

NAUČNI I STRUČNI ČASOPIS MEDICINSKOG FAKULTETA PRIŠTINA
I DRUŠTVA LEKARA KOSOVA I METOHIJE SLD

THE SCIENTIFIC JOURNAL OF FACULTY OF MEDICINE AND DOCTORS SOCIETY OF KOSOVO AND METOHIA OF THE SMS



PRAXIS MEDICA

VOLUME 48
NUMBER 3,4
YEAR 2019

YUISSN
0350-8773
UDC 61



Valjevska bolnica, Nadežda Petrović, 1915. godine

THE SCIENTIFIC JOURNAL OF FACULTY OF MEDICINE AND DOCTORS SOCIETY OF KOSOVO AND METOHIA OF THE SMS

PRAXIS MEDICA

NAUČNI I STRUČNI ČASOPIS MEDICINSKOG FAKULTETA PRIŠTINA
I DRUŠTVA LEKARA KOSOVA I METOHIJE SLD

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR IN CHIEF

Prof. dr Bojana Kisić

ZAMENIK GLAVNOG UREDNIKA / DEPUTY EDITOR

Prof. dr Tatjana Novaković

SEKRETAR / EDITORIAL SECRETARY

Prof. dr Ljiljana Popović

UREĐIVAČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

Prof. dr Zdravko Vitošević, Prof. dr Radoslav Mitić, Prof. dr Branko Mihailović,
Doc. dr Ivan Radić, Prof. dr Slaviša Stanišić, Doc. dr Momir Dunjić,
Prof. dr Milan Filipović, Prof. dr Saša Sovtić, Prof. dr Jasna Pavlović,
Doc. dr Danijela Ilić, Doc. dr Mirjana Tasić, Prof. dr Nenad Šulović

TEHNIČKA OBRADA / TECHNICAL EDITOR

Aleksandar Jekić

LEKTOR ZA ENGLESKI JEZIK / LECTOR FOR ENGLISH

Ivana Stoiljković

IZDAJU / EDITED BY

Medicinski fakultet Priština,
Društvo lekara Kosova i Metohije Srpskog lekarskog društva

GODIŠNJA PRETPLATA / SUBSCRIPTION

Za inostranstvo 50 €
Za ustanove 5000 RSD
Za fizička lica 2000 RSD

**ČASOPIS IZLAZI ČETIRI PUTA GODIŠNJE, TIRAŽ: 500
ŽIRO RAČUN**

41900-603-1-2799 sa naznakom:
Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica, pretplata za časopis.

ORIGINALNI RADOVI / ORIGINAL ARTICLES

- NEMELANOMSKI MALIGNI TUMORI KOŽE (JEDNOGODIŠNJA ANALIZA)**
Arijeta Kostić, Darko Georgijev, Tatjana Filipović, Nebojša Videnović, J. Mladenović 1-4
doi: 10.5937/pramed1904001K
- PROCENA STATUSA RIZIKA OD BOLESTI POVEZANIH SA PREKOMERNOM UHRANJENOSTI KOD STUDENATA UNIVERZITETA U PRIŠTINI - KOSOVSKA MITROVICA**
Mitić R. Nebojša, Popović Ljiljana 5-12
doi: 10.5937/pramed1904005M
- TESTING THE CORRELATION BETWEEN OCCUPATIONAL STRESS AND OCCUPATIONAL BURNOUT AMONG NURSES WORKING IN PUBLIC HEALTH INSTITUTIONS**
Oliver Bojčeski, Milivoje Galjak, Ljiljana Kulić, Slađana Đurić, Momčilo Mirković, Jovana Milošević 13-18
doi: 10.5937/pramed1904013B

PRIKAZ SLUČAJA / CASE REPORTS

- AUTOIMUNE BOLESTI SA HILJADU LICA**
Hajnalca Požar, Čaba Požar 19-24
doi: 10.5937/pramed1904019P
- HIPERSENZITIVNI PNEUMONITIS SA ČESTIM HEMOPTIZIJAMA**
Snežana B. Knežević, Ljiljana P. Đurović, Biljana R. Srećković, Jelena A. Vulović 25-28
doi: 10.5937/pramed1904025K
- PACIJENT SA TIROIDNIM NODUSOM U AMBULANTI PORODIČNE MEDICINE**
Marijana C. Jandrić-Kočič 29-32
doi: 10.5937/pramed1904029J
- DIJABETESNO STOPALO**
Bratislava Đordjević Janičijević, Mila Dimitrijević 33-36
doi: 10.5937/pramed1904033D

REVIJALNI RADOVI / REVIEW ARTICLES

- NOVI PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI RAZVOJA MIGRATORNOG ERITEMA KOD LAJMBORELIOZE**
Pavle Banović, Dragana Mijatović, Dušan Lalošević 37-41
doi: 10.5937/pramed1904037B

NEMELANOMSKI MALIGNI TUMORI KOŽE (JEDNOGODIŠNJA ANALIZA)

AUTORI

Arijeta Kostić², Darko Georgijev¹, Tatjana Filipović¹,
Nebojša Videnović¹, J. Mladenović¹

¹ Medicinski fakultet Priština sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

² Kliničko Bolnički Centar u Prištini sa sedištem u Gračanici

KORESPONDENT

Arijeta Kostić

Medicinski fakultet
Univerziteta u Prištine
Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Najčešći nemelanomski maligni tumori kože epidermnog porekla su bazocelularni (BCK) i planocelularni ili spinocelularni (PCK) kože. Nastaju na fotoekspoziranim delovima kože i u 90% slučajeva su povezani sa oštećenjima kože nastalim dugotrajnom izlaganju UV zracima, kod osoba svelte puti i strarijeg životnog doba. Cilj ovog rada bio je ispitivanje kliničko morfoloških i histopatoloških karakteristika obe vrste nemelanomskih karcinoma kože i prekanceroznih promena na koži. Urađena je jednogodišnja epidemiološka analiza najznačajnijih parametara.

