

BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

Časopis Medicinskog fakulteta Foča,
Univerzitet u Istočnom Sarajevu

Godište 1, broj 1
Oktobar 2010.

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

Volume 1, N° 1
October 2010



BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

Godište 1, broj 1, oktobar 2010.

BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

Časopis Medicinskog fakulteta
Foča, Univerzitet u Istočnom
Sarajevu

ISSN 1986-8529

UDK 57+61

IZDAVAČ

Medicinski fakultet Foča
Univerzitet u Istočnom
Sarajevu
Studentska 5, 73 300 Foča
Za izdavača:
Prof. dr Veljko Marić, dekan

ADRESA UREDNIŠTVA

Medicinski fakultet Foča
Studentska 5, 73 300 Foča
Telefon: 058/210-420
Fax: 058/210-007

Članci su u cjelosti dostupni
na internet stranici:

[http://www.mf-
foca.com/casopis.html](http://www.mf-foca.com/casopis.html)

Glavni i odgovorni urednik
Siniša Ristić

Pomoćnici glavnog urednika
Nedeljka Ivković
Milan Kulić
Snežana Medenica

Članovi Uređivačkog odbora

Ivo Berisavac
Dejan Bokonjić
Tanja Bucma
Radoslav Cvijanović
Mara Drecun
Stevanka Đorđević
Ljubica Đukanović
Slobodanka Đukić
Radoslav Gajanin
Ranko Golijanin
Slavenka Janković
Nadica Jovanović-Simić
Slađana Jović
Vladimir Jurišić

Sekretari uredništva

Đorđe Božović
Jelena Krunić
Jelena Lečić

Lektori za srpski jezik

Gorica Milanović
Ana Simović

Lektori za engleski jezik

Sanja Antelj
Srđan Drašković
Jovanka Tešanović

Prelom teksta i priprema za štampu

Stefan Bogdanović
Goran Lečić

Štampa

KAB Savić, Foča

Tiraž

500 primjeraka

Biljana Mijović
Maja Račić

Radojka Kocijančić
Zvezdana Kojić
Veljko Marić
Ljiljana Milović
Mirjana Mirić
Ranka Mirković
Goran Nedović
Dragan Rapajić
Slavica Ristić
Mirjana Stamenović
Milan Stojaković
Goran Trajković
Tripo Zirojević
Bogdan Zrnić

Sanja Marić-Đorđević
Srđan Mašić
Vaska Tadić

BIOMEDIČINSKA ISTRAŽIVANJA

Volume 1, N° 1, October 2010.

BIOMEDIČINSKA ISTRAŽIVANJA

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

ISSN 1986-8529
UDC 57+61

PUBLISHED BY

Medicinski fakultet Foča
Univerzitet u Istočnom
Sarajevu
Studentska 5, 73 300 Foča
On behalf of the publisher:
Prof. Veljko Marić, MD, PhD,
Dean

ADDRESS:

Medicinski fakultet Foča
Studentska 5, 73 300 Foča
Telephone: 058/210-420
Fax: 058/210-007

All articles are available on the
following website:
[http://www.mf-
foca.com/casopis.html](http://www.mf-foca.com/casopis.html)

Editor-in-Chief
Siniša Ristić

Deputy Editors
Nedeljka Ivković
Milan Kulić
Snežana Medenica

Editorial Board
Ivo Berisavac
Dejan Bokonjić
Tanja Bucma
Radoslav Cvijanović
Mara Drecun
Stevanka Đorđević
Ljubica Đukanović
Slobodanka Đukić
Radoslav Gajanin
Ranko Golijanin
Slavenka Janković
Nadica Jovanović-Simić
Slađana Jović
Vladimir Jurišić

Secretaries
Đorđe Božović
Jelena Krunić
Jelena Lečić

Serbian Language Lectors
Gorica Milanović
Ana Simović

English Language Lectors
Sanja Antelj
Srđan Drašković
Jovanka Tešanović

Text capture and processing by
Stefan Bogdanović
Goran Lečić

Print
KAB Savić, Foča

Printing
500 primjeraka

Biljana Mijović
Maja Račić

Radojka Kocijančić
Zvezdana Kojić
Veljko Marić
Ljiljana Milović
Mirjana Mirić
Ranka Mirković
Goran Nedović
Dragan Rapajić
Slavica Ristić
Mirjana Stamenović
Milan Stojaković
Goran Trajković
Tripo Zirojević
Bogdan Zrnić

Sanja Marić-Đorđević
Srđan Mašić
Vaska Tadić

Sadržaj

Riječ dekana	1
Riječ urednika	3
ORIGINALNI RADOVI	
Prognostički značaj ekstramuralne venske invazije u kolorektalnom karcinomu Mirjana Ćuk, Slavica Knežević Ušaj, Ištvan Klem, Radoslav Gajanin, Danijela Batinić - Škipina, Radmil Marić, Sanja Đorević - Marić, Nenad Lalović, Nikolina Dukić - Vladičić	5
Ekspresija BCL - 2 anti - apoptotskog proteina u kolorektalnom adenokarcinomu Danijela Batinić - Škipina, Slavica Knežević Ušaj, Dragana Zec, Mirjana Ćuk, Snežana Božanić, Nenad Lalović	13
Kutana vaskularizacija hipotenara kao osnova za podizanje fasciokutanih režnjeva Dražan Erić, Milan Milisavljević, Milomir Ninković, Siniša Kojić	20
Rekonstruktivna hirurgija pastekscizionih defekata tumora kapaka Nenad Tanasković, Miroslav Obrenović	25
Korištenje Delfi tehnike u analizi potreba za edukacijom ljekara porodične medicine i medicinskih sestara Maja Račić, Branka Debelnogić, Radmila Milić, Vesna Krstović - Spremo, Draženka Đurić	29
Procjena postoperativnog bola Sanja S. Marić, Radmil J. Marić, Veljko Marić, Vjeran Saratlić, Novica T. Petrović, Vujadin M. Mujović	35
Alkoholna bolest kod žena: istraživanje odabranih faktora Milan Stojaković, Sanja Vukadinović	42
Znanje, stavovi i ponašanje studenata medicine u odnosu na hepatitis B virusnu infekciju Bojan Joksimović, Biljana Mijović, Slavenka Janković	48

PREGLED LITERATURE

Alergije: od stresa do psihosomatskih bolesti

Snežana Medenica, Milan Stojaković, Bogdan Zrnić, Goran Vasić,
Verica Ivanović - Prodanović, Helena Marić..... 56

Psorijaza kao psihokutano oboljenje

Bogdan Zrnić, Snežana Medenica, Aleksandra Salamadić, Zoran Pantić
Siniša Ristić 61

In memoriam: Akademik Boriša Starović..... 67

In memoriam: Prof. dr Olga Blagojević 69

Riječ dekana

Danas, poslije osamnaest godina napornog i predanog rada na revitalizaciji Medicinskog fakulteta, razumijevanja i nerazumijevanja od prijatelja i protivnika, podrške i dilema, nakon pohvala i omalovažavanja našeg rada, sposobnosti i naših mogućnosti, možemo sa ponosom reći da smo uspjeli.

Vođeni ozbiljnošću zadatka, koji nameće struka, morali smo prevladati sumornu realnost, pomanjkanje nastavničkog kadra, nedostatak nastavnog prostora, opreme, sredstava i finansija. Koliki je to bio problem znaju oni koji su nosili osnivački teret. Svakako moramo iskazati dužnu i veliku zahvalnost svima koji su doprinijeli utemeljenju, radu i razvitku Medicinskog fakulteta u Foči Univerziteta u Istočnom Sarajevu.

Sumnje i protivljenja onih kojima je naš projekat revitalizacije Medicinskog fakulteta u provinciji, daleko od urbanih, industrijskih i kulturnih centara bio neodrživ, gubi opravdanost pred ljudskim potrebama, koje jednako postoje i u malim mjestima kao i u velikim centrima. Danas imamo rezultat koji nije puko osamnaestogodišnje trajanje, nego rezultat mjerljiv slovom i brojem.

Nastava se usklađuje sa principima Bolonjskog procesa, a obavlja se u savremeno opremljenim prostorima Fakulteta. Nastavni prostor sa preko 4500 m² za predkliničku i teorijsku nastavu sa modernim laboratorijama i kabinetima, te prostor od 2000 m² kliničkih stomatoloških sala, stvara uslove koje bi i mnogo stariji fakulteti poželjeli.

Najveća nastavna baza Medicinskog fakulteta su Kliničko bolničke službe u Foči, u čijim klinikama, odjeljenjima i odsjecima naši studenti stiču klinička znanja i vještine potrebne za obavljanje ljekarskog ili sestričkog poziva. To je sve dio misije našeg fakulteta koji podrazumijeva obrazovanje visokostručnih kadrova iz oblasti medicine, specijalista za pojedine oblasti, te kadrova za Specijalnu edukaciju i rehabilitaciju koji će svojim znanjem pomagati promociji i širenju zdravstvene kulture, zdravstvene zaštite, kao i modernizaciju Republike Srpske i Bosne i Hercegovine i čitavog regiona, u okviru naučne oblasti biomedicine.

Od revitalizacije fakulteta do danas smo upisali 2623 studenta na četiri studijska programa: Medicina, Stomatologija, Zdravstvena njega, Specijalna edukacija i rehabilitacija. Danas studira 1136 studenata iz svih republika bivše Jugoslavije. Diplomiralo je njih 378, odbranjeno je 27 magistarskih teza i 17 doktorskih disertacija. U toku je izrada još 28 magistarskih teza i 17 doktorskih disertacija.

Nastavu na Medicinskom fakultetu u Foči danas izvodi 237 nastavnika i saradnika. Od toga je 55 redovnih profesora, 40 vanrednih profesora, 37 docenata, 23 viša asistenata, 49 asistenata i 33 klinička saradnika u nastavi.

Naučna djelatnost se ogleda u istraživačkim projektima Ministarstva nauke i tehnologije, te razvojnih projekata TEMPUS i partnerstva sa drugim fakultetima Evropske unije. Do danas smo radili i uradili 34 projekta. Neki od tih projekata ocijenjeni su vrlo visokom ocjenom i značajno su doprinijeli nauci. Fakultet ima dobru saradnju sa Medicinskim fakultetima Bosne i Hercegovine, fakultetima u okruženju i sa mnogo fakulteta u zemljama Evrope.

Današnji dan će svakako biti upisan u istoriju Fakulteta jer smo dobili još jedan naučni časopis koji će imati svoje mjesto u naučnoj i stručnoj djelatnosti.

Prof. dr Veljko Marić
Dekan

Medicinski Fakultet Foča,
Univerzitet u Istočnom Sarajevu



Riječ urednika

Poštovani čitaoci,

Zadatak osnivanja ovog časopisa je obogaćivanje našeg akademskog prostora novim naučnim i stručnim informacijama, stvaranje novih znanja, kao i diseminacija i primjena već postojećih znanja.

Objavljivanje rezultata istraživanja je neminovnost današnjeg naučnog rada koji se odvija velikim dijelom u visokoškolskim institucijama kakva je naša.

Naučni rad koji nije objavljen kao da nikada nije ni urađen. U tom smislu od istraživača se traži da rezultate svojih istraživanja objave kako bi se sa njima upoznala naučna i stručna javnost u svijetu koji se neprekidno mijenja.

Prvi broj ovog časopisa predstavlja početni korak u formiranju časopisa našeg Fakulteta i naša je želja da izlazi dva puta godišnje. Često su prvi koraci nespretni, pa se nadamo da nam nećete zamjeriti. Sjetite se poslovice da “put od hiljadu milja počinje prvim korakom” i zamislite da izdanje koje upravo imate pred sobom predstavlja taj prvi korak. Na brojnim saradnicima, koji će biti uključeni u rad na formiranju ovog časopisa, je da početničku nespretnost postepeno prevazilaze, kako bi svaki naredni broj časopisa bio bolji od prethodnog. U tome će nam mnogo pomoći Vaše dobronamjerne sugestije i kritike, pa Vas ovim putem molimo da nam ih šaljete.

Časopis je otvoren za objavljivanje članaka iz različitih oblasti medicine, stomatologije, zdravstvene njege, te specijalne edukacije i rehabilitacije.

Kvalitet Vaših radova, izražen savremenim scientometrijskim pokazateljima, određiće sudbinu našeg časopisa. Istrajnost u složenom procesu naučnog publikovanja u budućnosti treba da omogući da ovaj časopis pronađe svoje mjesto kao dio naučnih informacija iz oblasti biomedicine i srodnih disciplina, indeksiranih u za to određenim bazama podataka.

Kako bi radovi bili dostupni široj naučnoj i stručnoj javnosti, objavljićemo ih na internet stranici našeg Fakulteta, sa mogućnošću slobodnog pristupa čitavom tekstu.

Posebno naglašavamo značaj datuma izlaska prvog broja ovog časopisa, 18. oktobar, budući da je tog dana 1993. godine započelo funkcionisanje Medicinskog fakulteta i Stomatološkog fakulteta u Foči.

Foča, oktobar 2010. godine

Doc. dr Siniša Ristić
Glavni i odgovorni urednik

Originalni rad

Prognostički značaj ektramuralne venske invazije u kolorektalnom karcinomu

Mirjana Ćuk¹, Slavica Knežević Ušaj², Ištvan Klem³, Radoslav Gajanin⁴, Danijela Batinić - Škipina¹, Radmil Marić¹, Sanja Đorđević - Marić¹, Nenad Lalović¹, Nikolina Dukić - Vladičić¹

¹Klinike i bolničke službe u Foči, Klinički centar Istočno Sarajevo, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija

³Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica, Srbija

⁴Klinički centar Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Ekstramuralna venska invazija (EMVI) je važan prediktorni faktor prognoze pacijenata sa kolorektalnim karcinomom i direktno je povezana sa razvojem recidiva bolesti, posebno pojavljivanja udaljenih metastaza.

Metode. Studijom je obuhvaćeno 90 pacijenata sa kolorektalnim karcinomom. Reprezentativni uzorci tumorskog tkiva, dobijeni hirurškom resekcijom, su fiksirani u 4% formalinu i uklopljeni u parafinske blokove. Semiserijski rezovi debljine 4 µm su bojeni hematoksilin - eozin (HE) metodom i Van Gieson metodom.

Rezultati. Od analiziranih 90 pacijenata, 21 (23,33%) je bilo sa EMVI, a 69 (76,67%) pacijenata bez EMVI na histološkim preparatima bojenim HE metodom. Na preparatima bojenim Van Gieson metodom nađena je EMVI kod još 7 tumora, senzitivnost ove metode bolja je za 25% (7/28). Kod pacijenata koji su bili u stadijumu bolesti A i B1 prema Astler-Collerovoj klasifikaciji nije nađena EMVI, a od 77 pacijenata koji su bili u B2, C1 i C2 stadijumu nađena je EMVI kod 28(36,36%) pacijenata, $p \leq 0,01$. EMVI je nađena kod 18/77 (23,38%) pacijenata koji su imali tumor niskog histološkog gradusa i kod 10/13 (76,92%) pacijenata koji su imali tumor visokog histološkog gradusa, $p \leq 0,01$. Kod pacijenata sa neuralnom invazijom nađena je EMVI kod 18/22 (81,82%), a kod pacijenata bez neuralne invazije kod 10/68 (14,71%), $p \leq 0,01$. Kod pacijenata sa slabim intezitetom peritumorske limfocitne reakcije nađena je EMVI kod 20/41 (48,78%), a sa umjerenim i izraženim stepenom kod 8/49 (16,33%), $p \leq 0,01$.

Zaključak. EMVI je važan indikator u individualizaciji postoperativne adjuvantne terapije kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom. Specijalni histochemijski metod bojenja elastičnih vlakana treba primjenjivati u svakodnevnoj praksi kada se na HE bojenim preparatima ne nađe EMVI kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom.

Ključne riječi: kolorektalni karcinom, ektramuralna venska invazija, bojenje elastičnih vlakana

Adresa autora:

Asist. dr Mirjana Ćuk,
Klinike i bolničke službe u Foči
Klinički centar Istočno Sarajevo
73300 Foča
akicuk@yahoo.com

Uvod

Prema podacima iz literature, kolorektalni karcinom je treći po učestalosti obolijevanja od malignih bolesti u svijetu i drugi po učestalosti uzrok smrti oboljelih od malignih bolesti u humanojoj populaciji [1]. Kvalitetna i pažljiva obrada hirurškog resekata i potpun patohistološki izvještaj su ključni parametri za korektno određivanje stadijuma bolesti. Stadijum bolesti pacijenata sa kolorektalnim karcinomom predstavlja glavni prediktorni parametar i ključni faktor u određivanju postoperativne adjuvantne terapije. Revizija WHO klasifikacije 2003. godine, u parametre stadijuma bolesti pacijenata sa kolorektalnim karcinomom, uvodi pored standardnih (lokalna proširenost tumora-pT, metastaze u regionalnim limfnim čvorovima-pN, udaljene metastaze- pM) i ektramuralnu vensku invaziju- pV, kao parametar nepovoljne prognoze i bitan faktor u određivanju postoperativne adjuvantne terapije [2].

Tumorske ćelije u venskoj drenaži primarnog tumora su prediktorni pokazatelj hematogene diseminacije tumora kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom [3-8]. Incidenca venske invazije pozitivno korelira sa stadijumom i histološkim gradusom tumora, i prema raznim autorima incidenca ektramuralne venske invazije varira od 10% do 89,5% [9-13]. Ovako velike varijacije se mogu objasniti različitim karakteristikama tumora uključenih u istraživanja, razlikama u obradi i procesiranju materijala i razlikama između ispitivača [14-17]. Histopatološka dijagnoza venske invazije je udružena sa određenim brojem lažno negativnih rezultata, kao posljedica destrukcije zida određenih venskih krvnih sudova zahvaćenih tumorskim tkivom, tehnike uzimanja isječaka i broja pregledanih isječaka, kao i tehnike bojenja materijala [18-20]. Takođe, postoji mogućnost lažno pozitivnih rezultata kao posljedica pogrešne procjene da li se radi o limfatičnom krvnom sudu ili venskom krvnom sudu ili mogućnosti da se potpuno zahvaćen limfni čvor sa perifernom fibrozom proglasi za venski krvni sud sa intravaskularnom embolizacijom tumorskim tkivom [21, 22]. Lažno negativni rezultati prisutni su u intervalu od 10,5% do 29,6% [24-28].

U skladu sa naprijed navedenim činjenicama nameće se potreba pronalazjenja metoda koje bi omogućile što preciznije određivanje ektramuralne venske invazije (EMVI) sa što manje lažno pozitivnih rezultata. Najveći broj studija preporučuje dodatno bojenje histoloških preparata specijalnim histohemijskim bojenjem elastičnih vlakana u zidu venskih krvnih sudova [22, 26-28].

U ovom istraživanju postavili smo sljedeće ciljeve:

- analiza korelacije između pozitivne ektramuralne venske invazije i drugih patohistoloških parametara nepovoljne prognoze,

- analiza razlike između senzitivnosti metoda određivanja ektramuralne venske invazije na hematoksilin-eozin bojenim preparatima i preparatima bojenim Van Gieson metodom.

Metode rada

Dizajn istraživanja je retrospektivna analitička studija. Studijom je obuhvaćeno 90 pacijenata sa kolorektalnim karcinomom kod kojih je urađena radikalna hirurška operacija u KC Istočno Sarajevo, Klinike i bolničke službe u Foči i Institutu za onkologiju u Sremskoj Kamenici. Izbor pacijenata je izvršen metodom slučajnog izbora, a jedini kriterijumi za izbor pacijenata bili su: da je kod pacijenata urađena radikalna hirurška operacija, da pacijenti prije operacije nisu primili radioterapiju, niti hemoterapiju i da je iz operativnog materijala patohistološki pregledano najmanje 12 limfnih čvorova.

Resekati debelog crijeva sa tumorom su poslije otvaranja i ispiranja fiksirani u 10% formalinu. Makroskopskim pregledom su određivani: veličina tumora, dubina invazije, makroskopski tip tumora, udaljenost tumora od cirkumferencijalnog i luminalnih (longitudinalnih) rubova resekcije. Najmanje 4 reprezentativna isječka su uzeta iz tumora, i to obavezno longitudinalni isječki iz područja najveće dubine invazije tumora i isječki iz infiltrativnog ruba uključujući isječak iz područja prelaza: normalna sluznica – tumor. Mezokolični i mezorektalni limfni čvorovi su identifikovani i uzorkovani metodom manuelne disekcije, bez prethodnog hemijskog čišćenja masnog tkiva.

Reprezentativni uzorci tumorskog tkiva, dobijeni hirurškom resekcijom, su fiksirani u 4% formalinu i ukalupljeni u parafinske blokove. Iz parafinskih blokova su dobijeni semiserijski rezovi debljine 4 µm. Nakon deparafinizacije isječki tkiva su obojeni rutinskom HE metodom. Na ovako pripremljenim patohistološkim preparatima su određivani, kvalitativnom i semikvantitativnom metodom, standardni patohistološki parametri nepovoljne prognoze. Stadijum bolesti pacijenata je određivan prema Astler-Coller-ovoj klasifikaciji i pTNM klasifikaciji. Standardnim patohistološkim parametrima nepovoljne prognoze su, prema preporukama WHO, smatrane sljedeće karakteristike tumora: B2, C1 i C2 stadijum bolesti pacijenata određen prema Astler-Coller-ovoj klasifikaciji, postojanje metastaza u regionalnim limfnim čvorovima, infiltrativni način rasta tumora, visok histološki gradus, visok nuklearni gradus, postojanje neuralne invazije, postojanje vaskularne invazije, visok stepen nekroze tumorskog tkiva, slab intezitet peritumorske limfocitne reakcije. Mikroskopska dijagnoza venske invazije na histološkim preparatima bojenim HE metodom bazirana je na identifikaciji tumorskih ćelija u prostoru obloženom endotelnim ćelijama, okruženom prstenom glatkog mišića i/ili u

prostoru obloženom endotelnim ćelijama, a koji sadrži elemente krvi. Kada je u neposrednoj blizini arterije srednje veličine bio nađen vaskularni prostor sa invazijom tumorskim tkivom, ovaj prostor je dijagnostifikovan kao venski krvni sud.

Za bojenje elastičnih vlakana u zidu ekstramuralnih venskih krvnih sudova primjenjeno je specijalno histohemijsko bojenje Van Gieson. Isječki tkiva debljine 4 µm su poslije deparafinisanja tretirani alkoholnim rastvorom Van Gieson boje, isprani u 70% alkoholu, isprani u tekućoj vodi, jedra obojena u hematoksilinu i dehidrirani serijom alkohola do ksilola, nakon čega su montirani kanada balzomom. Na ovako obojenim preparatima je određivana ekstramuralna venska invazija (EMVI).

0 – nije prisutna EMVI; 1- prisutna EMVI.

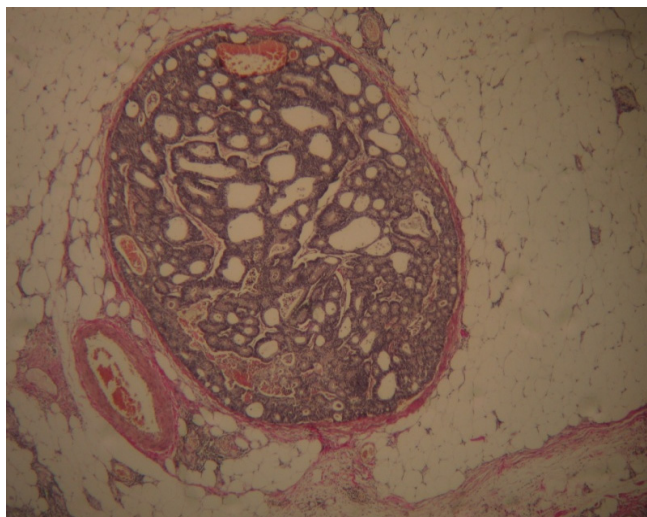
Histohemijska bojenja su urađena u Službi za patologiju u KBC Foča i u Laboratoriji za patohistološku i citološku dijagnostiku „Histolab“ u Beogradu.

U statističkoj obradi podataka je korišten kompjuterski program SPSS. Podaci su unijeti u tabele i prikazani grafički. χ^2 test je korišten za poređenje incidence EMVI određivane na histološkim preparatima bojenim HE metodom i histološkim preparatima bojenim Van Gieson metodom, kao i za poređenje EMVI sa drugim standardnim patohistološkim parametrima nepovoljne prognoze. Dobijena vrijednost $p \leq 0,05$ smatrana je statistički značajnom, a dobijena vrijednost $p \leq 0,01$ smatrana je visoko statistički značajnom.

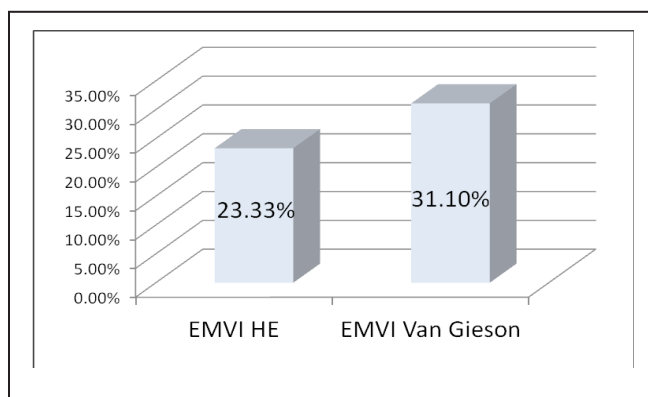
Rezultati

Ekstramuralna venska invazija nađena je na histološkim preparatima bojenim HE metodom kod 21 (23,33%) pacijenta od ukupno analiziranih 90 pacijenata. 69 (76,67%) pacijenata bilo je bez ekstramuralne venske invazije. Uzorci tumora koji su bili bez ekstramuralne venske invazije na HE bojenim preparatima bojeni su Van Gieson specijalnim histohemijskim metodom za vizualizaciju elastičnih vlakana u zidu venskih krvnih sudova. Na ovako obojenim preparatima nađena je EMVI kod još 7 tumora. Analizom povezanosti ove dvije metode, pripreme histoloških preparata za analizu i detekciju EMVI, nađena je visoko statistički značajna pozitivna korelacija ($p \leq 0,01$). Senzitivnost metode određivanja EMVI, na preparatima bojenim specijalnim histohemijskim Van Gieson metodom za elastična vlakna, bolja je za 25% (7/28) u odnosu na senzitivnost metoda određivanja EMVI na histološkim preparatima bojenim HE metodom (Slika 1, Grafikon 1).

Kod 7/24 pacijenata, kod kojih je tumor bio lokalizovan u desnom kolonu, bila je prisutna EMVI. Kod 11/33 pacijenata, kod kojih je tumor bio lokalizovan u lijevom kolonu uključujući i sigmoidni



Slika 1. Ekstramuralna venska invazija, okluzivni tip, Van Gieson x 200



Grafikon 1. Distribucija bolesnika sa kolorektalnim karcinomom u odnosu na ekstramuralnu vensku invaziju određivanu na histološkim preparatima bojenim hematoksilin-eozin (HE) i Van Gieson metodom

kolon, bila je prisutna EMVI. Kod 10/33 pacijenata kod kojih je tumor bio lokalizovan u rektumu nađena je EMVI. Nije nađena statistički značajna povezanost ekstramuralne venske invazije sa lokalizacijom tumora.

Od 6 pacijenata koji su bili u 4. deceniji života, kod 3 (50%) pacijenata bila je prisutna EMVI. Od 22 pacijenata koji su bili u 5. deceniji života, kod 7 (31,81%) pacijenata bila je prisutna EMVI. Od 30 pacijenata koji su bili u 6. deceniji života, kod 10 (33,33%) pacijenata nađena je EMVI. Od 26 pacijenata koji su bili u 7. deceniji života, kod 8 (30,76%) pacijenata bila je prisutna EMVI. Od 5 pacijenata koji su bili u 8. deceniji života,

kod 1 (20,00%) pacijenta nađena je EMVI. EMVI je nađena kod 16 pacijenata (41,02%) ženskog pola i kod 12 pacijenata (23,52%) muškog pola. Nije nađena statistički značajna razlika između pacijenata muškog pola i pacijenata ženskog pola u odnosu na postojanje EMVI.

U stadijumu A (3 pacijenta) i B1 (10 pacijenata) bilo je ukupno 13 pacijenata kod kojih nije nađena EMVI. U stadijumu B2 je bilo 35 pacijenata od kojih je kod 6 bila prisutna EMVI. U stadijumu C1 je bilo 9 pacijenata od kojih je kod jednog bila prisutna EMVI. U stadijumu C2 bila su 33 pacijenta, od kojih je kod 21 bila prisutna EMVI. Analizom korelacije između EMVI i nepovoljnog stadijuma bolesti (B2, C1, C2) nađena je visoko statistički značajna pozitivna povezanost, $p \leq 0,01$.

Od 21 pacijenta sa HG1, kod 2 pacijenta je bila prisutna EMVI. Od 56 pacijenata sa HG2, kod 16 pacijenata bila je prisutna EMVI. Od 13 pacijenata sa HG3, kod 10 pacijenata bila je prisutna EMVI. Analizom korelacije između postojanja EMVI i visokog histološkog gradusa nađena je visoko statistički značajna pozitivna povezanost, $p \leq 0,01$. Od 4 pacijenta sa NG1, kod 1 pacijenta bila je prisutna EMVI. Od 73 pacijenta sa NG2, kod 18 pacijenata bila je prisutna EMVI. Kod 9 pacijenata od ukupno 13 sa NG3 bila je prisutna EMVI. Analizom korelacije između postojanja EMVI i visokog nuklearnog gradusa nađena je visoko statistički značajna pozitivna povezanost, $p \leq 0,01$. Od 87 pacijenata sa infiltrativnim marginama, kod 28 pacijenata je nađena EMVI, a kod 3 pacijenta sa ekspanzivnim marginama nije nađena EMVI.

Od 41 pacijenta sa slabim intezitetom limfocitne reakcije, nađena je EMVI kod 20 pacijenata. Od 23 pacijenta sa umjerenim intezitetom limfocitne reakcije, nađena je EMVI kod 5 pacijenata. Od 26 pacijenata sa jakim intezitetom limfocitne reakcije, nađena je EMVI kod 3 pacijenta. Analizom korelacije između EMVI i slabog inteziteta peritumorske limfocitne reakcije, nađena je visoko statistički značajna pozitivna povezanost, $p \leq 0,01$. Od ukupno 72 pacijenta sa trakastim tipom limfocitne reakcije na invazivnom rubu tumora, kod 24 pacijenta je nađena EMVI. Od 18 pacijenata sa Crohn – like tipom limfocitne reakcije, kod 4 pacijenta je nađena EMVI. Analizom korelacije između postojanja EMVI i tipa limfocitne reakcije nije nađena statistički značajna povezanost.

Od ukupno analiziranih 90 pacijenata, kod 22 pacijenta nađena je neuralna invazija od kojih je kod 18 (81,81%) bila prisutna EMVI. Od 68 pacijenata bez neuralne invazije, kod 10 pacijenata (14,70%) nađena je EMVI. Analizom korelacije između postojanja EMVI i neuralne invazije nađena je visoko statistički značajna pozitivna povezanost EMVI i neuralne invazije, $p < 0,01$.

Od ukupno 49 pacijenata koji su bili bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima (N0), kod 6 pacije-

Tabela 1. Učestalost ektramuralne venske invazije u zavisnosti od drugih standardnih patoloških parametara nepovoljne prognoze.

Kliničko patološke karakteristike	Broj	EMVI+	EMVI-	p vrijednost
Pol				
Muškarci	51	12	39	NS
Žene	39	16	23	
Lokalizacija				
Desni kolon	24	7	14	NS
Lijevi kolon	33	11	22	
Rektum	33	10	23	
Stadijum bolesti po Astler –Coller–u				
A, B1	13	0	13	$p < 0,01$
B2, C1 i C2	77	28	49	
Način rasta tumora				
Ekspanzivni	3	0	3	NS
Infiltrativni	87	28	59	
Histološki tip				
Tubularni	70	20	50	NS
Tubularni sa mucinoznom komponentom manjom od 50%	11	5	6	
Mucinozni	9	3	6	
HG				
Nizak stepen	77	18	59	$p < 0,01$
Visok stepen	13	10	3	
NG				
Nizak stepen	77	19	58	$p < 0,01$
Visok stepen	13	9	4	
Neuralna invazija				
Da	22	18	4	$p < 0,01$
Ne	68	10	58	
Stepen dezmozoplazija				
1 i 2	68	20	48	NS
3	22	8	14	
Intezitet limfocitne reakcije				
1	41	20	21	$p < 0,01$
2 i 3	49	8	41	
Tip limfocitne reakcije				
Trakasti	72	24	48	NS
Crohn – like	18	4	14	
pN stadijum				
0	49	6	43	$p < 0,01$
1 i 2	41	22	19	
Stepen nekroze				
1 i 2	65	15	50	$p < 0,01$
3	25	13	12	

-nata nađena je EMVI. Od ukupno 41 pacijenta sa metastazama u regionalnim limfnim čvorovima (N1 i N2 stadijum), kod 22 pacijenta nađena je EMVI. Analizom korelacije između EMVI i metastaza u regionalnim limfnim čvorovima nađena je visoko statistički

značajna pozitivna povezanost, $p \leq 0,01$. Od ukupno analiziranih 90 pacijenata sa izraženim (gradus 3) stepenom nekroze, bilo je 25 pacijenata od kojih je kod 13 (52,00%) bila prisutna EMVI. U grupi pacijenata sa blagim i umjerenim nekrozama, bilo je 65 pacijenata od kojih je kod 15 pacijenata (23,07%) bila prisutna EMVI. Analizom korelacije između EMVI i izražene nekroze tumorskog tkiva nađena je visoko statistički značajna pozitivna povezanost, $p < 0,01$ (Tabela 1).

Diskusija

Prognostički značaj vaskularne invazije prvi put ističu Brown i Warren 1938. godine u studiji u kojoj su ispitivali povezanost vaskularne invazije i dužine preživljavanja pacijenata sa kolorektalnim karcinomom [22]. Većina autora navodi upotrebu specijalnog histohemijskog bojenja elastičnih vlakana u zidu venskih krvnih sudova, kao značajnu metodu u identifikaciji venskih krvnih sudova u odnosu na limfatične krvne sudove i identifikaciji venskih krvnih sudova kada postoji djelimična destrukcija zida tumorskim tkivom, ali postoje i suprotni rezultati. U studijama objavljenim od Minsky i sar. [3], Inoue i sar. [19], Shirouzu i sar. [18] Talbot i sar. [10] Krasna i sar. [27] upotrebljavano je specijalno histohemijsko bojenje na elastična vlakna i oni u svojim rezultatima navode ovu metodu kao jasno bolju i senzitivniju za određivanje venske invazije u odnosu na metodu određivanja venske invazije na histološkim preparatima bojenim HE metodom. U svojoj studiji Minsky i sar. [28] su na histološkim preparatima bojenim hematoksilin – eozinom identifikovali vaskularnu invaziju sa lažno pozitivnim procentom 0%, ali je procenat lažno negativnih rezultata bio 84%. Na osnovu rezultata ove studije venska invazija bi na histološkim preparatima bojenim HE bila korektno identifikovana samo u 16% slučajeva. Nasuprot ovim rezultatima Talbot i sar. [10] su upotrebljavali u svojoj studiji specijalno histohemijsko bojenje za elastična vlakna, ali su u svojim rezultatima naveli da je ovom metodom bojenja nađena mala korist, tj. prema njihovim rezultatima nije bilo značajne razlike u broju identifikovanih pacijenata sa venskom invazijom na histološkim preparatima bojenim HE i histološkim preparatima bojenim specijalnim histohemijskim bojenjem za elastična vlakna. Talbot i sar. [12] su analizirali značaj klasifikovanja venske invazije na ektramuralnu vensku invaziju (invazija tumorom venskih krvnih sudova van zida crijeva) i intramuralnu (invazija venskih krvnih sudova u zidu debelog crijeva), kao i povezanost ovih dvaju tipova venske invazije sa prognozom. Metastaze kolorektalnog karcinoma su značajno češće nađene kod pacijenata sa ektramuralnom venskom invazijom. Sternberg i sar. [22] u svojoj studiji došli su do zaključka da je

specijalno histohemijsko bojenje na elastična vlakna značajno bolja metoda za određivanje venske invazije od metode određivanja venske invazije na histološkim preparatima bojenim HE.

