukoliko šaljete disk, na nalepnici diska treba napisati prezime i ime prvog autora, kraću verziju naslova rada i imena svih fajlova sa ekstenzijama koji se nalaze na disku. Disk pošaljite na adresu redakcije Timočkog medicinskog glasnika.

Ukoliko rad šaljete elektronskom poštom, u pratnom pismu navedite naslov rada, prezime i ime prvog autora i imena svih fajlova koje šaljete. Fajlove šaljite u Attach-u. Tako pripremljeno elektronsko pismo pošaljite na adresu tmglasnik@gmail.com

OBIM RUKOPISA

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

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

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

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

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

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

Po narudžbini redakcije ili u dogovoru sa redakcijom objavljuju se i radovi *didaktičkog karaktera*.

PRIPREMA RUKOPISA

PRVA STRANICA sadrži: potpuni naslov, eventualno podnaslov, kraću verziju naslova (do 70 slovnih mesta); ime i prezime svih autora; naziv, mesto i adresu institucija iz kojih su autori, (brojevima u zagradi povezati sa imenima autora); eventualnu zahvalnost za pomoć u izradi rada; predlog kategorije rukopisa (originalni rad, pre-

gledni članak, prikaz bolesnika i dr); ime i prezime, godinu rođenja autora i svih koautora, punu adresu, broj telefona i fax-a kao i e-mail autora za korespondenciju.

DRUGA STRANICA sadrži: sažetak (uključuje naslov rada, imena autora i koautora i imena ustanova iz kojih su autori) se sastoji od najviše 250 reči. Sažetak ne može imati fusnote, tabele, slike niti reference. U sažetku treba izneti važne rezultate i izbeći opšte poznate činjenice. Sažetak treba da sadrži cilj istraživanja, material i metode, rezultate i zaključke rada. U njemu ne smeju biti tvrdnje kojih nema u tekstu članka. Mora biti napisan tako da i obrazovani nestručnjak može iz njega razumeti sadržaj članka.

Posle sažetka napisati 3 do 8 ključnih reči na srpskom jeziku.

TREĆA STRANICA sadrži: prošireni sažetak na engleskom jeziku (extended summary) i 3 do 8 ključnih reči na engleskom jeziku (key words)

NAREDNE STRANICE: Označite dalje rednim brojem sve preostale stranice rukopisa. Svako poglavlje započnite na posebnom listu.

UVOD mora biti kratak, s jasno izloženim ciljem članka i kratkim pregledom literature o tom problemu.

MATERIJAL (BOLESNICI) I METODE moraju sadržati dovoljno podataka da bi drugi istraživači mogli ponoviti slično istraživanje bez dodatnih informacija. Imena bolesnika i brojeve istorija bolesti ne treba koristiti, kao ni druge detalje koje bi pomogli identifikaciji bolesnika. Treba navesti imena aparata, softvera i statističkih metoda koje su korišćene.

REZULTATE prikazite jasno i sažeto. Ne treba iste podatke prikazivati i u tabelama i na grafikonima. Izuzetno se rezultati i diskusija mogu napisati u istom poglavlju.

U DISKUSIJI treba raspravljati o tumačenju rezultata, njihovom značenju u poređenju sa drugim, sličnim istraživanjima i u skladu sa postavljenim hipotezama istraživanja. Ne treba ponavljati već napisane rezultate. Zaključke treba dati na kraju diskusije ili u posebnom poglavlju

PRILOZI UZ TEKST

Svaka tabela ili ilustracija mora biti razumljiva sama po sebi, tj. i bez čitanja teksta u rukopsiu.

- Tabele: Iznad tabele treba da stoji redni broj i naslov (npr: Tabela 1. Struktura ispitanika). Legendu staviti u fusnotu ispod tabele, i tu objasniti sve nestandardne skraćenice.

- Ilustracije (slike): Fotografije moraju biti oštre i kontrastne, ne veće od 1024x768 piksela. Broj crteža i slika treba ograničiti na najnužnije (u principu ne više od 4 – 5). Ukoliko se slika preuzima sa interneta ili nekog drugog izvora, potrebno je navesti izvor. Ispod ilustracije treba staviti redni broj iste i naslov, a ispod ovoga legendu, ukoliko postoji

Naslove i tekst u tabelama i grafikonima dati i na engleskom jeziku

LITERATURA

Reference se numerišu redosledom pojave u tekstu. Reference u tekstu obeležiti arapskim brojem u uglastoj zagradi [...]. U literaturi se nabraja prvih 6 autora citiranog članka, a potom se piše "et al". Imena časopisa se mogu skraćivati samo kao u Index Medicus-u. Skraćenica časopisa se može naći preko web sajta <http://www.nlm.nih.gov/>. Ako se ne zna skraćenica, ime časopisa navesti u celini.