Od ukupno 50 pacijenata PCK je dijagnostikovao kod 46%, BCK kod (32%), i prekanceroze kod 22%. PCK je češći kod muškaraca 52,8%. Prekanceroze lezije prisutne su kod oba pola podjednako. Muški pol je dominantan za nemelanomske karcinome kože. Od ukupnog broja 72% je muškog pola. Prosečna životna dob kod oba pola iznosi 67.22. Najmlađa osoba imala je 41. godinu dok je najstariji pacijent imao 93 godina. Lice je najčešće zahvaćena regija sa 73,9%. Najučestaliji histološki gradus za PCK je gradus I (60,9%) Interesantno je da je PCK kod žena najčešće bio lokalizovan na leđima 28,6% dok kod muškaraca nismo imali ni jedan slučaj lokalizacije na leđima. Mešovita (43,8%) i nodularna forma (37,5%) su najučestalije u grupi BCK-kože dok je superficijalna tek na trećem mestu (18,8%). Zapaljenski eksudat mononuklearnog tipa bio je prisutan kod svih oblika NMTK i to kao umeren (72%) i izražen (28%). Uspešnost hirurške ekscizije merila se pozitivnim linijama resekcije koje su kod BCK bile kod tri pacijenta (6%) a kod PCK u 6 pacijenata (12%).

Ključne reči: ne-melanomski maligni tumori kože, bazocelularni karcinom, planocelularni karcinom, prekancerozne lezije

ENGLISH

NON-MELANOMA MALIGNANT SKIN TUMORS (ONE YEAR ANALYSIS)

Arijeta Kostić², Darko Georgijev¹, Tatjana Filipović¹, Nebojša Videnović¹, J. Mladenović¹

¹ Medical faculty University of Prishtina (situated in K. Mitrovica)

² Clinical Hospital Centre Prishtina (situated in Gračanica)

SUMMARY

The most common nonmelanoma skin malignant tumor of the epidermoid origin are basal cell (BCC) and squamous cell (SCC) carcinoma. They occur at the photoexposed part of the body in 90% of cases are directly associated with skin damage caused by long term exposure to UV rays, usually in older persons and light sun. The main objective of this paper is to examine the histopathological and clinical morphological characteristics of BCC and SCC and precancerous changes of the skin. The analysis included 50 patients, PCK was diagnosed in 46%, BCC in (32%), and precancerous in 22%. PCK is more common in men with 52.8%. Precancerous lesions are present in both sexes equally. The male gender is predominant for non-melanoma skin cancers. Of the total, 72% are male. The average life expectancy for both sexes is 67.22. The youngest person was 41 years old, while the oldest patient was 93 years old. The face is the most affected region with 73.9%. The most common histologic grade for PCK is grade I (60.9%) Interestingly, PCK in women was most commonly localized on the back 28.6%, whereas in men we did not have a single case of localization on the back. Mixed (43.8%) and ductile form (37.5%) are the most common in the BCK-skin group, while superficial is only in third place (18.8%). Mononuclear-type inflammatory exudate was present in all forms of NMTK as moderate (72%) and pronounced (28%). The success of surgical excision was measured by the positive resection lines found in BCC in three patients (6%) and PCK in 6 patients (12%).

Keywords: non-melanoma skin cancer, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, precancerous changes

UVOD

Maligni tumori kože predstavljaju značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta u svetu, a među njima od najvećeg socijalno-ekonomskog značaja su bazocelularni i spinocelularni karcinomi kože. Ove dve vrste tumora se proučavaju uglavnom objedinjeno, pa se nazivaju nemelanomski karcinomi kože (NMKK).

Tumori kože su zloćudne ili dobroćudne promene koje u 90 % slučajeva nastaju na fotoekspoziranim delovima tela i direktno su povezane sa oštećenjima kože nastalih dugotrajnim izlaganjem UV zracima [1]. Za nastanak karcinoma kože odgovorni su: dugotrajna izloženost UVA i UVB zracima, starost, rasa, klima i geografski položaj, izloženost osoba na radnim mestima. Svake godine beleži se sve veći broj obolelih od karcinoma kože. Svetska zdravstvena organizacija procenjuje da 65.000 ljudi širom sveta godišnje umre od posledica prevelike izloženosti suncu, najčešće od karcinoma kože. U proseku 40-50% odraslih ljudi normalne boje kože razviju do 65. godine barem jednu prekanceroznu leziju kože. [2].

Tumori kože su velika grupa raznovrsnih promena, koje predstavljaju povećanje mase tkiva, koje se po svojoj strukturi i osobinama razlikuje od normalnog tkiva kože. Zbog velike raznolikosti u etiologiji, etiopatogenezi, kliničkoj i histološkoj slici, kao i prognozi bolesti ne postoji idealna definicija ovih promena, koja bi uključivala i pojedine specifične osobine nekih tumora. Takođe ne postoji ni jedinstvena klasifikacija tumora kože jer je teško napraviti podelu koja bi obuhvatala sve bitne karakteristike tumora kože. [3,4,5].