Incidenca EMVI određivane na histološkim preparatima bojenim HE metodom u našoj studiji je u skladu sa rezultatima većine do sada objavljenih studija [29, 22, 28]. Od ukupno analiziranih 90 pacijenata u našoj studiji, 69 (76,67%) pacijenata je bilo bez ektramuralne vaskularne invazije, a 21 (23,33%) sa ektramuralnom vaskularnom invazijom. U našoj studiji korišćena je Van Gieson metoda za bojenje elastičnih vlakana u zidu ektramuralnih venskih krvnih sudova i nađena je visoko statistički značajna pozitivna korelacija između ove metode za određivanje EMVI i metode bojenja histoloških preparata sa HE metodom ($p \leq 0,01$). Senzitivnost metode određivanja EMVI na preparatima bojenim Van Gieson – om bolja je za oko 25% (7/28). Inoue i sar. [25] su u svojoj studiji dokazali visoko statistički značajno povećanje senzitivnosti detekcije EMVI na preparatima bojenim Van Gieson metodom za elastična vlakna u odnosu na standardnu metodu bojenja histoloških preparata HE metodom. Oni su u grupi pacijenata sa razvijenim metastazama u limfnim čvorovima našli incidencu EMVI 31% na HE bojenim preparatima i 81% na preparatima bojenim Van Gieson metodom. Kada je upoređivana korelacija između EMVI određivane na preparatima bojenim HE metodom i postojanja metastaza u regionalnim limfnim čvorovima, nije dobijena značajna povezanost. Pozitivna korelacija između EMVI na preparatima bojenim Van Gieson metodom i postojanja metastaza u regionalnim limfnim čvorovima bila je visoko statistički značajna. Ovi rezultati ukazuju na visok značaj dodatnog bojenja histoloških rezova specijalnim bojenjem za elastična vlakna kod kolorektalnih karcinoma kod kojih na HE bojenim preparatima nije nađena EMVI. Brojne studije su dokazale da je EMVI nezavistan prognostički faktor i da neposredno poslije stadijuma bolesti utiče na odabir pacijenata za adjuvantnu terapiju poslije operacije. Povećanje senzitivnosti od 40% u studiji Inoue i sar. [25] i povećanje senzitivnosti za 25% u našoj studiji, kao i rezultati drugih studija daju jasnu potvrdu značaja i neophodnosti uvođenja specijalnog bojenja za elastična vlakna u svakodnevnoj rutinskoj praksi. Najveća korist od uvođenja ovog metoda u praksu se očekuje kod pacijenata u B2 stadijumu prema Astler–Coller–ovoj klasifikaciji, kod kojih postoje velike razlike u dužini preživljavanja i dužini perioda bez bolesti unutar istog stadijuma. U studiji Vass i sar. [29] su u Dukes B stadijumu na preparatima bojenim HE metodom našli samo 4 /27 tumora sa EMVI, a na preparatima bojenim specijalnim histohemijskim bojenjem za elastična vlakna EMVI je bila prisutna

kod 14/27 tumora. Ovi rezultati značajno potvrđuju značajnost uvođenja specijalnog bojenja za elastična vlakna u rutinsku praksu.

I pored dokazane veće senzitivnosti metode određivanja EMVI na preparatima bojenim specijalnim histohemijskim bojenjem za elastična vlakna, za što potpunije smanjenje lažno negativnih rezultata, je neophodno pregledati i dovoljno veliki broj isječaka tumorskog tkiva, uključujući i isječke iz okolnog masnog tkivo. Prema preporukama WHO 2003. godine, potrebno je pregledati najmanje 5 isječaka iz tumorskog tkiva da bi se odredila EMVI. Talbot i sar. [26, 28] u svojoj studiji preporučuju uzimanje dodatnih isječaka tumorskog tkiva ukoliko nije nađena EMVI na pregledanim histološkim preparatima, ali isto tako navode da bi maksimalni broj isječaka trebalo da bude osam. Najmanje jedan isječak mora biti uzet iz područja najveće dubine infiltracije tumora.

Zaključak

Značajna pozitivna korelacija postojanja EMVI sa nepovoljnim stadijumom bolesti i drugim patohistološkim parametrima nepovoljne prognoze pacijenata sa kolorektalnim karcinomom, upućuje na veliki značaj EMVI u individualizaciji postoperativne terapije kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom. Pregledom standardnih onkoloških terapijskih protokola uočava se da postojanje EMVI ima najveći prediktivni značaj kod pacijenata u B2 stadijumu prema Astler-Coller-ovoj klasifikaciji.

Značajno veća senzitivnost metode određivanja EMVI na preparatima bojenim specijalnom histohemijskom Van Gieson metodom za elastična vlakna, od senzitivnosti metode određivanja EMVI na histološkim preparatima bojenim standardnom HE metodom, upućuje na značaj primjene ove metode u rutinskoj praksi.

Literatura

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2008. Atlanta: American Cancer Society; 2008.
2. Edge S, Fritz A, Byrd D, Greene F, Trotti A, Compton C. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. New York: Springer; 2010. p. 14.
3. Odze RD, Goldblum JR. Surgical pathology of the gastrointestinal tract, liver, biliary tract and pancreas, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier inc; 2008. p.23
4. Wang YD, Wu P, Mao JD, Zhang F. Relationship between vascular invasion and microvessel density and micro metastasis. World J Gastroenterol 2007;13(46):6269-73.
5. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, Newland RC, Pheils MT, Smyth E, Colquhoun K. A multivariate analysis and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. Br J Surg 1985;72:698-700
6. Wiggers T, Arends JW, Schutte B, Volovics L, Bosman FT. A multivariate analysis of pathologic prognostic indicators in large bowel cancer. Cancer 1988;61:386-395.
7. Compton CC. Colorectal carcinoma: Diagnostic, prognostic, and molecular features. Mod Pathol 2003;16:376-388.
8. Horn A, Dahl O, Morild I. Venous and neural invasion as predictors of recurrence in rectal adenocarcinoma. Colon Rectum 1991;34:798-804
9. Copeland EM, Miller LD, Jones RS. Prognostic factors in carcinoma of the colon and rectum. Am J Surg 1968;116:875-81.
10. Talbot IC, Ritchie S, Leighton MH, et al. The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. Br J Surg 1980;67:439-42.
11. Talbot IC, Ritchie S, Leighton MH, et al. Spread of rectal cancer within veins. Histologic features and clinical significance. Am J Surg 1981;141:15-17.
12. Talbot IC, Ritchie S, Leighton MH, et al. Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance. Histopathology 1981;5:141-63.
13. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, et al. Prognostic indicators of colon tumors. The gastrointestinal tumor study group experience. Cancer 1986;57:1866-70.
14. Minsky BD, Mies C, Recht A, et al. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum: the influence of blood vessel invasion. Cancer 1988;61:1417-24.
15. Minsky BD, Mies C, Rich TA, et al. Potentially curative surgery of colon cancer: 2. The influence of blood vessel invasion. J Clin Oncol 1988;6:119-27.
16. Horn A, Dahl O, Morild I. The role of venous and neural invasion on survival in rectal adenocarcinoma. Dis Colon Rectum 1990;33:598-601.
17. Horn A, Dahl O, Morild I. Venous and neural

- invasion as predictors of recurrence in rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991;34:798-804.
18. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T, et al. A prospective clinicopathologic study of venous invasion in colorectal cancer. *Am J Surg* 1991;162:216-22.
 19. Inoue T, Mori M, Shimono R, et al. Vascular invasion of colorectal carcinoma readily visible with certain stains. *Dis Colon Rectum* 1992;35:34-9.
 20. Ouchi K, Sugawara T, Ono H, et al. Histologic features and clinical significance of venous invasion in colorectal carcinoma with hepatic metastases. *Cancer* 1996;78:2313-17.
 21. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A et al. Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma relevance to prognosis and tumor staging. *Modern Pathol* 2007;20:843-855.
 22. Sternberg A, Amar M, Alfici R, et al. Conclusions from a study of venous invasion in stage IV colorectal adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2002;55:17-21.
 23. Minsky BD, Cohen AM. Blood vessel invasion in colorectal cancer- an alternative to TNM staging? *Ann* 1999; 6:129-130.
 24. Minsky BD, Mies C. The clinical significance of vascular invasion in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1989;32:794-803.
 25. Inoue T, Mori M, Shimano R, Kuwano H, Sugimachi K. Vascular invasion of colorectal carcinoma readily visible with certain stains. *Dis Colon Rectum* 1992;35:34-39.
 26. Talbot IC, Richie S, Leighton LH, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. Spread of rectal cancer within veins: histologic features and clinical significance. *Am J Surg* 1981;141:15-17.
 27. Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RP, Schneibaum S, Ben AG. Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. Incidence and prognostic significance. *Cancer* 1988;64:1018-1023.
 28. Talbot IC, Richie S, Leighton LH, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. *Br J Surg* 1980;67:439-442.
 29. Vass DG, Ainsworth R, Anderson JH, Murray D, Foulis AK. The value of an elastic tissue stain in detecting venous invasion in colorectal cancer. *Journal of Clinical Pathology* 2004; 57:769 - 772.
-

The prognostic value of extramural venous invasion in colorectal carcinoma

Mirjana Ćuk¹, Slavica Knežević Ušaj², Ištvan Klem³, Radoslav Gajanin⁴, Danijela Batinić - Škipina¹, Radmil Marić¹, Sanja Đorđević - Marić¹, Nenad Lalović¹, Nikolina Dukić - Vladičić¹

¹Clinics and Hospital Services in Foča, Clinical Center of East Sarajevo, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

²Oncology Institute of Vojvodina, Sremska Kamenica

³Institute of Lung Diseases, Sremska Kamenica, Serbia

⁴Clinical Center Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Extramural venous invasion (EMVI) is a significant predictive factor of the prognosis for patients with colorectal carcinoma and it is directly connected with the relapse of a disease, especially with the appearance of distant metastases.

Methods. The research comprises 90 patients with colorectal cancer. Representative samples of tumor tissues obtained by surgical resection are fixed in 4% formalin and embedded into paraffin blocks. Semi-series incisions of 4µm thickness were stained by HE method and Van Gieson's method.

Results. Out of 90 analyzed patients, 21 (23,33%) were with EMVI, and 69 (76,67%) without EMVI on the histological preparations stained by HE method. EMVI was found in 7 more tumors on the preparations stained by Van Gieson's method. Sensitivity of the method determining EMVI on the histological preparations stained by Van Gieson's method was better for 25% (7/28) than on the preparations stained by HE method. EMVI was not found in patients at A and B1 stage of disease according to Astler- Coller classification, but out of 77 patients which were at B2, C1 and C2 stage EMVI was found in 28 (36,36%) patients, $p \leq 0,01$. EMVI was found in 18/77 (23,38%) patients who had a tumor of low histological gradus, $p \leq 0,01$ and in 10/13 (76,92%) patients who had a tumor of high histological gradus, $p \leq 0,01$. In patients with neural invasion, EMVI was found in 18/22 (81,82%), whereas in patients without neural invasion EMVI was found in 10/68 (14,71%), $p \leq 0,01$. In patients with weak

intensity of peritumoral lymphocytic reaction EMVI was found in 20/41 (48,78%) whereas in patients with moderate and noticeable level it was found in 8/49 (16,33%), $p \leq 0,01$. There was a significant correlation between extramural venous invasion and other parameters of unfavorable prognosis.

Conclusion. EMVI is an important indicator in administration of postoperative adjuvant therapy in patients with colorectal carcinoma. A special histochemical method of elastic fiber stain should be applied in everyday practice when EMVI is not found on HE stained preparations in patients with colorectal carcinoma.

Key words: colorectal carcinoma, extramural venous invasion, elastic fibre stain

Originalni rad

Ekspresija Bcl-2 anti- apoptotskog proteina u kolorektalnom adenokarcinomu

Danijela Batinić Škipina¹, Slavica Knežević Ušaj², Dragana Zec³,
Mirjana Ćuk¹, Snežana Božanić⁴, Nenad Lalović¹

¹Klinike i bolničke službe u Foči, Klinički centar Istočno Sarajevo, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Institut za onkologiju, Sremska Kamenica, Srbija

³Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica, Srbija

⁴Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Kratak sadržaj

Uvod. Bcl-2 gen kodira onkoprotein, blokira programiranu ćelijsku smrt – apoptozu i ima važnu ulogu u kolorektalnoj kancerogenezi. Cilj studije je ispitivanje ekspresije Bcl-2 u odnosu na stadijum bolesti, histološke karakteristike tumora, lokalizaciju i makroskopski oblik rasta.

Metode. Pacijenti su podijeljeni u tri grupe prema nivou ekspresije Bcl-2 u tumoru: grupa 0 - nije bilo ćelija sa pozitivnom imunohistohemijskom reakcijom; grupa 1 - do 20% pozitivnih ćelija i grupa 2 - preko 20% pozitivnih ćelija. Grupe su upoređivane u odnosu na stadijum bolesti, T stadijum lokalne proširenosti bolesti, histološki tip tumora, lokalizaciju i makroskopski oblik rasta.

Rezultati. Kod 58% pacijenata koji su se nalazili u II stadijumu bolesti nije bilo ekspresije Bcl-2. Veći procenat (61%) oboljelih sa metastazama (stadijum III i IV) su imali visok nivo ekspresije Bcl-2. Karcinomi polipoidnog oblika rasta imaju veću ekspresiju Bcl-2.

Zaključak. Postoji statistički značajna razlika u ekspresiji Bcl-2 proteina kod pacijenata operativno liječenih u II i III stadijumu bolesti, stadijumu T3a/b i T3c/d lokalne uznapredovalosti bolesti i tumora polipoidnog u odnosu na infiltrativni način rasta.

Ključne riječi: kolorektalni karcinom, apoptoza, Bcl-2, stadijum bolesti

Adresa autora:

Asist. dr Danijela Batinić Škipina, Mr sc.

Odjeljenje za patologiju

Studentska 5

73300 Foča

daniijela@zona.ba

kolorektalnih karcinoma [13]. Postoje pokušaji da se prekid u programiranoj eliminaciji tumorskih ćelija premosti preko malih sintetskih molekula lijeka, koje oponašaju BH3 domen i koji se vezuju za Bcl-2 anti-apoptotski protein. Time se povećava nivo proapoptotskih homodimera u ćeliji i aktivacijom kaspaza maligna ćelija uvodi u apoptozu [14-17].

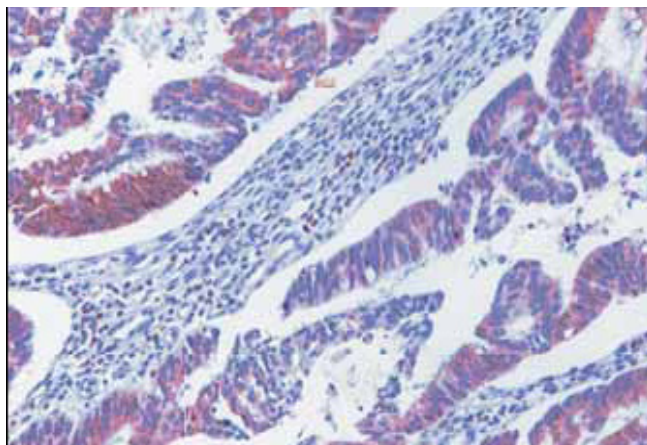
U dostupnoj literaturi ne postoje usaglašeni stavovi o prognostičkom značaju i ulozi proteinskih produkata Bcl-2 gena u kolorektalnom karcinomu. U nekim radovima uočena je povećana ekspresija antiapoptotskog proteina Bcl-2 gena u ranim fazama razvoja kolorektalnog karcinoma [18].

Cilj istraživanja je analiza ekspresije anti-apoptotskog proteina Bcl-2 u kolorektalnom karcinomu u koleraciji sa stadijumom bolesti, patohistološkim karakteristikama tumora, anatomskom lokalizacijom i makroskopskim oblikom rasta.

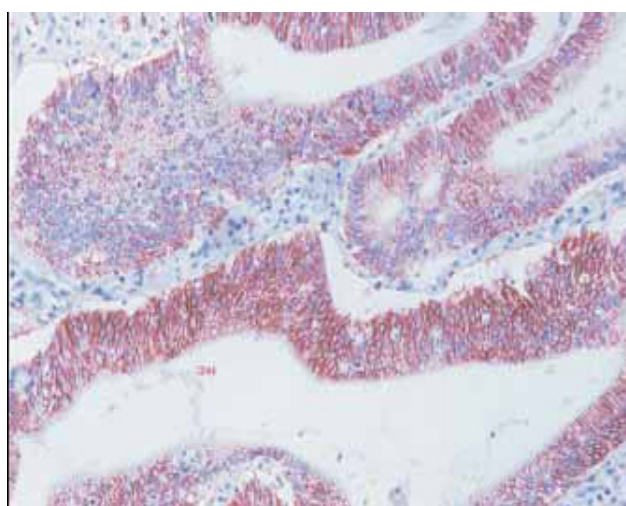
Metode rada

Studijom je obuhvaćeno 90 bolesnika sa sporadičnim oblikom kolorektalnog karcinoma kod kojih je izvršena radikalna hiruška intervencija na Odjeljenju hirurgije Kliničkog centra Istočno Sarajevo bolnice Foča. Pacijenti nisu preoperativno primali hemio ili radioterapiju. U studiju su uključeni svi pacijenti bez obzira na stadijum bolesti, pol ili starosnu dob. Reprezentativni uzorci tumorskog tkiva, koji nisu pokazivali znakove nekroze, su fiksirani u 10% formalinu i ukalupljeni u parafinske blokove. Deparafinisani tkivni presjeci debljine 3-5 µm su bojeni hematoksilin-eozinom. Patoanatomskom i patohistološkom analizom su određeni: stadijum bolesti po TNM klasifikaciji, histološki tip kolorektalnog karcinoma, makroskopski oblik rasta i lokalizacija kolorektalnog karcinoma. Bolesnici su podijeljeni u tri grupe u skladu sa TNM klasifikacijom: A grupa - bolesnici sa kolorektalnim karcinomom u stadijumu 0 i I; B grupa - bolesnici u II stadijumu tumorske bolesti i grupa C - bolesnici u stadijumu bolesti III i IV.

Detekcija ekspresije Bcl-2 anti-apoptotskog proteina vršena je Streptavidin- biotin peroksidaza tehnikom, po standardnoj LSAB+ proceduri (DAKO). Na osnovu stepena tumorskih ćelija, koji su pokazivali pozitivnu imunohistohemijsku reakciju sa Bcl-2 monoklonalnim antitijelom, pacijenti su podijeljeni u sljedeće grupe: grupa 0 – nije bilo pozitivne imunohistohemijske reakcije u tumoru, grupa 1 - do 20 % tumorskih ćelija pokazuje pozitivnu imunohistohemijsku reakciju (Slika 1) i grupa 2 - preko 20% tumorskih ćelija pokazuje pozitivnu imunohistohemijsku reakciju (Slika 2).



Slika 1. Bcl-2 pozitivnost do 20% ćelija kolorektalnog karcinoma, 400X



Slika 2. Bcl-2 pozitivnost u više od 20% ćelija kolorektalnog karcinoma, 400X

Rezultati

Pozitivno citoplazmatsko bojenje Bcl-2 (grupe 1 i 2) registrovana je kod 71 bolesnika (78,9%), dok kod 19 bolesnika (21,1%) nije bilo ekspresije ovog markera (grupa 0). U grupi pacijenata koji su pokazivali pozitivnu imunohistohemijsku reakciju Bcl-2 u kolorektalnom karcinomu visok nivo ekspresije (grupa 2) registrovan je kod 44 (49%) bolesnika, dok su umjeren stepen ekspresije (grupa 1) imali 27 bolesnika (30%). Ekspresija Bcl-2 u odnosu na broj bolesnika i stadijume bolesti prikazana je u tabelama 1, 2 i 3.

Tabela 1. Distribucija stepena ekspresije Bcl-2 u ispitanoj grupi bolesnika

Bcl2-0	Bcl2-1	Bcl2-2
19	27	44

Tabela 2. Distribucija stepena ekspresije Bcl-2 u odnosu na stadijum bolesti

Stadijum	Bcl-2 0	Bcl-2 1	Bcl-2 2
IIA	15	4	7
IIB	3	12	3
III	1	21	32
IV	0	0	2

U II stadijumu bolesti kod 41% bolesnika nije bilo ekspresije Bcl-2, 36,3% je imalo umjeren stepen imunokoloracije tumora (grupa 1) i 22,7% bolesnika je imalo visok stepen ekspresije Bcl-2 (grupa 2). Kod bolesnika koji su se nalazili u III i IV stadijumu bolesti kod 14,3% bolesnika nije bilo ekspresije, 37,5% je imalo umjeren stepen ekspresije (grupa 1) i 60,7% visok nivo ekspresije Bcl-2 (grupa 2). Postoji statistički visoko značajna razlika ($t_e=5,44$, $p=0,00000048$; $p<0,01$) u ekspresiji Bcl-2 kod bolesnika koji su se nalazili u II i III stadijumu bolesti.

Tabela 3. Distribucija stepena ekspresije Bcl-2 u odnosu na T stadijum bolesti

T-stadijum	Bcl-2 0	Bcl-2 1	Bcl-2 2
T2	2	0	1
T3a/b	15	4	1
T3c/d	1	20	31
T4	1	3	11

Analiza stepena ekspresije Bcl-2 u odnosu na lokalnu proširenost bolesti T-stadijum pokazuje da kod većine pacijenata (67%) u T2 stadijumu nije bilo ekspresije Bcl-2, dok je kod većine pacijenata (73%) u T4 stadijumu ta ekspresija bila visoka. Nema statistički značajne razlike u ekspresiji Bcl-2 u odnosu na T2 i T3 lokalni stadijum bolesti ($p=0,185$; $p>0,05$). Postoji statistički značajna razlika u ekspresiji Bcl-2 ($p=0,00009$; $p<0,05$) unutar T3 stadijuma bolesti (T3a/b i T3c/d).

Analiza ekspresije Bcl-2 u odnosu na pol, anatomsku lokalizaciju, makroskopski oblik rasta tumora i histološki tip tumora je prikazan tabelom 4.

Tabela 4. Analiza ekspresije Bcl-2 u odnosu na pol i anatomske karakteristike tumora

Ekspresija Bcl-2 u odnosu na pol pacijenata			
VAR	Vel. uzorka	Srednja vrijednost	Varijansa
žene	46	1,615385	0,326154
muškarci	44	1,12	0,86
Stepen slobode	88	$t_{0,05}$	1,98729
	88	$t_{0,01}$	2,6329
T-empirijsko (t_e)	1,1363	$p>0,05$	$p=0,3424$
Ekspresija Bcl-2 u odnosu na anatomsku lokalizaciju tumora			
VAR	Vel. uzorka	Srednja vrijednost	Varijansa
proksimalni	24	1,492308	0,230769
distalni	66	1,363158	0,739687
T-empirijsko (t_e)	1,673063	$p>0,05$	$p=0,091125$
Ekspresija Bcl-2 u odnosu na makroskopski oblik rasta tumora			
VAR	Vel. uzorka	Srednja vrijednost	Varijansa
infiltrativan	52	0,761176	0,617647
polipoidan	38	1,885294	0,691176
T-empirijsko (t_e)	2,33526	$0,01<p<0,05$	$p=0,0267853$
Ekspresija Bcl-2 u odnosu na histološki tip tumora			
VAR	Vel. uzorka	Srednja vrijednost	Varijansa
ne-mucinozni	82	1,480769	0,56825
mucinozni	8	1,210526	0,657183
T-empirijsko (t_e)	1,627115	$p>0,05$	$p=0,107288$

Poređenjem ekspresije Bcl-2 u odnosu na makroskopski oblik rasta ($p=0,026$; $0,01<p<0,05$) zaključujemo da postoji statistički značajna razlika u ekspresiji ovog proteina između polipoidnog i infiltrativnog rasta tumora. Polipoidni način rasta je udružen sa većom ekspresijom Bcl-2. Nema statistički značajne razlike u ekspresiji Bcl-2 u odnosu na pol, histološki tip i lokalizaciju tumora u debelom crijevu.

Diskusija

Određivanje ekspresije Bcl-2 onkoproteina može imati prognostički značaj kod pojedinih tipova tumora [19-21]. Međutim, uloga i funkcija proteinskih pripadnika Bcl-2 familije još uvijek nije kompletno razjašnjena. Pojedini autori pretpostavljaju da pojačana apoptoza usporava tumorski rast i da je time znak dobre prognoze. Nasuprot tome, slaba apoptotska aktivnost je znak loše prognoze, jer stvara veću tumorsku masu i omogućava nastanak sekundarnih genskih mutacija. Povećana Bel-2 genska ekspresija je u nekim radovima u korelaciji sa nižom stopom preživljavanja kod neuroendokrinih tumora pluća (atipičnog karcinoida i krupnoćelijskog karcinoma) [22]. Veliki procenat sitnoćelijskih neuroendokrinih karcinoma pluća pokazuje visok nivo ekspresije Bel-2 proteina. Proteinski pripadnici Bel-2 familije se u nekim radovima dovode u vezu sa neuroendokrinom diferencijacijom i prognozom kod karcinoma pluća [23,24].

Bcl-2 ekspresija u sluznici debelog crijeva se nalazi u bazi kripti u odjeljku umnožavanja ćelija. Nije primijećena povećana ekspresija u kriptnom epitelu izvan odjeljka matičnih ćelija kod inflamatornih stanja debelog crijeva. Povećanu ekspresiju cijelom osovinom kripe nalazimo kod adenoma i u sluznici u okolini karcinoma. Sugerise se da alteracije u ekspresiji Bcl-2 gena prethode razvoju morfološki prepoznate displazije. Progresa adenoma u karcinom može nastati upravo u ćelijama koje pokazuju povećanu ekspresiju Bel-2 proteina, jer su zaštićene od eliminacije [24].

Postoji određeni broj studija o odnosu apoptoze i njenom značaju kod kolorektalnog karcinoma, od kojih su neke međusobno kontradiktorne.

Neki autori navode da je Bel-2 overekspresija udružena sa većim stadijumom bolesti i histološkim gradusom, što rezultuje mnogo agresivnijim tumorskim ponašanjem [25].

Drugi navode da Bcl-2 pozitivni kolorektalni karcinomi imaju mnogo bolji klinički tok bolesti [26], dok određeni broj istraživača zaključuje da ekspresija Bel-2 proteina nema nikavu prognostičku važnost kod kolorektalnog karcinoma. Ipak, većina autora tvrdi da je pozitivno bojenje sa Bcl-2 u korelaciji sa povećanim rizikom od nastanka limfnih i udaljenih, posebno jetrinih metastaza. Visoke vrijednosti Bcl-2 ekspresije i odnosa Bcl-2/ Bax, u ovim radovima se dovode u vezu sa mutiranim p53 fenotipom, koji se često nalazi u kolorektalnom karcinomu [27-29].

Krajewska i saradnici [30] navode da se Bel-2 overekspresija vezuje za duže preživljavanje oboljelih od kolorektalnog karcinoma, dok je Bax ekspresija u II stadijumu bolesti udružena sa povećanim rizikom od lokalnog relapsa bolesti. Moguće objašnjenje ovog neobičnog fenomena je da ekspresija Bcl-2 gena za-

ustavlja ćelijski ciklus u G1 fazi i smanjuje proliferativnu aktivnost tumorskih ćelija. Drugo objašnjenje je da se pripadnici Bel-2 familije konvertuju iz protektora u promotore apoptoze u toku interakcije sa drugim faktorima povezanim sa apoptozom [31].

Merritt Anita i saradnici [32] su ispitivali kolorektalne karcinome u Dukes C i D stadijumu sa jetrinim metastazama. U njihovoj studiji je postojala intenzivna korelacija Bcl-2 proteina u citoplazmi i p53 u jedrima tumorskih ćelija. Ekspresije Bel-2 i p53 je bila u pozitivnoj korelaciji sa stadijumom bolesti i prisustvom metastaza u jetri.

Prema literaturnim podacima ekspresija Bcl-2 proteina u kolorektalnom karcinomu kreće se između 45% i 78%. U ispitivanoj grupi, 70% karcinoma je pokazivalo pozitivnu imunohistohemijsku reakciju. Komparirajući ekspresiju Bcl-2 proteina u odnosu na grupe bolesnika po stadijumima bolesti, nađena je statistički značajna razlika u ekspresiji između II i III stadijuma bolesti. U III i IV stadijumu bolesti samo jedan ispitanik nije imao pozitivnu imunohistohemijsku reakciju sa Bcl-2 antitijelom.

Postojala je pozitivna korelacija između ekspresije Bcl-2 i dubine infiltracije zida crijeva, odnosno lokalne proširenosti bolesti, što je podudarno istraživanju Mannea i saradnika [33]. Statistički značajna razlika u ekspresiji Bcl-2 anti-apoptotskog proteina postoji kod tumora sa infiltracijom većom od 5 mm u perikolično masno tkivo u odnosu na tumore, koje infiltrišu tuniku muskularis i u perikolno masno tkivo do 5 mm.

Bcl-2 ekspresija je bila statistički značajno veća kod karcinoma sa polipoidnim načinom rasta. Difuzna ekspresija Bcl-2 antiapoptotskog proteina se prema istraživanjima Bosarija i saradnika [34] nalazi kod hiperplastičnih polipa i adenoma. Prema ovima autorima, povećana ekspresija Bcl-2 antiapoptotskog proteina je ključna u ranoj fazi kolorektalne kancerogeneze nastanka karcinoma iz adenoma [35].

Nije bilo povezanosti Bcl-2 ekspresije sa anatomskim karakteristikama tumora (veličina i lokalizacija) i drugim histološkim parametrima loše prognoze (histološki, nuklearni gradus i histološki tip tumora).

Zaključak

Bcl-2 gen kodirajući proapoptotske i antiapoptotske proteine nesumnjivo ima ulogu u kolorektalnoj kancerogenezi, naročito u početnom stadijumu adenoma sa lakom displazijom. U našoj studiji, kolorektalni karcinomi koji nastaju iz polipoidnih adenoma imaju statistički značajno veću ekspresiju Bcl-2 antiapoptotskog proteina. Komparirajući ekspresiju Bcl-2 antiapoptotskog proteina sa stadijumom bolesti, u ispitivanoj grupi postojala je statistički značajna razlika u ekspresiji Bcl-2 kod pacijenata operativno liječenih u II

i III stadijumu bolesti i stadijumu T3a/b i T3c/d. Inhibišući apoptozu Bcl-2 antiapoptotski protein promoviše stalan tumorski rast, utiče na stadijum bolesti i preživljavanje oboljelih od kolorektalnog karcinoma. Većina istraživača se slaže da ekspresija Bcl-2 antiapoptotskog proteina i mutiranog p53 u kolorektalnom karcinomu izaziva rezistenciju na antikancersku tera-

piju, uključujući 5-fluorouracil. Visok stepen korelacije analiziranog imunohistohemijskog markera sa standardnim patohistološkim parametrima loše prognoze govore u prilog pretpostavke da Bcl-2 anti-apoptotski protein može imati prediktivnu važnost u kolorektalnom karcinomu i može doprinijeti optimalnom izboru postoperativne terapije.

Literatura

1. Ferlay J et al. GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, IARC cancer base no. 5, version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004.
2. Jamal A et al. Cancer Statistics. *Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
3. Watson AJM. Apoptosis and colorectal cancer. *Gut* 2004;3:1701-1709.
4. Potter DJ. Colorectal Cancer. Molecules and Populations. *J Nat Cancer Inst* 1999; 91:916-928.
5. Goldstein SN, Silverman JF. Immunohistochemistry of the gastrointestinal tract. In: Dabbs D. ed. *Diagnostic Immunohistochemistry*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002; 359.
6. Daniel PT, Schulze-Osthoff K, Belka C, Guner D. Guardians of cell death: The Bcl-2 Family proteins. *Esseys Biochem* 2003;39:73-88.
7. Hockenbery DM, Zutter WM, Hickey M, Nahm M, Korsmeyer SJ. Bcl-2 protein is topographically restricted in tissues characterized by apoptotic cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:6961-6965.
8. Merry DE, Veis DJ, Hickey WF, Korsmeyer SJ. BCL-2 protein expression is widespread in the developing nervous system and retained in the adult PNS. *Development* 1994;120:301-311.
9. Hashimoto S, koji T, Kahara, Kanematsu T, Nakane P. K. Frequency of apoptosis relates inversely to invasiveness and metastatic activity in human colorectal cancer. *Virchows Arch* 1997;431:241-248.
10. Silverman GA, Green ED, Young RL, Jockel JI, Domer PH, Korsmeyer SJ. Meiotic recombination between yeast artificial chromosomes yields a single clone containing the entire Bcl-2 protooncogene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:9913-9917.
11. Wang JL, Lui D, Zhang ZJ, et al. Structure-based discovery of an organic compound that binds Bcl-2 protein and induced apoptosis of tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(13):7124-7129.
12. Cory S, Adams JM. The BCL-2 family: Regulators of the cell life or death switch. *Nat Rev Cancer* 2002;2(9):647-656.
13. Bissonnette RP, Exheverri F, Mahboubi A, Green DR. Apoptotic cell death induced by c-myc is inhibited by Bcl-2. *Nature* 1992;359:552-554.
14. Shen YJ, DeLong CJ, Tercé F, Kute T, Willingham MC, Pettenati MJ, Cui Z. Polyploid Formation via Chromosome Duplication Induced by CTP: Phosphocholine Cytidylyltransferase Deficiency and Bcl-2 Overexpression: Identification of Two Novel Endogenous Factors. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. 2005;53(6): 725-733.
15. Schandi CA, Lis, Re GG, Fan W, Willingham MC. Mitotic chromosomal Bcl-2, localisation to interphase nuclei. *J Histochem Cytochem* 1999;47:151-158.
16. Reed JC. Apoptosis-targeted therapies of cancer. *Cancer Cell* 2003;3:17-22.
17. Hicks DJ, Hasan F, Smartt H, Cohen GM, Paraskeva C, MacFarlane M. Increased sensitivity to TRAIL-induced apoptosis occurs during the adenoma to carcinoma transition of colorectal cancerogenesis. *Br J Cancer* 2005;92:736-742.
18. Mandal M, Wu X, Kumar R. Bcl-2 deregulation leads to inhibition of sodium butyrate induced apoptosis in human colorectal carcinoma cells. *Carcinogenesis* 1997; 18(1): 229-232.
19. Vakkala M, Latheemaki K, Raunio H et al. Apoptosis during breast carcinoma progression. *Clin Cancer Res* 1995;5:319-324.
20. Aihara M, Truong LD, Dunn Jk, Wheeler TM, Scardio PT, Thompson TC. Frequency of apoptotic bodies positively correlates with Gleason grade in prostate cancer. *Hum Pathol* 1994;25:797-801.
21. Kaur P, Bhaskar V, Kallakury S et al. Surviving and Bcl-2 expression in prostatic adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab* 2004;128:39-43.
22. Brambilla E, Negoescu A, Gazzeri S et al. Apoptosis-related factors p53, Bcl-2, and bax in neuroendocrine lung tumors. *Am J Pathol* 1996;149:1941-1952.
23. Eerola AK, Tormanen U, Rainio P, et al. Apoptosis in operated small lung carcinoma is inversely related to tumor necrosis and p53 immunoreactivity. *J Pathol* 1997;181:172-177.
24. Wang Dg, Johnston CF, Sloan JM, et al. Expression of Bcl-2 in lung neuroendocrine tumor: cooperation with p53. *J Pathol* 1998;184:247-251.
25. Bhatavdekar JM, Patel DD, Ghosh N et al. Coexpression of Bcl-2 and p53 oncoproteins as prognostic discriminants in patients with colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1997;40:785-90.
26. Baretton BG, Diebckl J, Christoforis G et al. Apoptosis and Bcl-2 expression in colorectal adenomas and carcinomas. Aspect of carcinogenesis and prognostic significance. *Cancer* 1996;77:255-64.
27. Mosnier JF, Perret AG, Vindirnian M, et al. An immunohistochemical study of the simultaneous expression of Bcl-2 and p53 oncoproteins in epithelial tumours of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:654-9.
28. Dursun A, Poyraz A, Suer O, Sezer C, Akyol G.