Literatura se navodi na sledeći način:

Članak u časopisu:

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

Janković S, Sokić D, Lević M, Šušić V, Drulović J, Stojavljević N et al. Eponimi i epilepsija. *Srp Arh Celok Lek* 1996;124:217-221.

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

Knjige i druge monografije:

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Poglavlje iz knjige:

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Doktorska disertacija ili magistarski rad:

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Dorđević M: Izučavanje metabolizma i transporta tireoidnih hormona kod bolesnika na hemodijalizi. Magistarski rad, Medicinski fakultet, Beograd, 1989.

Članak objavljen elektronski pre štampane verzije:

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

CD-ROM:

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

Članak u casopisu na internet:

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role.

Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from:

<http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Monografija na internet:

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

Web lokacija:

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

Deo web lokacije:

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

TAMOČKI MEDICINSKI GLASNIK



Džon Everet Mile: **Ofelija**, 1851.

Galerija Tejt,

London, Velika Britanija

Na slici je predstavljena Ofelija, lik iz "Hamleta", jednog od najpoznatijih Šekspirovih dela, kako *pevušeći odlomke starih pesmica* mirno pluta rekom neposredno pred smrt. Opis Ofelijine smrti, koji iznosi kraljica Gertruda, smatra se jednim od najpoetičnijih objava smrti u književnosti, a slika Ser Džona Evereta Milea predstavlja nezaboravni vizuelni izraz ovih reči.

Ofelija, sludena žalošću za poginulim ocem, dok je brala cveće, pada u reku i dozvoljava joj da je ponese i savlada. Mile je predstavio upravo trenutak kada se Ofelija prepušta reci i smrti, raširenih ruku, pogleda uprtog u nebo bez izraza straha i očajanja, usana otvorenih u pesmi.

Šekspir opisuje mesto gde se događaj zbio, opisuje cveće i vrbu i Mile upija te opise i verno ih predstavlja na platnu. U želji da što vernije ilustruje Šekspirove reči, Mile pronalazi mesto na obali reke sa kojeg posmatra i sa kojeg slika pejzaž. U njega kasnije smešta predstavu Ofelije. Iako je slikanje u pleneru već dobro poznato i često korišćeno od strane raznih umetnika raznih epoha, Mile u jednom pismu sarkastično opisuje to iskustvo rečima *Preti mi poziv od suda zbog nedozvoljenog ulaska na tuđ posed... takođe mi pretilo opasnost od vetra koji bi mogao da me oduva u vodu gde bih intimno osetio Ofelijina osećanja kada je tonula u blatnjavu smrt... Svakako slikanje slike u ovakvim uslovima bi predstavljalo goru kaznu ubici nego smrt vešanjem.*

Prerafaeliti, kojima je i Mile pripadao, često predstavljaju slike usamljenih žena koje izražavaju osećanja žudnje i nervoze i, u ovom slučaju, ludila. Model za Ofeliju je bila Elizabet Sidal, koja je pozirala Mileu u kadi punoj vode koju su grejale sveće postavljene ispod nje. Mile je bio posebno ponosan na haljinu koju je kupio specijalno zarad ove slike, a koja se na slici prelepo stapa sa rekom u kojoj plove cveće.

Ova slika je dobila najveće pohvale zbog izvanredno, botanički detaljno predstavljene prirode i cveća. Jasno se može videti veliko drvo vrbe koje je palo, kao i mnoštvo cveća koje se jasno može identifikovati i koje ima veoma značajnu simboličnu svrhu: nezaborvak i mak - simboli smrti, ljubičica - simbol vernosti, dok Ofelija oko vrta ima venac od ljubičica, detalj prenet iz samog Šekspirovog dela. Ova simbolika bila je veoma poznata i jasna viktorijanskoj publici, dok su intenzitet boja i njihova specifičnost bili relativno novi i šokantni za publiku.

Tragična smrt Ofelije, dirljivo i poetski predstavljena rečima u Šekspirovom delu, preneti su na platno četkicom Milea, koji je tu predstavio iskristalizovani trenutak između života i smrti.

Ada Vlajić,
istoričar umetnosti