CILJ RADA

S obzirom na veliku učestalost malignih tumora kože (MTK) i njihovo relativno lako prepoznavanje i dijagnostikovanje, cilj rada je bio: da se utvrdi učestalost malignih tumora kože u odnosu na ukupan broj biopsija, odredi polna i starosna distribuciju pacijenata kod nemelanomskih malignih tumora kože, odredi lokalizaciju nemelanomskih malignih tumora kože u odnosu na pol i uzrast; utvrde sličnosti i razlike u njihovom makroskopskom izgledu, utvrde histološki tipovi i gradusi skvamocelularnih i bazocelularnih karcinoma pojedinačno, odredi prisustvo i stepen zapaljenske reakcije kod nemelanomskih malignih tumora kože, i utvrdi radikalnost ekscizije i vrsta primenjene hirurške intervencije.

MATERIJAL I METODE

Za izradu rada je korišćen biopsijski i operativni materijal Hirurške klinike KBC Priština u Gračanici.

Teorijski pristup i postavljeni cilj odredili su metodologiju rada kroz prospektivnu studiju praćenja bolesnika na Hirurškoj klinici KBC Priština u Gračanici u jednogodišnjem periodu.

Analizom smo obuhvatili 50 bolesnika koji su operisani i kod kojih je verifikovan patohistološki maligni tumor kože ili neki oblik prekanceroze u periodu od 01.01.2018. godine do 31.12.2018. godine.

Histopatološka dijagnoza je postavljena na rutinskim mikroskopskim preparatima po odstranjenju celog tumora.

U tu svrhu tkivo je fiksirano u 10% formalinu, kalupljeno u parafinskim blokovima, rezano na mikrotomu u više preseka i bojeno metodom hematoksilin-eozin.

Rezultati dobijeni u toku istraživanja prikazani su grafički i tabelarno i statistički obrađeni odgovarajućim testovima (Studentov T-test za male i velike nezavisne uzorke, T-test proporcije, χ^2 -test i test Kolmogorova I Smirnova).

U istraživanju je obrađen sav operativni i biopsijski materijal Hirurške klinike KBC Priština u Gračanici u periodu od prvog januara 2018. godine do 31 decembra 2018. godine.

Ukupan broj NMTK iznosi 50, od toga 36 (72.0%) kod muškaraca i 14 (28.0%) kod žena ($\chi^2=9.68$, $p<0.01$). Na BCK otpada 16 (32.0%), PCK 23 (46.0%) i prekanceroza 11 (22.0%) slučajeva. Kod muškaraca bilo je zastupljeno 9 (25%) slučajeva sa BCK, dok je kod žena u 7 (50%) slučajeva. PCK kod muškaraca zabeleženo je u 19 (52.8%), a kod žena u 4 ili 28.6% slučajeva. Prekanceroznih stanja kod muškaraca registrovano je u 8 (22.2%), a kod žena u 3 (21.4%). Ne postoji statistički signifikantna razlika u pogledu učestalosti pojavljivanja vrste malignih tumora između muškaraca i žena ($\chi^2=3.26$, $p>0.05$). Na tabeli 1. je prikazana polna distribucija NMTK i prekanceroznih lezija.

Tabela 1. Polna distribucija NMTK i prekanceroznih lezija

Vrsta malignog tumora	M	%	Ž	%	Ukupno	%
Bazocelularni	9	25.0	7	50.0	16	32.0
Planocelularni	19	52.8	4	28.6	23	46.0
Prekanceroza	8	22.2	3	21.4	11	22.0
Ukupno	36	100.0	14	100.0	50	100.0

Prosečna životna dob dijagnostikovanja NMTK za opa pola iznosi 67.22 ± 11.46 g., s tim što se u muškaraca verifikuje nešto ranije u odnosu na žene ($M:\bar{Z}=66.5 \pm 12.49:69.1 \pm 8.36$) i ne predstavlja statistički signifikantnu razliku ($T=0.71$; $p>0.05$). Kod žena nije zabeležen ni jedan slučaj koji je mlađi od 50 g., dok je svega u 3 slučajeva (8.3%) NMTK detektovani kod muškaraca mlađih od 50 g. Najmlađa osoba imala je 41 g., dok je najstariji pacijent sa NMTK imao 93 g. Odnos životne dobi i vrste NMTK je sledeći: (prekanceroze (63.45 ± 10.66 g), PCK (67.70 ± 13.16 g) i BCK (69.13 ± 9.19 g)). Na tabeli 2 prikazana je starosna i polna distribucija NMTK.

Tabela 2. Starosna i polna distribucija nemelanomskih malignih tumora kože

Starosna grupa	M	%	Ž	%	Ukupno	%
20-49	3	8.3	0	0.0	3	6.0
50-99	33	91.7	14	100.0	47	94.0
Ukupno	36	100.0	14	100.0	50	100.0

Istraživanjem smo analizirali lokalizaciju pojavljivanja pojedinih oblika NMTK. Na tabeli 3. prikazana je zastupljenost NMTK. I jedan i drugi tumor su najučestaliji na licu 74,4% dok su druge lokalizacije znatno ređe.

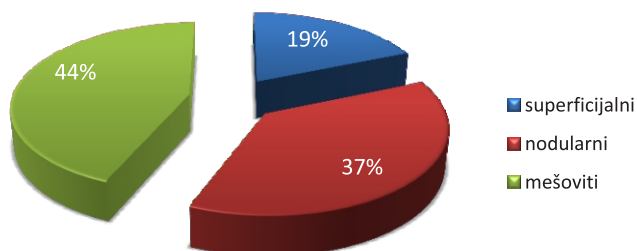
Tabela 3. Lokalizacije pojedinih oblika nemelanomskih tumora kože

Vrsta malignog tumora	BCK	%	PCK	%	Ukupno	%
lice	12	75.0	17	73.9	29	74.4
poglavina	1	6.3	1	4.3	2	5.1
vrata	0	0.0	2	8.7	2	5.1
leđa	2	12.5	1	4.3	3	7.7
ruka	1	6.3	2	8.7	3	7.7
ukupno	16	100.0	23	100.0	39	100.0

Analizom biopsijskog materijala utvrđeno je da se PCK javio na leđima kod 28,6% žena, dok kod muškaraca ova regija nije bila zahvaćena. Ode ukupno 11 prekanceroznih lezija osam je lokalizovano na licu a tri na ostalim regijama.