- Expression of Bcl-2 and c-erbB2 in colorectal neoplasia. *Pathol Oncol Res* 2001;7:24-7.
29. Ušaj Knežević S. Prognostički značaj prisutva mutacije K-Ras onkogeni i p-53 tumor supresorskog gena u kolorektalnom karcinomu. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. 2001.
30. Krajewska M, Kim H, Kim C, et al. Analysis of Apoptosis Protein Expression in Early- Stage Colorectal Cancer Suggests Opportunities for New Prognostic Biomarkers. *Clin Cancer Res* 2005;11(15):5451-5462.
31. Lin B, Kolluri SK, Lin F et al. Conversion of Bcl-2 from protector to killer by interaction with nuclear orphan receptor TR3/NGFI-B/NUR//. *Cell* 2004;116:527-40.
32. Merritt JA, Potten SC, Watson JMA et al. Differential expression of Bcl-2 in intestinal epithelia. Corellation with attenuation of apoptosis in colonic crypts and incidence of colonic neoplasia. *J Cell Science*1995;108:2261-2271.
33. Manne U, Myers BR, Moron C et al. Prognostic significance of Bcl-2 expression and p53 nuclear accumulation in colorectal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 1997;74:346-358.
34. Bosari S, Honeghini L, Graziani S et al. Bcl-2 oncoprotein in colorectal hyperplastic polyps, adenomas an adenocarcinomas. *Hum Pathol* 1995;26(5):534-540.
35. Sincrope FA, Ruan SB, Cleary KR, Stephens c, Lee J. Bcl-2 and p53 oncoprotein expression during colorectal cancerogenesis. *Cancer Res*1995;55:237-241.
-

The expression of Bcl-2 anti- apoptotic protein in colorectal adenocarcinoma

Danijela Batinić Škipina¹, Slavica Knežević Ušaj², Dragana Zec³,
Mirjana Ćuk¹, Snežana Božanić⁴, Nenad Lalović¹

¹Clinical Center East Sarajevo, Clinics and Hospital Services, Foča, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

²Institute of Oncology, Sremska Kamenica, Serbia

³Institute of Lung Diseases, Sremska Kamenica, Serbia

⁴Medical Faculty, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Introduction. The Bcl-2 gene codes an oncoprotein, inhibits a programmed cell death or apoptosis and it plays a very important role in colorectal cancerogenesis. The aim of our study is to determine Bcl-2 expression in colorectal carcinomas in relation with the stage of disease, histology of tumor type, localization and macroscopic growth pattern.

Methods. Immunohistochemical detection of Bcl-2 protein expression was carried out on 90 resected colorectal carcinomas. The patients were divided into three groups according to the degree of Bcl-2 expression in a tumor: group 0 - there were no cells with positive immunohistochemical reaction; group I- up to 20 % of positive cells, and group II- above 20% of positive cells. The groups were compared in relation to the stage of disease, T stage of local spread of disease, histology of tumor type, localization and macroscopic growth pattern.

Results. 58% of patients at the second stage of disease had no expression of Bcl-2. Higher percentage (61%) of the patients with metastases (stages III and IV) had high level of Bcl-2 expression. Tumors with polipoid growth pattern have higher level of Bcl-2 expression.

Conclusion. There is a statistically significant difference in Bcl-2 protein expression in patients surgically treated at the II and III stage of disease, stage T3a/b, T3c/d of local spread of disease and tumors which polipoid growth pattern in relation to infiltrative growth pattern.

Key words: colorectal carcinoma, apoptosis, Bcl-2, stage of disease

Originalni rad

Kutana vaskularizacija hipotenara kao osnova za podizanje fasciokutanih režnjeva

Dražan Erić¹, Milan Milisavljević¹, Milomir Ninković², Siniša Kojić³

¹Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Foča, Bosna i Hercegovina

²Klinika za plastičnu, rekonstruktivnu hirurgiju, hirurgiju šake i opekotine, Akademska Bolnica Bogenhausen, Tehnički Univerzitet Minhen, Njemačka

³Bolnica ST Medica, Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Uvod. Koža hipotenara je ishranjena perforantnim kutanim granama koje prolaze kroz mišić, fasciju i palmarnu aponeurozu. Cilj ovoga rada je bilo određivanje anatomskih karakteristika vaskularne kutane teritorije hipotenara, a kao osnova za podizanje režnjeva u cilju rekonstrukcije defekata na šaci.

Metode. Mikromorfološka i morfometrijska istraživanja izvršena su na 30 šaka kadavera oba pola bez patoloških promjena na krvnim sudovima šake. Krvne sudove 10 šaka selektivno smo injicirali 10% rastopljenim tuš želatinom u dvije boje. Ubrizgavanjem metil metakrilata u arterijski sistem 20 šaka i korozijom u 40% rastvoru KOH, dobili smo plastične odljevke arterijske mreže koji su nam bili osnova za sva mjerenja i prostorne analize u našem istraživanju.

Rezultati. Stablo ulnarne arterije daje 3-6 kutanih grana, prosječno $4,1 \pm 1,07$, a njihov dijametar se kretao od 0,40 do 0,85 mm. A. palmaris digiti minimi ulnaris daje 5 do 9 kutanih grana, prosječno 7,6. Njihov dijametar se kretao od 0,35 do 0,70 mm. Površinska grana r. palmaris profundusa a. ulnaris daje grančice koje vaskularizuju kožu hipotenara, a koje dopijevaju do kože kroz m. abductor digiti minimi i m. flexor digiti minimi brevis. Ona daje od 2 do 5 perforatora za kožu proksimalne polovine hipotenara, prosječno 3,70. Njihov dijametar se kretao od 0,25 do 0,70 mm. Kutane grane arcus palmaris superficialisa su dopijevale ili kroz palmarnu aponeurozu ili uz njen ularni rub da bi vaskularizovale radijalni rub hipotenarne eminencije.

Zaključak. Koža hipotenara je ishranjena perforantnim kutanim granama stabla a. ulnaris, a. palmaris digiti minimi ulnaris, r. palmaris profundus a. ulnaris i arcus palmaris superficialisa. Kutane grane ovih arterija uspostavljaju anastomoze na svim nivoima.

Ključne riječi: hipotentar, vaskularizacija, fasciokutani režnjevi

Adresa autora:

Asist. dr Dražan Erić
Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu
Studentska 5, 73300 Foča
drazan_eric@spinter.net

Uvod

Koža dlana je tanka, meka i pokretljiva u predjelu uzvišenja palca (thenar) i malog prsta (hypothetar), a debela, tvrda i nepokretna u dijelovima gdje je izložena pritisku. Prisutno je gusto potkožno vezivno tkivo koje spaja kožu sa fascijom. Ono obrazuje mnogobrojne šupljine koje ispunjava masno tkivo [1].

Koža hipotenara je najvećim dijelom vaskularizovana sa direktnim kutanim i fasciokutanim sistemom perforatora, koji dopijevaju kroz fasciju eminencije hipotetaris, a manjim dijelom putem muskulokutanih perforatora. Muskulokutani perforatori dopijevaju do kože kroz m. abductor digiti minimi i m. flexor digiti minimi brevis. Oni su grane r. palmaris profundusa a. ulnaris [2-4].

Dobro poznavanje anatomije kutanih krvnih sudova hipotenara svodi mogućnost greške pri odizanju fasciokutanih režnjeva na najmanju moguću mjeru. U rekonstrukciji mekotkivnih defekata palmarne strane malog prsta, kao i ulnarne strane šake koriste se reverzni fasciokutani režnjevi bazirani na perforatoru a. palmaris digiti minimi ulnaris [3-6].

Cilj ovoga rada je da korišćenjem korozione metode, metode injiciranja arterijskog sistema tuš-želatinom i mikrohkirurškom disekcijom doprinesemo novim saznanjima o anatomskim karakteristikama kutane vaskularizacije hipotenara, s obzirom da fasciokutani pleksus krvnog snabdijevanja hipotenara nije detaljno istražen.

U okviru istraživanja posebnu pažnju smo posvetili sljedećim ciljevima:

- precizno registrovanje morfoloških i topografskih karakteristika krvnih sudova hipotenara,
- sistematizacija anastomoza između pojedinih perforantnih grana arterijskih stabala,
- određivanje morfometrijskih karakteristika pojedinih perforantnih grana,
- markiranje perforantnih grana, kao potencijalnih vaskularnih peteljki perforator režnjeva.

Metode rada

Morfometrijska istraživanja izvršena su na 30 šaka kadavera oba pola (18 muških i 12 ženskih), starosti od 33-78 godina, prosječno 58,6 godina, na 13 desnih i 17 lijevih šaka, bez patoloških promjena na krvnim sudovima šake. Krvne sudove 10 šaka selektivno smo injicirali 10% rastopljenim tuš želatinom u dvije boje. Ubrizgavanjem metil metakrilata u arterijski sistem 20 (11 muških i 9 ženskih; 8 desnih i 12 lijevih) šaka i korozijom u 40% rastvoru KOH dobili smo plastične odljevke arterijske mreže.

Korozioni preparati su nam omogućili precizno prostorno analiziranje grananja arterija i perforantnih su-

dova. Po završenoj maceraciji preparata dijametar arterijskih stabala, grana i pojedinih perforatora odredili smo okular mikrometrom pod stereomikroskopom Leica MZ6 (uvećanje 6x) i evidentirali. Poslije ucrtavanja vaskularne mreže svakog korozionog preparata u pripremljenu šemu krvnih sudova hipotenara i fotografisanja sa Canon Power Shot S45 digitalnim fotoaparatom svih detalja, sve anastomoze smo evidentirali kako između pojedinih perforantnih grana jednog arterijskog stabla, tako i između perforantnih grana dva arterijska stabla.

Rezultati

Koža hipotenara je ishranjena perforantnim krvnim sudovima koji dolaze kroz mišiće, fasciju i palmarnu aponeurozu. Ove grane polaze od stabla a. ulnaris, a. palmaris digiti minimi ulnaris, površinske grane r. palmaris profundus a. ulnaris i arcus palmaris superficialisa (Tabela 1).

Tabela 1. Arterije koje vaskularizuju kožu hipotenara

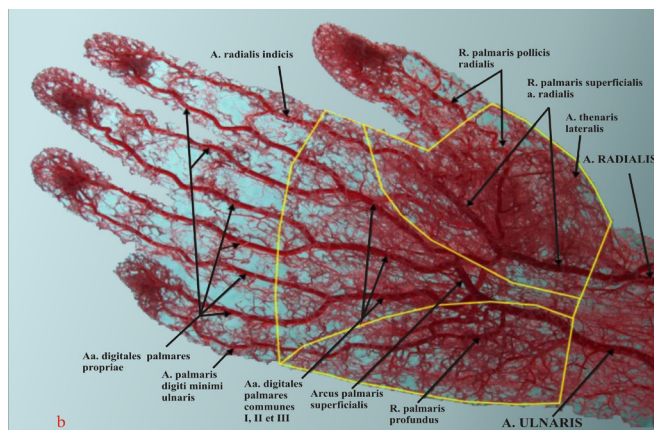
Arterije od kojih polaze kutane grane dlana	Broj kutanih grana (min – max)	X±SD
a. palmaris digiti minimi ulnaris	5-9	7,60±1,32
stablo a. ulnaris	3-6	4,10±1,07
površinska grana r. palmaris profundusa a. ulnaris	2-5	3,70±1,08

Stablo ulnarne arterije daje 3-6, prosječno 4,1 kutanih grana koje su se odvajale sa medijalne strane. Njihov dijametar se kretao od 0,40 do 0,85 mm, prosječno 0,58 (Tabela 2).

Tabela 2. Mjerne karakteristike kutanih arterija hipotenara

Kutane arterije dlana	min-max vrijednosti (dijametri u mm)	X±SD
kutane grane stabla a. ulnaris	0,40 – 0,85	0,58±0,09
kutane grane a. palmaris digiti minimi ulnaris	0,35 – 0,70	0,49±0,07
kutane grane površinske grane r. palmaris profundusa a. ulnaris	0,25 – 0,70	0,42±0,08

A. palmaris digiti minimi ulnaris daje od 5 do 9 kutanih grana, prosječno 7,6. One se uglavnom odvajaju od ulnarne strane arterije, idu poprečno i obično prolaze ispod digitalnih nerava koji su grane n. ulnarisa. Dijametar se kretao od 0,35 do 0,70 mm, prosječno 0,49. Ove arterije prolaze sa duboke strane fascije hipotenara (fasciokutani perforatori), a nekoliko njih se nalazi unutar same fascije gdje bogato anastomoziraju.



Slika 1. Kutana vaskularizacija palmarne strane šake

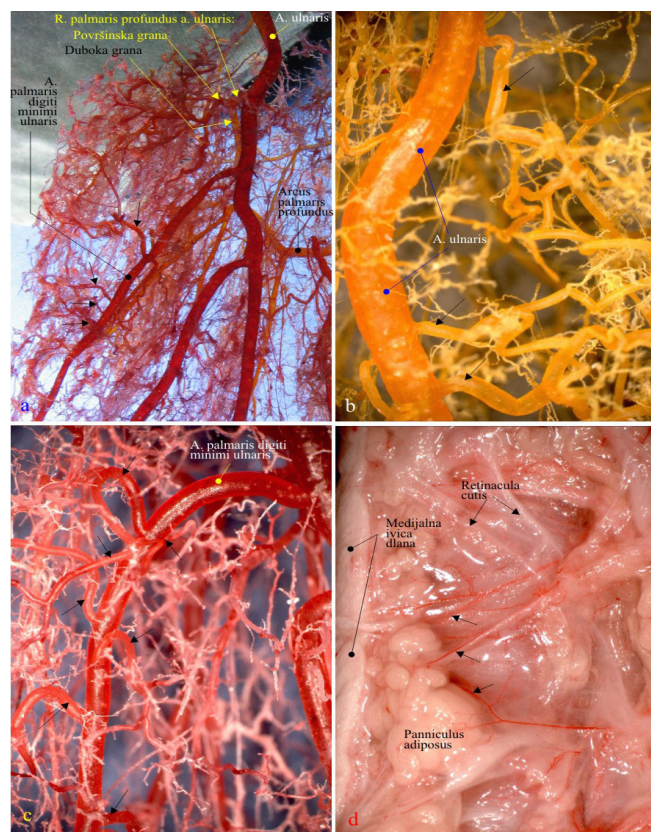
Područje kože hipotenara, koje ishranjuje ove kutane grane, se nalazi iznad distalne polovine m. abductor digiti minimi i m. flexor digiti minimi brevis-a (Slika 1,2). Oni predstavljaju potencijalne vaskularne peteljke za fasciokutane perforator režnjeve, a lokalizacija i veličina defekta će odrediti koji ćemo perforator koristiti. Najdistalniji perforator je idealan zbog veličine kožne teritorije koju možemo uključiti u cilju rekonstrukcije mekotkivnih defekata palmarne strane malog prsta ili ulnarnog ruba šake.

Površinska grana r. palmaris profundusa a. ulnaris daje grančice koje vaskularizuju kožu hipotenara, a koje dopijevaju do kože kroz m. abductor digiti minimi i m. flexor digiti minimi brevis. Ona daje od 2 do 5 perforatora (muskulokutani perforatori) za kožu proksimalne polovine hipotenara, prosječno 3,70 (Slika 3). Njihov dijametar se kretao od 0,25 do 0,70 mm, prosječno 0,42 (Tabela 2).

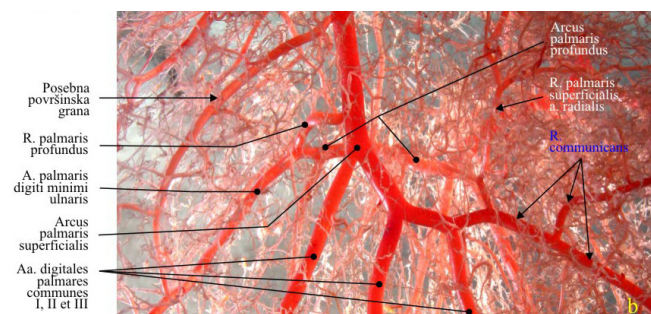
Kutane grane arcus palmaris superficialis-a su dopijevale ili kroz palmarnu aponeurozu ili uz njen ulnarni rub da bi vaskularizovale radijalni rub hipotenarne eminencije.

Anastomoze kutanih grana hypothenara povezuju stablo a. ulnaris, a. palmaris digiti minimi ulnaris, površinske grane r. palmaris profundus-a a. ulnaris. U fasciji hypothenara se formiraju bogate anastomoze ovih krvnih sudova.

Kod 70% šaka površinska grana r. palmaris profundusa je anastomozirala sa a. palmaris digiti minimi ul-



Slika 2. A. palmaris digiti minimi i njene kutane grane



Slika 3. Površinska grana r. palmaris profundusa i njene kutane grane

naris. Zahvaljujući ovim anastomozama možemo podići reverzni fasciokutani režanj, ali i perforator režanj koji bi uključivao kožnu komponentu cjelokupnog hipotenara. Kod 50% šaka a. palmaris digiti minimi ulnaris je anastomozirala sa a. digitalis palmaris communis III. Površinska grana r. palmaris profundusa a. ulnaris anastomozirala je u 30% slučajeva sa arcus palmaris profundusom.

Diskusija

Kutane arterije eminentiae hypothenaris koje potiču od grana a. ulnaris su duge, fine i nisu brojne [1]. Koža iznad hipotenarnih mišića ishranjena je dijelom od muskulokutanih perforatora koja dolazi kroz m. abductor digiti minimi i m. flexor digiti minimi brevis, a grane su r. palmaris profundusa a. ulnaris [2,7]. Kinoshita i sar. [8] i Omokawa i sar. [7] navode broj perforantnih grana za vaskularizaciju kože hipotenara bez opisa njihovog porijekla.

U našem istraživanju a. palmaris digiti minimi ulnaris daje od 5 do 9 kutanih grana, prosječno 7,6. Njihov dijametar se kretao od 0,35 do 0,70 mm. Kinoshita i sar. [3] navode da a. palmaris digiti minimi ulnaris daje 7 do 10 kutanih grana, dok Omokawa i sar. [4] navode 2 do 6 grana. Ovi autori navode da područje kože koje ishranjuju ove grane se nalazi iznad distalne m. abductor digiti minimi i m. flexor digiti minimi brevis-a. Uchida i sar. [6] opisuju ulnarni palmarni digitalni perforator režanj baziran na jednom od kutanih krvnih sudova ove arterije u cilju rekonstrukcije palmarne strane prstiju i ulnarnog ruba šake.

Naše istraživanje je pokazalo da površinska grana r. palmaris profundusa a. ulnaris daje 2 do 5 muskulokutanih perforatora koje vaskularizuju kožu hipotenara, a dospijevaju do kože kroz m. abductor digiti minimi i m. flexor digiti minimi brevis. Njihov dijametar se kretao od 0,25 do 0,70 mm. Chase i Hentz [2] su opisali muskulokutani režanj baziran na r. palmaris profundusa a. ulnaris u cilju rekonstrukcije mekotkivnog defekta palca, ali i rekonstrukcije opozicije palca. Hwang i sar. [9] opisuju na 18 kadaveričnih šaka hipotenarni režanj baziran na kutanom perforatoru ulnarne arterije.

Novelino i sar. [5] na 11 kadaveričnih šaka opisuju reverzni fasciokutani režanj baziran na a. palmaris digiti minimi ulnaris u cilju rekonstrukcije defekata

palmarne strane malog prsta. U nama dostupnoj literaturi, mali broj autora istražuje anastomoze krvnih sudova hipotenara. Uglavnom njihova ispitivanja se odnose na vaskularizaciju kože hipotenara, ali ne ukazuju precizno na mogućnost veza vaskularnih teritorija muskulokutanih i fasciokutanih perforatora hipotenara [3,4,7,8,10,11].

Zaključak

Koža hipotenara je ishranjena perforantnim kutanim granama stabla a. ulnaris, a. palmaris digiti minimi ulnaris, r. palmaris profundus a. ulnaris i arcus palmaris superficialisa. Direktno kutane grane stabla ulnarne arterije, kao i arcus palmaris superficialis-a nemaju veći značaj u dizajniranju fasciokutanih reznjeva s obzirom na njihovu dužinu.

Površinska grana r. palmaris profundusa a. ulnaris daje 3 do 5 značajnih muskulokutanih perforatora, koji anastomoziraju u fasciji eminentiae hypothenaris sa fasciokutanim perforatorima a. palmaris digiti minimi ulnaris, što omogućuje podizanje fasciokutanih perforator reznjeva koji u svom sastavu mogu sadržavati kožu cijelog hipotenara.

A. palmaris digiti minimi ulnaris daje od 5 do 9 kutanih grana. Ovi krvni sudovi prolaze sa duboke strane fascije hipotenara (fasciokutani perforatori), a nekoliko njih se nalazi unutar same fascije gdje bogato anastomoziraju. Svi oni predstavljaju potencijalne vaskularne peteljke za fasciokutane perforator reznjeve. Najdistalniji perforator je idealan zbog veličine kožne teritorije, koju možemo uključiti u cilju rekonstrukcije mekotkivnih defekata palmarne strane malog prsta ili ulnarnog ruba šake.

Literatura

- Salomon M. Arteries of the skin. New York: Churchill Livingstone Ed; 1988. p. 32-34.
- Chase RA, Hentz VR. A dynamic myocutaneous flap for hand reconstruction. *J Hand Surg* 1980;5A:594-99.
- Omokawa S, Yajima H, Fukui A, Tamai S. A reverse ulnar hypothenar flap for finger reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000;106(4):828-33.
- Kojima T, Endo T, Fukumoto K. Reverse vascular pedicle hypothenar island flap. *Handchirurgie Mikrochir Plast Chir* 1990;22(3):137-44.
- Novelino F, Goncalves J, de l'Aulnoit SH, Schoofs M. The fasciocutaneous hypothenar flap: preliminary anatomical and clinical study. *Ann Chir Plast Esthet* 2002;47(1):9-11.
- Uchida R, Matsumura H, Imai R, Tanaka K, Watanabe K. Anatomical study of the perforators from the ulnar palmar digital artery of the little finger and clinical uses of digital artery perforator flaps. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2009;43(2):90-93.
- Omokawa S, Ryu J, Tang JB, Han JS. Anatomical basis for a fasciocutaneous flap from hypothenar eminence of the hand. *British J Plast Surg* 1996;49(8): 559-63.
- Kinoshita Y, Kojima T, Hirase Y et al. Subcutaneous pedicle hypothenar island flap. *Ann Plast Surg* 1991;27:519-26.
- Hwang K, Han JY, Chung IH. Hypothenar flap based on a cutaneous perforator branch of the ulnar artery: an anatomic study. *J Reconstr Microsurg* 2005;21(5): 297-01.
- Cormack GC, Lamberty BGH. Fasciocutaneous vessels in the upper arm application to the design of new fasciocutaneous flaps. *Plast Reconstr Surgery* 1984;74:244-50.
- Coleman SS, Anson BJ. Arterial patterns in the hand based upon a study of 650 specimens. *Surg Gynecol Obstet* 1961;113:409-24.

Vascularization of the hypotenar's skin as the basis for raising the fasciocutaneous flaps

Dražan Erić¹, Milan Milisavljević¹, Milomir Ninković², Siniša Kojić³

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

²Department of Plastic, Reconstructive, Hand, and Burn Surgery, Academic Hospital Munich Bogenhausen, Technical University Munich, Germany

³ST Medica Hospital, Belgrade, Serbia

Introduction. The hypotenar's skin is nourished by perforant cutaneous branches which pass across muscle, fascia and palmar aponeurosis. The aim of this work was determination of anatomic characteristics of vascular cutaneous territory of hypotenars as the basis for raising the flaps for the purpose of reconstruction of the defects on the hand.

Methods. Micro morphological and morphometric researches have been done on 30 hands of cadavers of both sexes without pathological changes on the blood vessels of the hand. We selectively injected 10% dissolved douche gelatin in two colors into blood vessels of 10 hands. By injecting methyl-metacrylate into the arterial system of 20 hands and by corrosion in 40% solution KOH, we got plastic castings of the arterial network that we have used as the basis for all measures and space analyses in our research.

Results. The trunk of the ulnar artery gives 3-6 cutaneous branches, average 4.1 ± 1.07 , and their diameter was about 0.40 to 0.85 mm. Ulnar palmar digital artery of the little finger gives 5 to 9 cutaneous branches, average 7.6. Their diameter was from 0.35 to 0.70 mm. Superficial branch of deep palmar branch of the ulnar artery gives sprigs that vascularize the hypotenar's skin, and they reach the skin through abductor digiti minimi muscle and flexor digiti minimi brevis muscle. That one gives from 2 to 5 perforators for the skin of approximately half of the hypotenars, on average 3.70. Their diameter was from 0.25 to 0.70 mm. Cutaneous branches of the superficial palmar arch were reaching either through palmar aponeurosis or by its ulnar border in order to vascularize the radial border of the hypotenar eminence.

Conclusion. Hypotenar's skin is nourished by perforant cutaneous of ulnar artery trunk branches, ulnar palmar digital artery of the little finger, deep palmar branch of the ulnar artery and superficial palmar arch. Cutaneous branches of these arteries establish anastomoses at all levels.

Key words: hypotenar, vascularization, fasciocutaneous flaps

Originalni rad

Rekonstruktivna hirurgija postekscizionih defekata tumora kapaka

Nenad Tanasković^{1,2}, Miroslav Obrenović²

¹Medicinski fakultet, Univerzitet u Banja Luci i Klinika za maksilofacijalnu hirurgiju
Kliničkog centra Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

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

Kratak sadržaj

Uvod. Pri rekonstrukciji kapaka, kao i lica, osim funkcionalnih, značajno je poštovati i estetske aspekte. U radu su prikazani rezultati rekonstrukcije kapaka kod 42 bolesnika sa malignim tumorima kože kapaka.

Metode rada. U rekonstrukciji kapaka korišćeni su transpozicioni režnjevi po Langebek-u, Tripier-u, čeonu režnjevi, režnjevi po Mustard-u, slobodni kožni i sluzokožni transplantati.

Rezultati. Na osnovu učestalosti postoperativnih komplikacija, dobijenih funkcionalnih rezultata i stepena zadovoljstva sa postoperativnim izgledom najbolji rezultati su dobijeni kod starijih bolesnika kod kojih je elasticitet kapaka smanjen, pa je njihova mobilizacija lakša. Kod dva bolesnika kod kojih su korišćeni slobodni kožni transplantati došlo je do razvoja ektropiona, a kod druga dva bolesnika do razvoja udaljenih metastaza. Rekonstrukciju kapaka kod bolesnika sa malignim tumorima kože najčešće nije moguće riješiti jednostavnim kožnim transplantatima, a praktično nije moguće defekt zbrinuti direktnom suturom ukoliko je on veći od trećine ukupne dimenzije kapka. Za defekte koji prelaze ove okvire neophodno je uraditi kantolizu radi relaksacije tkiva kapaka. Lokalne režnjeve je neophodno koristiti kada defekt prelazi ove granice. Međutim, nijedan lokalni režanj nije idealan za rekonstrukciju ivice kapaka.

Zaključak. Rekonstrukcija kapaka zahtijeva individualno planiranje koje zavisi od više faktora, od kojih poseban značaj ima veličina defekta i starost pacijenta. U planiranju ove rekonstrukcije treba imati na umu individualni karakter njihove vaskularizacije, što može biti od značaja za nastanak komplikacija i ishod hirurške rekonstrukcije.

Ključne riječi: kapak, rekonstrukcija, estetika, maligni tumori

Adresa autora:

Asist. dr Nenad Tanasković
Medicinski fakultet Banja Luka
Klinički centar Banja Luka, Klinika za maksilofacijalnu hirurgiju
Ulica 12 beba, 78000 Banja Luka
tanaskovicn@yahoo.com

Uvod

Gubitak tkiva kapka može nastati kao posljedica kongenitalnih malformacija, tumorske resekcije, kao i povreda pri čemu mogu biti zahvaćene sve strukture kapka- tarzus, konjunktiva i trepavice. Dva najčešća razloga koja zahtijevaju rekonstrukciju kapka su trauma i tumori [1-3].

Anatomski diskontinuitet kod oštećenja kapaka dovodi do koloboma koji je estetski neprihvatljiv i ne može se kamuflirati. Rekonstrukcija ivica kapaka i izvodnog suznog kanala su od posebnog značaja u okularnoj i kornealnoj zaštiti [2-3].

Defekti kapaka su iz praktičnih razloga podijeljeni prema lokaciji i prema veličini. Kada je riječ o veličini defekta postoje izvjesne razlike u odnosu na to da li je riječ o mlađim ili starijim pacijentima. Kod mlađih, malim defektom se smatra stanje u kome nedostaje 25-35% kapka, defektom srednje veličine se smatra zahvaćenost 35-45% kapka, dok se velikim defektom smatra gubitak više od 55% kapka. Kod starijih osoba su sve ove vrijednosti povišene za 10% zbog gubitka elastičnosti strukture kapaka [4].

U literaturi je opisano više metoda za rekonstrukciju kapaka i potrebno je pažljivo izabrati metodu koja bi zadovoljila i estetske i funkcionalne aspekte rekonstrukcije kapaka. Triangularna, kao i "end to end" rekonstrukcija može biti izuzetno uspješna ukoliko je nastali defekt manji od jedne trećine kapka. Kada je riječ o defektima većim od jedne trećine potrebno je primijeniti neku od literaturno preporučenih metoda za rekonstrukcije kapaka.

U ovom radu su prikazani pacijenti oboljeli od karcinoma kože kapaka, jer su kod njih nastali defekti bili najveći, pa je i sam proces rekonstrukcije bio složeniji.

Metode rada

U periodu od 1999. do 2009. godine na Klinici za maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Banja Luka i Odjeljenju za maksilofacijalnu hirurgiju Foča operisana su 42 pacijenta sa malignim tumorima kože kapaka. Od ukupnog broja pacijenata 55,6% su muškarci, a prosječna starost pacijenata je bila 71 godina.

Patohistološke analize rađene u centrima za patologiju Kliničkog centra Foča i Banja Luka, nakon hirurške intervencije, su pokazale da je najčešće bilo riječ o bazocelularnom (66,8%) i planocelularnom karcinomu (25,4%).

Kod svih pacijenata je preoperativno, kod postavljanja indikacija za operativni zahvat, uzeta u razmatranje starosna dob i procjenjena je elastičnost-mobilnost kapaka.

Kod svih ispitanika u preoperativnoj pripremi su rađeni: CT i/ili MRI zavisno o konsultativnoj odluci

maksilofacijalnog hirurga i radiologa, poštujući pri tome prednosti i mane navedenih radioloških dijagnostičkih modaliteta u smislu bolje vizuelizacije koštanih struktura primjenom CT, odnosno bolje vizuelizacije mekotivnih struktura orbite primjenom MRI,

-Eksploracija lakrimalnog sistema – irigacijom, a ponekad i intubacijom.

U rekonstrukciji kapaka korištene su sljedeće hirurške intervencije: transpozicioni režnjevi po Langebek-u, Tripier-u, čeonni režnjevi, režnjevi po Mustard-u, slobodni kožni i sluzokožni transplantati. Sve promjene su u potpunosti ekscidirane čime je izbjegnuta opasnost od ponavljanja bolesti, te nastanka sekundarne intervencije.

Tokom tri godine nakon operativnog zahvata praćeno je 38 od 42 pacijenta (90,47 %).

Rezultati i diskusija

U desetogodišnjem periodu (1999 – 2009) godine na Klinici za maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Banja Luka i Odjeljenju za maksilofacijalnu hirurgiju Foča operisana su 42 pacijenta sa malignim tumorima kože kapaka. Pacijenti sa malignim promjenama kože lica čine 24% od ukupnog broja operisanih pacijenata u tom periodu u pomenutim ustanovama, pri čemu su maligni tumori kapaka najučestaliji (Tabela 1).

Tabela 1. Tumori kože lica i njihova procentualna zastupljenost prema lokalizaciji

Tumori kapaka	33,16%,
Tumori kože nosa	24,88 %
Tumori kože obraza	18, 54%
Tumori usana	11,22%
Tumori ušnih školjki	7, 32%
Tumori na ostalim lokacijama	4, 88 %

U ovom istraživanju najbolji rezultati su, na osnovu učestalosti postoperativnih komplikacija, dobijenih funkcionalnih rezultata i stepena zadovoljstva sa postoperativnim izgledom, bili u grupi starijih pacijenata kod kojih je elastičnost kapaka smanjen, pa je i njihova mobilizacija bila lakša. Kod ovih pacijenata operativnim zahvatom formirana je odgovarajuća visina kapka, čime je osim estetske funkcije zadovoljena i protektivna uloga kapaka. Odgovarajućom debljinom režnjeva onemogućena je depresija kapka i mogući razvoj entropiona i ektropiona.

Kod dva pacijenta gdje su korišteni slobodni kožni transplantati došlo je do razvoja ektropiona, a kod dva pacijenta je došlo do razvoja udaljenih metastaza, dok

je lokalni nalaz bio uredan.

Rekonstrukcija kapaka i bilo koji rekonstruktivni zahvati lica, osim funkcionalnih aspekata, nose i specifičan problem estetskih zahtjeva, budući da je lice organ uključen u međuljudske komunikacije. Estetika lica u značajnoj meri utiče na samopoštovanje i samozadovoljstvo jedne osobe, određuje sliku koju imamo o sebi, a vidljivi defekt kod mnogih pacijenata dovodi do narušavanja psihičke ravnoteže [3-4].

Što je defekt uočljiviji, odnosno ako ga okolina primjećuje, dovešće do značajnih psihičkih reakcija, kao što je nemir, povišen stepen napetosti, česte promjene raspoloženja, osećaj nezadovoljstva, a sve to dovodi na početku do intezivnog traganja i vapaja za pomoći. Ukoliko tretman ne bude brz i efikasan, pacijent se postepeno povlači u sebe, izbjegava okolinu i sve se više razvija osjećaj stida i beznađa, tako da osim hirurškog tretmana često imamo potrebu za konsultacijom sa psihijatrom ili psihologom. Sigurno da reakcija pacijenta na defekt zavisi i od njegove veličine, pristupačnosti, kao i mogućnosti definitivnog rješavanja. Od velike je važnosti da li je pacijent mlada ili stara osoba, da li je muškog ili ženskog pola, kakvog je bračnog stanja. Činjenica je da estetski aspekt defekta vremenom gubi u subjektivnoj važnosti i sve manje prouzrokuje psihičko trpljenje, dok sve veću važnost dobija funkcionalni aspekt [4-5].

Rekonstrukcija kože kapka, orbitalnog mišića i septuma predstavlja veoma složen hirurški problem, jer rekonstrukciju kapaka nije moguće riješiti jednostavnim kožnim transplantatima, kao što je to moguće uraditi u nekim drugim regijama tijela [6-9].

Kada je u defekt uključena ivica kapka, gornjeg ili donjeg, osim estetskih poremećaja koje je nemoguće prikriti, nastaju i funkcionalni poremećaji koji zbog nemogućnosti potpunog zatvaranja oka dovode često do oštećenja rožnjače zbog onemogućene protektivne funkcije kapaka [6-10].

Praktično nije moguće defekt zbrinuti direktnom suturom, ukoliko je on veći od trećine ukupne dimenzije kapka i za defekte koji prelaze ove okvire neophodno je uraditi kantolizu radi relaksacije tkiva kapaka [11-12].

Lokalne režnjeve je neophodno koristiti kada defekt prelazi ove granice, međutim nijedan nije idealan za rekonstrukciju ivice kapka. Primjenu lokalnih režnjeva iz nazolabijalne regije i obraza treba izbjegavati zbog djelovanja gravitacionih sila i nastanka posljedičnog ektropiona donjeg kapka, a takođe i tkiva režnjeva koji se uzimaju iz regije čela. Često svojom teksturom ne zadovoljavaju potrebe estetskih intervencija kapaka [13].

Za rekonstruktivnu hirurgiju kapaka potrebno je dobro poznavanje njihove vaskularizacije, budući da su kapci bogato vaskularizovane strukture, pa eventualno krvarenje može da kompromituje hiruršku tehniku i postoperativne rezultate, i u tim uslovima je otežana identifikacija krvnog suda koji je izvor krvarenja. Prilikom transplantacije slobodnog režnja ili mikrohirurške reparacije kapaka, neophodno je identifikovati recipijentni krvni sud budući da uspješnost primjene ovih režnjeva zavisi prije svega od snabdjevenosti krvlju palpebralnih arterija i ogranaka, superorbitalne, superficijalne temporalne, angularne, transverzalne facijalne arterije, kao i perforantnih grana koje kroz subkutanu masnoću i kožu kapaka prolaze kroz muskulaturna vlakna [14-17].