Najčešća histološka forma bazocelularnog karcinoma na našem materijalu bila je mešovita i javila se kod 7 (44%). Na grafikonu 1. Su prikazane histološke forme bazocelularnog karcinoma.

Grafikon 1. Histološke forme bazocelularnog karcinoma kože



Zapaljenjski eksudat mononuklearnog tipa bio je prisutan kod PCK i BCK u svim oblicima NMTK i to kao umeren i izražen, dok je kod prekanceroza zapaljenjski eksudat bio zastupljen kao umerena forma. (Tabela br. 4)

Tabela 4. Prisutvo zapaljenjskog eksudata

Vrsta malignog tumora	Umeren	%	Izražen	%	Ukupno	%
Bazocelularni	10	27.8	6	42.9	16	32.0
Planocelularni	15	41.7	8	57.1	23	46.0
Prekanceroza	11	30.6	0	0.0	11	22.0
Ukupno	36	100.0	14	100.0	50	100.0

Obzirom da većina tumora nema jasnu ograničenost, a shodno protokolima o širini ekscizije u toku istraživanja ispitivana je adekvatnost odnosno radikalnosti hirurške intervencije to jest da li je na linijama resekcije bilo tumorskog tkiva (tumor nije odstranjen u celini) ili ne (tumor je odstranjen u celini). Rezultati su prikazani na Tabeli br 5.

Tabela 5. Uspešnost hirurške intervencije

Vrsta malignog tumora	Uspešna	%	Neuspešna	%	Ukupno	%
Bazocelularni	13	31.7	3	33.3	16	32.0
Planocelularni	17	41.5	6	66.7	23	46.0
Prekanceroza	11	26.8	0	0.0	11	22.0
Ukupno	41	100.0	9	100.0	50	100.0

Istovremeno u toku istraživanja nametnula se potreba da se prikaže i vrsta hirurške ekscizije. Rezultati su prikazani na Tabeli br 6.

Tabela 6. Vrsta hirurške intervencije

Vrsta malignog tumora	Direktna sutura	%	Lokalni režanj	%	AT kože	%
Bazocelularni	8	28.6	7	38.9	1	25.0
Planocelularni	9	32.1	11	61.1	3	75.0
Prekanceroza	11	39.3	0	0.0	0	0.0
Ukupno	28	100.0	18	100.0	4	100.0

Direktna sutura je uradjena kod 28 (56%) sto govori u prilog da je većina tumora bila manjih dimenzija te nakon radikalne ekscizije nije zaostajao veliki defekt koji se mogao ušiti direktno.

DISKUSIJA

U cilju sagledavanja problema nemelanomskih malignih tumora kože obrađen je operativni i biopsijski materijal Hirurške klinike KBC Priština u Gračanici. Ukupan broj NMTK iznosio je 50, od toga 36 (72.0%) uzet od muškaraca i 14 (28.0%) od žena ($x^2=9.68$, $p<0.01$). Kod muškaraca je dijagnostifikovano duplo više NMTK, što je u skladu sa nalazima drugih autora. [6,7,8]. To se objašnjava, pre svega profesionalnom izloženosti muškaraca, naročito UV zracima (zemljoradnici). Na BCK otpada 16 (32.0%), PCK 23 (46.0%) i prekanceroza 11 (22.0%) slučajeva. Kod muškaraca bilo je zastupljeno 9 (25%) slučajeva sa BCK, dok je kod žena u 7 (50%) slučajeva. PCK kod muškaraca zabeleženo je u 19 (52.8%), a kod žena u 4 ili 28.6% slučajeva. Prekanceroznih stanja kod muškaraca registrovano je u 8 (22.2%), a kod žena u 3 (21.4%). Ne postoji statistički signifikantna razlika u pogledu učestalosti pojavljivanja vrste malignih tumora između muškaraca i žena ($x^2=3.26$, $p>0.05$).

Prosečna životna dob dijagnostikovanja NMTK za oba pola iznosi 67.22 ± 11.46 g., s tim što se u muškaraca verifikuje nešto ranije u odnosu na žene ($M: \bar{Z} = 66.5 \pm 12.49: 69.1 \pm 8.36$) i ne predstavlja statistički signifikantnu razliku ($T=0.71$; $p>0.05$). [9]. Kod žena nije zabeležen ni jedan slučaj koji je mlađi od 50 g., dok je svega u 3 slučaja (8.3%) NMTK su detektovani kod muškaraca mlađih od 50 g. Najmlađa osoba imala je 41 g., dok je najstariji pacijent sa NMTK imao 93 g. Odnos životne dobi i vrste NMTK je sledeći: (prekanceroze (63.45 ± 10.66 g), PCK (67.70 ± 13.16 g) i BCK (69.13 ± 9.19 g)).

Zapaža se da je u sva tri patološko anatomski procesa vreme pojavljivanja je iznad 90% kod ljudi starijih od 50 g života.

Najčešća lokalizacija pojavljivanja PCK je lice (73.9%). Na licu se pojavljuje u više od 50% slučajeva, dok su preostale lokalizacije zastupljene u znatno manjem procentu (vrat i ruka sa po 8.7%, pglavina i leđa sa po 4.3%).

U pogledu lokalizacije najčešće predilekciono mesto pojavljivanja BCK je na licu i kod muškaraca i kod žena zastupljena u više od 50% slučajeva. Zapaža se da je pojava PCK kod žena prisutna na leđima u 28.6%, dok kod muškaraca ova regija nije zahvaćena kod nijednog slučaja u našem materijalu.

ZAKLJUČAK

Maligni tumori kože su među najčešćim malignim tumorima humane populacije. S obzirom na mogućnost njihovog prepoznavanja u najranijim oblicima i dostupnost pregledu, iznenađuje njihov veliki broj.

Na koži svih lokalizacija dijagnostikovana su 39 NMTK i 11 prekanceroznih lezija u ispitivanom period od godinu dana. PCK (46%) je bio učestaliji od BCK (32%).

Broj dijagnostikovanih slučajeva svih oblika raka kože je u porastu, međutim, u zvaničnoj statistici je još uvek manje nemelanomskih karcinoma kože nego što je stvaran

broj, zbog manjeg prijavljivanja, što maskira pravu prevalenciju ovih tumora.

Porast incidencije tumači se kombinacijom uticaja različitih faktora: povećanog izlaganja sunčevom i drugim izvorima ultravioletnog (UV) zračenja, češćih aktivnosti "na otvorenom", promene stila odevanja, produženog životnog veka populacije, smanjivanja zaštitnog ozonskog omotača, rasta svesti o karcinomu kože u javnosti, ali i sve učestalije primene imunosupresivne terapije. [10,11].

Postoji veća učestalost kod osoba muškog pola. Najveći broj tumora zabeležen je u šestoj i sedmoj deceniji a izuzetno retko u trećoj i četvrtoj. Prosečna starost osoba sa BCK bila je 69,13 godina, a PCK 67,7 godine.

Najveći broj svih ispitivanih tumora bio je lokalizovan u predelu lica (nos, zigomatična regija, frontalna regija

usne) BCK se čeće nalazio na nosu a PCK na donjoj usni. Po prvi put imali smo pojavu planocelularnog karcinoma na leđima kod žena.

Najčešći histološki tip kod BCK bio je mešoviti, a potom nodularni i superficijalni.

Najveći broj BCK i PCK bio je odstranjen u celini.

Budući da je najviše slučajeva raka kože uzrokovano izlaganjem kože štetnom UV zračenju, bitno je obratiti pažnju na adekvatnu zaštitu od sunca. Solarijumi (veštački izvori) povećavaju rizik nastanka kako melanoma, tako i nemelanomskih tumora kože. Doze UVA zraka u solarijumima su 5-15 puta veće od onih koje emituje sunčevo zračenje u podne tokom leta, zato je veoma bitno izbegavati ih.

Veoma važnu ulogu u prevenciji malignih tumora kože imaju preventivni pregledi.

LITERATURA

1. Kim RH, Armstrong AW. Nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Clin.* 2012;30:125-139. doi: 10.1016/j.det.2011.08.008. [PubMed]
2. Weedon D. In: *Weedon's Skin Pathology*. 3. Weedon D, editor. London: Churchill Livingstone; 2010. Tumors of the epidermis; pp. 668-703. [Google Scholar]
3. Tran H, Chen K, Shumack S. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2003;149(Suppl 66):50-2. [PubMed]
4. Krickler A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma. A case-control study in Western Australia? *Int J Cancer.* 1995;60:489-94. [PubMed] [Google Scholar]
5. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, Tormo MJ, Schraub S, Sancho-Garnier H, et al. The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer.* 1996;73:1447-54. [PMC free article] [PubMed]
6. Filipović M. Račić A. Lazović G. :Study of surgical and postoperative treatment haed and nack malignant skin tumors. *Praxis medica* vol.38, No 3-4, str.81-84, 2010.
7. Račić A., Filipović M. Colić M., Todorović M. : Medical Aproach patients with planocellular carcinoma. *Praxis medica* vol.38, No 3-4, str.117-121, 2010,
8. Mijović M., Mitić N., Đerković B., Filipović M., Savić S., Leštarević S., Morfološko-kliničke karakteristike karcinoma kože glave epidermalnog porekla. *Praxis medica* 2015; vol.44(1), 79-90. [PubMed]
9. Kostić A, Mladenović J, Videnović N, Mladenović R, Vasić V. Kliničke i patohistološke karakteristike nemelanomskih malignih tumora kože. *Apollinem medicum et aesculapium.* 2019;2(17):9-15.
10. Khosravi H., Shmidt B., Huang JT., Characteristics and outcomes of nonmelanoma skin cancer in children and young adults. *J.Am Acad Dermatol.*2015, Nov;73(5)785-90. Doi 10.1016/j.jaad 2015.08.007. E Pub 2015 Aug 29.
11. Deady S., Sharp L., ComberH.; Increasing skin cancer incidence in young, affluent urban populations: a challenge for prevention. *B.J.Dermatol.*2014 Aug; 171(2):324-31. Doi 10.1111/bjd12988 E Pub2014 Aug 2. J Cosmet Sci. 2008; 30:87-95.