Za vaskularizaciju kapaka zadužene grane a.palpebralis medialis i a.palpebralis lateralis Lopez i saradnici su opisali 3 arterijske arkade u gornjem kapku, koje formiraju grane a.supraorbitalis, a.supratrochlearis i a.palpebralis medialis, a to su: (1) marginalna arkada, locirana neposredno ispod slobodne ivice kapka, (2) supratarzalna arkada, smještena iznad tarzalne ploče i (3) preseptalna arkada, koja u 80% slučajeva nastaje od anastomoza a.supraorbitalis i a.supratrochlearis. Od opisanih arkada u gornjem kapku nastaju manje grane koje se vertikalno pružaju ispod m.orbicularis-a oculi i anastomoziraju na tarzalnoj i subtarzalnoj ploči. Osim opisanih palpebralnih arkada, u vaskularizaciji gornjeg kapka učestvuju i površinska vaskularna mreža m.orbicularis-a oculi. Erdogmus i Govsa su opisali četiri arterijske arkade koje vaskularizuju gornji kapak: marginalnu, perifernu, površinsku orbitalnu i duboku orbitalnu. Samo prve dvije od nabrojanih učestvuju u vaskularizaciji donjeg kapka. Od ovih arkada nastaju manji perforantni sudovi [14-16,18].

Zaključak

Rekonstrukcija kapaka zahtijeva individualno planiranje koje zavisi od više faktora, od kojih poseban značaj ima veličina defekta i starost pacijenta.

Prilikom rekonstrukcije kapaka treba voditi računa o ispunjavanju odgovarajućih zahtjeva za postoperativnom funkcijom i estetikom.

U planiranju rekonstrukcije kapaka treba imati na umu individualni karakter njihove vaskularizacije, što može biti od značaja za nastanak komplikacija i ishod hirurške rekonstrukcije.

Literatura

- Gunter JP, Antrobus SD. Aesthetic analysis of the eyebrows. *Plast Reconstr Surg* 1997;99(7):1808-16.
- Persichetti P, Lella FD, Delfino S, et al. Adipose compartments of the upper eyelid: anatomy applied to blepharoplasty. *Plast Reconstr Surg* 2004;113(1):373-8.
- Tanasković Nenad. Procena kvaliteta života pacijenata operisanih od planocelularnog karcinoma oro-faringealne regije. Magistarski rad. Medicinski fakultet u Foči. 2007.
- Stein JD, Antonyshyn OM. Aesthetic eyelid reconstruction. *Clin Plast Surg* 2009;36(3):379-97.
- Tardy ME Jr, Parras G, Schwartz M. Aesthetic surgery of the face. *Dermatol Clin* 1991;9(1):169-87.
- Aldave AJ, Maus M, Rubin PA. Advances in the management of lower eyelid retraction. *Facial Plast Surg* 1999;15(3):213-24.
- Baylis HI, Goldberg RA, Kerivan KM, Jacobs JL. Blepharoplasty and periorbital surgery. *Dermatol Clin* 1997;15(4):635-47.
- Berry MG, Fernandes AE. Triple-flap medial canthal reconstruction. *Can J Plast Surg* 2008;16(3):170-2.
- Bowman PH, Fosko SW, Hartstein ME. Periocular reconstruction. *Semin Cutan Med Surg* 2003;22(4):263-72.
- Byrd HS, Burt JD. Achieving aesthetic balance in the brow, eyelids, and midface. *Plast Reconstr Surg* 2002;110(3):926-33.
- de la Plaza R, de la Cruz L. A new concept in blepharoplasty. *Aesthetic Plast Surg* 1996;20(3):221-33.
- Dicker RL, Syracuse VR. Adjunctive procedures to maximize the result of cosmetic eyelid surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981;89(3 Pt 1):504-10.
- Jones NS, Raghavan U. Management of composite defects of the nose, cheek, eyelids and upper lip. *J Laryngol Otol* 2009;32 (Suppl):1-38
- Erdogmus S., Govsa F. The arterial anatomy of the eyelid: importance for reconstructive and aesthetic surgery. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2007;60:241-245.
- Kawai K, Imanishi N, Nakajima H, et al. Arterial anatomical features of the upper palpebra. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113(2):479-84.
- Kim BG, Youn D, Yoon ES, et al. Unexpected bleeding caused by arterial variation inferolateral to levator palpebrae. *Aesthetic Plast Surg* 2003;27(2):123-5.
- Schessler MJ, McClellan WT. Lower eyelid reconstruction following Mohs surgery. *W V Med J* 2009;105(5):19-23.
- Lopez R, Lauwers F, Paoli JR, Boutault F, Guitard J. The vascular system of the upper eyelid. Anatomical study and clinical interest. *Surg Radiol Anat* 2008. 30:265–269.

Challenge of reconstructive surgery of the eyelids

Nenad Tanasković^{1,2}, Miroslav Obrenović²

¹School of Medicine, University of Banja Luka and Maxillofacial Surgery Clinic, Clinical Center Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

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

Introduction. In eyelid as well as the face reconstruction, besides functional, it is significant to respect aesthetic aspects as well. In this paper the results of eyelid reconstruction in 42 patients with malign tumour of the eyelid skin are shown.

Methods. In eyelid reconstruction, transpositional flaps were used according to Lagebek and Tripier, frontal flaps according to Mustard, skin graft and mucousal transplants.

Results. On the basis of frequency of postoperative complications, functional results and the degree of satisfaction with postoperative appearance, the best results were found in elderly patients since elasticity of their eyelids is decreased, therefore their mobilisation is easier. In two patients the use of skin grafts caused the development of ectropion, and distant metastases in two other patients. Eyelid reconstruction in patients with malignant skin tumours cannot be performed with simple skin transplants in most cases, and it is not possible to correct the defect with direct suture if it is larger than the third of the eyelid dimension. For defects expanding these measures it is necessary to perform cantholysis because of relaxation of eyelid tissue and to use local flaps. However, none of the local flaps is ideal for the reconstruction of eyelid edge.

Conclusion. Eyelid reconstruction requires individual planning which depends on many factors, out of which the size of defect and the age of patients are especially significant. In planning of this reconstruction, an individual character of their vascularisation should be taken into consideration, which can be significant for development of complications and the result of surgical reconstruction.

Key words: eyelid, reconstruction, aesthetics, malignant tumours

Originalni rad

Korištenje Delfi tehnike u analizi potreba za edukacijom ljekara porodične medicine i medicinskih sestara

Maja Račić¹, Branka Debelnogić², Radmila Milić³, Vesna Krstović-Spremo², Draženka Đurić⁴

¹Katedra porodične medicine, Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu

²Dom zdravlja Pale

³Dom zdravlja Foča

⁴Fond zdravstvenog osiguranja Republike Srpske, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Delfi tehnika predstavlja proceduru uključivanja panela stručnjaka, kojima se distribuiraju upitnici i povratne informacije u cilju postizanja grupnog konsenzusa o određenoj temi. Cilj istraživanja je bio da se utvrdi efikasnost Delfi tehnike u procjeni potreba za edukacijom ljekara porodične medicine i medicinskih sestara.

Metode. Prvu grupu učesnika činilo je 12 ljekara i 24 medicinske sestre, zaposlenih u Domu zdravlja Foča. Drugu grupu učesnika činilo je 17 ljekara i 31 medicinska sestra, zaposlenih u Domu zdravlja Pale. U istraživanju je korištena Delfi tehnika sa tri iterativna upitnika.

Rezultati. Ljekari i medicinske sestre u obje grupe su postigli konsenzus u pogledu tema, metodologije i predavača. U obje grupe, prikaz slučajeva i praktična demonstracija kliničkih vještina su imali najveće srednje vrijednosti, dok je samo 13% učesnika navelo tradicionalne didaktičke metode. U Domu zdravlja Pale nije postignut konsenzus o načinu supervizije. U Domu zdravlja Foča nije postignut konsenzus o metodama evaluacije.

Zaključak. Delfi tehnika je fleksibilan i brz metod istraživanja koji se može koristiti u analizi potreba za edukacijom. Ova tehnika postaje validnija i efektivnija ukoliko grupa stručnjaka prati i analizira informacije do postizanja konsenzusa. Kontinuirano profesionalno usavršavanje ljekara i medicinskih sestara treba biti bazirano na učenju usmjerenom ka problemu umjesto na tradicionalnim didaktičkim metodama.

Ključne riječi: Delfi tehnika, kontinuirani profesionalni razvoj, edukacija

Adresa autora:

Doc. dr Maja Račić

Medicinski fakultet Foča

Studentska 5, 73300 Foča

majaracic@excite.com

Uvod

Delfi tehnika predstavlja proceduru uključivanja panela stručnjaka, kojima se distribuiraju upitnici i povratne informacije u cilju postizanja grupnog koncenzusa o određenoj temi [1].

Osnovne karakteristike metoda su anonimnost učesnika i ponavljanje pitanja. Učesnici su zapravo „polu-anonimni“ jer njihovo mišljenje ostaje anonimno, dok njihova imena mogu biti poznata ispitivačima [2]. Procedura se sprovodi kroz tri ili više povezanih upitnika, pri čemu se svaki naredni upitnik formira od sažetka odgovora iz prethodnog upitnika. Kroz cijelu proceduru učesnici imaju mogućnost da modifikuju svoje mišljenje o prethodno generiranim konsenzusima [3]. Izvođenje ove tehnike se smatra veoma korisnim u situacijama gdje su individualno prosuđivanje, te strukturirana i organizovana grupna komunikacija neophodni kako bi se postiglo usaglašavanje stavova [4,5].

Premda razumijevanje samih principa ili praktikovanje metodologije može biti veoma komplikovano i usljed činjenice da se tehnika može provoditi u različitim oblicima, posljednjih nekoliko decenija veliki broj autora zagovara upotrebu Delfi tehnike u analizi edukativnih potreba zdravstvenih radnika, upravo zbog njene fleksibilnosti [1-3].

Edukativne potrebe ljekara i načini individualnog učenja nakon formalnog obrazovanja se bitno razlikuju, što otežava izradu kurikuluma edukativnih programa. Studije ukazuju da razvoj ličnih edukativnih planova može kontinuiranu medicinsku edukaciju učiniti relevantnom i podstaći posjećenost predavanjima [6]. Međutim, u praksi, zdravstveni radnici nerijetko izbjegavaju posjećivati kontinuirane edukativne sesije, što se može objasniti nedostatkom podrške od strane poslodavca, preopterećenjem na radnom mjestu, porodičnim obavezama ili željom za individualnim učenjem, ali i načinom na koji se informacije prezentuju. Lewis i Boden navode da je većina kontinuiranih edukativnih sesija za ljekare porodične/opšte medicine tradicionalno didaktičkog karaktera, te da se sastoje od predavanja koja uglavnom drže ljekari sa sekundarnog nivoa. Takva predavanja su uopšteno dobro strukturirana i teoretskog tipa sa izraženim intelektualnim sadržajem, ali nemaju značajnu praktičnu vrijednost za ljekare porodične medicine [6]. Ljekari porodične medicine su završili formalno medicinsko obrazovanje, specijalizaciju ili specifičnu dodatnu edukaciju i predstavljaju stručnjake sa iskustvom, koji se svakodnevno susreću sa različitim kliničkim i etičkim problemima. Oni predstavljaju „odrasle“ učenike, sa dvije osnovne karakteristike: željom da kontrolišu smjer učenja i potrebom da koriste vlastito iskustvo kao izvor učenja, odnosno da budu uključeni u edukaciju čije su teme relevantne za njihov posao [7].

Upotreba Delfi tehnike u istraživanju potreba za edukacijom ljekara i medicinskih sestara se zagovara zbog pristupa koji uključuje sistematsko i strukturisano prikupljanje primarnih podataka i njihovu segmentnu analizu u odnosu na istraživačko pitanje [8,9].

Cilj ovog istraživanja je bio da se procijeni potreba za edukacijom ljekara porodične medicine i medicinskih sestara primjenom Delfi tehnike.

Metode

Učesnici studije. Studija je sprovedena u domovima zdravlja Foča i Pale. U saradnji sa Fondacijom Fami, ove ustanove su uspostavile projekat „Kontinuiranog profesionalnog razvoja“, koji bi eksperimentalno trebao trajati tri godine. Prije početka projekta, u cilju formiranja trogodišnjeg nastavnog programa, sprovedena je analiza potreba za edukacijom. Prvu grupu učesnika istraživanja činilo je 12 ljekara i 24 medicinske sestre, zaposlene u Domu zdravlja Foča.

Prosječni radni staž ljekara iznosio je 11 godina, a prosječna starost 39 godina. Prosječni radni staž medicinskih sestara iznosio je 30 godina, a prosječna starost 49 godina. 5 ljekara su bili specijalisti različitih grana medicine, 7 ljekara nije imalo specijalizaciju. Svi ljekari i medicinske sestre su završili dodatnu edukaciju iz porodične medicine. Drugu grupu učesnika činilo je 17 ljekara i 31 medicinska sestra, zaposlenih u Domu zdravlja Pale. Prosječni radni staž ljekara iznosio je 25 godina, a prosječna starost 48 godina. Prosječni radni staž medicinskih sestara iznosio je 26 godina, a prosječna starost 48 godina. 3 ljekara su bili specijalisti porodične medicine, 8 specijalisti drugih grana medicine sa dodatnom edukacijom iz porodične medicine, 2 specijalisti drugih grana medicine bez dodatne edukacije iz porodične medicine, 1 ljekar porodične medicine sa dodatnom edukacijom iz porodične medicine i 3 ljekara bez specijalizacije i dodatne edukacije. Sve medicinske sestre su imale dodatnu edukaciju iz porodične medicine.

Dizajn studije. Delfi tehnika je izabrana za sredstvo istraživanja zbog mogućnosti postizanja koncenzusa u oblastima gdje obično postoji nesigurnost ili nedostatak empirijskog dokaza, dok koncept izražavanja vlastitog mišljenja i kontinuirano davanje povratnih informacija kroz distribuciju povezanih upitnika, pruža priliku svakom učesniku da aktivno sudjeluje u kreiranju programa edukacije, u skladu sa svojim potrebama i željama [10,11].

U istraživanju je korištena Delfi tehnika sa tri iterativna upitnika.

Prvi upitnik se sastojao iz tri dijela. Od učesnika je traženo da navedu teme o kojima bi željeli diskutovati u sklopu programa kontinuiranog profesionalnog razvoja i da za svaku temu definišu pedagošku metodu i predavača. Kroz drugi i treći dio upitnika su ispitivani stavovi o mogućim načinima supervizije procesa edukacije u Domu zdravlja i mišljenje o načinu na koji bi se trebalo procjenjivati znanje učesnika tokom cjelokupnog programa usavršavanja. Odgovori na prvi upitnik su sažeti i pojedinačno analizirani, a iz njih je formiran drugi, više struktuiran, upitnik. Kroz drugi upitnik, od učesnika studije je traženo da rangiraju važnost svakog odgovora iz prethodnog upitnika po Likertovoj skali. U trećem upitniku prikazani su rezultati ocjenjivanja iz drugog upitnika i poredani prema najvećoj srednjoj vrijednosti. Učesnici su dobili zadatak da izraze svoje slaganje ili neslaganje sa grupnom ocjenom i da daju svoje komentare. Tokom ispunjavanja svakog upitnika, učesnici su pojedinačno informisani o ciljevima i principima ove tehnike.

Rezultati

Stopa odgovora u obje grupe je iznosila 100%. Cjelokupni proces istraživanja je trajao 2 mjeseca.

Prva grupa ljekara definisala je 38 tema o kojima želi diskutovati. Najveće srednje vrijednosti imale su pedijatrijske teme: pristup pedijatrijskom pacijentu (14,4), rast i razvoj djeteta (12,3), ishrana djece (11,6), febrilna stanja kod djece (11), febrilne konvulzije (10,5). Koncenzus je postignut i u pogledu urgentnih stanja: aritmija (9,4), šok (8,6), reanimacija (8), infarkt miokarda (8), moždani udar (7), hronična opstruktivna bolest (7), astma (6), angina pectoris (6) i epilepsija (6). Teme iz domena medicine rada (2) i promocije zdravlja (2) su imale veoma niske srednje vrijednosti.

Prva grupa medicinskih sestara je definisala 36 tema. Najveće srednje vrijednosti imale su teme iz oblasti urgentnih stanja: reanimacija (22), tretman povreda (20,7) i opekotina (20,4), ujed insekta (18), febrilne konvulzije (17,6), prva pomoć kod porođaja (15,2), infarkt miokarda (14,6), te medicinska komunikacija (13,1) i diabetes mellitus (9,5). Veoma nisku srednju vrijednost imale su bolesti ovisnosti (5,1), akutne psihoze (4,7) i kateterizacija mokraćne bešike (3,3).

Druga grupa ljekara definisala je 30 tema. Najveće srednje vrijednosti imale su sljedeće teme: diabetes mellitus (10,5), alkoholizam i narkomanija (10), infarkt miokarda (10), uključivanje trombolitičke terapije (10), depresija (9,5), planiranje i sprovođenje preven-

cije u timu porodične medicine (8), moždani udar (7,5), recidivirajuće urinarnе infekcije (7,5) i reanimacija (7,5). Najmanju srednju vrijednost su imale teme iz domena medicine rada (3), fizikalne medicine (2,1), laboratorijske dijagnostike (2) i alternativne medicine (2).

Druga grupa medicinskih sestara je definisala 22 teme. Najveće srednje vrijednosti imali su teme: bol u grudima (28,1), vakcinacija djece (25,8), pristup febrilnom djetetu (21,7), reanimacija (21,4), upotreba defibrilatora (20), tretman dekubitusa (16,6), trijaža pacijenta u hitnoj medicinskoj pomoći (16,2), prevencija i kontrola nezaraznih bolesti (15,5), njega novorođenog djeteta (14,5). Veoma nisku srednju vrijednost imali su teme: obrada rana (7), prevencija tuberkuloze (6,5), uklanjanje medicinskog otpada (6,5), fizikalna terapija (5), imobilizacija (5), postupci odvikavanja od pušenja (4,3), planiranje porodice i kontracepcija (4).

Ljekari i medicinske sestre prve grupe su postigli koncenzus da sve izabrane teme trebaju predavati ljekari i medicinske sestre Doma zdravlja Foča, u skladu sa svojim znanjem ili iskustvom. Ljekari i medicinske sestre druge grupe su postigli koncenzus da izabrane teme trebaju predavati ljekari porodične medicine ili specijalisti drugih grana medicine iz Doma zdravlja Pale, ljekari porodične medicine iz drugih domova zdravlja, ljekari KC Istočno Sarajevo i medicinske sestre sa dodatnom edukacijom iz porodične medicine iz Doma zdravlja Pale.

U obje grupe, prikaz slučajeva i praktična demonstracija kliničkih vještina su imali najveće srednje vrijednosti, dok je samo 13% učesnika navelo da želi slušati izabrane teme u obliku tradicionalnih didaktičkih metoda.

Ljekari i medicinske sestre Doma zdravlja Foča su postigli koncenzus da se proces supervizije edukacije treba obavljati kroz: pregled kartona od strane stručne osobe iz druge ustanove na godišnjoj osnovi, pregled kartona od strane Komisije za kvalitet Doma zdravlja Foča na mjesečnoj osnovi, mjesečni pregled uputnica i recepata i posmatranje rada u ordinaciji od strane stručne osobe iz druge ustanove jedanput mjesečno. Ljekari i medicinske sestre Doma zdravlja Pale nisu u potpunosti postigli koncenzus u pogledu metoda supervizije. Ljekari su se složili sa sljedećim metodama: pregled kartona od strane Komisije za kvalitet Doma zdravlja Pale na mjesečnoj osnovi, posmatranje rada u ordinaciji od strane osobe iz druge ustanove i mjesečni pregled uputnica i recepata, dok su medicinske sestre, uz navedene metode, predložile pregled kartona od strane stručne osobe iz druge ustanove na godišnjoj osnovi i godišnji pregled uputnica i recepata (Tabela 1).

Tabela 1. Metode supervizije edukacije

Metod supervizije	Ljekari (%)		Medicinske sestre (%)	
	Foča	Pale	Foča	Pale
Pregled kartona jedanput godišnje od strane stručne osobe iz druge ustanove	83	0	79	48
Pregled kartona od strane Komisije za kvalitet Doma zdravlja jedanput mjesečno	67	100	100	93
Posmatranje rada u ordinaciji od strane stručne osobe iz druge ustanove jednom mjesečno	83	76	62	74
Pregled izdatih recepata i uputnica jedanput godišnje	0	0	21	50
Pregled izdatih recepata i uputnica jedanput mjesečno	91	88	83	71

U Domu zdravlja Foča nije postignut konsenzus o metodama evaluacije znanja učesnika edukacije. U Domu zdravlja Pale većina učesnika je smatrala da se evaluacija treba obavljati godišnje, popunjavanjem upitnika o samoprocjeni (Tabela 2).

Diskusija

Internacionalne studije ukazuju da je Delfi tehnika veoma efikasna u analizi potreba za edukacijom zdravstvenih radnika, kao i poteškoća sa kojima se zdravstveni radnici susreću u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, prilikom brige za svoje pacijente, što je u skladu sa rezultatima ove studije (9-12).

Korištenjem Delfi tehnike omogućilo se postizanje konsenzusa o stepenu važnosti edukativnih potreba ljekara i medicinskih sestara iz domova zdravlja Foča i Pale, te su se izbjegli problemi, udruženi sa konvencionalnim komisijskim pristupom (veliki utrošak vremena, finansijski trošak, potencijalna pristrasnost pri donošenju odluka).

Svi učesnici studije su kompletirali sva tri upitnika, što je značajno uticalo na validnost studije. Kroz prvi upitnik je dobijeno mnogo više komentara i ideja, u odnosu na ostala dva upitnika, gdje je trebalo bodovati ili zaokružiti odgovore. Slična situacija se javila u studiji

jama Rowe-a i Hasson-a, koji uzrok iste objašnjavaju mogućim umorom učesnika studije [9,13].

Tabela 2. Metode evaluacije

Metod evaluacije	Ljekari (n)		Medicinske sestre (n)	
	Foča	Pale	Foča	Pale
Evaluacija nije potrebna	1	3	5	5
Test sa višestrukim izborom odgovora 2x godišnje	4	0	10	0
Test sa višestrukim izborom odgovora 1x godišnje	7	0	9	0
Upitnik za samoprocjenu svaka 3 mjeseca	1	0	0	0
Upitnik za samoprocjenu 2x godišnje	4	0	10	0
Upitnik za samoprocjenu 1x godišnje	6	14	9	26

Prednosti Delfi tehnike pri analizi potreba za edukacijom su bile visok stepen fleksibilnosti, mogućnost primjene u analizi različitih elemenata procesa edukacije, efektivna komunikacija između učesnika studije i usaglašavanje stavova oko najvećeg dijela iskaza. Slični rezultati su prikazani u radovima Murphy-a i Powell-a, koji navode da je demokratski i strukturirani pristup Delfi tehnike veoma korisno sredstvo za uspostavljanje kolektivne komunikacije i postizanje dogovora između različitih grupa [10,11].

U ovoj studiji, jedan od nedostataka Delfi tehnike je bila proizvoljnost pri smanjivanju broja iskaza. Pojedini iskazi su bili veoma nejasni i loše definisani, pa se o njima nije mogla dati povratna informacija.

Drugi nedostatak tehnike se pokazao u situaciji, gdje se nije mogao postići konsenzus između učesnika i gdje je postojala potreba za pažljivim i specifičnim donošenjem odluka o načinu primjene rezultata analize. Na iste nedostatke ukazuju različiti autori, te ističu da se kvalitet Delfi tehnike može značajno poboljšati učešćem grupe stručnjaka, koji sprovode sekvencijalnu obradu upitnika i daju povratne komentare ili sugestije [11,12,14].

Analiza potreba za edukacijom značajno je uticala da formiranje kurikuluma bude orijentisano ka samim

učesnicima kontinuiranog profesionalnog razvoja. Kurikulume programa kontinuiranog profesionalnog usavršavanja, obično, izrađuju komisije, koje iste potom diseminiraju predavačima, pod pretpostavkom da su autori kurikuluma, predavači i učesnici edukacije već usaglasili ciljeve učenja. Međutim, stavovi su često neusaglašeni, što dovodi do loše implementacije kurikuluma ili neposjećenosti predavanja od strane učesnika. Posner u svom radu opisuje ovaj problem i podstiče kolaborativni pristup izradi kurikuluma. U kolaborativnom pristupu učitelji i učenici se posmatraju kao osobe sa vlastitim stavovima i potrebama, koje trebaju aktivno učestvovati u donošenju odluka o uslovima svog rada ili učenja [15]. Korištenjem Delfi tehnike, ljekarima i medicinskim sestrama Domova zdravlja pružena je mogućnost da aktivno učestvuju u kreiranju programa kontinuiranog profesionalnog usavršavanja, kroz izražavanje vlastitih mišljenja i stavova o tome koje teme, pedagoške metode i metode evaluacije trebaju biti uključene u program. Kroz ovakav kolaborativni pristup, analiziran je daleko veći broj informacija, koje se ne mogu dobiti kroz rad komisije, a koje su svakako bitne za izradu kurikuluma.

Kao što se može vidjeti u ovoj studiji, potrebe ljekara za edukacijom su se značajno razlikovale između grupa. U Domu zdravlja Foča, postojala je veća potreba za temama iz oblasti pedijatrije i urgentne medicine, dok su u Domu zdravlja Pale najveće srednje vrijednosti imale teme vezane za hronična oboljenja ili stanja. Razlike u potrebama za edukacijom se mogu objasniti razlikama u prosječnoj starosti i radnom iskustvu. Najveći broj ljekara na Palama su specijalisti porodične medicine ili drugih medicinskih grana sa dugogodišnjim radnim iskustvom, za razliku od ljekara u Domu zdravlja Foča, koji su većinom mlađe životne dobi i sa kraćim radnim stažom. Sistem organizacije rada u Domovima zdravlja se razlikuje. U Domu zdravlja Foča, ljekari su prošli proces akreditacije i rade po principima porodične medicine već nekoliko godina, dok je proces imple-

mentacije porodične medicine u Domu zdravlja Pale još uvijek u tranziciji.

Medicinske sestre u Domu zdravlja Foča su definisale značajno veći broj tema, dok su se medicinske sestre iz Doma zdravlja Pale fokusirale samo na teme koje imaju praktični značaj u svakodnevnom radu. Premda pojedini autori navode da većina odraslih učenika preferira oblike edukacije koji su usmjereni ka prikupljanju informacija, u obje grupe medicinske sestre su bile podjednako zainteresovane za sticanje informacija i poboljšanje kliničkih vještina [16].

Rezultati istraživanja u ovoj studiji pokazuju, da je kolaborativan pristup izradi kurikuluma neophodan, jer jedinstven kurikulum za kontinuirani profesionalni razvoj ne bi bio adekvatan.

Zaključak

Delfi tehnika se pokazala kao brz, jednostavan i efikasan način kombinovanja znanja i sposobnosti grupe učesnika.

Korištenjem Delfi tehnike, ljekarima i medicinskim sestrama domova zdravlja pružena je mogućnost da aktivno učestvuju u kreiranju programa kontinuiranog profesionalnog usavršavanja, kroz izražavanje vlastitih mišljenja i stavova o tome koje teme, pedagoške metode i metode evaluacije bi trebalo da se uključe u program. Kroz ovakav kolaborativni pristup, analiziran je daleko veći broj informacija, koje se ne mogu dobiti kroz rad komisije, a koje su svakako bitne za izradu kurikuluma.

Proces istraživanja treba sprovoditi grupa stručnjaka kako bi validnost upitnika bila veća i u cilju izbjegavanja slabosti metodologije istraživanja.

Kontinuirano profesionalno usavršavanje ljekara porodične medicine i medicinskih sestara pretežno bi trebalo da se zasniva na učenju usmjerenom ka problemu, umjesto na tradicionalnim didaktičkim metodama.

Literatura

1. Polit D, Hugler B. Nursing research, Principles and Methods. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1999.
2. Gibson J. Using Delphi technique to identify the content and the context of nurses' continuing professional developmental needs. *J Clin Nurs* 1998;7:451-459.
3. Moreno-Casbas T, Martin-Arribas C, Orts-Cortes I, Comet-Cortes P. Identification of priorities for nursing research in Spain: a Delphi study. *J Adv Nurs* 2001;35:857-863.
4. Hasson F, Keeny S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs* 2000;32:1008-1015.
5. Delbeck AL, Van de Van AH, Gustafson DH. Group Techniques for Program Planning: A Guide to Nominal and Delphi Processes. Glenview: Scott, Foresman and Co; 1975.
6. Lewis AP, Bolden KJ. General practitioners and their learning styles. *J R Coll Gen Pract* 1989;39:187-9.
7. Simpson EL. Adult learning theory. A state of art. In: H. Lasker, J Moore, EL Simpson, eds. Adult

- Development and Approaches to Learning. Washington, DC: National Institute of Education; 1980.
8. Lawrence PF, et al. Determining the content of a surgical curriculum. *Surg USA* 1983;94: 309-17.
 9. Broomfield D, Humphris GM. The cancer education requirements of GPs. *Med Edu* 2001;35: 928-937.
 10. Murphy MK, Black N, Lamping DL, McKee CM, Sanderson CFB, Askham J, et al. Consensus development methods and their use in clinical guidelines development. *Health Technol Asses* 1998;2(3): 1-88
 11. Powell C. The Delphi technique : myths and realities. *J Adv Nurs* 2003;41(4):376-382.
 12. Sackman H. Delphi Assessment: Expert Opinion, Forecasting and Group Process. R-1283-PR, Santa Monica: Rand Corporation; 1974.
 13. Rowe G., Wright G, Bolger F. Delphi: a re- evaluation of research and theory. *Tech Forecast Soc Change* 1991;39:235-251
 14. Goodman C. The Delphi technique: a critique. *J Adv Nurs* 1987;12: 729-734.
 15. Posner GJ. *Analyzing the Curriculum*. New York: McGraw-Hill; 1995
 16. Haines C. Assessing needs for palliative care education of primary care physicians: result of a mail survey. *J Palliat Care* 1993; 9:23-6.

Using the Delphi technique to identify the educational needs of family physicians and nurses

Maja Račić¹, Branka Debelnogić², Radmila Milić³, Vesna Krstović-Spremo², Draženka Đurić⁴

¹Department of Family Medicine, Medical Faculty Foča, University of East Sarajevo

²Health Center Pale

³Health Center Foča

⁴Health Insurance Fund of the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. The Delphi technique is a procedure where a panel of experts distributes questionnaires and collects back information for the purpose of coming to a group consensus on a specified topic. The aim of the study was to examine the effectiveness of the Delphi technique in determining educational needs of family physicians and nurses.

Methods. The first group of participants included 12 doctors and 24 nurses, employed at the Health Center Foča. The second group of participants included 17 doctors and 31 nurses, employed at the Health Center Pale. In the research the Delphi technique with three iterative questionnaires was used.

Results. The doctors and nurses in both groups came to consensus about the topics, methodology and lecturers. In both groups, the case survey and practical demonstrations had the greatest mean value while only 13% of the participants indicated the traditional didactic methods. At the Health Center Pale they did not come to consensus about the kind of supervision. At the Health Center Foča they did not come to consensus about the method of evaluation.

Conclusion. The Delphi technique is a flexible and quick method of investigation which can be used for analyzing educational needs. This technique becomes more valid and effective in as much as the group of experts are able to follow and analyze the information until they come to a consensus. Continuing education for doctors and nurses should be based on problem-oriented learning instead of the traditional didactic method.

Key words: Delphi technique, continuing professional development, education

Originalni rad

Procjena postoperativnog bola

Sanja S. Marić¹, Radmil J. Marić², Veljko Marić², Vjeran Saratlić²,
Novica T. Petrović³, Vujadin M. Mujović⁴

¹Služba za anesteziju i reanimaciju, ²Hirurška klinika, ³Neurološka klinika, Klinike i bolničke službe Foča, Klinički centar Istočno Sarajevo, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

⁴Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Uvod. Neadekvatna postoperativna analgezija može uticati na funkcionisanje gotovo svih organskih sistema i značajno povećati postoperativni morbiditet i mortalitet. Cilj istraživanja bio je da se analizira i procijeni reakcija pacijenata na bolne senzacije uzrokovane hirurškom intrevencijom u ranoj fazi akutnog postoperativnog bola.

Metode rada. Rad predstavlja prospektivnu studiju koja prati reakciju pacijenta 24 sata postoperativno, nakon različitih operativnih zahvata. Jedini kriterijum za uključenje pacijenata u studiju bio je potreba za elektivnim hirurškim zahvatom. Kao izvor podataka, korištene su istorije bolesti sa kompletnom medicinskom dokumentacijom.

Rezultati. U studiju je uključeno 126 pacijenta. Grupa je podijeljena u tri podgrupe: I - operacije žučne kese, II - resekcije želuca i crijeva, III - operacije kila prednjeg trbušnog zida. Postoperativno, ordinirani su svima isti analgetici noraminofenazon i ketoprofen. Procjena intenziteta bola i provjera terapijskog efekta vršena je u miru, u regularnim vremenskim razmacima prema odgovarajućim skalama za procjenu jačine i kvaliteta bola. U vrijeme postojanja potrebe za analgetikom pacijenti su na skali za bol pokazali vrijednost od 6,84 do 7,14 (VAS – vizuelna analogna skala). Vrijednosti homeostatskih varijabli u ranom postoperativnom periodu ostale su u granicama referentnih vrijednosti.

Zaključak. Ordiniranjem analgetika „na zahtjev“ pacijenta ne postiže se zadovoljavajuća analgezija, jer prvi postoperativni dan pacijenti imaju jak bol (VAS - 7).

Ključne riječi: postoperativni bol, procjena bola, analgezija

Adresa autora:

Asist. dr Sanja S. Marić,
Svetosavka bb, 73300 Foča
sanja_djm@yahoo.com

Uvod

Bol je neprijatan osjećaj koji opisuje osoba koja ga doživljava i simptom zbog koga se pacijenti najčešće javljaju ljekaru. Svi osjećaji u našem organizmu zavise od impulsa koji nastaju odgovarajućim nadražajem receptora i daljeg provođenja do centralnog nervnog sistema (CNS) [1-6]. Od nociceptora draž se prenosi u centralni nervni sistem vlaknima anterolateralnog spinothalamičkog trakta (Slika 1). Mozak kontroliše svoj senzorni input odabirom važnih informacija (endogeni sistem analgezije). U senzornoj kori se vrši finalna integracija bolne informacije [3,7-9].

Akutni bol je dominantan problem u postoperativnom periodu kod svakog svjesnog bolesnika [10-12]. Fiziološke promjene, kao odgovor na stres, karakterišu ubrzanje pulsa i disanja, porast arterijskog pritiska, sniženje saturacije hemoglobina kiseonikom, pad parcijalnog pritiska kiseonika i porast ugljen-dioksida u arterijskoj krvi. Povećan tonus simpatikusa i hipotalamusni uzrokovani refleksi dovode do povišenog izlučivanja kateholamina, hormona rasta, glukagona, aldosterona, kortikosteroida, uz supresiju sekrecije inzulina [2,13-18]. Ovo je posebno značajno kod akutnog operativnog i postoperativnog bola, gdje neadekvatna analgezija, manifestovana fiziološkim i endokrino-metaboličkim odgovorom, može uticati na funkcionisanje gotovo svih organskih sistema i povećati postoperativni morbiditet i mortalitet [19-22].

Još uvijek ne postoje validni objektivni parametri za procjenu bola [23-24]. Od humoralnih markera za procjenu bola može se određivati nivo kortizola i nivo kateholamina u plazmi. Nociceptin, nocistatin i cistatin

C u likvoru jesu novi kandidati koji mogu predstavljati objektivne markere za bol [11, 15, 25-28].