PROCENA STATUSA RIZIKA OD BOLESTI POVEZANIH SA PREKOMERNOM UHRANJENOSTI KOD STUDENATA UNIVERZITETA U PRIŠTINI - KOSOVSKA MITROVICA

KORESPONDENT

Nebojša R. Mitić

Zavod za zaštitu zdravlja studenata,
Kosovska Mitrovica, Srbija

AUTORI

Mitić R. Nebojša^{1,2}, Popović Ljiljana^{1,2}¹ Zavod za zaštitu zdravlja studenata, Kosovska Mitrovica, Srbija² Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini - Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Gojaznost je svrstana među sedam vodećih faktora rizika za nastanak najčešćih nezaraznih bolesti. Epidemijski model povećanja prevalencije gojaznosti prisutan je i kod studentske populacije. Prepoznavanje osobe sa prekomernom težinom koja je u statusu povećanog relativnog rizika a kod koje se još uvek nisu razvili klinički manifestni kardiometabolički poremećaji je poslednji trenutak za efikasan program prevencije i lečenja gojaznosti.

Cilj rada: Odrediti prevalenciju i status relativnog rizika od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti među studentima Univerziteta u Prištini - Kosovska Mitrovica.

Metode rada: Procena stepena relativnog rizika od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti rađena je na osnovu izmerenog indeksa telesne mase (BMI- Body mass index), obima struka (WC - Waist circumference) i kombinovano BMI sa WC.

Rezultati: U ispitivanju je učestvovalo ukupno 1686 studenta (44,4% muškog pola i 55,6% ženskog pola). Srednje vrednosti telesne težine, BMI i WC bile su ispod vrednosti korišćenih tačaka preseka. Status povećanog relativnog rizika od pridruženih bolesti je imalo: prema BMI - 20,2% studenata (27,8% muškaraca i 14,1% žena); prema WC - 12,6% (12,2% muškaraca i 12,9% žena) i prema BMI sa WC - 20,2% (27,8% muškaraca i 14,1% žena). Postoji značajna razlika u stopi prevalencije koji su u statusu visokog i veoma visokog nivoa rizika u zavisnosti od metode procene (samo prema BMI i prema BMI sa WC).

Zaključak: Utvrđena je visoka stopa prevalencije predgojaznosti i gojaznosti, opšte i abdominalne među studentima Univerziteta u Prištini - Kosovska Mitrovica. Oni se mogu svrstati u grupu studenata sa statusom povećanog relativnog rizika od nastanka i razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti. Savetovalište za ishranu i dijetetiku u okviru Studentskog centra prema njima mora intenzivirati mere prevencije i eventualnog lečenja gojaznosti.

Ključne reči: Indeks telesne mase, obim struka, gojaznost

ENGLISH

ASSESSMENT OF THE RISK STATUS OF DISEASES ASSOCIATED WITH OVERWEIGHT IN STUDENTS OF THE UNIVERSITY OF PRISTINA - KOSOVSKA MITROVICA

Mitić R. Nebojša^{1,2}, Popović Ljiljana^{1,2}¹ Student Health Center, Kosovska Mitrovica, Serbia² Faculty of Medicine University of Pristina - Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

Introduction: Obesity is one of the seven leading risk factors for the occurrence of the most common non infectious diseases. An epidemic model of the obesity prevalence increase is also present in the student population. To identify an overweight person, who has an increased relative risk status and who did not develop clinically manifested cardiometabolic disorders is a critical moment for the effective obesity prevention and treatment program.

Objective: To determine the prevalence and status of relative risk of developing overweight related diseases among students at the University of Pristina - Kosovska Mitrovica.

Methods: The estimation of the degree of relative risk of developing diseases associated with overweight was made on the basis of measured body mass index (BMI), waist circumference (WC) and combined BMI with WC.

Results: A total of 1686 students (44.4% male and 55.6% female) participated in the study. Mean values of body weight, BMI and WC were below the values of the cross-sectional points used. The status of increased relative risk of associated diseases was: according to BMI - 20.2% of students (27.8% men and 14.1% women); according to WC - 12.6% (12.2% men and 12.9% women) and according to BMI with WC - 20.2% (27.8% men and 14.1% women). There is a significant difference in the prevalence rates, which are in the status of high and very high risk depending on the method of assessment (only according to BMI and according to BMI with WC).

Conclusion: The high prevalence rate of pre-obesity and obesity, general and abdominal, has been identified among students of the University of Prishtina-Kosovska Mitrovica. They can be categorized as students with the status of the increased relative risk of disease associated with overweight. The Nutrition and Dietetics Counseling Center within the Student Center must intensify measures for the prevention and possible treatment of obesity.

Keywords: Body Mass Index, Waist Circumference, Obesity

UVOD

Gojaznost je hronično metaboličko oboljenje koje se odlikuje abnormalnim ili povećanim nakupljanjem masti u masnom tkivu u meri u kojoj oštećuje zdravlje i dovodi do razvoja brojnih komplikacija [1]. Gojaznost nastaje kao rezultat još uvek nedovoljno ispitane interakcije između gena i okoline. Za razliku od genske osnove gojaznosti, faktori okoline su bolje upoznati i svode se na energetske neravnotežu nastalu usled sedentarnog načina života i prekomernog unosa kalorija, pojedinačno ili češće u kombinaciji [2]. Za sada su jedino faktori okoline dostupni pravovremenoj prevenciji gojaznosti.

Masno tkivo veoma je dinamičan i metabolički aktivan endokrini organ koji je uključen u mnoge procese u organizmu i može imati velikog uticaja na zdravlje. Istraživanja u svetu i kod nas ukazuju na povezanost gojaznosti sa razvojem velikog broja hroničnih bolesti (komorbiditeta) koje su zbog toga dobile zajednički naziv "bolesti povezane sa prekomernom uhranjenosti" [3]. Na prvom mestu su dijabetes melitus tip 2, dislipidemija i koronarna bolest srca a potom, hipertenzija, apnea u snu i respiratorni problemi, osteoartritis, bolesti jetre i žučne kese, steriliteti kao i određeni tipovi raka. Ovo svrstava gojaznost među sedam vodećih faktora rizika za nastanak najčešćih nezaraznih bolesti što posledično može dovesti i do značajnog skraćenja očekivanog životnog veka [4].

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) navodi u svom izveštaju da je u 2016. godini 39% osoba starijih od 18 godina bilo predgojazno, a 13% je bilo gojazno [1]. Rezultati istraživanja zdravlja stanovništva Srbije iz 2013. godine ukazali su na visoke stope prevalencije predgojaznih (20,2% adolescenata i 35,1% odraslih) i gojaznih (8,9% adolescenata i 21,2% odraslih) [5].

Posebno zabrinjava činjenica da je epidemijski model povećanja prevalencije gojaznosti prisutan i kod studenata. Generalno, problem gojaznosti kod studenata je povezan sa nebrigom jednog dela te populacije o sopstvenom zdravlju a što je u suprotnosti sa njihovim stepenom obrazovanja [6]. Neravnoteža između energetskog unosa (često konzumiranje visokokalorične "brze" hrane i pića, grickalice, povećane porcije hrane, ishrana izvan kuće, preskakanje obroka) i energetske potrošnje (sedentarni način života, fakultetske obaveze, rad za računarnom, smanjena fizička aktivnost) su glavni razlog razvoja gojaznosti kod studenata [1].

Gojaznost, kao jedan najvećih problema današnjice koji se može sprečiti, nameće i obavezu kontinuiranog skrininga u cilju identifikacije visokorizičnih osoba od nastanka

komorbiditeta vezanih za gojaznost. Uredba Republike Srbije o Nacionalnom programu za prevenciju gojaznosti kod dece i odraslih iz 2018. godine obavezuje na kreiranje adekvatnog plana aktivnosti i programa za prevenciju gojaznosti i u ustanovama koje brinu o zdravlju studenata [5]. Ustanove u kojima se pruža zdravstvena zaštita studentskoj populaciji olakšavaju implementaciju mera rane prevencije prekomerne telesne težine obzirom na maksimalnu obuhvaćenost ciljane populacije u toku obaveznih sistematskih pregleda kao i lakšu kontrolu uspešnosti intervencija.

Mere borbe protiv predgojaznosti/gojaznosti i posledičnih bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti moraju biti višestepeni proces. One podrazumevaju u prvom redu prepoznavanje i procenu tipa gojaznosti kao i klasifikaciju stepena gojaznosti [2]. Međutim, ono što pred lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti postavlja veliki izazov je izbor najboljeg metoda za kvantifikaciju telesne težine i viška adipoziteta kao osnove za predviđanje rizika za nastanak i razvoj bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti. Nažalost većina metoda za relativno tačnu procenu telesnog sastava (kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca) je skupa, često nedostupna i u velikoj meri nepraktična za rutinsku upotrebu u većini zdravstvenih ustanova. Najčešće korišćene dijagnostičke metode za merenje adipoziteta danas, su izračunavanje indeksa telesne mase i merenje obima struka [7].

Prvenstveni cilj ovih metoda je procena relativnog rizika od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti. Prepoznavanje osobe sa prekomernom težinom koja je u statusu povećanog relativnog rizika i kod koje se još uvek nisu razvili klinički manifestni kardiometabolički poremećaji (status apsolutnog rizika) je poslednji trenutak za efikasan program prevencije i lečenja gojaznosti.

CILJ RADA

Do sada nije bilo studija koje su se bavile procenom statusa relativnog rizika od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti (predgojaznosti i gojaznosti) među studentima Univerziteta u Prištini - Kosovska Mitrovica. Stoga je cilj našeg rada bio da se utvrdi prevalencija opšte i abdominalne predgojaznosti i gojaznosti kod studenata prema indeksu telesne mase i obimu struka i da se na osnovu tih rezultata izvrši procena statusa relativnog rizika od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti.

MATERIJAL I METODE

Ustanova

Ovom studijom poprečnog preseka obuhvaćeni su studenti prve i treće godine studija na Univerzitetu u Prištini - Kosovska Mitrovica. Studija je sprovedena u periodu januar - decembar školske 2017./2018. godine.

Ispitanici

U istraživanje su uključeni studenti koji su se javili na pregled u toku redovne kampanje preventivnih pregleda u Studentskoj poliklinici. Preventivni pregledi se obavljaju redovno kod studenata prve i treće godine studija na svih 10 fakulteta Univerziteta u Prištini - Kosovska Mitrovica (medicinski, pravni, ekonomski, filozofsko-filološki, tehnički, prirodno-matematički, učiteljski, poljoprivredni, fakultet sporta i fizičkog vaspitanja i fakultet umetnosti). Podaci su prikupljeni pre podne, u periodu između 7,30h i 10,00h. Za vreme ispitivanja učesnici su bili lagano odeveni, bez obuće i nakita.

Svi studenti su bili saglasni za učestvovanje u studiji.

Merenje

U cilju određivanja prevalencije predgojaznosti i gojaznosti korišćeni su sledeći antropometrijski parametri: indeks telesne mase (BMI- Body mass index) i obim struka (WC - Waist circumference). Merenja su rađena prema preporukama SZO za standardizovano merenje i prikupljanje podataka [8].

Određivanje telesne visine vršeno je antropometrom po Martinu sa tačnošću od 0,1 cm. Pre merenja od učesnika je zatraženo da budu bez obuće, šešira, kape i sl. predmeta na glavi. Ispitanici su zamoljeni da na mernu ploču stanu okrenuti ka ispitivaču, skupljenih stopala, ispravljenih kolena. U trenutku merenja ispitanik treba da udahne i da gleda ravno ispred sebe bez naginjanja glave.