Dobra procjena bola omogućava adekvatan izbor metode kupiranja bola, kao i procjenu efikasnosti primjenjenog tretmana. Pošto je bol subjektivno iskustvo, jedina osoba koja može da utvrdi njegovo prisustvo i intenzitet je pacijent [26-27]. Za procjenu postoperativnog bola koriste se jednodimenzionalne skale, od kojih su najpoznatije:

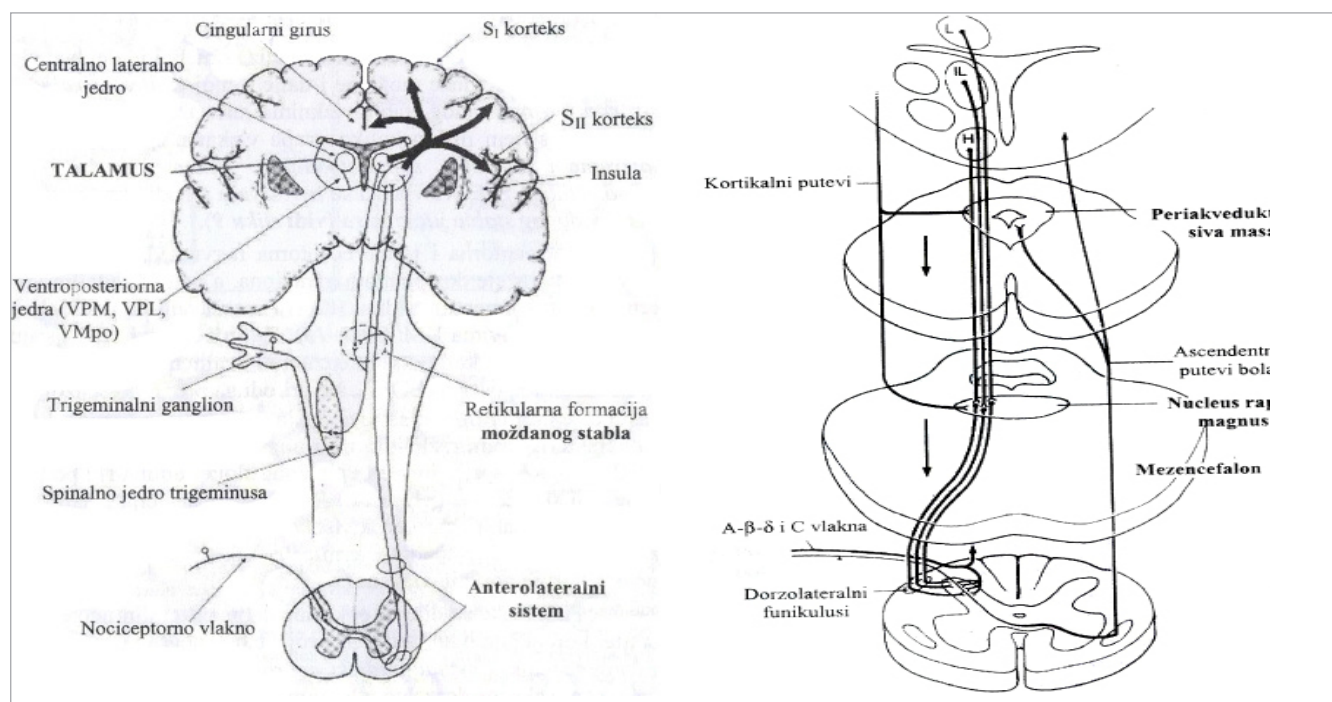
1. vizuelna analogna skala (VAS),
2. govorna skala (VRS), četvorostepena ili petostepena,
3. numerička skala (NRS) i
4. skala za procjenu bola sa licima (FPS).

Poznavanje neurofiziologije bola od esencijalnog je značaja za dobru medicinsku praksu, dijagnostiku i terapiju različitih bolnih stanja [2-4,10,14,22-24,30]. Koncept balansirane analgezije koji se zasniva na činjenici da se kombinacijom lijekova i terapijskih postupaka stvori režim sinergističke kontrole bola koja najefikasnije štiti pacijenta od hirurškog stresa, čime se smanjuje broj postoperativnih komplikacija, poboljšava ishod liječenja i smanjuje vrijeme hospitalizacije [1,8,23,29,31-35].

Supstance koje se primjenjuju u tretmanu bola mogu se podijeliti u tri velike grupe:

1. opioidni analgetici,
2. neopiodni analgetici,
3. adjuvantni psihotropni analgetici [23,36].

Cilj istraživanja bio je da se analizira i procijeni reakcija pacijenata na bolne senzacije uzrokovane hirurškom in-



Slika 1. Ushodni i nishodni putevi bola [26]

tervencijom u ranoj fazi akutnog postoperativnog bola.

Metode rada

Rad predstavlja prospektivnu studiju koja obuhvata grupu od 126 pacijenata, kod kojih su, u toku 2005. i 2009. godine, izvršeni različiti operativni zahvati i postoperativno ordinirani različiti analgetici. Ispitivanje je provedeno u Kliničkom centru Medicinskog fakulteta Istočnog Sarajeva, na Hirurškoj klinici u Foči. Kao izvor podataka koristili smo istorije bolesti sa kompletnom medicinskom dokumentacijom, kartone anestezije i kartone pacijenata.

Svi pacijenti su pripadali I i II grupi ASA klasifikacionog sistema prema Američkom udruženju anesteziologa (ASA) [1,5,27].

Drugi kriterijum za izbor u studiji bio je hirurška intervencija. Prema vrsti operativnog zahvata, pacijenti su podijeljeni u 3 grupe:

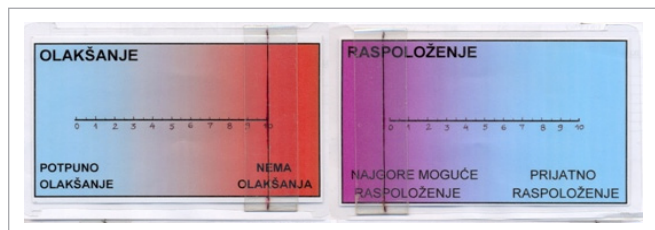
- I grupa – operacije žučne kese - 45 pacijenata,
- II grupa – resekcije želuca - 31 pacijent,
- III grupa – resekcije crijeva - 50 pacijenata.

Svi operativni zahvati izvedeni su poznatim klasičnim hirurškim metodama.

Svi operativni zahvati su bili elektivni i pacijenti su pripremani za operaciju po istoj standardizovanoj šemi. Svi pacijenti su operisani u opštoj endotrahealnoj anesteziji uz primjenu istih lijekova.



Slika 2. Skala za procjenu intenziteta i kvaliteta bola, prednja i zadnja strana



Slika 3. Skala za procjenu olakšanja bola i raspoloženja pacijenta, prednja i zadnja strana

Procjena intenziteta bola i provjera terapijskog efekta određenog analgetika, vršena je u regularnim vremenskim razmacima. Procjena intenziteta bola vršena

je kod svih pacijenata u miru. Za evaluaciju bola koristili smo „vlastitu kombinovanu skalu“ za procjenu bola koju smo dobili kombinacijom vizuelne analogne skale (VAS), numeričke skale (NRS) i skale sa izrazima lica (FPS), koje smo kombinovali sa MPAC kartom (Memorial Pain Assessment Card) (Slika 2 i 3) [3,10-14,24].

Odgovor o jačini bola davao je sam pacijent uz objektivnu procjenu njegovog opšteg stanja od strane medicinskog osoblja (najčešće medicinska sestra koja ordinira analgetik ili anesteziolog).

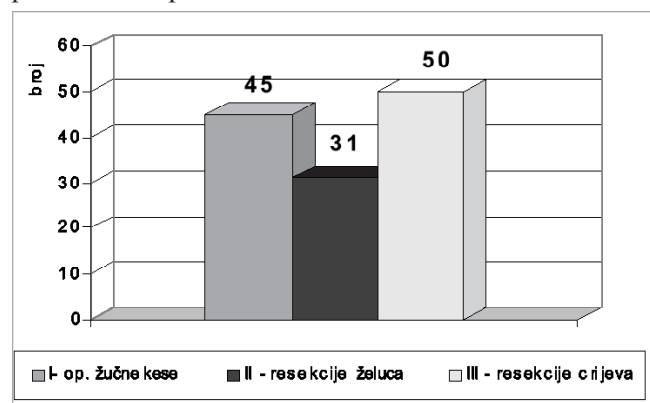
Analgetici su ordinirani po istom protokolu u zavisnosti od njihove vrste. Svakoj grupi pacijenata, prema vrsti operativne intervencije, ordinirali smo različite analgetike u odgovarajućim terapijskim dozama:

1. Novalgetol, (noraminofenazon, Galenika), u dozi 1,0-2,0 g u 100 ml 0,9% NaCl i.v, tokom 15 min., svakih 8 sati;
2. Ketonal, (ketoprofen, Lek), u dozi 100 mg i.v, svakih 12 sati;

Svi prikupljeni podaci su statistički obrađeni. Korištene su mjere deskriptivne statistike, tabeliranje i grafičko prikazivanje.

Rezultati

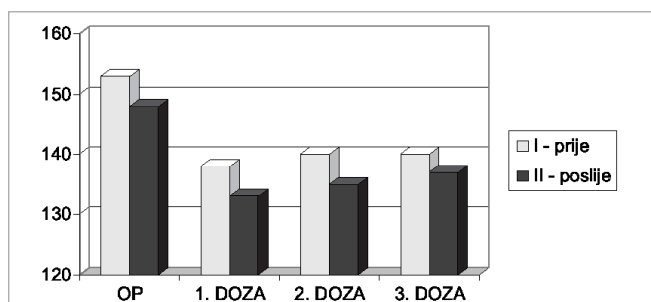
U našem istraživanju pacijenti su podijeljeni u tri grupe prema vrsti operativnih zahvata.



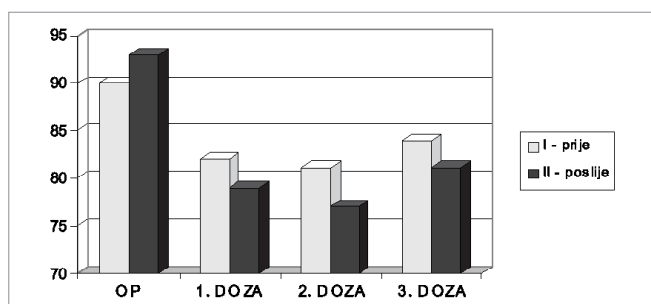
Grafikon 1. Grupe pacijenata prema vrsti operativnog zahvata

Pacijenti su prosječno imali 58 godina ($\pm 10,6$). Najstariji pacijent je imao 77, a najmlađi 38 godina. Od 126 pacijenata, odnos prema polu bio je 55 muškaraca i 71 žena.

Grafikon 2 pokazuje vrijednosti sistolnog krvnog pritiska (SKP) u različitim vremenima. Uočava se pad sistolnog krvnog pritiska 30 minuta nakon ordiniranja analgetika. Dijastolni krvni pritisak (DKP) je bio prosječno nešto veći na kraju operacije, a u svim ostalim vremenima, poslije ordiniranja analgetika, došlo je do blagog pada DKP (Grafikon 3).

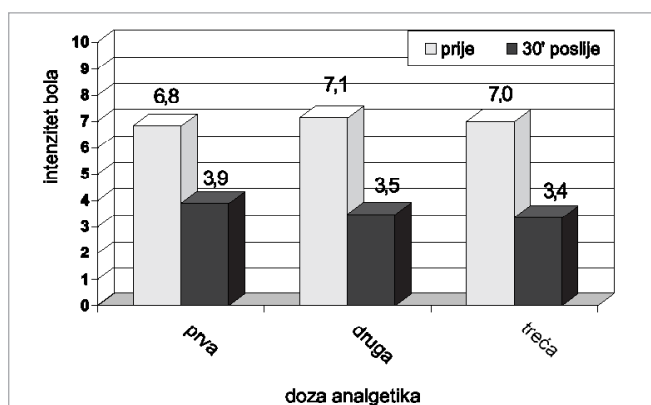


Grafikon 2. Sistolni krvni pritisak prije i poslije operacije, odnosno primjene tri doze analgetika



Grafikon 3. Dijastolni krvni pritisak prije i poslije operacije, odnosno primjene tri doze analgetika

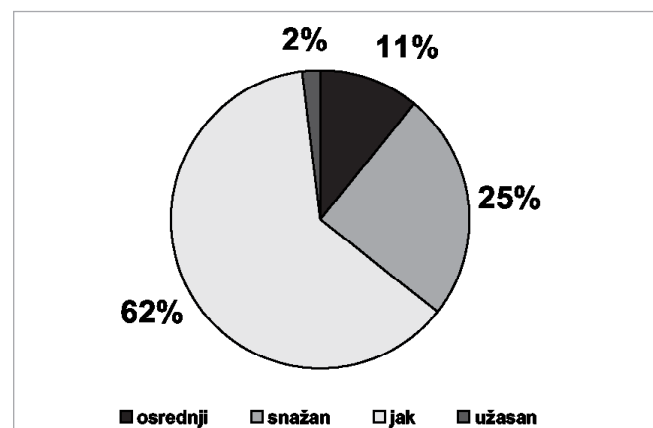
Pad vrijednosti DKP nije klinički značajan, iako je Studentovim t-testom dobijena statistički značajna razlika ($p < 0,05$). Na Grafikonu 4 može se vidjeti da su pacijenti u vrijeme traženja analgetika pokazivali bol intenziteta oko 7 na skali, što odgovara jakom bolu. Pola sata nakon toga registrovano je da je prosječno bol bio znatno blaži, u zavisnosti od analgetika. Na skali su pokazivali vrijednosti oko 3,5, što odgovara umjerenom bolu.



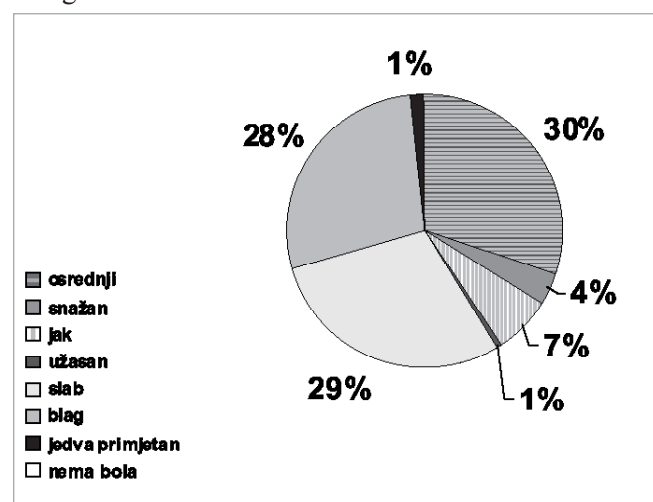
Grafikon 4. Intenzitet bola prije i pola sata nakon davanja analgetika

U svim grupama, u svakom od ispitivanih vremena, pola sata nakon davanja analgetika, zabilježeno je na

skali smanjenje bola za 3 do 3,5 mjerne jedinice. Studentovim t-testom dobijena je statistički visoko značajna razlika ($p < 0,01$) (Grafikon 4). Procjena kvaliteta bola vršena je pomoću odgovarajuće skale, gdje su pacijentima ponudeni različiti opisni odgovori o kvalitetu bola (Grafikoni 5 i 6).



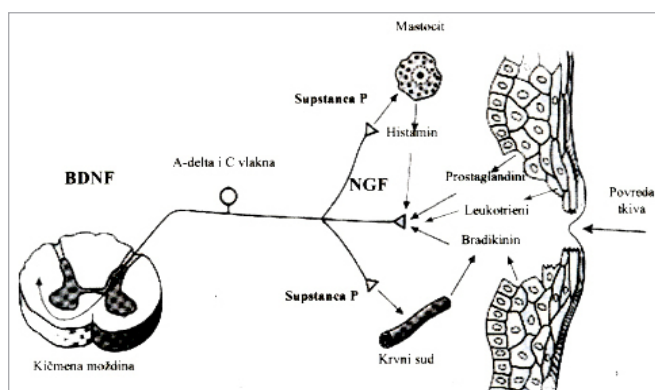
Grafikon 5. Kvalitet bola u vreme uzimanja analgetika



Grafikon 6. Kvalitet bola pola sata posle uzimanja analgetika

Diskusija

Do 70% pacijenata se žali na umjeren ili jak bol nakon hirurške intervencije. Akutni hirurški bol nastaje zbog lokalnog oštećenja tkiva hirurškom incizijom koji pokreće kaskadu inflamatornog procesa, kao i nervnog oštećenja koji vodi ka neuropatskom bolu (Slika 4). Oba ova procesa mogu voditi u perifernu i centralnu senzitivizaciju. Oba tipa senzitivizacije imaju klinički značaj jer mogu dovesti primarne i sekundarne hiperalgezije, alodinije i prolongiranog neuropatskog bola koji ne odgovara na opioide [2,13-16].



Slika 4. Oslobađanje medijatora nakon stimulacije nociceptora [26]

Olakšavanje ili uklanjanje bola jedan je od najvažnijih problema u medicini. Cilj analgezije je da se smanji ili ukloni osjećaj bola, a time i njegove negativne osobine [11,26]. Postoperativni bol je najintenzivniji prvog dana, zatim mu intenzitet opada, ali se može reći da intenzivan bol minimalno traje tri dana [3,11,26].

Bol je senzorni modalitet koji sadrži afektivnu (emotivnu) komponentu, tako da ekspresija bola (verbalna, motorna) može da bude vrlo subjektivna veličina [23-24]. Procjena se vrši u miru (resting pain control), te pri pokretu i kašlju (dynamic pain control). Praćenje se vrši u regularnim vremenskim intervalima, u zavisnosti od bolesnika, jačine bola i vrste operacije. Bol se procjenjuje prije i nakon primjene analgetske metode [26-27]. U našoj studiji pacijenti su sami određivali intenzitet bola uz pomoć skale za bol od 0 do 10, gdje je nula značila da nema bola, a 10 da je bol najintenzivniji („vlastita kombinovana skala“, Slika 2 i 3). Najčešće korištena metoda je opis intenziteta bola: blag, umjeren i intenzivan, pri čemu pacijent bira riječ koja najviše odgovara opisu intenziteta njegovog bola. Prema literaturi bol na VAS skali 4-6 zahtijeva analgetski tretman, a bol preko 7 predstavlja urgenciju [10-14,24].

Kod svih naših pacijenata došlo je do smanjenja SKP i DKP na kraju operacije, kao i pola sata nakon ordiniranja analgetika u svim vremenima za oko 4 mm Hg. Dobijene razlike nemaju klinički značaj, mada je Studentovim t-testom dobijena statistički značajna razlika ($p < 0,05$).

Frekvencija srčane akcije, kod ispitivanih pacijenata,

nije pokazivala odstupanje od referentnih vrijednosti prilikom izvršenih mjerenja. Postoji tendencija blagog pada srčane frekvencije u svim vremenima (86-79 mmHg).

Znojenje je registrovano kod 21 ili 16,7% od 126 pacijenata u vrijeme najjačeg bola.

Nakon uzimanja analgetika, uočeno je da je 16 njih ili 76% prestalo da se znoji. Maknamarinim testom postoji visoko statistički značajna razlika ($p < 0,01$).

Od 126 pacijenata koji su ispitivani, njih 16 ili 12,7% je u vrijeme javljanja bola imalo osjećaj otežanog disanja. Pola sata nakon ordiniranja analgetika, kod njih 13 ili 81% taj osjećaj je prestao. Maknamarinim testom dobila se statistički visoko značajna razlika ($p < 0,01$).

Zanimalo nas je da li pacijenti kojim su izvršeni operativni zahvati u abdomenu (operacije žučne kese i resekcije želuca i crijeva) imaju bolove praćene otežanim disanjem više od operacije kila prednjeg trbušnog zida. Hi-kvadrat (χ^2) testom nije se dobila statistički značajna razlika između grupa definisanih operativnim zahvatom ($\chi^2 = 7,296$, $p > 0,05$).

U vrijeme traženja prvog analgetika, najveći broj bolesnika (62 %) je odgovorio da ima jak bol, a najmanji broj (2%) da ima užasan bol (Grafikon 5). Pola sata nakon ordiniranja analgetika, došlo je do značajnog smanjenja osjećaja bola kod svih pacijenata prema odgovarajućoj skali (od jakog i snažnog, na blag i slab) (Grafikon 6). Studentovim t-testom dobijena je visoko statistički značajna razlika ($p < 0,01$).

Zaključak

Svi pacijenti su u vrijeme zahtjeva za analgetikom, bez obzira na vrstu operacije, na skali pokazali jak bol (VAS - 7).

Vrijednosti arterijskog krvnog pritiska i srčane frekvence kod pacijenata nisu odstupale od graničnih vrijednosti u vrijeme osjećaja najjačeg postoperativnog bola. U vrijeme postojanja najjačeg bola zabilježeno je znojenje kod 21% i otežano disanje kod 12% pacijenata.

Ordiniranjem analgetika „na zahtjev“ pacijenta, postoperativno se ne postiže zadovoljavajuća analgezija, jer prvi postoperativni dan pacijenti na VAS imaju jak bol (VAS - 7).

Literatura

1. Ameres MJ, Yeh B: Pain After Surgery. 2003. Available at www.emedicine.com
2. American Medical Association: Pain Management: Pathophysiology of Pain and Pain assessment. 2007. Available at <http://jhuleah.files.wordpress.com>
3. Cummings M, et al. Regional myofascial pain: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:367.
4. Moss E, Taverner T, Norton P, Lesser P, Cole P. A survey of postoperative pain management in fourteen hospitals in the UK. *Acute Pain* 2005;7(1):13-20.
5. Aubrun F, Paqueron X, Langeron O, et al. What pain scales do nurses use in the postanesthesia care unit?. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20(9):745-9.
6. Jensen MP. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain* 2003;4(7):407-14.
7. Dolin S et al. Effectiveness of acute postoperative pain management. *Brit J Anesth* 2002;89:409-423.
8. Stein C, Schafer M, Machelska H. Attacking Pain At Its Source: New Perspective on Opioids. *Nat Med* 2003;9 (8):1003-1008.
9. Zahn PK. Mechanisms for pain caused by incisions. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27 (5): 514-6.
10. Hatrick CT, Kovan JP. Pain assessment following general anesthesia using the Toddler Preschooler Postoperative Pain Scale: A comparative study. *J Clin Anesth* 2002;14(6):411-5.
11. Jovanović J. Farmakoterapija bola. Beograd: Elit Medica; 2003.
12. Mujović VM. Medicinska fiziologija I, Compendium. Beograd: A-Z Book o.d; 2004.
13. Schaffer I. Postoperative pain as the fifth vital parametar. *Med Pregl* 2001;54(5-6):283-7.
14. Gagliese L. Assessment of pain in the elderly. In: Turk DC, Melzack R, eds. *Handbook of Pain Assessment*. 2nd ed. New York: Guilford Press; 2001. p. 119-133.
15. Laitinen J, Nuutinen LS, Puranen J, Ranta P, Salomaki T. Effect of a non-steroidal antiinflammatory drug, diclofenac, on haemostasis in patients undergoing total hip replacement. *Acta Anaesth. Scand* 1992;36(5):486-9.
16. Bhave G, Gereau RW. Posttranslational Mechanisms of Peripheral Sensitization. *J Neurobiol* 2004;61(1):88-106.
17. Malik AB, Bajwa ZH. Highlights From the 22nd Annual Scientific Meeting of the American Pain Society, *Medscape Neurology & Neurosurgery*, 2003; 5 (1).
18. Briggs M, Closs JS. A descriptive study of the visual analogue scales and verbal rating scales for the assessment of postoperative pain in orthopedic patients. *Pain Symp Manag* 1999;18 (6):438-445.
19. Lehmann KA, Tenbuhs B, Hoeckle W. Postoperative on-demand analgesia with pentazocine (Fortral). *Langenbecks Arch Chir* 1985;367(1):27-40.
20. Eisenbach JC, Thomas JA, Rauck RL, Curry R, Li X. Cystatin C in cerebrospinal fluid is not diagnostic test for pain in humans. *Pain* 2004;107 (3):207-212.
21. Kehlet H. Postoperative Pain. *ACS Surgery*. 2005.
22. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22(5):588-93.
23. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000;93:1123-1133.
24. Lalević P. Anesteziologija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva. 1999.
25. Kostamovaara PA, Hendolin H, et al. Ketorolac, diclofenac and ketoprofen are equally efficacious for pain relief after total hip replacement surgery. *Br J Anaesth* 1998;81:369-372.
26. Mujović VM. Fiziologija. Compendium po ukusu studenata 3. Beograd: Draslar partner; 2010.
27. Pickering TG. Pain and Blood Pressure. *J Clin Hypertension* 2003;5(5):359-361.
28. McCarthy MJr, Chang CH et al. Visual analog scales for assessing surgical pain. *J Am Coll Surg* 2005;201(5):245-52.
29. Lutomski DM, Niemeyer S, Payne C, Pruemmer J. Quality Assurance in the Prescribing of Patient-Controlled Analgesia and Opioids. *Am J Health-Syst Pharm* 2003;60(14):1476-1479.
30. Maj S, Centkowski P. A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizol sodium in Poland. *Med Sci Monit* 2004;10(9):93-95.
31. Mannes AJ, Martin BM, Yang HJT, Keller JM, Lewis S, Gaiser RR, Iadarola MJ. Cystatin C as a cerebrospinal fluid biomarker for pain in humans. *Pain* 2003;102:251-256.
32. Simonnet G. Opioids: From analgesia to antihyperalgesia? *Pain* 2005; 118(1-2):8-9.
33. Mujović VM. Bol: Fiziološke osnove i strategija analgezije, 2.ed. Beograd: Elit medica; 2003.
34. Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase Isozymes: The Biology of Prostaglandin Synthesis and Inhibition. *Pharmacol Rev* 2004;56:387-437.
35. Stamenković D, Janković Z, Zorić S, Malenković V, Milosavljević. Metode za procenu bola. Intersekcijski sastanak anesteziologa Jugoslavije, Herceg Novi. *Zbornik radova*. 2000; 115-122.
36. Varagić VM, Milošević MP. Farmakologija, XVI ed. Beograd: Elit Medica; 2001.

Postoperative pain assessment

Sanja S. Marić¹, Radmila J. Marić², Veljko Marić², Vjeran Saratlić²,
Novica T. Petrović³, Vujadin M. Mujović⁴

¹Department of Anesthesia and Resuscitation, ²Clinic of Surgery, ³Clinic of Neurology, Clinical and Medical Services Foča, Clinical Center of East Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

⁴Medical Faculty, University of Belgrade

Introduction. Inadequate postoperative analgesia can affect the functioning of almost all organ systems and significantly increase morbidity and mortality.

The aim of study was to analyze and assess response of patient's painful sensations caused by surgical intervention in early stage of acute postoperative pain.

Methods. This paper presents a prospective study that follows the reaction of the patient 24 hours postoperatively after different surgical procedures. The only criterion for inclusion in the study was the need for elective surgical intervention. As a source of data used were medical records with complete medical documentation.

Results. The study included 126 patients. The group is divided into three subgroups: I - gallbladder surgery, II - resection of the stomach and intestines, III - surgery of abdominal wall hernia. The same analgesics are ordained postoperative: noraminofenazon, and ketoprofen. The severity of pain and testing treatment effect was carried out peacefully, at regular intervals by the appropriate scale for the assessment of the strength and quality of pain. At the time of the need for analgesic patients on a scale of pain showed a value of 6,84 to 7,14 (VAS - visual analog scale). Homeostatic values of variables in the early postoperative period, it remained within normal values.

Conclusion. Administration of analgesics "at the request" of the patient not achieved satisfactory analgesia, because in the first postoperative day the patients will have a severe pain (VAS - 7).

Key words: postoperative pain, pain assessment, analgesia

Originalni rad

Alkoholna bolest kod žena: istraživanje odabranih faktora

Milan Stojaković^{1,2}, Sanja Vukadinović¹

¹Klinika za psihijatriju, Klinički centar Banja Luka

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Banja Luci, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Pijenje alkoholnih pića i problemi vezani uz prekomjerno pijenje oduvijek su bili mnogo češći kod muškaraca nego kod žena. Međutim, alkoholizam žena je u posljednje vrijeme sve veći problem. Smatra se da broj žena alkoholičara raste brže od ukupnog porasta broja alkoholičara. Cilj rada je bio da se istraži zastupljenost alkoholne bolesti kod žena liječenih na Klinici za psihijatriju u Banja Luci, kao i faktori (stav prema alkoholizmu, dob, pol, bračno stanje, nivo obrazovanja, mjesto življenja, vrstu pića, dodatne psihijatrijske poremećaje) koji imaju uticaj na samu raširenost oboljenja.

Metode. Korišteni su podaci iz medicinske dokumentacije pacijenata liječenih u Klinici za psihijatriju, KC Banja Luka, PTSS test i HAMD. Kao izvor podataka korišteni su namjenski konstruisani upitnici za odrasle.

Rezultati. Od ukupno 200 hospitalizovanih pacijenata ženskog pola povremeno je alkohol pilo prije hospitalizacije 45% ispitanica, da nije pilo odgovorilo je 31%, probalo je alkohol 18,5%, a njih 5,5% dalo je odgovor da je svakodnevno konzumiralo alkoholna pića.

Zaključak. U ispitivanom uzorku veći je broj visokoobrazovanih žena (55,5%) nego neobrazovanih (44,5%). Najviše piju neudate žene (39%), zatim razvedene ili žene u toku brakorazvodne parnice (30%), žene u braku (25%) i udovice (6%). 56% žena koje piju alkohol su u urbanoj sredini, a u ruralnoj sredini 44%. Žene češće piju ljuta pića (67%) i imaju dodatne depresivne smetnje ili depresivni poremećaj (69,5%) nego druge psihijatrijske poremećaje. Naše istraživanje pokazuje da je odnos žena i muškaraca liječenih od alkoholne bolesti na Klinici za psihijatriju 1:5,03.

Ključne riječi: alkoholizam, žene, faktori raširenosti oboljenja

Adresa autora:

Prof. dr Milan Stojaković,
Klinika za psihijatriju, Klinički centar Banja Luka
Mačvanska 17, 78000 Banja Luka
milan.stojakovic@blic.net

Uvod

Alkoholizam se definiše kao poremećaj u kojem ponovljena upotreba alkoholnih pića ima nepovoljan efekat na zdravlje onog ko uzima alkoholna pića (somatsko i psihičko zdravlje), na njegovo socijalno prilagođavanje i radnu sposobnost [1].

Alkoholičari su one osobe koje ekscesivno uživaju alkoholna pića postajući postepeno zavisne od alkohola, pri čemu ispoljavaju bilo otvorene duševne poremećaje, bilo manifestacije koje zahvataju njihovo somatsko i duševno zdravlje, njihove odnose sa drugim osobama i njihovo dobro socijalno i ekonomsko ponašanje, bilo da samo ispoljavaju prodrome koji nagovještavaju poremećaje takvog karaktera (SZO). Pijenje alkoholnih pića i problemi vezani uz prekomjerno pijenje oduvijek su bili mnogo češći kod muškaraca nego kod žena. Međutim, alkoholizam žena je u posljednje vrijeme sve veći problem. Smatra se da broj žena alkoholičara raste brže od ukupnog porasta broja alkoholičara. Alkoholizam muškaraca i alkoholizam žena ima određene specifičnosti, koje se odnose ponajprije na uzroke pijenja. Razlike postoje i u načinu pijenja, starosnoj dobi - kad počinje piti muškarac, a kad žena, te posljedica prekomjernog pijenja. Specifičnost alkoholizma muškaraca i žena uzrokovana je brojnim kulturno-istorijskim i društveno-ekonomskim faktorima. Društvena kretanja izazvala su velike promjene u socijalnim odnosima, a značajne promjene su se dogodile i u porodičnim odnosima. Prema podacima iz literature, odnos broja muškaraca i žena alkoholičara početkom šezdesetih godina bio je 8:1, što u odnosu prema ranijem razdoblju pokazuje porast alkoholizma među ženama. Desetak godina kasnije taj se odnos promijenio na 6:1 da bi danas u prosjeku iznosio 5:1, te su čak posljednjih deset godina epidemiološke studije pokazale da žene sve više piju i da je omjer muškaraca alkoholičara prema ženama alkoholičarkama 1:3,5 [2]. Međutim, odnos broja muškaraca i žena alkoholičara nije isti u svim zemljama, iako je približan u onima gdje je alkoholna bolest i najrasprostranjenija.

Uloga žene u društvu se posljednjih stotinu godina bitno promijenila. Emancipacija žene je društveni proces koji je promijenio ženu kao društveno biće. Iz tog konteksta, proizlazi da je ona, dobivši sve veća prava, dobila i veće obaveze, prema kojima mnoge žene nisu mogle adekvatno odgovoriti, pa su u pojedinim životnim situacijama postale osjetljivije, sklone neurotičnim reagovanjima uz sve više prisutna depresivna raspoloženja [3].

Kad jednom žena (slično kao i muškarac) stekne određeno iskustvo s alkoholom i nauči da njegovo psihofarmakološko djelovanje može "zaliječiti" ili barem privremeno ublažiti psihičke poteškoće, daleko je veća vjerovatnoća da će dugotrajna izloženost nepovo-

lnim faktorima (porodični problemi, poteškoće na radnom mjestu) uzrokovati daljnje i učestalije pijenje alkoholnih pića kod žena, te i samu alkoholnu zavisnost. Radi se o ozbiljnom problemu kojem se mora stručno i pravovremeno pristupiti. Kod dijagnostikovanja i liječenja alkoholizma kod žena uključeno je mnogo skrivanja, prikrivanja, racionalizacija, te stida - kako kod osobe koja se treba liječiti, tako i kod porodice čiji je ta osoba član. Važno je pronaći prihvatljiv način motivacije za liječenje bolesne osobe, u liječenju obuhvatiti sve nivoe poremećaja (psihičke i organske smetnje), te osigurati individualan pristup. Pri tome je neophodno analizirati niz faktora od kojih smo u ovom istraživanju odabrali samo neke.

Cilj rada je istražiti zastupljenost konzumiranja alkohola kod žena liječenih od alkoholizma, te istražiti neke faktore (stav prema alkoholizmu, dob, pol, bračno stanje, nivo obrazovanja, mjesto življenja, vrstu pića, dodatne psihijatrijske poremećaje i druge) koji imaju uticaj na samu raširenost oboljenja.

Metod rada

Retrospektivnom ekstenzivnom studijom analizirani su podaci medicinske dokumentacije pacijenata Klinike za psihijatriju, Kliničkog centra u Banja Luci.

Intenzivnim istraživanjem obuhvaćeno je 200 ispitanica ženskog pola, različitog uzrasta, bračnog stanja, školske spreme i mjesta življenja, koje su bile hospitalizovane na Odjeljenju za bolesti zavisnosti, odsjek za alkoholizam, Klinike za psihijatriju u Banja Luci u vremenskom periodu od 31. 7. 2005. do 10. 11. 2010. godine, kojima je postavljena dijagnoza Aethylismus (F10.2 prema ICD-10). U istom vremenskom periodu broj hospitalizovanih muških pacijenata, liječenih od bolesti zavisnosti uzrokovane alkoholom iznosio je 1007.

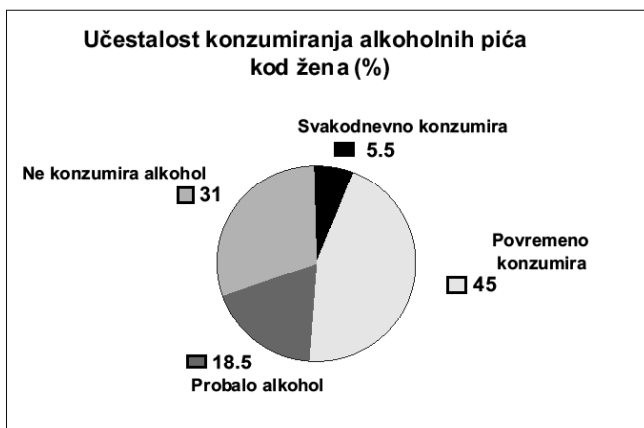
Putem posebno dizajniranog upitnika analizirani su odgovori na pitanja i faktori koji se odnose i dovode do razvijanja navike i učestalosti konzumiranja alkohola kod žena, kao i odnos broja muškaraca i žena alkoholičara. U upitniku su pored ostalog i posebna pitanja oko seksualnih poteškoća i navika.

Kako se depresivni poremećaj može javiti kao sekundarni fenomen s obzirom na alkoholizam, bilo u toku same bolesti, bilo tokom terapijske apstinencije, tako smo dodatno kliničkim instrumentima za depresivnost (HAMD-17) testirali ispitanice.

Rezultati

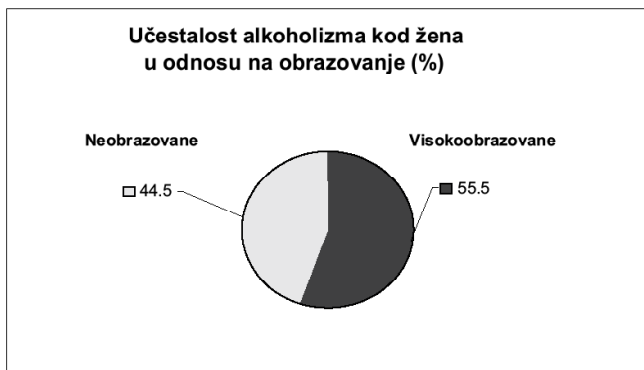
Ispitivanjem nekoliko izabranih varijabli, oko konzumiranja alkohola kod ispitanica, došli smo do sljedećih rezultata. Od 200 hospitalizovanih pacijenata ženskog pola kojima je postavljena dijagnoza Aethylismus

(F10.2) na upit o pijenju alkohola dobili smo sljedeće odgovore: 45% (90 ispitanica) povremeno pije, 31% (62 ispitanica) odgovorilo je da ne pije, 18,5% (37 ispitanica) su probale alkohol, a njih 5,5% (11 ispitanica) je dalo odgovor da svakodnevno konzumira alkoholna pića (Grafikon 1).



Grafikon 1. Učestalost konzumiranja alkoholnih pića kod žena

U odnosu na školsku spremu (Grafikon 2), tj. faktor obrazovanja, kod žena koje svakodnevno piju alkohol, nailazimo na veći broj visokoobrazovanih žena 55,5% nego neobrazovanih 44,5 %.

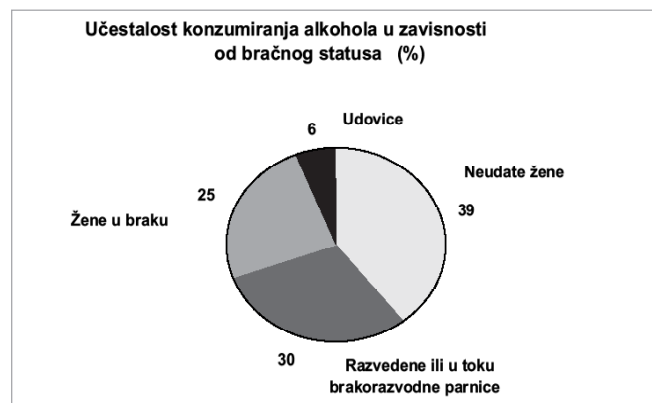


Grafikon 2. Učestalost alkoholizma kod žena u zavisnosti od obrazovanja

U odnosu na bračni status, najviše piju neudate žene 39%, zatim razvedene ili žene u toku brakorazvodne parnice oko 30%, žene u braku 25% i udovice 6% (Grafikon 3). Nema statistički značajnih razlika, niti se mogu uočiti bitnije razlike u navikama konzumiranja alkohola u odnosu na bračni status pacijenata.

U odnosu na sredinu življenja uočili smo sljedeće rezultate: žene koje piju alkohol u urbanoj sredini iznosi 56%, u ruralnoj sredini 44% (Grafikon 4). Najmanji postotak pijenja je kod žena lošeg socio – materijalnog

statusa.



Grafikon 3. Učestalost alkoholizma kod žena u odnosu na bračni status



Grafikon 4. Učestalost alkoholizma kod žena u odnosu na životnu sredinu

Takođe smo našli da u ispitivanom uzorku žene češće piju ljuta pića (67%) i imaju dodatne depresivne smetnje ili depresivni poremećaj (69,5% - prema HAMD-17) u odnosu na druge poremećaje iz psihijatrijskog spektra.

Žene se na liječenje javljaju nakon dužeg alkoholičarskog staža koji prelazi preko 6 godina pijenja, nego muškarci, te je manje žena primljeno na hospitalizaciju zbog agresivnog ponašanja u odnosu na muške alkoholičare.

Odnos žena i muškaraca liječenih alkoholičara muškog i ženskog pola na Klinici za psihijatriju u vremenskom periodu od 31. 7. 2005. do 10. 11. 2010. godine.

Koristeći PTSS test, našli smo kod 37,5% ispitanica pozitivan test, tj. znakove koji ukazuju na simptome dugotrajnih posljedica PTSP-a ili trajne promjene ličnosti.

U pogledu seksualnih poteškoća i navika kod 46% ispitanica permanentno su prisutne poteškoće vezane za seksualne odnose; 84% ispitanica prilikom seksualnog odnosa ne koristi nikakvu zaštitu.

Evidentiran je značajan broj dana privremene radne nesposobnosti (bolovanja) kod zaposlenih žena alkoholičara, što može predstavljati osnov za detaljnija istraživanja.

Najzastupljenije su ispitanice u dobi od 41 do 50 godina (39,5%) sa alkoholizmom, potom u dobi od 31 do 40 godina (25,5%), dok na sve ostale dobne skupine otpada 35%.

Diskusija

Prikazani rezultati (Grafikon 1) su pokazali da je od 200 hospitalizovanih ispitanica ženskog pola (kojima je postavljena dijagnoza Aethylismus-F10.2) na upit o pijenju alkohola odgovorilo da povremeno pije 45% (90 ispitanica), da ne pije 31% (62 ispitanica), da je probalo alkohol 18,5% (37 ispitanica), a njih 5,5% (11 ispitanica) je dalo odgovor da svakodnevno konzumira alkoholna pića, govore o subjektivnom stavu prema alkoholizmu.

Mnoge epidemiološke studije o alkoholom uzrokovanim problemima, govore u načelu da žene piju manje nego muškarci. Saznanja o alkoholizmu unazad pedesetak godina govorila su da je odnos muških alkoholičara prema ženama alkoholičarkama bio 1:10, a prije dvadesetak godina taj je odnos bio 1:7, da bi posljednjih desetak godina neke epidemiološke studije pokazale da žene sve više piju i da je odnos muškaraca alkoholičara prema ženama alkoholičarkama 1:3,5. Takođe, istraživanja Glata i saradnika pokazuju slične rezultate tvrdeći da je raniji odnos 1:6 do 1:7 između žena i muškaraca alkoholičara sada promijenjen i iznosi 1:3, čak i 1:2 u velikim gradovima [4].

Američke studije govore da u Americi od oko 15,1 milion osoba koje konzumiraju alkohol u prekomjernim količinama, približno 4,6 miliona čine žene (približno 1/3). Ukupno gledajući, žene koje konzumiraju manje količine alkohola imaju i manje problema uzrokovanih alkoholom, kao i simptome zavisnosti o alkoholu, za razliku od muškaraca s istim osobinama. Kod osoba s razvijenim alkoholizmom žene su u jednakom omjeru ili čak imaju izraženije probleme od muškaraca vezane uz posljedice prekomjernog konzumiranja alkohola [5]. Žene mlađe dobi (od 18 do 35 godina) imaju veći postotak alkoholom uzrokovanih problema od starijih žena. Zavisnost o alkoholu prisutnija je kod žena srednje životne dobi (od 35 do 50 godine). Žene koje imaju višestruke uloge u svojoj svakodnevnicima (npr. udate žene-majke) mogu imati niži postotak alkoholom uzrokovanih problema, za razliku od žena koji nemaju te uloge. Smanjenje uloge žene, odnosno gubitak životnih uloga (kao što je uloga žene supruge, majke, zaposlene radnice) može podstaći i povećati rizik za nastanak prekomjernog konzumiranja alkohola [6]. Naši rezultati pokazuju da su sa alkoholizmom najzastupljenije ispitanice u dobi od 41

do 50 godina (39,5%), potom u dobi od 31 do 40 godina (25,5%), dok na sve ostale dobne skupine otpada (35%). Ukupno je 65% ispitanica u dobi od 31 do 50 godina, što je slično sa naprijed navedenim.

Takođe, možemo komparirati različita ponašanja žena prema upotrebi alkohola u urbanim i ruralnim okvirima [7], te prema školskoj spremi i bračnom statusu. Naši rezultati, u odnosu na školsku spremu (što je prezentovano grafikonom 2), pokazuju da je među ženama koje svakodnevno piju alkohol veći broj visokoobrazovanih žena 55,5%, nego neobrazovanih (44,5%), što je u skladu sa ranije navedenim istraživanjima. Takođe, rezultati u odnosu na bračni status, gdje najviše piju neudate žene 39%, zatim razvedene ili žene u toku brakorazvodne parnice oko 30%, žene u braku 25% i udovice 6% (prezentovano grafikonom 3), ne odstupaju od navedenih istraživanja.

Jedna od bitnih karakteristika "ženskog" alkoholizma jeste u tome što se žene na liječenje javljaju nakon dužeg alkoholičarskog staža, prikrivajući niz godina svoju bolest. Kasnijem javljanju na liječenje u mnogome doprinosi i dalje prisutno tradicionalno, moralističko shvatanje da je alkoholizam porok, a ne bolest. Žene po pravilu nešto kasnije počnu piti nego muškarci [8]. Kako smo našli da se žene na liječenje javljaju nakon dužeg alkoholičarskog staža, koji prelazi preko 6 godina pijenja, nego muškarci, te da je manje žena primljeno na hospitalizaciju zbog agresivnog ponašanja u odnosu na muške alkoholičare, tako naši rezultati ne odstupaju od ranije navedenog.

U posljednjem vijeku uloga i položaj žene u društvu naglo se mijenja. Emancipacija žene društveni je proces koji je uzdrmao tradicionalno strukturisanu porodicu unutar koje se položaj žene bitno mijenja. Žena je u kratkom vremenu uspjela da se izbori za mnoga prava, jednakost u gotovo svemu, ali je dobila uz to i mnogo novih obaveza. Život joj je možda postao sadržajniji, ali se istovremeno našla nezaštićena i izložena mnogim konfliktima i napetostima. Stil ponašanja, koji se još prvih godina prošlog vijeka kod žena nije mogao ni zamisliti, sada je postao svakidašnjica. Tendencija žena ka potpunoj ekonomskoj i socijalnoj jednakosti dovela je do rušenja mnogih socijalnih i religijskih tabua, što je dovelo do veće rasprostranjenosti alkoholizma među ženama. Možemo slobodno reći da je alkoholizam žena proporcionalan povećanju slobode, emancipacije i zapošljavanja žena [9]. Iako je društveno dozvoljena količina alkohola i kod žena u sve većem porastu, što može uticati na razvoj primarnog alkoholizma, alkoholizam kod žena je u najvećem broju slučajeva simptomatski. Ova specifičnost "ženskog alkoholizma" odlikuje se i čestim usamljenim pijenjem (solo drinker), ali i činjenicom da žene piju pretežno žestoka pića, zbog njihovog bržeg djelovanja. Uporedo s uziman-

jem alkohola, radi olakšanja napetih životnih situacija, u strukturi ličnosti faktor opšte neurotičnosti kod alkoholičarki dostiže znatan nivo. Uz razvoj alkoholne bolesti sve je izraženija depresivna slika sa znacima nezadovoljstva i ogorčenja, kao i pasivno agresivnog stava [10]. Alkoholizam i depresivni poremećaji su dva veoma uobičajena psihička stanja koja se susreću u kliničkim uslovima, te u ambulantno-polikliničkoj službi. Nažalost, dosadašnja iskustva govore da veliki broj alkoholičara s istovremenim afektivnim poremećajima često ostaje neliječen, što se tiče njihovog depresivnog poremećaja. Kako smo našli da u ispitivanom uzorku žene češće piju ljuta pića (67%) i imaju dodatne depresivne smetnje ili depresivni poremećaj (69,5%), tako je naše istraživanje u saglasnosti sa ranije navedenim.

Odnos broja muškaraca i žena alkoholičara nije isti u svim zemljama, iako je približan u onima gdje je alkoholna bolest i najrasprostranjenija. Tako je alkoholizam kod žena najrasprostranjeniji u Velikoj Britaniji, gdje je odnos da na tri alkoholičara ima jedna alkoholičarka (3:1), zatim u Norveškoj (5:1), u Njemačkoj (5:1), SAD (5:1), Francuskoj (6:1), Kanadi (6:1) itd. U Hrvatskoj koja je četvrta zemlja po potrošnji alkoholnih pića u Evropi, odnos broja muškaraca i žena alkoholičara iznosi otprilike 4:1 [11]. U našem istraživanju taj odnos iznosi 5,03:1, što je uglavnom u saglasnosti sa rezultatima u Norveškoj (5:1), u Njemačkoj (5:1) i SAD (5:1).

Najnovija istraživanja prezentuju da visokoobrazovane žene više piju nego neobrazovane, što je saglasno (Grafikon 2) sa našim rezultatima (visokoobrazovane žene 55,5 % u odnosu na neobrazovane 44,5

%) [12].

Rezultati ispitivanja konstelacije PTSP-a i alkoholizma, te drugih adikacija [13-15] takođe su u skladu sa našim nađenim rezultatima. Od velikog je značaja koristiti u kliničkoj bateriji testova i ovaj jednostavni PTSS-test koji nam daje brz rezultat oko egzistirajućih simptoma i upućuje nas na dalje fokusiranje u smislu komorbiditeta alkoholizma sa posljedicama PTSP-a u formi trajnih promjena ličnosti (F62.0 prema ICD-10).

U pogledu seksualnih poteškoća i navika kod 46% ispitanica evidentirali smo permanentno prisutne poteškoće vezane za seksualne odnose. 84% naših ispitanica prilikom seksualnog odnosa ne koristi nikakvu zaštitu, te su i ovi rezultati u skladu sa sličnim istraživanjima [16].

Zaključak

U odnosu na školsku spremu, veći je broj visokoobrazovanih žena koje piju (55,5%) nego neobrazovanih (44,5%). U odnosu na bračni status, najviše piju neudate žene (39%), zatim razvedene ili žene u toku brakorazvodne parnice (30%), žene u braku (25%) i udovice (6%). U odnosu na sredinu življenja, 56% žena koje piju alkohol su u urbanoj sredini, a u ruralnoj sredini 44%. U ispitivanom uzorku žene češće piju ljuta pića (67%) i imaju dodatne depresivne smetnje ili depresivni poremećaj (69,5%).

Naše istraživanje pokazuje da je odnos žena i muškaraca liječenih alkoholičara na Klinici za psihijatriju 1:5,03.

Literatura

1. American Psychiatric Association, Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders. Alcohol, cocaine, opioids. Am J Psychiatry 1995; 152, Suppl 5.
2. Bukelić J. Socijalna psihijatrija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1999.
3. Despotović A, Ignjatović M, Fridman V. Alkoholizam, etiologija, klinika, lečenje i prevencija. Niš: Inst. za dokumentaciju zaštite na radu; 1978.
4. Gačić B. Alkoholizam – bolest pojedinca i društva. Beograd: Zavod za izdavačku delatnost Filip Višnjić; 1985.
5. Glatt M. Alcoholism. Teach Yourself Books. London: Hedder and Stroughton; 1982.
6. Jakulić S, Simić D, Dimitrijević A, Nenadović M. Biološke osnove zavisnosti. Alkoholizam 1995, XXIX 1-2: 25 – 33.
7. Kovačević M. Ličnost alkoholičara i narkomana. Beograd: Srpska školska knjiga; 2003.
8. Marić J. Klinička psihijatrija. Beograd: Megraf; 2005.
9. Preradović M. Bolesti zavisnosti. Beograd: Vojnoizdavački zavod; 2005.
10. Schuckit MA, Daepfen JB, Tipp JE, Hesselbrock M, Bucholz KK. The clinical course of alcohol-related problems in alcohol dependent and nonalcohol dependent drinking women and men. J Stud Alcohol 1998;59:81.
11. Stojković Lj, Sedmak T. Alkoholizam, terapijski koncepti i praksa. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2003.
12. Huerta MC, Borgonovi F. Education, alcohol use and abuse among young adults in Britain. Soc Sci Med. 2010;71:143-151.
13. Schäfer I, Reininghaus U, Langeland W, Voss A, Zieger N, Haasen C, Karow A. Dissociative symptoms in alcohol-dependent patients: associations

- with childhood trauma and substance abuse characteristics. *Compr Psychiatry* 2007;48(6):539-45.
14. Penny LB, Kathleen KS, Rudolf HM. Patterns and Predictors of Late-Life Drinking Trajectories: A 10-Year Longitudinal Study. *Psychol Addict Behav* 2010;24:254-264.
15. Evren C, Sar V, Evren B, Dalbudak E. Self-mutilation among male patients with alcohol dependency: the role of dissociation. *Compr Psychiatry* 2008;49(5):489-95.
16. Norris J, Stoner SA, Hessler DM, Zawacki T, Davis KC, George WH et al. Influences of Sexual Sensation Seeking, Alcohol Consumption, and Sexual Arousal on women's Behavioral Intentions Related to Having Unprotected Sex. *Psychol Addict Behav* 2009;23:14-22.
-

Alcoholism in women: research of selected factors

Milan Stojaković^{1,2}, Sanja Vukadinović¹

¹Clinic for Psychiatry, Clinical Center Banja Luka

²Medical Faculty, Univeristy of Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Drinking alcoholic beverages and the problems associated with excessive drinking have always been much more common in men than in women. However, alcoholism in women has recently become a growing problem. It is believed that the number of women alcoholics is growing faster than the overall increase in the number of alcoholics. The aim of the study was to find out the prevalence of alcohol use disorders in women treated at the Psychiatric Clinic in Banja Luka, and to find out some factors (attitude toward alcoholism, age, sex, marital status, education level, place of living, type of beverage, additional psychiatric disorders) that have an impact on the very prevalence of the disease.

Methods. The data from medical records of patients treated at the Department of Psychiatry, Clinical Center Banja Luka, PTSS test and HAMD were used. The specifically designed surveys for adults were used as data sources.

Results. Out of 200 hospitalized female patients 45% of respondents occasionally drank alcohol prior to admission, 31% of them answered that they did not drink at all, 18.5% have tried alcohol and 5.5% answered that they consumed alcoholic beverages every day.

Conclusion. The study included a greater number of highly educated women (55.5%) than non-educated ones (44.5%). Unmarried women drink more (39%) than divorced or women in divorce proceedings (30%), married women (25%) and widows (6%). 56% of women who drink alcohol live in urban areas whereas 44% of them live in rural areas. Women more often drink stiff drinks (67%), and they have more additional depressive disturbances or depressive disorder (69.5%) than other psychiatric disorders. Our research shows that the ratio between women and men treated for alcoholism at the Department of Psychiatry is 1:5.03.

Key words: alcoholism, women, factors of disease prevalence

Originalni rad

Znanje, stavovi i ponašanje studenata medicine u odnosu na hepatitis B virusnu infekciju

Bojan Joksimović¹, Biljana Mijović¹, Slavenka Janković^{1,2}

¹Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Uvod. Hepatitis B je ozbiljna bolest čiji je uzročnik hepatitis B virus (HBV). HBV može prouzrokovati hroničnu doživotnu infekciju, cirozu jetre ili rak jetre. SZO procjenjuje da je više od 2 milijarde ljudi inficirano sa HBV (uključujući 350 miliona hronično inficiranih). Cilj ovog istraživanja je bio da se ispituju znanje i stavovi studenata Medicinskog fakulteta Univerziteta u Foči u odnosu na hepatitis B virusnu infekciju.

Metode rada. Studija je izvedena među 37 studenata treće, 22 studenta pete i 18 studenata šeste godine Medicinskog fakulteta u Foči, koji su anketirani u periodu novembar – decembar 2007. godine putem anonimnog epidemiološkog upitnika.

Rezultati. Većina ispitanih studenata (91,9%) zna da se HBV može prenijeti polnim odnosom. Samo 17% studenata je izjavilo da je vakcinisano protiv hepatitis B virusne infekcije. Glavni razlog nevakcinisanja za 75,4% studenata medicine je nedostupnost vakcine. Skoro svi ispitanici (92,2%) smatraju da bi svi studenti medicine trebalo da se vakcinišu protiv hepatitisa B.

Zaključak. Naši rezultati ukazuju da je znanje studenata medicine o hepatitis B virusnoj infekciji na prosječnom nivou. Vakcinisano je samo 17% studenata. Glavni razlog nevakcinisanja je nedostupnost vakcine.

Ključne riječi: hepatitis B virusna infekcija, studenti medicine, HB vakcina

Adresa autora:

Bojan Joksimović
Vojvode Putnika 13
73 300 Foča, BIH
joksimovic_bojan@yahoo.com

Uvod

Hepatitis B virus (HBV) je mali DNK virus kojim mogu biti inficirani samo viši primati (čovjek i šimpanza). HBV ima veliki afinitet prema jetri, koja je glavno mjesto njegove replikacije i izaziva hepatitis kao glavnu manifestaciju infekcije. Akutni virusni hepatitis je infektivna bolest koja se karakteriše zapaljenjem i nekrozom jetre. Hepatitis B je jedna od najrasprostranjenijih infekcija u cijelom svijetu [1]. Procjenjuje se da je više od 2 milijarde ljudi inficirano HB virusom, da trenutno 350 miliona ljudi u svijetu boluje od hroničnog virusnog hepatitisa B i da 1 – 2 miliona ljudi godišnje umire od posljedica ove infekcije. HBV izaziva cirozu jetre koja nastaje u 25% bolesnika hronično inficiranih sa HBV. Danas je u cijelom svijetu HBV odgovoran za nastanak 80% svih hepatocelularnih karcinoma. On spada u 5 najčešćih karcinoma i odgovoran je za smrt 1 000 000 ljudi godišnje u svijetu. Ciroza jetre je glavni faktor rizika za nastanak raka jetre u oko 80% bolesnika [1,2]. Vakcinacija protiv hepatitisa B je najbolji način prevencije. Vakcina je bezbjedna i efikasna. Zaštita se postiže u 96 % vakcinisanih osoba i traje 9 i više godina [2]. Program obavezne sistematske vakcinacije protiv hepatitisa B (vakcinacija sve novorođene djece od 2 do 15 mjeseci) sprovodi se u najvećem broju zemalja svijeta (oko 140), među kojima je i naša zemlja. Tokom 2002. godine u Republici Srpskoj je Pravilnikom o obaveznim imunizacijama obuhvaćena i vakcinacija sve djece vakcinom protiv Hepatitisa B. Cilj rada je da se ispituju znanje, stavovi i ponašanje studenata treće, pete i šeste godine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Foči u odnosu na HB virusnu infekciju.

Metode rada

Istraživanje je izvedeno na reprezentativnom uzorku od 77 studenata (37,7% muškog i 62,3% ženskog pola) treće, pete i šeste godine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Foči. Za potrebe istraživanja korišćen je epidemiološki upitnik sa 18 pitanja sa više ponuđenih odgovora (Prilog 1). Anketiranje je sprovedeno u periodu novembar – decembar 2007. godine. Studentima medicine je zagarantovana privatnost kroz njihovo anonimno i dobrovoljno učešće. Upitnici su popunjavani u amfiteatru Medicinskog fakulteta u Foči tokom jednog školskog časa.

Statistička analiza podataka je urađena pomoću SPSS softverskog statističkog paketa. Od statističkih testova korišćen je χ^2 - kvadrat test. Podaci su prikazani tabelarno i pomoću grafikona. Kao nivo statističke značajnosti razlika, uzeta je uobičajena vrijednost $p < 0,05$.

Rezultati

Anketnim ispitivanjem obuhvaćeno je 77 ispitanika, od toga 29 (37,7%) mladića i 48 (62,3%) djevojaka. Anketirano je 37 studenata treće, 22 pete i 18 studenata šeste godine.

Između studenata treće, pete i šeste godine medicine postoji statistički značajna razlika u pogledu znanja o rezervoaru hepatitisa B virusne infekcije (Tabela 1). Većina studenata (79,2%) je znala da osoba oboljela od hepatitisa B sa žuticom, kao i osoba koja je oboljela od hepatitisa B, a nema žuticu (80,5%), predstavljaju potencijalne rezervoare infekcije. Pritom su studenti starijih godina pokazali bolje znanje. Više od dvije trećine studenata (69,7%) potvrdno je odgovorilo na postavljeno pitanje da li je osoba koja je nosilac HbsAg potencijalni rezervoar HBV infekcije, pri čemu nije uočena statistički značajna razlika u znanju studenata u odnosu na godinu studija ($\chi^2=8,74$; DF=4; $p=0,068$) (Tabela 1).

Najveći broj studenata (96,1%) je znao da se HBV može prenijeti polnim odnosom, nešto više od polovine studenata (54,5%) je izjavilo da je HBV prenosiv preko predmeta i bioloških materijala, a 90,9% studenata je znalo da se HBV može prenijeti i vertikalno sa majke na dijete. Između studenata medicine ne postoji statistički značajna razlika u pogledu znanja o putevima prenosa HBV (Tabela 1).

Većina studenata (98,2%) je izjavila da se HBV može prenijeti putem krvi. Čak je 93,5% studenata znalo da je sjemena tečnost potencijalni prenosilac HBV. Među studentima medicine treće, pete i šeste godine ne postoji statistički značajna razlika u pogledu znanja o krvi ($\chi^2=2,53$; DF=2; $p=0,282$), sjemennoj tečnosti ($\chi^2=6,99$; DF=4; $p=0,137$), likvoru ($\chi^2=5,69$; DF=4; $p=0,224$) i fecesu ($\chi^2=7,68$; DF=4; $p=0,104$) kao putevima prenošenja HBV. Statistički značajna razlika se ispoljila u pogledu znanja studenata o mogućnosti prenosa HBV putem znojia ($\chi^2=9,757$; DF=4; $p=0,045$), pljuvačke ($\chi^2=18,607$; DF=4; $p=0,001$), urina ($\chi^2=9,951$; DF=4; $p=0,041$) i vaginalnog sekreta ($\chi^2=11,031$; DF=4; $p=0,026$), pri čemu su studenti šeste godine pokazali najbolje znanje, a studenti treće godine najlošije znanje.

Kada je u pitanju znanje studenata o postekspozicionoj profilaksi hepatitisa B, više od polovine (56,6%) studenata smatra da je aktivno-pasivna zaštita (HBV vakcina i HB imunoglobulin) najbolji način prevencije HB, pri čemu postoji visoka statistički značajna razlika u pogledu znanja studenata pojedinih godina ($\chi^2=16,93$; DF=4; $p=0,003$). Studenti šeste godine (72%) su pokazali najbolje znanje, a studenti pete godine (41%) najlošije znanje (Tabela 2).

Između studenata medicine postoji značajna razlika

Tabela 1. Znanje studenata o rezervoarima zaraze i putevima prenosa hepatitisa B

Rezervoari zaraze	Godina studija	Odgovori (%)			Ukupno (%)	χ^2	p
		Ne	Da	Ne znam			
Obolio sa žuticom	Treća	13	65	22	100	10,19	0,037
	Peta	4	95	1	100		
	Šesta	1	88	11	100		
Obolio bez žutice	Treća	11	65	24	100	12,52	0,014
	Peta	1	89	10	100		
	Šesta	5	81	14	100		
Nosilac HBsAg	Treća	8	56	36	100	8,74	0,068
	Peta	1	86	13	100		
	Šesta	11	78	11	100		
Putevi prenosa							
Polni odnos	Treća	1	92	7	100	3,37	0,185
	Peta	–	100	–	100		
	Šesta	–	100	–	100		
Predmeti, biološki materijal	Treća	30	43	27	100	8,33	0,80
	Peta	18	55	27	100		
	Šesta	21	78	1	100		
Vertikalno (sa majke na dijete)	Treća	2	86	12	100	6,68	0,153
	Peta	1	95	4	100		
	Šesta	5	94	1	100		

u odgovorima o riziku da se dobije infekcija poslije uboda na iglu kontaminiranu krvlju pacijenta zaraženog sa HBV ($\chi^2=13,027$; $DF=4$; $p=0,011$). Od ukupnog broja studenata, 23% smatra da je mogućnost da se na taj način dobije infekcija veća od 20%, pri čemu su studenti pete godine (40,9%) pokazali najbolje znanje.

Većina studenata (89,6%) zna da HB virusna infekcija može da progredira u hroničnu bolest jetre, u cirozu jetre (80,5%), kao i u rak jetre (67,5%), pri čemu nije uočena statistički značajna razlika između studenata treće, pete i šeste godine medicine.

Od ukupnog broja studenata, 93,5% smatra da je vakcinacija najvažnija mjera u prevenciji HB virusne

infekcije. Statističkom analizom dobijenih podataka uočeno je da ne postoji značajna razlika u pogledu znanja studenata treće, pete i šeste godine medicine o najvažnijoj mjeri prevencije protiv HB ($\chi^2=5,78$; $DF=4$; $p=0,216$). Od ukupnog broja studenata samo je 44,2% znalo da je vakcinacija prema zakonskim propisima Republike Srpske obavezna. Između studenata treće, pete i šeste godine medicine postoji statistički značajna razlika u pogledu znanja o obaveznosti vakcinacije prema zakonskim propisima Republike Srpske ($\chi^2=17,20$; $DF=4$; $p=0,002$), pri čemu su studenti šeste godine (83,3%) pokazali najbolje, a studenti treće godine (27%) najlošije znanje.

Tabela 2. Znanje studenata o postekspozicionoj profilaksi hepatitisa B

Godina studija	Postekspoziciona profilaksa (%)			Ukupno (%)
	Aktivna (HBV vakcina)	Pasivna (HB imunoglobulin)	Aktivno pasivna	
Treća	40	3	57	100
Peta	45	14	41	100
Šesta	1	27	72	100
Ukupno (%)	28,8	14,6	56,6	100

$\chi^2=16,93$; $DF=4$; $p=0,003$

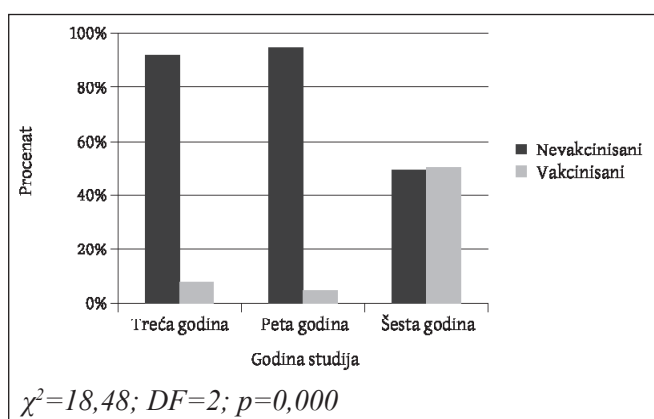
Tabela 3. Da li je vakcina protiv hepatitisa B bezbjedna i dovoljno efikasna u prevenciji ove bolesti?

Godina studija	Bezbjednost vakcinacije (%)			Ukupno (%)
	Ne	Da	Ne znam	
Treća	8	54	38	100
Peta	1	72	27	100
Šesta	1	98	1	100
Ukupno %	4	71	25	100

$\chi^2=13,61$; $DF=4$; $p=0,009$

Više od dvije trećine studenata (71%) zna da je vakcina protiv HB bezbjedna i dovoljno efikasna (Tabela 3), pri čemu između studenata medicine postoji statistički značajna razlika u pogledu znanja o bezbjednosti vakcine protiv HB ($\chi^2=13,61$; $DF=4$; $p=0,009$). Studenti šeste godine (98%) su pokazali najbolje znanje, a studenti treće godine (54%) najlošije znanje.

Od ukupnog broja studenata samo 17% je vakcinisano protiv HB, a 83,3% je primilo sve tri doze vakcine. Studenti šeste godine su u najvećem broju vakcinisani (50%) i primili su najveći broj doza, a zatim slijede studenti treće, pa pete godine (Grafikon 1). Između studenata medicine postoji značajna razlika u pogledu vakcinacije protiv HB ($\chi^2=18,48$; $DF=2$; $p=0,000$).



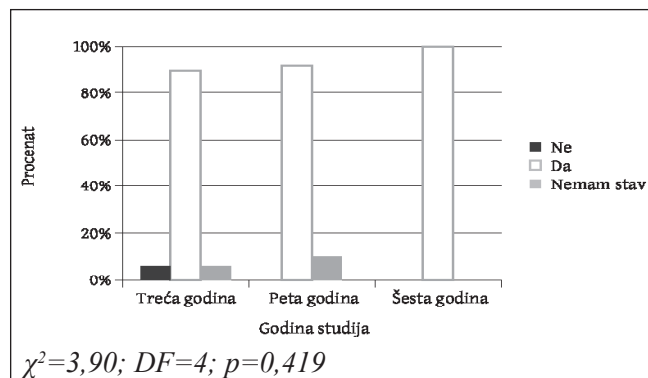
Grafikon 1. Vakcinisanost studenata medicine protiv hepatitisa B

Od 83,3% nevakcinisanih studenata, 75,4% je izjavilo da je glavni razlog nevakcinisanja nedostupnost vakcine (Tabela 4), pri čemu između studenata treće, pete i šeste godine medicine ne postoji značajna razlika u pogledu odgovora na pitanje o glavnom razlogu nevakcinisanja ($\chi^2=6,16$; $DF=6$; $p=0,405$).

Većina studenata (94,8%) je izjavila da nije preležala

HB, a samo 18,2% studenata medicine je testirano na HbsAg.

Najveći broj ispitanika smatra da bi svi studenti medicine trebalo da se vakcinišu protiv HB, pri čemu između studenata pojedinih godina ne postoji statistički značajna razlika u pogledu ovog stava (grafikon 2) ($\chi^2=3,90$; $DF=4$; $p=0,419$).



Grafikon 2. Stavovi u vezi sa potrebom vakcinisanja studenata medicine protiv hepatitisa B

Između studenata medicine pojedinih godina ne postoji statistički značajna razlika ni u pogledu ponašanja nakon uboda na iglu i/ili izlaganja krvi osobe zaražene s HBV. Od ukupnog broja studenata, 76,6% smatra da je potrebno javiti se epidemiološkoj službi, 89,6% smatra da je potrebno sprovesti serološko ispitivanje, a 77,6% njih smatra da treba tražiti informacije o HBV, HBC i HIV statusu pacijenta.

Diskusija

Virusni hepatitis B predstavlja jedan od većih zdravstvenih problema u svijetu i u našoj zemlji, uprkos mogućnostima specifične zaštite. Ova forma akutnog

Tabela 4. Razlog nevakcinisanja studenata medicine protiv hepatitisa B

Godina studija	Strah od komplikacija	Neupućenost	Nedostupnost vakcine	Uvjerenje o nepostojanju rizika	Ukupno %
Treća	6	22	67	5	100
Peta	1	8	86	5	100
Šesta	12	1	86	1	100
Ukupno %	4,7	16	75,4	3,9	100

$\chi^2=6,16$; $DF=6$; $p=0,405$

zapaljenja jetre može da uzrokuje hronično zapaljenje jetre, cirozu jetre i hepatocelularni karcinom [3]. Broj zaraženih hepatitisom B je u porastu, a glavni razlog tome je nedovoljna informisanost o načinima prenosa HBV, mjerama zaštite i simptomima bolesti. Smatra se da bi efikasni programi prevencije, koji bi imali za cilj da povećaju informisanost među mladima mogli da smanje broj zaraženih, a samim tim i broj smrtnih ishoda izazvanih bolestima prouzrokovanim HBV [4]. Postoji velika potreba da se mladi, koji predstavljaju budućnost našeg društva, edukuju o rizicima za dobijanje hepatitis B infekcije i to je jedan od razloga zašto je ovo istraživanje sprovedeno.

Da bismo stekli uvid o znanju, stavovima i ponašanju studenata medicine u odnosu na hepatitis B virusnu infekciju, anketirali smo studente istim upitnikom kojim su ranije anketirani studenti medicine u Srbiji. Prema istraživanju sprovedenom decembra mjeseca 2004. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, među dvije stotine studenata četvrte i pete godine medicine, 96% njih je znalo da rezervoar hepatitis B virusne infekcije može biti osoba koja je oboljela od hepatitisa B sa žuticom ili bez žutice [8]. Na našem fakultetu studenti su pokazali nešto lošije znanje – 79,2% studenata je znalo da rezervoar HB infekcije može biti osoba oboljela od hepatitisa sa žuticom, a 80,5% studenata je znalo da su osobe koje su oboljele od hepatitisa B, a nemaju žuticu, potencijalan rezervoar infekcije. Kod odraslih osoba seksualni kontakti predstavljaju poznati rizik zaraze. Seksualno i perinatalno prenošenje HB virusne infekcije obično je rezultat ekspozicije sluzokože infektivnoj krvi i tjelesnim tečnostima [3,4]. Na Univerzitetu u Beogradu, 97% studenata je znalo da se hepatitis B virus može prenijeti polnim odnosom [8]. Na našem Fakultetu situacija je slična – 96,1% studenata je znalo da je polni odnos rizik za prenos HBV. Da bi se infekcija prenijela, neophodno je da krv zaražene osobe proдре u krvotok „primaoca” (ubod, posjekotina ili slično) [5]. Skoro svi ispitanici (98,2%) u našem istraživanju znaju da se hepatitis B virus može prenijeti putem krvi. Majke, nosioci zaraze, mogu zaraziti svoju djecu prilikom porođaja, ili u rijetkim slučajevima ranije, tokom trudnoće. Perinatalna infekcija je česta, posebno u slučajevima kada su majke nosioci HbsAg, tj. kada su HbsAg pozitivne [4,5]. Prema našem istraživanju 90,9% studenata je znalo da se HBV može prenijeti vertikalno – sa majke na dijete.

Vakcina protiv hepatitisa B je visoko bezbjedna i efikasna u prevenciji hepatitis B virusne infekcije, kao

i u prevenciji njenih mogućih kasnijih posljedica (karcinom jetre) [1]. U našem istraživanju više od dvije trećine studenata (70,1%) je znalo da je vakcina protiv HBV bezbjedna. Preporuka SZO je da sve bebe po rođenju u svim zemljama prime vakcinu protiv hepatitisa B, posebno u onim gdje se bilježi visok stepen HbsAg nosilaštva u populaciji i gdje je značajno visok rizik prenošenja infekcije sa majke na dijete [6,7]. Vakcina je dostupna u mnogim zemljama svijeta [1,2]. Većina studenata našeg fakulteta (93,5%) je znala da je vakcinacija najvažnija mjera u prevenciji hepatitis B virusne infekcije, dok je više od polovine studenata (55,8%) odgovorilo tačno i potvrdilo da je aktivno-pasivna zaštita (HBV vakcina i HB imunoglobulin) najbolji način prevencije protiv HBV infekcije. Situacija je slična onoj na Medicinskom fakultetu u Beogradu, gdje je 63,5% studenata znalo koji je najbolji način prevencije protiv HB [8]. Od ukupnog broja studenata vakcinisano je samo 17% studenata, a od preostalih 83% nevakcinisanih studenata 75,4% studenata je izjavilo da je glavni razlog nevakcinacije nedostupnost vakcine, što je slično situaciji na Medicinskom fakultetu u Beogradu, gdje je 2004. godine vakcinisano samo 12% anketiranih studenata, a od preostalih 88% nevakcinisanih 63,1% je, takođe, izjavilo da je glavni razlog nevakcinisanja nedostupnost vakcine [8]. Postoji podudarnost i u stavovima studenata medicine u Beogradu i u Foči u pogledu vakcinisanja. Većina studenata u Foči (92,2%), kao i u Beogradu (86%), smatra da bi svi studenti medicine trebalo da se vakcinišu protiv HB. Testiranost studenata na HbsAg je veoma niska i do sada se samo 18,2% studenata testiralo.

Zaključak

Ovim istraživanjem zaključili smo da je znanje naših studenata medicine o HBV infekciji na prosječnom nivou. Statistički značajne razlike u odgovorima studenata treće, pete i šeste godine uslovljene su, uglavnom, lošijim znanjem studenata treće godine. Vakcinisano je samo 17% studenata. Najčešći razlog nevakcinisanja je nedostupnost vakcine. Trebalo bi vakcinisati sve studente medicine protiv hepatitisa B. Mjere prevencije u vidu široke kampanje o načinima prenosa, mjerama zaštite, simptomima bolesti i potrebi testiranja, značajno bi doprinijele smanjenju broja zaraženih hepatitisom B, jer su nedovoljna informisanost i nevakcinisanje glavni razlozi porasta broja zaraženih od hepatitisa B.

Literatura

1. Božić M. Infekcije jetre i žučnih puteva. Božić M, Dokić Lj, Nikolić S. Infektivne bolesti. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID – Centar za izdavačku, bibliotečku i informacionu delatnost; 2004. p. 173-194.
2. Bannister BA, Begg NT, Gillespie SH. Infection of the liver. In: B. A. Bannister, N. T. Begg and S. H. Gillespie, editors. Infectious Disease. London: Blackwell Science; 2000; p. 191-214.
3. Hadziyanniss SJ. Viral Hepatitis: Clinical Features. In: Bacon BR, Di Bisceglie AM, editors. Liver Disease: Diagnosis and Management. New York: Churchill Livingstone. A Division of Harcourt Brace & Company; 2000.p. 79-97.
4. Benenson A. Virusni Hepatitis. Benenson A, James C. Priručnik za sprečavanje i suzbijanje zaraznih bolesti, 16th edition (Prevod na srpski, Kovačević M). Beograd: CIM; 1999. p. 247-260.
5. Heininger U, Gambon M, Gruber V, Margelli D. Successful hepatitis B immunization in non- and low responding health care workers. Hum Vaccin 2010;19;6(9).
6. Meo SA, Assad AA, Sanie FM, Baksh ND, Al-Qahtani A, Shaikh ZA. Transmission of hepatitis-B virus through salivary blood group antigens in saliva. J Coll Physicians Surg Pak 2010; 20(7):444-8.
7. Chang MH. Hepatitis B vaccination: disease and cancer prevention-a Taiwanese experience. Clin Liver Dis 2010;14(3):521-30.
8. Spanopoulos K. Knowledge, attitudes and behavior towards hepatitis B virus infection among medical students. 16th European Students Conference (ESC), Berlin, 2005. Book of abstracts, 2005; 384.

Knowledge, attitudes and practice about hepatitis B infection among medical students

Bojan Joksimovic¹, Biljana Mijovic¹, Slavenka Jankovic^{1,2}

¹Medical Faculty Foča, University of East Sarajevo, Foča, Bosnia and Herzegovina

²Medical Faculty, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Introduction. Hepatitis B is a serious disease caused by hepatitis B virus (HBV). HBV can cause lifelong infection, cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma. WHO estimates that more than 2 billion persons have been infected with HBV (including 350 million chronically infected). The aim of this study was to investigate the students' knowledge and attitudes about HBV infection at the Medical Faculty Foca.

Methods. The study was conducted among 37 students of the third year, 22 of the fifth year and 18 of sixth year at the Medical Faculty in Foca from November to December 2007. The students were interviewed by the anonymous survey.

Results. Most of the examined students (96.1%) know that hepatitis B virus can be passed through sexual contact. Only 17% of the students have been vaccinated against hepatitis B. The main reason for not getting vaccinated for 75.4% medical students was the unavailability of the vaccine. Almost all participants (92.2%) believe that all medical students should be vaccinated against hepatitis B.

Conclusion. Our results suggest that the students' knowledge about HBV infection is on average level. Only 17% of students have been vaccinated against hepatitis B. The main reason for that is the unavailability of the hepatitis B vaccine.

Key words: hepatitis B virus infection, medical students, HB vaccine, KAP study

*Pregled literature***Alergije: od stresa do psihosomatskih bolesti**

Snežana Medenica¹, Milan Stojaković², Bogdan Zrnić^{1,2},
Goran Vasić³, Verica Ivanović-Prodanović¹, Helena Marić¹

¹Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu i

Klinički centar Istočno Sarajevo, Bosna i Hercegovina

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Banja Luci i Klinika za maksilofacijalnu hirurgiju,

Klinički centar Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

³Opšta bolnica, Valjevo, Srbija

Kratak sadržaj

Prirodi čovjekovog bića pristupa se sa holističkog aspekta koji označava posmatranje čovjeka kao jedinstvene i nedjeljive cjeline, a ne kao zbir organa koji nisu međusobno povezani. To podrazumijeva cjelovitost biološke, psihološke i socijalne prirode čovjeka, odnosno psihosomatski pristup bolesti. Sve je više istraživanja koja ukazuju da psihološki stres može pogoršati ili pospješiti neka alergijska oboljenja. Sve se više govori i o djelovanju hroničnog stresa koji traje godinama i decenijama. Mnogi neugodni događaji u prošlosti, kao što su strah, agresivne želje, osjećaj krivice i drugi, mogu i poslije imati svoj uticaj na organske sisteme, te postepeno u njima izazivati funkcionalne poremećaje i organsku bolest. Pojačan rad nervnog sistema i povećano lučenje hormona koji nas mogu zaštititi kada se stres prvi put pojavi, predstavljaju one iste promjene koje nas na kraju mogu uništiti kada se suočimo sa trajnim i upornim stresom. Istraživanja su pokazala da bi pored nasljednosti, česte infekcije disajnih puteva i zagađenost životne okoline mogli biti glavni krivci za pojavu alergijskih bolesti, a takođe i stres. U posljednjim studijama naglašava se da stres i anksioznost mogu produžiti trajanje sezonske alergije, kao i pojačati njihovu simptomatologiju.

Ključne riječi: psihoneuroimunologija, stres, alergija, astma, upala

Adresa autora:

Doc. dr Snežana Medenica

Studentska 5, 73300 Foča, Medicinski fakultet

medenicaigor@yahoo.com

Uvod

Pokretanje imunskih reakcija, među koje spadaju i alergijske reakcije ili reakcije imunske preosjetljivosti, posljedica je dodira organizma s nekim tuđim antigenom. U regulaciji imunske reakcije učestvuju brojni signalni molekuli: hormoni, neurotransmiteri, citokini, hemokini itd. Čelije uključene u imunske reakcije posjeduju receptore za pomenute materije, npr. kortikotropno oslobađajući hormon (CRH), adrenokortikotropni hormon (ACTH), kortikosteroide (kortizol), kateholamine, enkefaline, endorfine, supstancu P, vazoaktivni intestinalni peptid itd. Signalni molekuli dopijevaju do ćelija uključenih u imunske reakcije putem nervnih vlakana ili humoralnim putem (tjelesnim tečnostima). Imunske reakcije kontrolisane su nervnim signalima koji do primarnih i/ili sekundarnih limfopoetskih tkiva dopijevaju putem autonomnih, prvenstveno simpatičkih/noradrenergičkih nervnih vlakana [1].

Biološke osnove povezanosti stresa i psihosomatskih bolesti

Mišljenje da snažne emocije mogu izazvati tjelesna oboljenja vladalo je još kod antičkih mislilaca. Tokom prošlog vijeka obnovljen je naučni interes za psihosomatske bolesti, a najveći doprinos u tim istraživanjima imala je škola, kojoj su pripadali F. Alexander, T. French, F. Dunbar, M. Schur i dr. Njihov pristup podrazumijeva razmišljanje o bolesti kao o kontinuiranoj interakciji psihičkih i somatskih faktora. Pri tome se prirodni čovjekovog bića pristupa sa holističkog aspekta, koji ga posmatra kao jedinstvenu i nedjeljivu cjelinu u smislu cjelovitosti njegove biološke, psihološke i socijalne prirode. Tako se utemeljio holistički psiho-neuroendokrino-imunološki model u nastanku somatskih i psihičkih poremećaja i bolesti ili egzacerbacije postojećih simptoma [2].

Brojne su pretpostavke o odnosu između emocija i tjelesnih simptoma. Savremene koncepcije govore o somatizaciji kao regresivnom vraćanju na govor tijela. Brojne studije dokazuju da iznenadni teški doživljaji, tjeskoba i napetost imaju snažan uticaj na autonomni nervni sistem, narušavaju njegovo funkcionisanje i mogu dovesti do funkcionalnih poremećaja, a takođe i do organskih poremećaja [3,4].

Psihološki fenomen i tjelesna reakcija nemaju odnos samo u sadašnjosti, tj. u trenutku kad se nešto dogodi. Mnogi neugodni događaji u prošlosti, kao što su strah, agresivne želje, osjećaj krivice i drugi, mogu i poslije imati svoj uticaj na systemske organe, te postepeno u njima izazivati progresivno sve gore funkcionalne poremećaje i organsku bolest. Istraživanja ukazuju i da rani neuspjeli odnosi majke i djeteta nisu samo važni za emocionalni razvoj djeteta, već i za njegove tjele-

sne reakcije i da mogu stvarati predispozicije za psihosomatske bolesti. Ličnost je jedna od najznačajnijih komponenti od koje zavisi naša reakcija na stresnu situaciju. Pažnja se obraća na kognitivne i afektivne karakteristike ličnosti, dominantne mehanizme odbrane kojima se koristi u stresnim situacijama. Kod djece i adolescenata posebno stresogeno mogu djelovati konfuzne socijalne situacije, nedosljednost u postupcima roditelja, konflikt u porodici, hladni i neprijateljski odnosi i zloupotreba djece na razne načine ili suviše strogo vaspitanje. I osobe starije životne dobi su posebno osjetljive usljed smanjenja ekonomske moći, smanjenja fizičke i emocionalne adaptacije [1,4,5].

Istraživanja potvrđuju da specifične emocije mogu izazvati specifične promjene na organima. Pri tome se veza između emocionalnog i tjelesnog zdravlja ostvaruje preko neuronskih mreža, koje povezuju limbički sistem sa različitim drugim moždanim područjima (prvenstveno sa asocijativnom moždanom korom, hipotalamusom i moždanim stablom) preko kojih se "limbička želja" prevodi u domen tjelesnog [5,7].

Stres je i individualan i cjelovit psiho-socio-biološki odgovor organizma na djelovanje bilo kojih faktora koji ga ugrožavaju i zahtijevaju adaptaciju organizma. Stres kao opšti adaptacioni sindrom (GAS) prvi put definiše Hans Selje 1976. godine, i on faktore koji dovode do stresa naziva stresori. Stresori mogu biti biološki, psihološki i socijalni, i predstavljaju prijetnju organizmu za njegov opstanak. Stresor predstavlja određenu akciju, dok je stres reakcija na nju. Brz tempo života, preopterećenost poslom, smrt bliske osobe, veliki preokreti u životu, dugovi, međuljudski odnosi, dugotrajno obrazovanje, poslovna kompeticija, borba za moć, društveni status ili gola egzistencija kontinuirani su izvor stresa [5,6,8,9].

Reakcija našeg organizma na stres je dobro organizovan proces čiji je cilj da nam pomogne da se oslobodimo opasnosti. Ova interakcija se ostvaruje dvostrukim mehanizmima dejstva između psihe, nervnog, endokrinog i imunog sistema, a upravo se radi o sistemima koji se odlikuju velikom sposobnošću prilagođavanja, tj. plastičnosti. Stres djeluje prvenstveno na četiri fiziološka tjelesna sistema:

- a. Sistem simpaticus - srž nadbubrežne žlijezde,
- b. Sistem hipotalamus-hipofiza-kora, nadbubrega (kortizol), tzv. HPA osovinu,
- c. Sekreciju neuropeptida, npr. supstanca P, vazoaktivni crijevni peptid, glukagon, inzulin, citokini, faktori rasta,
- d. različite komponente imunskog sistema [7,10,11].

Ako osoba procijeni da je situacija za nju ugrožavajuća, stupa u dejstvo već programiran odgovor neuroendokrinog sistema. Ako je situacija suviše „jaka“, onda dolazi do oštećenja u tkivu, odnosno nastanka psihosomatske bolesti. Danas se smatra da postoje značajne individualne razlike kako organizmi odgo-

varaju na različite tipove stresora i da ta individualnost počiva na:

1. Biološkim faktorima, tj. individualnim sposobnostima organizma da brže i jače ili sporije i slabije reaguje na jedan stimulus koji uzglašava,
2. Ranijim iskustavima sa istim ili sličnim životnim situacijama,
3. Uobičajenim mehanizmima odbrane koje osoba koristi pri istim ili sličnim situacijama, tj. od mehanizma „copinga“ (suočavanje i prevazilaženje-obrazac ponavljanja) sa stresorom i odabira adekvatnog mehanizma neutralisanja stresora (izbjegavanje, suprotstavljanje, obrada, poricanje, potiskivanje, projekcija) [7,10,11].

Stresori raznog porijekla - hemijski, fizički, biološki, psihički i socijalni izazivaju isti odgovor, praćen brojnim biohemijskim i vegetativnim promjenama. Intenzitet stresnih reakcija i njihov ishod, najčešće je uslovljen iznenadnim djelovanjem stresora, kao i okolnošću da individua nije imala istorodno iskustvo sa određenom vrstom stresora. Naš sistem za stres je osmišljen tako da nam pomogne da se uhvatimo u koštac sa iznenadnim, kratkotrajnim situacijama koje nas ugrožavaju. Međutim, on nije stvoren da bude neprestano aktivan kad se suoči sa dugotrajnim ili stalno ponavljajućim stresorima. U stanju akutnog stresa osoba doživljava patnju, a kod razvijenog stanja hroničnog stresa osoba se navikava na manifestacije stanja stresa i ne opaža ih kao problem, ali razvija brojne somatske simptome. Mehanizmi koji nas mogu zaštititi kada se stresor prvi put pojavi, predstavljaju one iste promjene koje nas na kraju mogu uništiti kada se suočimo sa trajnim i upornim stresom [7,12–16].

Biološka osnova povezanosti alergija i stresnih reakcija

Istraživanja su pokazala da bi pored nasljednosti, česte infekcije disajnih puteva i zagađenost životne okoline mogli biti glavni krivci za pojavu alergijskih bolesti, a takođe i stres, nezdrave životne navike, pušenje, kao i hrana puna konzervanasa. Stres može da pogoduje razvoju alergije, odnosno vrši modulaciju imunskog odgovora koja nastanak alergije pospješuje [17].

U studijama se naglašava da stres i anksioznost mogu produžiti trajanje sezonske alergije, kao i pojačati njihovu simptomatologiju. Ukoliko osoba ima problema sa anksioznošću ili stresom kada se pojave napadi alergije, simptomi mogu biti puno izraženiji i dugotrajniji [10,17,18].

Ne postoji jasno definisan profil ličnosti koji se može povezati sa povećanom frekvencom alergijskih

oboljenja. Studije pokazuju da te osobe pokazuju izrazitu hipersenzibilnost, osjetljivost na napuštanje, bazičnu anksioznost i naglašene opsesivne osobine uz preosjetljivost na primjedbe drugih i stidljivost. Ovaj profil ličnosti se nalazi i kod drugih psihosomatskih bolesnika. Klasici psihosomatike, Frenč i Aleksander, ličnost i porodicu alergijskog pacijenta opisuju kao majku koja odbacuje svoje dijete, nepostojećeg oca (ili je majka razvedena, ili je otac pasivan i uglavnom nije prisutan i ne igra značajnu ulogu), porodična situacija je slična, ali ne ista kao kod shizofrenih porodica ili nekih neuroza. Među psihosomatičarima vlada mišljenje da su alergijske bolesti najprimitivnije (arhaične) i da se konflikt nalazi duboko u ličnosti, te da su ne tako rijetko odbrana od psihoze i ne zahtijevaju radikalne zahvate, jer se umjesto alergijske bolesti može ispoljiti psihoza. Osnovni problem intimne psihološke strukture alergičnih bolesnika predstavlja zavisnost od majke koja je nedostižna i dijete ju je neprestano željno. Dijete osjeti agresiju prema majci koju ne smije da ispolji, te tu agresiju okreće ka sebi. Stres može da podstakne napade astme. Oni koji žive u siromaštvu nalaze se u većoj opasnosti da će dobiti astmu. Osim toga, oni koji imaju porodičnih problema, problema sa alkoholizmom, koji pate od depresije i nisu u stanju da izađu na kraj sa finansijskim poteškoćama, takođe predstavljaju visokorizičnu grupu. Pregled medicinskih istraživanja pokazao je da neki pacijenti mogu da pokrenu napad astme kada pokušavaju da zadrže u sebi snažne emocije poput agresivnosti i straha. U isto vrijeme, otkriveno je da se stanje kod nekih astmičara popravlja kada se poprave i poremećeni društveni odnosi. Ovi dokazi ukazuju na to da konstanto prisustvo stresora može u velikoj mjeri da doprinese razvoju astme, kao i da pogorša stanje u slučaju da bolest već postoji [10,13,14,19].

Istraživanja ukazuju da imunomodulatorne efekte tokom stresa izazivaju endogeni opioidni peptidi (EOP) preko svojih receptora na ćelijama imunskog sistema. Vezivanje EOP za mu opioidne receptore (MOR) limfocita i neurona tokom stresa je uključeno u aktivaciju HPA osovine i povećano lučenje kortizola. Stres dovodi do smanjenja NK ćelijske aktivnosti, mitogenom/antigenom indukovane in vitro aktivacije (proliferacije) limfocita, kao i proizvodnje IL-2 i IFN-gama. Aktivacijom simpatičkog sistema povećava se dejstvo kateholamina na ciljne ćelije, posredstvom njihovih adrenergičkih receptora, što utiče na proliferaciju i promet limfocita, njihovo (re)cirkulisanje i sekreciju citokina. Kateholamini kroz aktivaciju beta2 adrenergičkih receptora i -cAMP-protein-kinaza put signalizacije, inhibišu proizvodnju Th1 proinflatornih citokina, kao što su interleukina (IL-12), tumor nekrosis faktor-alfa i gama interferona od strane antigen prezentujućih ćelija i T helper (Th) 1 ćelija, a stimulišu proizvodnju Th2 ili anti-inflatornih citokina. Th2 ćelije sekretuju citokine kao što su

interleukin 4, 5, 10 i 13 i transformirajući faktor rasta beta (TGF-beta).

Vidimo da u osnovi dejstva stresa na nastanak ili razvoj alergijskih reakcija može da bude dominacija Th2 nad Th1 ćelijskim odgovorom. Izgleda da je povećana sekrecija Th2 citokina zajednički završni put kojim brojni faktori, kao što su duvanski dim (nikotin) ili stres (npr. aktivacija HPA osovine ili simpatičkog sistema) dovode do razvoja alergije [17].

Zaključak

Istraživanja sve više ukazuju da stres pogoduje razvoju alergije. Primijećeno je da su u stresnim situacijama alergijske reakcije burnije ili čak prvi put izbijaju. Najvjerovatnije da se veza između stresa i nastanka alergijskih oboljenja, odnosno u širem kontekstu stresa i psihosomatskih oboljenja, nalazi u složenim imunoneuroendokrinim interakcijama.

Literatura

1. Fava G A, Belaise C, Sonino N. Psychosomatic medicine is a comprehensive field, not a synonym for consultation liaison psychiatry. *Curr Psychiatry Rep* 2010;12(3):215-21.
2. Fava G.A. Sonino N. Psychosomatic medicine: emerging trends and perspectives. *Psychother Psychosom* 2001;70:171-5.
3. Tak LM, Rosmalen JG. Dysfunction of stress responsive systems as a risk factor for functional somatic syndromes. *J Psychosom Res* 2010;68(5):461-8.
4. Oken D. Multiaxial diagnosis and the psychosomatic model of disease. *Psychosom Med* 2000;62:171-5.
5. Chiesa A, Serretti AA. Systematic review of neurobiological and clinical features of mindfulness meditations. *Psychol Med* 2010;40(8):1239-52.
6. Bonaz B, Sabate J M. Brain-gut axis dysfunction. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33(Suppl 1): 48-58.
7. Ristić S, Drecun M. Regulacione uloge nervnog sistema. Foča: Medicinski fakultet; 2010.
8. Castellani ML, Galzio RJ, Felaco P, et al. VEGF, Substance P and stress, new aspects: a revisited study. *J Biol Regul Homeost Agents* 2010;24(3):229-37.
9. Marshall G D. Neuroendocrine mechanisms of immune dysregulation: applications to allergy and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93(2 Suppl 1):S11-7.
10. Nešić M. Psihoneuroendokrinoimunologija stresa. Niš: Medicinski fakultet; 2005.
11. Frieri M. Neuroimmunology and inflammation: implications for therapy of allergic and autoimmune diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(6 Suppl 3):34-40.
12. Medenica S i sar. Osnovi psihopatologije. Foča: Medicinski fakultet; 2008.
13. Shahabi S, Hassan ZM, Jazani NH, Ebtekar M. Sympathetic nervous system plays an important role in the relationship between immune mediated diseases. *Med Hypoth* 2006;67(4):900-3.
14. Cevikbas F, Steinhoff A, Homey B, Steinhoff M. Neuroimmune interactions in allergic skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7(5):365-73.
15. Sternberg E M. Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease. *J Endocrinol* 2001;169(3):429-35.
16. Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dial Clin Neurosci* 2006;8(4):383-95.
17. Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(8):1201-13.
18. Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, Cullinan WE. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol* 2003; 24(3):151-80.
19. Dragos D, Tănăsescu M D. The effect of stress on the defense systems. *J Med Life* 2010;3(1):10-8.

Allergies: from stress to psychosomatic diseases

Snežana Medenica¹, Milan Stojaković², Bogdan Zrnić^{1,2},
Goran Vasić³, Verica Ivanović-Prodanović¹, Helena Marić¹

¹Faculty of Medicine Foča, University of East Sarajevo and
Clinical Centre East Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

²Faculty of Medicine, University of Banja Luka, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina

³General Hospital, Valjevo, Serbia

Holistic approach to the nature of human beings shows the view of the man as a unique and indivisible whole and not as a collection of organs that are not interconnected. This means the integrity of the biological, psychological and social nature of the man and that just means the psychosomatic approach to the disease. More and more studies indicate that psychological stress can aggravate or improve some allergic diseases. Today there are a lot of discussions about the effects of chronic stress which has lasted for years and decades. Many unpleasant events from the past, such as fear, aggressive wishes, guilt and others, can have effect on the body systems later, and gradually cause functional disorders and organic diseases within them. Enhanced work of the nervous system and increased secretion of hormones, which can protect us when the stress occurs for the first time, represents the same changes which can destroy us in the end when we face constant and persistent stress. Some studies have shown that in addition to heredity, common infections of the respiratory tract and pollution of the environment are the main villains for the development of allergic diseases as well as stress. Recent studies emphasize that stress and anxiety can extend the duration of seasonal allergies and boost their symptoms.

Key words: psychoneuroimmunology, stress, allergy, asthma, inflammation

*Pregled literature***Psorijaza kao psihokutano oboljenje**Bogdan Zrnić^{1,2}, Snežana Medenica², Aleksandra Salamadić², Zoran Pantić³, Siniša Ristić²¹Medicinski fakultet, Univerzitet u Banja Luci, Banja Luka²Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu i

Klinički centar Istočno Sarajevo, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

³Opšta bolnica, Valjevo, Srbija**Kratak sadržaj**

Promjene na koži imaju jak uticaj na psihi čovjeka. Literatura ukazuje na kompleksne međusobne odnose između psihosocijalnih faktora i psorijaze, koji u značajnoj mjeri smanjuju kvalitet života ovih bolesnika. Ovi međudodnosi zasnovani su na brojnim interakcijama koje postoje između imunskog, nervnog i endokrinog sistema, a osnova su interakcija koje postoje između mentalnog i somatskog zdravlja i okoline. Psihodermatologija se razvila kao nova oblast, spoj između psihijatrije i dermatologije. Više od samog kozmetičkog nadostatka, psorijaza je povezana s raznim psihopatološkim problemima koji mogu imati uticaj na pacijenta, njegovu porodicu i društvo. Brojne psihičke smetnje nastaju kod oboljelih od psorijaze. Takođe, kod pacijenata sa psorijazom je pronađen značajan psihijatrijski komorbiditet. Kod egzacerbacije bolesti kože dolazi i do pogoršanja psihičkog stanja bolesnika. U liječenju psorijaze neophodan je interdisciplinarni pristup dermatologa i psihijatra. Različiti oblici psiholoških intervencija su predloženi kao potencijalno koristan dodatak standardnom farmakološkom liječenju psorijaze.

Ključne riječi: psorijaza, stres, psihoterapija, imunoneuroendokrine interakcije**Adresa autora:**Doc. dr Snežana Medenica
Medicinski fakultet Foča
Studentska 5, 73300 Foča
medenicaigor@yahoo.com

Uvod

Psorijaza predstavlja hroničnu bolest kože s promjenljivom kliničkom slikom. Pojedini bolesnici sa psorijazom razvijaju distrofiju nokata i artritis. Bolest se javlja kod 1 do 3% opšte populacije, jednako često kod muškaraca i žena, većinom početkom trećeg desetljeća života. Kod većine pacijenata psorijaza traje tokom života s nepredvidljivim tokom i mogućnošću nastanka spontanih remisija [1-3].

Značajnu ulogu u nastanku psorijaze ima genetika, a istraživanja pokazuju da upalni i imunski mehanizmi doprinose razvoju bolesti. Uobičajeni vanjski faktori pokretači psorijaze su hladno vrijeme, fizičke traume, akutne bakterijske i virusne infekcije, dok je povlačenje psorijatičnih lezija povezano s kortikosteroidima [4-6].

Opsežna literatura ukazuje na kompleksne međusobne odnose između psihosocijalnih faktora i psorijaze, koji u značajnoj mjeri smanjuju kvalitet života ovih bolesnika. Uticaj psihosocijalnih faktora pokazan je i u nastanku atopijskog dermatitisa, alopecije areate, vitiliga i akni vulgaris.

Poznavanje interakcije um-tijelo-okruženje može pomoći u poboljšanju liječenja dermatoloških oboljenja i doprinijeti povećanju kvaliteta njihovog života [7-9].

Psorijaza i stres

Psihosocijalni stres mijenja osjetljivost na različite bolesti modulirajući funkcije imunskih ćelija, posredstvom nervnog sistema i hormona. Odgovor organizma na sistemski stres je individualan i obuhvata aktivaciju osovine HPA (hipotalamo/hipofizno/nadbubrezi) i povećano lučenje kateholamina. Stresom indukovano otpuštanje endogenih glukokortikoida i kateholamina, može igrati važnu ulogu u mijenjanju imuno homeostaze. Izgleda da u stresu važnu ulogu ima regulacija ekspresije i/ili funkcije glukokortikoidnih receptora, a animalne studije sugerišu da socijalni stres može uzrokovati neosjetljivost tkiva na kortikosteroide [9-11].

Čini se da je upala zajednički mehanizam uključen u patogenezu više bolesti, a među njima nastanak psihičkih poremećaja i psorijaze. Stres aktivira upalne citokine i njihove signalne puteve, kao što su nuklearni faktor kB [NFkB] na periferiji i mozgu. Stres izazvan dejstvom proupalnih citokina u mozgu značajno može smanjiti lučenje neurotrofičnog faktora moždanog porijekla [BDNF]. Pomenuti mehanizmi vjerovatno pojačavaju upale ciljnih tkiva u odgovoru na infekcije, alergen ili druge faktore [12-15].

Psihološki stres dovodi do izmjene fenotipa cirkulišućih limfocita i može biti značajan okidač za nastanak Th1 polarizovanih inflamatornih oboljenja, kao što je psorijaza. Pacijenti koji su izloženi intenzivnom i dugotrajnom stresu češće razvijaju psorijazu

sa veoma ozbiljnom kožnom i organskom simptomatologijom [16,17].

Smatra se da mehanizam stres-indukovane egzacerbacije psorijaze uključuje nervni, endokrini i imunski sistem na način da se eferentne autonomne informacije iz centralnog nervnog sistema prenose do senzitivnih nerava u koži, što rezultuje oslobađanju različitih medijatora kao što je supstanca P, faktor rasta nervnog tkiva [NGF], peptid asociran sa kalcitonin gen [CGRP], vasoaktivni intestinalni peptid [VIP], neuropeptid Y, kortikotropin-oslobađajući hormon [CRH] i brojnih medijatora porijeklom iz mastocita u koži. Ove materije mogu biti i direktno sintetisane i oslobođene od brojnih ćelija kože, a takođe mogu i aktivisati različite ćelije gdje pokazuju širok spektar bioloških aktivnosti. Značajna uloga navedenih medijatora pokazana je i u drugim hroničnim bolestima kože, kao što su palmo-plantarne pustuloze, atopijski ekcemi i vitiligo [18-20].

Istraživanja su pokazala da stres ima negativan uticaj na kožu ne samo putem imunomodulatornog dejstva, već i putem neposrednog uticaja na sve komponente koje čine epidermalnu barijeru, u smislu narušavanja sinteze lipida rožnatog sloja i smanjenja produkcije i sekrecije lamelarnih granula [21,22].

Psihičke smetnje koje nastaju kod oboljelih od psorijaze

Psihodermatologija istražuje međusobne uticaje psihe i kože. Promjene na koži imaju jak uticaj na psihu čoveka. Koža ima značajnu ulogu u razvoju tjelesnog i mentalnog „selfa“. Ona predstavlja „estetski self“, jer se preko nje uočavaju unutrašnji i vanjski konflikti osobe („alarmna uloga kože“). Kožni bolesnici, isto kao i psihijatrijski bolesnici, oduvijek su bili stigmatizovani i odbacivani od društva. Kožne promjene dovode do niza neprijatnih reakcija okoline: gađenja, straha, sažaljenja, mučnine [22,23].

Psorijaza je povezana sa značajnim psihološkim distresom, socijalnom stigmatizacijom, psihijatrijskim komorbiditetom i drugim psihosocijalnim faktorima. Bolesnici sa psorijazom navode često osjećaj ljutnje, depresiju, tjeskobu i socijalnu izolaciju. Kod pacijenata sa psorijazom nađen je značajan psihijatrijski komorbiditet uz široku lepezu poremećaja ličnosti, uključujući shizoidne, avoidantne, pasivno-agresivne i opsesivno-kompulzivne poremećaje ličnosti [24,25].

Pacijenti sa psorijazom pokazuju povišen stepen anksioznosti i depresivnost, naročito izraženu u fazi egzacerbacije bolesti. Često se razvije depresivni poremećaj koji može rezultovati i suicidom. Mogu se javiti fobije, opsesivno kompulsivni poremećaj, PTSP. Simptomi depresije i suicidalne ideje javljaju se češće u teškim oblicima psorijaze u poređenju sa kontrolom [26,27].

Komorbidity depresije kod pacijenata od psorijaze smanjuje prag za svrbež, a stepen pruritusa je povezan s depresivnom psihopatologijom [28].

Psorijaza može da utiče na samopouzdanje, druželjubivost i socijalizaciju. Kada se dijagnostikuje psorijaza, stalne pretrage i terapija bolesnika mogu da ometaju u brojnim aktivnostima i izražavanjima. Pacijentima mnoge stvari nisu jasne, žele što više da saznaju, moraju da se naviknu na drugačiji način života, da se prilagode terapijskim zahtjevima i svom novom izgledu [29,30].

Istraživanja su pokazala da je pet dimenzija psihološke stigme povezano s psorijazom: anticipacija odbijanja, osjećaj neadekvatnosti, osjetljivost na stavove društva, krivica i sram, i povećana tajanstvenost [31].

Teški alkoholizam (> 80 grama etanola dnevno) kod muških pacijenata sa psorijazom može predvidjeti loš ishod liječenja [26,32].

Kod pacijenata sa psorijazom registruje se smanjenje seksualnog funkcionisanja. Faktori koji do ovoga dovode su depresija, kao i činjenica da oboljeli češće prijavljuju bolove u zglobovima i veću izraženost svrbeža u području prepona [33].

Psihosocijalne intervencije u liječenju psorijaze

Nepovoljan uticaj psorijaze na kvalitet života (kozmetičko unakaženje i socijalna stigma psorijaze) može dovesti do stresa koji može pogoršati psorijazu. Pri tome su izgleda važnije psihosocijalne poteškoće, koje su svojstvene međuljudskim odnosima bolesnika s psorijazom, nego postojanje stresnih životnih događaja [34].

Liječenje psihodermatoloških problema uključuju individualnu psihoterapiju ili grupnu terapiju, kao i psihofarmakoterapiju. Kontrolisana istraživanja su pokazala da meditacija, hipnoza, relaksacioni trening, kognitivno-bihevioralno upravljanje stresom, umanjuju simptome psorijaze [35].

Način rada sa psihodermatološkim bolesnikom treba prilagoditi pojedinoj bolesti i uticaju, koji ona može imati na kvalitet života i psihološki status bolesnika. Takođe, treba imati na umu da se bolesnici, kao i svi drugi ljudi razlikuju i po osobinama ličnosti, po ostalim psihološkim problemima sa kojima se suočavaju, po načinu suočavanja sa stresom, socijalnoj podršci koju imaju i brojnim drugim činiocima. Uočeno je da kod egzacerbacije bolesti kože dolazi i do pogoršanja psihičkog stanja bolesnika, uz socijalno povlačenje, smanjeno samopouzdanje, razvitak frustracije, bijes, anksioznost i depresiju [36].

U liječenju psihijatrijskih i dermatoloških bolesti neophodan je interdisciplinarni pristup dermatologa i psihijatra, i zbog činjenice da je prevalencija psihijatri-

jskih bolesti u dermatološkoj ambulanti između 30 i 40% [35,37].

Zbog svega navedenog, kožne simptome važno je uvijek staviti u individualni psihološki i socijalni kontekst. Većina bolesnika je spremna na saradnju i pozitivno reaguje na ponuđenu pomoć. Problem može nastati u grupi bolesnika s primarno psihijatrijskim poremećajima, koji rezultuju kožnim promjenama. Većina ovih bolesnika odbija pregled kod psihijatra, što dodatno otežava već i onako teško liječenje takvih bolesnika [38].

U uslovima bolesti svaki čovjek reaguje na sebi svojstven način, a to naročito vrijedi za osobe koje boluju od hroničnih bolesti. Osobnost čovjeka odražava skup genetskih, fizioloških, socijalnih i drugih činilaca. Spoznaja da boluju od neizlječive bolesti kod bolesnika izaziva intezivne emocionalne reakcije, a u skladu sa svojom strukturom ličnosti, ona im omogućava manji ili veći kapacitet za adaptaciju. Kada obole od psorijaze, bolesnici reaguju različitim mehanizmima odbrane, a u zavisnosti od psihičkog stanja, snage ličnosti, podrške okoline. Najčešći mehanizmi odbrane su: negacija, potiskivanje, projekcija, regresija [39].

Različiti oblici psiholoških intervencija su predloženi kao potencijalno koristan dodatak standardnom farmakološkom liječenju psorijaze u cilju postizanja „psihološke dobrobiti“, a neke studije izvještavaju o poboljšanju stanja kože kao posljedici njihove primjene [40].

Psihoterapija odgovara većini bolesnika, a može pomoći bolesnicima da bolje razumiju svoju bolest i nauče se suočiti sa njom. Može se usmjeriti na probleme u njihovim životima koje ta bolest uzrokuje, može pomoći bolesniku da pronađe za njega najbolje tehnike suočavanja sa stresom, te djelovati na brojne druge razine. Odluka o izboru individualne, odnosno grupne terapije svakako mora zavisiti od samog bolesnika i načinu rada koji on preferira. U svakodnevnoj praksi važno je uočiti pojavu simptoma anksioznosti i depresije, koji često prate ove bolesti i razmotriti kada započeti sa medikamentoznom terapijom (anksiolitici, antidepresivi), najčešće iz grupe selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina [40].

Zaključak

Veza između bolesti kože i psihe do sada je bila podcijenjena. Psihodermatologija se razvila kao nova oblast, kao spoj između psihijatrije i dermatologije. Više od samog kozmetičkog unakaženja, dermatološke bolesti su povezane s raznim psihopatološkim problemima koji mogu imati uticaj na pacijenta, njegovu porodicu i društvo.

Psihijatar treba da je nužno uključen u liječenje bolesnika kod kojih je potrebna medikamentozna ter-

apija, te kod bolesnika sa primarnim psihijatrijskim poremećajima koji rezultuju kožnim promjenama. Psihijatrijski simptomi su dugotrajni i zahtijevaju tretman, kako psihoterapijski tako i medikamentozni. Uloga psihijatra je i u senzibilizaciji tima za prepoznavanje psiholoških varijabli u toku dermatološkog liječenja. Bolesniku su potrebne i riječi utjehe, pažnje i ohrabriranja u dugotrajnom procesu liječenja.

Dermatolozi moraju edukovati bolesnike o ulozi stresa i psihičkih problema u njihovoj bolesti, a ponekad i inicirati farmakoterapiju. Kod pregleda bolesnika sa

psihosomatskim kožnim bolestima, dermatolog treba objasniti bolesniku potrebu saradnje i uključivanja psihologa i/ili psihijatra u timski pristup liječenju ovih oboljenja.

U više centara se stvaraju posebne psihodermatološke jedinice u kojima se mogu vršiti multicentrična/multidisciplinarna istraživanja i zbrinjavanje oboljelih. Nastavak saradnje između dermatologa i psihijatarata je potreban za daljnje razumijevanje psorijaze kao psihokutanog oboljenja.

Literatura

1. Janowski K, Pietrzak A. Psoriasis: a stress-related disease. *Dermatol Ther* 2008;21(5): 409-11.
2. Koo JY, Do JH, Lee CS. Psychodermatology. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:848-53.
3. Zrnić B, Burgić-Radmanović M. Psorijaza i Stres. Banja Luka: Medicinski fakultet; 2004.
4. Urpe M, Pallanti S, Lotti T. Psychosomatic factors in dermatology. *Dermatol Clin* 2005; 23: 601–608.
5. Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, Vreeland MG, Wu Y. The psychosocial burden of psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:383–392.
6. Pacan P, Szepietowski JC, Kiejna A. Stressful life events and depression in patients suffering from psoriasis vulgaris. *Dermatol Psychosomat* 2003;4:142–145.
7. Evers AW, Lu Y, Duller P, van der Valk PG, Kraaimaat FW, van de Kerkhof PC. Common burden of chronic skin diseases? Contributors to psychological distress in adults with psoriasis and atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2005;152:1275–1281.
8. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;139: 846–850
9. Picardi A, Pasquini P, Cattaruzza MS, Gaetano P, Baliva G, Melchi CF, et al. Psychosomatic factors in first-onset alopecia areata. *Psychosomatics* 2003;44:374–381.
10. Fortune DG, Main CJ, O'Sullivan TM, Griffiths CE. Quality of life in patients with psoriasis: the contribution of clinical variables and psoriasis-specific stress. *Br J Dermatol* 1997;137: 755–760.
11. Berg M, Svensson M, Brandberg M, Nordlind K. Psoriasis and stress: a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:670–674.
12. Schmid-Ott G, Jaeger B, Boehm T, et al. Immunological effects of stress in psoriasis. *Brit J Dermatol* 2009;160:782-785.
13. Picardi A, Mazzotti E, Gaetano P, Cattaruzza MS, Baliva G, Melchi CF, et al. Stress, social support, emotional regulation, and exacerbation of diffuse plaque psoriasis. *Psychosomatics* 2005;46:556–564.
14. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni FA, Peserico A, Vergili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: result from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005;125:61–67.
15. Levenson JL. Updates in psychosomatic medicine and consultation-liaison psychiatry. *Psychiatric issues in dermatology, part 1: atopic dermatitis and psoriasis. Primary Psychiatry* 2008;15:35–38.
16. Kurd SK, Richardson SK, Gelfand JM. Update on the epidemiology and systemic treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol* 2007;3[2]:171-85.
17. Gupta MA, Gupta AK, Ellis CN, Voorhees JJ. Some psychosomatic aspects of psoriasis. *Adv Dermatol* 1990;5: 21–30.
18. Griffiths CE, Richards HL. Psychological influences in psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26: 38–342.
19. Russo PA, Ilchef R, Cooper AJ. Psychiatric morbidity in psoriasis: a review. *Australas J Dermatol* 2004;45(3):155-9.
20. O'Leary CJ, Creamer D, Higgins E, Weinman J. Perceived stress, stress attributions and psychological distress in psoriasis. *J Psychosom Res* 2004; 57:465–471.
21. Magin P, Adams J, Heading G, Pond D, Smith W. The psychological sequelae of psoriasis: results of a qualitative study. *Psychol Health Med*. 2009;14(2):150-61.
22. Sampogna F, Piccardi A, Chren MM, Melchi CF, Pasquini P, Masini C, et al. Association between poorer quality of life and psychiatric morbidity in patients with different dermatological conditions. *Psychosom Med* 2004;66:620–624.
23. Gupta MA, Gupta AK. Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(12):833-42.

24. Picardi A, Pasquini P, Cattaruzza MS, et al. Stressful life events, social support, attachment security, and alexythymia in vitiligo: a case-control study. *Psychother Psychosom* 2003;72:150–158.
25. Picardi A, Abeni D, Melchi CF, Puddu P, Pasquini P. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. *Br J Dermatol* 2000;143:983–991
26. Kirby B, Richards HL, Mason DL, Fortune DG, Main CJ, Griffiths CE. Alcohol consumption and psychological distress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 158: 38–140.
27. Filaković P, Biljan D, Petek A. Depression in dermatology: an integrative perspective. *Psychiatr Danub*. 2008;20(3):419-25.
28. Nasreen S, Ahmed I, Effendi S. Frequency and magnitude of anxiety and depression in patients with psoriasis vulgaris. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008;18(7):397-400.
29. Fortune DG, Main CJ et al. Assessing illness-related stress in psoriasis: the psychometric properties of the psoriasis life stress inventory. *J Psychosom Res* 1997;42:467-75.
30. Haduch I, Hawro T, Miniszewska J, Chodkiewicz J, Sysa-Jedrzejowska A, Zalewska A. Social support and general mental health status in psoriatic patients. *Dermatologia Kliniczna* 2008;10: 9–13.
31. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* 2010;146[8]:891-5.
32. Kotrulja L, Tadinac M, Joki-Begi NA, Gregurek RA. Multivariate analysis of clinical severity, psychological distress and psychopathological traits in psoriatic patients. *Acta Derm Venereol* 2010;90[3]:251-6.
33. Vardy D, Besser A, Amir M, Geshalter B, Biton A, Buskila D. Experiences of stigmatization play a role in mediating the impact of disease severity on quality of life in psoriasis patients. *Br J Dermatol* 2002;147:736–742.
34. Naldi L, Peli L, Parazzini F, Carrel CF. Psoriasis Study Group of the Italian group for Epidemiological Research in Dermatology. Family history of psoriasis, stressful life events and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: result of a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:433–438.
35. Fried RG. Nonpharmacologic treatments in psychodermatology. *Dermatol Clin* 2002;20:177-85.
36. Yazici K, Baz K, Yazici AE, Tot S, Demirseren D, Buturak V. Disease-specific quality of life associated with anxiety and depression in patients with acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:435–439.
37. Young M. The psychosocial and social burdens of psoriasis. *Dermatol Nurs* 2005;17: 15–19.
38. Dellavalle RP, Johnson KR. Do smoking, obesity and stress cause psoriasis? Comment on. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 61–67.
39. Sampogna F, Tabolli S, Abeni D. IDI Multipurpose Psoriasis Research on Vital Experiences [IMPROVE] investigators. The impact of changes in clinical severity on psychiatric morbidity in patients with psoriasis: a follow-up study. *Br J Dermatol* 2007;157[3]:508-13.
40. Hayes J, Koo J. Psoriasis: depression, anxiety, smoking, and drinking habits. *Dermatol Ther* 2010;23(2):174-80.

Psoriasis as a psychodermatology disease

Bogdan Zrnić^{1,2}, Snežana Medenica², Aleksandra Salamadić², Zoran Pantić³, Siniša Ristić²

¹Medical Faculty, University of Banja Luka, Banja Luka

²Medical Faculty Foča, University of East Sarajevo and Clinical Center of East Sarajevo, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

³General Hospital, Valjevo, Serbia

Skin lesions have a strong influence on the mental health. Literature indicates the complex interrelationships between psychosocial factors and psoriasis, which substantially reduce the quality of life of these patients. These interrelationships are based on numerous interactions that exist between the immune, nervous and endocrine systems and they are the basis of interactions that exist between mental and somatic health and the environment. Psychodermatology was developed as a new interdisciplinary field, a connection between psychiatry and dermatology. More than just cosmetic disfigurement, psoriasis is associated with various psychopathological problems that may have an impact on patients, their families and society. Numerous psychological disturbances occur in patients with psoriasis. Also, a significant psychiatric comorbidity was found in patients with psoriasis. Exacerbation of psoriasis leads to a deterioration of mental health. The treatment of psoriasis requires an interdisciplinary approach of a dermatologist and a psychiatrist. Various forms of psychological interventions have been proposed as a potentially useful addition to a standard pharmacological treatment of psoriasis.

Key words: psoriasis, stress, psychotherapy, immunoneuroendocrine interactions



In memoriam

Akademik Boriša Starović
(1940 - 2005)



Akademik Boriša Starović, otišao je prerano i ne-nametljivo na isti način kako je i živio i radio među nama. Sa njegovom smrću ljekarska struka ostala je, 16. maja 2005. godine, bez jednog od svojih najistaknutijih predstavnika. Taj teški gubitak dugo će se osjećati i u našoj stručnoj i akademskoj javnosti.

Akademik Boriša Starović je rođen 1940. godine u Sarajevu. Završio je klasičnu realnu gimnaziju kao jedan od najboljih đaka i već kao gimnazijalac pokazivao sklonosti za bavljenje najhumanijim zanimanjem. Medicinski fakultet u Sarajevu upisao je 1958. godine, a diplomirao 1964. godine kao jedan od najboljih studenata. Prvo zaposlenje je dobio u Ilijašu, prigradskoj opštini grada Sarajeva i vrlo brzo je bio prihvaćen od naroda kao ljubazan, požrtvovan i odgovoran ljekar. Kada je dobio posao na Klinici za hirurgiju UMC Sarajevo, narod Ilijaša je i dalje išao kod svog dr Boriše tako da je često za njih bio i pedijatar, i internista i neurolog.

Specijalistički ispit iz Opšte hirurgije položio je 1973. godine u Sarajevu sa odličnim uspjehom i tada je izabran za asistenta na predmetu Hirurgija Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu. Radeći svakodnevno u operacionoj sali uvidio je da je plastična hirurgija, a posebno hirurgija šake veoma značajna ali je od strane

hirurga bila zapostavljena. Vrlo rano je shvatio da bi bilo potrebno razviti plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju u Bosni i Hercegovini, pa je upisao subspecijalizaciju iz plastične hirurgije i kod prof. dr Vinka Arnerija, na Klinici za plastičnu hirurgiju VMA u Beogradu, završio je 1976. godine sa odličnim uspjehom. Kao stipendista British Council odlazi u najznačajnije britanske centre za hirurgiju šake.

Nakon povratka iz Velike Britanije, vođen entuzijazmom, dr Boriša Starović u saradnji sa dr sci. Đorđem Šućurom postaje začetnik savremene hirurgije šake u Bosni i Hercegovini. U početku je bilo teško organizovati službu u svima poznatoj „baraci“, gdje počinje da stasava mlada generacija plastičnih hirurga. Tada mali broj hirurga šake sa profesorom Starovićem na čelu zbrinjava populaciju od oko 4,5 miliona stanovnika, operišući svakodnevno kompleksne povrede. Uporedo sa svim obavezama postao je doktor medicinskih nauka 1981. godine, a njegov doktorat bio je prvi iz oblasti rekonstruktivne hirurgije šake na jugoslovenskim prostorima. Kao mladi stručnjak bio je veliki vizionar, tako da ubrzano priprema preseljenje u nove prostore koji su napravljeni u vrijeme velikog građenja Sarajeva 1984. godine. Birao je najbolje studente za specijalizante plastične hirurgije, omogućavajući im da čak i u toku

specijalizacije borave na najboljim svjetskim klinikama. O njegovom izvanrednom razvojnom planu govori i to da je već 1985. godine zajedno sa slovenačkim rekonstruktivnim hirurgom dr Markom Godinom otvorio Centar za eksperimentalnu hirurgiju, što je omogućilo svakodnevni trening mladih hirurga. Sve to je stvorilo uslove za najkompleksnije procedure u hirurgiji, što je omogućilo da se 1986. godine uspješno uradi prva replantacija šake. Taj stručni poduhvat svrstao je Kliniku za rekonstruktivnu i plastičnu hirurgiju Univerzitetskog medicinskog centra Sarajevo u sam vrh najkvalitetnijih klinika u svijetu. Na Klinici su često gostovali svjetski eksperti iz te oblasti, kao što su profesori Graham Lister, Charles Horton, Michael Poole, Ian Jackson, Bruce Conolly. Imajući viziju, a i želju da pomogne svojim mladim kolegama, profesor Starović ih usmjerava u pojedine grane plastične hirurgije i omogućava im boravak i usavršavanje kod pomenutih profesora.

Njegov stručni i menadžerski rad je bio prepoznat od strane akademske zajednice u Bosni i Hercegovini, pa 1985. godine postaje prodekan, a 1988. godine i dekan Medicinskog fakulteta u Sarajevu na čijem čelu ostaje sve do 1993. godine.

Bio je gostujući profesor, od 1978. do 1992. godine, na sljedećim Univerzitetima: Prag – Čehoslovaška, Insbruk – Austrija, Budimpešta – Mađarska, Glazgov i Oksford – Velika Britanija.

Kada je stvorio dugoročni plan razvoja Medicinskog fakulteta i Klinike za rekonstruktivnu i plastičnu hirurgiju u Bosni i Hercegovini izbija rat, a profesor Starović je postao jedna od prvih žrtava tog nemilog događaja. Nije volio da priča o tim ružnim trenucima svog života, jer je bio čovjek koji je uvijek na život gledao optimistično. Rano ujutro, 6. aprila 1992. godine, krenuo je na svoju kliniku i ispred svoga stana, ulazeći u auto, ranjen je rafalom iz automatske puške. Postaje žrtva grada za koji je živio i kako je on znao da kaže, grada u kome se u svakoj drugoj kući ili stanu nalazio njegov potpis, bilo kao ljekara ili kao profesora i dekana Medicinskog fakulteta. Tada nastaje pakao zatočeništva koji traje 400 dana i koji je profesor proveo na svojoj klinici često operišući i pod prijetnjom oružjem. Da je veliki čovjek pokazuje i u najtežim trenucima svog života, kada je odlučio da ne napusti rodni grad, dok ne ostane posljednji na svojoj klinici. Iz tog zatočeništva izlazi 1993. godine i već u septembru započinje sa nastavom na Medicinskom fakultetu u tadašnjem Srbinju, a današnjoj Foči u prostorima Opšte bolnice.

Nakon 20 godina intenzivnog rada i stvaranja, profesor Starović dolazi ponovo na početak. Pun elana, uz pomoć rukovodstva Opšte bolnice Foča i nekolicine profesora Univerziteta u Sarajevu, stvara uslove za rad novog Medicinskog fakulteta. Uporedo sa tim je osnovao i Odsjek za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju pri Odjeljenju hirurgije i svakodnevno operisao ranjenike, spašavajući im živote. Organizovao je sredstva i pomoć za funkcionisanje fakulteta, smještaj i ishranu studenata. Uspostavio je saradnju sa profesorima Medicinskih fakulteta u Beogradu, Novom Sadu, Kragujevcu, Nišu i Prištini i na samo njemu znan način ubjedio

ih da dolaze pod kišom metaka predavati njegovim studentima. Mnogo studenata dolazi iz raznih krajeva Republike Srpske, Srbije i Crne Gore, a profesor je vodio brigu o njima, o njihovim ispitima, dajući im savjete, ne samo da budu dobri ljekari nego i dobri ljudi. Bio im je zamjena za roditelje, a njegova vrata su im uvijek bila otvorena, što je mnogima bilo nezamislivo, jer u većim gradovima studenti često i ne znaju ko im je dekan. Mnogi od tih studenata danas ne bi ni bili ljekari, jer u to vrijeme nisu imali sredstava i mogućnosti da studiraju na drugim fakultetima. Organizovao je Univerzitetski kampus na osnovu vlastitih iskustava i boravaka po raznim univerzitetima u svijetu. Medicinski fakultet postepeno postaje poznat i upisuje sve više studenata sa raznih prostora bivše Jugoslavije. Prof. Starović stvorio je kadrovske, ali i prostorne uslove da sve godine studija studenti završavaju na Medicinskom fakultetu u Foči, gradeći amfiteatre, disekcionu salu, laboratorije, učionice.

Podržavao je studente u njihovoj organizaciji i formiranju studentskog saveza.

1997. godine profesor Starović je izabran za dopisnog, a potom i za redovnog člana Akademiji nauka i umjetnosti Republike Srpske u kojoj osniva Medicinsko odjeljenje. Bio je generalni sekretar ANURS od 1998. do 2000. godine i podpredsjednik od 2003.

Kada je učvrstio temelje Medicinskog fakulteta, postao je 2000. godine rektor Univerziteta u Istočnom Sarajevu. Radeći i po 12 časova dnevno, uključio je Univerzitet u mnoge projekte, povezao ga sa mnogim prestižnim univerzitetima u Evropi omogućavajući usavršavanje vlastitog kadra. Na funkciji rektora univerziteta ostao je 6 godina, stvarajući uslove za njegovu integraciju od Doboja do Trebinja.

Bio je mentor ili član u 22 magistarska rada i 8 doktorata na Medicinskom i Stomatološkom fakultetu. Nosilac je ili učesnik preko 20 naučno-istraživačkih projekata u zemlji i inostranstvu. Objavio je preko 100 radova u domaćim i inostranim časopisima. Organizator je desetak kongresa, internacionalnih stručnih sastanaka i brojnih domaćih simpozijuma.

Za svoj rad, zasluge u radu dobio je Šestoaprilsku nagradu grada Sarajeva, Prvomajsku nagradu BiH, Medalju rada, te 1990. godine Povelju humanosti Jugoslavije. Novembra 2002. godine dobio je nagradu Hipokrat za životno djelo i 2003. godine Veliki pečat za postignute rezultate u profesiji.

I kada je trebao da uživa u plodovima svoga rada, tog kobnog maja 2005. godine, napustio nas je naš profesor Starović. Tri posljednja dana svoga života, boraveći u intenzivnoj njezi, u istoj zgradi gdje je proveo posljednjih 12 godina svoga života, studenti su bili uz njega. Svi su sa nevjericom i tužnih lica stajali ispred dekanata, očekujući da otvori prozor, našali se sa njima i mahne rukom. Ovoga puta to se nije desilo. Ovakvi ljudi se rijetko rađaju, ali jednom kada se rode više nikada ne umiru.

Milomir Ninković, Nebojša Rajačić i Dražan Erić

In memoriam

Prof. dr Olga Blagojević (1939 - 2005)



Nakon kobne automobilske nesreće na putu iz Sarajeva za Foču, 10. jula 2005. godine, izgubili smo velikog učitelja, humanistu, vizionara, profesora dr Olgu Blagojević.

Prof. dr Olga Blagojević rođena je 18. 02. 1939. godine na Ilidži gdje je završila osnovnu školu. Nakon srednje zubotehničke škole upisala je Stomatološki fakultet u Sarajevu na kome je diplomirala 1966. godine. Kao doktor stomatologije, prvo radno iskustvo stiče u Domu zdravlja Ilidža gdje se pridružila kolegama u liječenju oralnih i dentalnih oboljenja lokalnog stanovništva.

Nedugo nakon toga, preselila se u Sarajevo sa osjećajem da njen intelektualni potencijal nadmašuje dužnosti lokalnog doktora stomatologije i započinje univerzitetsku karijeru na Stomatološkom fakultetu u Sarajevu kao asistent pripravnik na Katedri za stomatološku protetiku. Specijalistički ispit iz Stomatološke protetike položila je 1975. godine. Nova saznanja u stručnom i naučnom pogledu dopunjavala je usavršavanjima u zemlji i inostranstvu, od kojih se posebno izdvaja usavršavanje na Univerzitetnoj klinici i Stomatološkom fakultetu u Münsteru (Njemačka). Prva naučna saznanja izrazila je u magistarskom radu pod naslovom "Položaj i mjesto okluzalnog upirača na retencionom zubu" koji je odbranila 1978. godine na Stomatološkom fakultetu u Sarajevu. Nastavak naučne karijere krunisala je odbranom doktorske disertacije na Stomatološkom fakultetu u Sarajevu 1982. godine pod

naslovom "Bioelektrični potencijal žvačne muskulature i pritiska žvakanja u rehabilitaciji parcijalne krezubosti".

Nastavnu karijeru nastavlja izborom u zvanje docenta 1983. godine, a nakon brojnih stručnih i naučnih predavanja u zemlji i inostranstvu, izabrana je 1986. godine u zvanje vandrednog profesora na predmetu Stomatološka protetika na Stomatološkom fakultetu u Sarajevu. U istom periodu obavljala je i više rukovodećih funkcija, tako da je bila na funkciji prodekana za nastavu na Stomatološkom fakultetu u Sarajevu u periodu od 1986. – 1990. godine. Za sve te godine stekla je značajne organizacijske sposobnosti i menadžerske vještine, koje je uspješno iskoristila za osnivanje Stomatološkog fakulteta u Foči 1993. godine. Kada je bilo najteže, u periodu neizvjesnosti i rata, preuzela je odgovornost dekana Stomatološkog fakulteta u Foči od njegovog osnivanja do posljednjeg dana svog života. Naučni i stručni entuzijazam nastavila je tokom svih tih godina, te je 1996. godine izabrana u zvanje redovnog profesora na predmetu Stomatološka protetika.

Među mnogim vrlinama koje su je krasile, vjerovatno najcjenjenija je bila njena otvorenost za sve profesionalne inovacije, a posebno razni aspekti saradnje sa drugim institucijama, domaćim i stranim, sa suštinskim ciljem razmijeniti i podijeliti stečeno znanje i iskustvo. Prof. Blagojević je bila aktivan i uvaženi član Vijeća Balkanske asocijacije stomatologa. Nosilac je ili učesnik nekoliko naučno-istraživačkih projekata u zemlji i inostranstvu. Organizator je brojnih domaćih

simpozijuma.

Stomatološki fakultetu Foči pod njenim rukovođenjem postao je ustanova gdje se stiču zvanja doktora stomatologije, magistara i doktora stomatoloških nauka, ali i stručna zvanja specijalista iz raznih oblasti stomatologije. Saradnici će trajno pamtit i njenu toplinu i osmjeh, uvijek spremnu za savjet, podršku, lijepu riječ. Njen vedri osmjeh pun topline bio je podstrek za nove zadatke, a poštovanja i autoritet osnova za radne pobjede. Posjedovala je ogromnu duhovnu i fizičku energiju koja je nadrastala njenu naizgled krhku figuru.

Prema svojim studentima iskazivala je srdačnost i bliskost, majčinsku brigu za svakog pojedinca i njegov uspjeh. Početkom jula 2005. godine, dočekala je i pozdravila novu generaciju studenata, a samo nekoliko dana prije tog kobnog 10. jula družila se i proslavljala još jedno absolventsko veče, obrativši se svojim studentima sa najiskrenijim i najtoplijim željama, na način

kako je to samo profesorica Olga Blagojević znala. Istu srdačnost i neposrednost, samo njoj svojstven šarm, iskazivala je i u kontaktu sa kolegama, saradnicima, u čijim krugovima je bila rado viđena i visoko cijenjena od strane svih koji su je poznavali.

Riječima Ive Andrića da „nema ljepšeg zadatka nego što je omogućiti nekom razvitak, pomoći čovjeku u njegovoj težnji za usponom“, moglo bi se u najkraćem opisati ideja koja je profesoricu Olgu Blagojević vodila sve vrijeme i cilj kome je prof. Olga Blagojević stremila.

Njen vedri duh i poštovanje ostaće vječno, a nama koji smo je znali obaveza da nastavimo putem kojim nas je povel.

Nedeljka Ivković i Ružica Kozomara

UPUTSTVO AUTORIMA

Biomedicinska istraživanja, časopis Medicinskog fakulteta Foča Univerziteta u Istočnom Sarajevu, objavljuje originalne naučne radove, prethodna ili kratka saopštenja, preglede literature, prikaze slučajeva, radove iz istorije medicine, prikaze knjiga, izvještaje sa naučnih i stručnih skupova, dopise za rubriku In memoriam, novosti i pisma Uredništvu iz svih oblasti medicine, stomatologije, defektologije i zdravstvene njege.

Sve rukopise Uređivački odbor šalje recenzentima radi stručne procjene. Konačnu odluku o prihvatanju rada za štampu donosi glavni i odgovorni urednik. Autori se obavještavaju o prijemu ili odbijanju rada najkasnije osam nedjelja od podnošenja rukopisa.

Za objavljene radove se ne isplaćuje honorar, a autorska prava se prenose na izdavača. Rukopisi i prilozi se ne vraćaju. Za reprodukciju ili ponovno objavljivanje nekog segmenta rada publikovanog u „Biomedicinskim istraživanjima” neophodna je saglasnost izdavača.

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

Rukopisi radova odštampani jednostrano u tri primjerka zajedno sa CD-om, uz oznaku korištenog programa, dostavljaju se na adresu:

Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu
Uređivačkom odboru časopisa „Biomedicinska istraživanja”
Studentska 5, 73 300 Foča
e-mail: biomedicinskaistravanje@yahoo.com
fax: 058/ 210 007

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

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

Stranice numerisati redom u okviru donje margine počev od naslovne strane. Podaci o korištenoj literaturi u tekstu se označavaju arapskim brojevima u uglastim zagradaama - npr. [3, 4] i to onim redosljedom kojim se pojavljuju u tekstu.

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

Uz rukopis članka potrebno je priložiti izjavu sa potpisima svih autora da članak nije ranije objavljivan, niti se trenutno razmatra njegovo objavljivanje u drugoj publikaciji.

Obim rukopisa. Obim rukopisa (*ne računajući kratak sadržaj i spisak literature*) za pregledni rad može iznositi najviše dvanaest strana, za originalni rad deset strana, za stručni rad i rad iz istorije medicine osam strana, za prethodna saopštenja četiri strane, a za izvještaj, prikaz knjige i pismo dvije strane.

Dijelovi rada: naslovna strana, kratak sadržaj sa ključnim riječima, tekst rada, literatura, prilozi (tabele, grafikoni, slike).

Originalni i stručni radovi treba da imaju sljedeće podnaslove: uvod, metode rada, rezultati, diskusija, zaključak, literatura.

Pregledni rad čine: uvod, odgovarajući podnaslovi, zaključak, literatura. Pregledni rad mora da sadrži citate najmanje 5 radova autora članka iz uže oblasti iz koje je rad.

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

Naslovna strana. Na posebnoj stranici, prvoj stranici rukopisa, treba navesti sljedeće:
-naslov rada bez skraćenica,

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

Kratak sadržaj i ključne riječi. Uz originalni naučni rad, saopštenje, pregledni, stručni i rad iz istorije medicine treba priložiti na posebnoj stranici kratak sadržaj do 250 riječi. U njemu se navode ciljevi i metode rada, glavni rezultati (ako je moguće navesti brojčane podatke i njihovu statističku značajnost) i osnovni zaključci rada. Kratak sadržaj originalnih radova treba da ima sljedeću strukturu: Uvod, Metode, Rezultati, Zaključak. Na kraju kratkog sadržaja nabrojati ključne riječi ili kraće fraze (3 do 5) bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju članka.

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

Tabele. Svaka tabela se kuca na posebnoj stranici. Tabele se označavaju arapskim brojevima prema redoslijedu navođenja u tekstu. Naslov tabele prikazuje njen sadržaj i kuca se iznad tabele. Korištene skraćenice u tabeli obavezno objasniti u legendi tabele. Tabele raditi isključivo u programu Word, kroz meni Table-Insert-Table uz definisanje tačnog broja kolona i redova koji će činiti mrežu tabele.

Slike (fotografije). Priložiti samo kvalitetno uređene fotografije u crno-bijeloj tehnici i to u originalu i odštampanu na posebnom listu kao prilog. Na poleđini svake slike napisati redni broj slike, imena autora i označiti strelicom vrh slike. Naslov slike otkucati na posebnom listu. Slike obavezno dostaviti i na CD-u.

Crteži (šeme, grafikoni). Priložiti samo kvalitetno urađene crteže na bijelom papiru, uz obavezno dostavljanje podataka na osnovu kojih su urađeni. Grafikoni treba da budu urađeni u programu Excel, a zatim linkovani u Word-ov dokument gdje se grafikoni označavaju arapskim brojevima po redoslijedu navođenja u tekstu. Naslove grafikona i legendu za svaki crtež napisati na posebnom listu.

Literatura. Kuca se na posebnoj stranici, s dvostrukim proredom, sa arapskim brojevima prema redoslijedu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u preglednom radu u kome je dozvoljeno da ih bude do 50. Reference se citiraju prema tzv. Vankuverskim pravilima (Vankuverski stil). Koristiti skraćene nazive časopisa po ugledu na „Index Medicus”.

Primjeri citiranja:

Članak u časopisu:

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

Navode se imena najviše šest autora, a ako ih je više, iza šestog se dodaje „i saradnici”, odnosno „et al.” ukoliko je referenca napisana na engleskom jeziku.

Poglavlje u knjizi:

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

Knjiga:

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

Članak s kongresa ili sastanka:

Vuković B, Šeguljev Z. Virusni hepatitis – aktuelan epidemiološki problem 32. Dani preventivne medicine. Niš, 1998. Zbornik rezimea. Institut za zaštitu zdravlja, Niš, 1998; 51-64.

Disertacija:

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

Članak za časopis u elektronskom formatu:

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

Web stranica na internetu:

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The journal, *Biomedicinska istraživanja*, publishes original scientific papers, previous and short communications, review and area-oriented articles, literature review, history of medicine pieces, book reviews, scientific and professional conference reports, news and letters in medicine, dentistry, special education and rehabilitation and nursing.

Editorial Board will send all manuscripts to experts for peer review. The final decision on publishing the paper will be made by Editor-in-Chief. Authors will be informed about the acceptance or refusal of their papers within eight weeks after submitting the manuscripts.

Published manuscripts are not feed, and publishing rights are reserved by the publisher. Manuscripts are not returned. Reproduction or republishing of certain parts of the papers published in *Biomedicinska istraživanja* can be made only with the approval of the publisher.

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

Send three copies of the manuscript with the CD noting the version of the programme used to:

***Biomedicinska istraživanja*, Editorial Board**
University of East Sarajevo
Faculty of Medicine, Foca
5 Studentska St., 73 300 Foca
e-mail: biomedicinskaistrazivanja@yahoo.com
fax: +387 58 210 007

General Guidelines

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

The text should be typed in Word on double-spaced paper, font *Times New Roman* with 12 letter size, size A4 with 2.5 cm margins and with left alignment and each paragraph should be 10mm indented, without division of words. Pagination begins from the title page on the bottom margin. Cited bibliographical references are to be marked with Arabic numerals in square brackets e.g. [3,4] in their order of appearance in the text.

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

A written full statement should be enclosed with the manuscript, signed by every participating author, that the article has not been published previously and that is not currently being considered for publication elsewhere.

The Length of Papers

The length of papers (excluding the abstract and references) must not exceed 12 pages for review articles, 10 pages original scientific papers, 8 pages for area-oriented articles and history of medicine pieces, 4 pages for previous communications, and 2 pages for reports, book reviews and letters.

The Structure of Papers

The structure of papers: title page, contents with key words, text, references, attachments (tables, graphs, pictures).

Original scientific papers and area-oriented articles must include the introduction, the aim, methods, results, discussion, conclusion and references.

Review article must include introduction, appropriate headlines, conclusion and references. Review article has to include at least 5 articles of the author in the same field.

Preparations of the Papers

The papers should be prepared in accordance with the Vancouver agreement (V Edition, review from 1997) which was initiated by the International Committee of Medical Journals Editors.

The Title Page

The title page of the manuscript should include:

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

Abstract and Key Words

Original scientific articles, short communication, review and area-oriented papers and history of medicine pieces must include an abstract on a separate sheet of paper, not exceeding 250 words. The abstract should state the objectives of the paper, its methods, main findings (if possible, state specific data and their statistical significance) and principal conclusions. In the end, key words or shorter phrases (3 to 5) which are important for fast identification and classification of an article should be provided.

Title of the Paper, Full Names and Surnames of the Authors, Names of Institutions, Abstract and Key Words in English

Abstract in English

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

Tables

Each table should be printed on a separate sheet. They are to be numbered in Arabic numerals in their order of appearance in the text. The title of a table should show its contents and be printed above the table. Abbreviations used in the tables must be explained in the footnotes. The tables should be made exclusively in Word via the menu Table-Insert-Table using the Instructions to authors for defining the exact number of columns and rows which will comprise the table.

Figures (Photographs)

Submit only original high-quality black-and-white photographs printed on a separate sheet of paper as an attachment. Paste a label on the back of each photograph or figure containing its sequence number and name of the author and marked page top. The title should be printed on a separate sheet of paper. The photographs should be submitted on a CD as well.

Drawings (Diagrams, Graphs)

Submit only high-quality drawings on a white sheet of paper and data used in graphs and diagrams must be provided. Graphs should be made in Excel and then integrated into Word document where graphs are indexed by Arabic numerals in order of their appearance in the text. The titles of the graphs and footnotes for each drawing should be written on a separate sheet of paper.

References

It is printed on a separate sheet of paper, double-spaced, in Arabic numerals in order of their appearance in the text. The number of references should not exceed 30 except in review article where up to 50 is allowed. References are cited according to so-called Vancouver rules (Vancouver style). Use abbreviated names of journals according to Index Medicus.

Citation Examples

Journals article:

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

The names of first six authors are to be listed. If there are more than six, add 'and co-authors' or 'et al.' If the reference is

written in English.

Chapters in a book:

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

Books:

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

Articles from a congress or meeting:

Vuković B, Šeguljev Z, Virusni hepatitisi – aktuelan epidemiološki problem 32. Dani preventivne medicine. Niš, 1998. Zbornik rezimea. Institut za zaštitu zdravlja, Niš, 1998; 51-64.

Dissertations:

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

Journal articles in electronic format:

Aboud 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>

Web pages on the Internet:

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