Za merenje telesne mase korišćena je kalibrirana digitalna vaga sa tačnošću od 0,1 kg. Učesnici su zamoljeni da budu bez obuće, teških odevnih stvari, telefona, novčanika i sl. i da u toku merenja stoje mirno, lica okrenutog ka napred i rukama uz telo.

Korišćenjem standardne Kveteletove (Quetelet) formule iz dobijenih vrednosti visine i mase, izračunavan je indeks telesne mase prema formuli: $BMI = \text{Telesna masa u kg} / (\text{Telesna visina u m})^2$.

Rezultati merenja BMI su prikazani i tumačeni prema Međunarodnoj klasifikaciji težine odraslih osoba, prekomerne težine i gojaznosti (SZO). Ispitanici su prema BMI (nezavisno od pola) svrstani u sledeće grupe: pothranjeni (< 18,5), normalno uhranjeni (18,5 - 24,9), predgojazni (25,0 - 29,9), gojazni I (30,0 - 34,9), gojazni II (35,0 - 39,9) i ekstremno gojazni ($\geq 40,0$) [9].

Merenje obima strukaje rađeno u stojećem položaju sa blago raširenim nogama pomoću merne neelastične trake direktno preko kože. Obim struka je meren na kraju normalnog izdisaja sa opuštenim rukama sa strane. Metar je stavljen horizontalno sa zemljom na sredinu između vrha grebena kosti kuka (gornji ilijačni greben) i donje ivice luka poslednjeg opipljivog rebra. Rezultati merenja obima struka su svrstani u kategorije prema sledećem kriterijumu: normalno uhranjeni (muškarci (m.) ≤ 94 cm; žene (ž.) ≤ 80

cm), predgojazni (m. ≥ 94 - 102 cm, ž. ≥ 80 - 88 cm) i gojazni (m. > 102 cm, ž. > 88 cm) [10].

Kao marker opšteg tipa gojaznosti označen je BMI, dok je za procenu abdominalnog tipa gojaznosti korišćen WC [11].

Tabela 1. Klasifikacija prekomerne težine i gojaznosti prema BMI i relativni rizik od pridruženih bolesti

Stepen uhranjenos	BMI	Relativni rizik
Pothranjeni	< 18.5	Nizak**
Normalno uhranjeni	18.5 - 24.9	Просеан*
Predgojazni	25.0 - 29.9	Повеан
Gojazni I	30.0 - 34.9	Visok
Gojazni II	35.0 - 39.9	Vrlo visok
Ekstremno gojazni	$\gg 40.0$	Ekstremno visok

* značajno manji kod normalno uhranjenih osoba

** nizak ali povećan za druge bolesti (osteoporoza, sterilitet, smanjen imunski odgovor i sl.)

Za procenu stepena relativnog rizika od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti prema vrednostima BMI, koristili smo izveštaj SZO o gojaznosti (tabela 1.) [12].

Tabela 2. Klasifikacija prekomerne težine i gojaznosti prema WC i relativni rizik od pridruženih bolesti

Stepen uhranjenos	WC (cm)		Relativni rizik
	Мукарци	ене	
Normalno uhranjeni	< 94	< 80	Просеан*
Predgojazni	$\gg 94$ - 102	$\gg 80$ - 88	Повеан
Gojazni	> 102	> 88	Знатно повеан

* značajno manji kod osoba sa normalnim obimom struka

Za procenu stepena relativnog rizika od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti prema vrednostima WC, koristili smo preporuke Han i sar. (tabela 2.) [13].

Tabela 3. Klasifikacija prekomerne težine i gojaznosti prema BMI, WC i relativni rizik od pridruženih bolesti

Stepen uhranjenos	BMI	WC (cm)		Relativni rizik
		Мукарци } 102 ене } 88	Мукарци > 102 ене > 88	
Pothranjeni	< 18.5	**	**	
Normalno uhranjeni	18.5 - 24.9	*	*	
Predgojazni	25.0 - 29.9	Повеан	Visok	
Gojazni I	30.0 - 34.9	Visok	Vrlo visok	
Gojazni II	35.0 - 39.9	Vrlo visok	Vrlo visok	
Ekstremno gojazni	$\gg 40.0$	Ekstremno visok	Ekstremno visok	

* značajno manji kod normalno uhranjenih osoba i osoba sa normalnim obimom struka

** nizak ali povećan za druge bolesti (osteoporoza, sterilitet, smanjen imunski odgovor i sl.)

Na tabeli 3. su prikazani kriterijumi za procenu i klasifikaciju stepena relativnog rizika od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti prema vrednostima BMI i WC prema preporukama Nacionalnog instituta za zdravlje (NIH) [14].

Na osnovu kriterijuma za procenu stepena relativnog rizika od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti (tabela 1.-3.) kreirane su dve grupe ispitanika. Prvu grupu činili su studenti sa povećanim rizikom od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti. U ovu grupu su svrstani svi studenti kod kojih je rizik bio definisan kao: povećan, visok, vrlo visok i ekstremno visok. Drugu

grupu činili su studenti sa smanjenim rizikom od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti. U ovu grupu su svrstani svi studenti kod kojih je rizik bio na nivou: nizak ili prosečan. Bitno je naglasiti da su studenti kod kojih je utvrđena pothranjenost i koji su klasifikovani kao grupa sa smanjenim rizikom od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti takođe u povećanom riziku ali za nastanak i razvoj drugih bolesti kao što su osteoporoza, sterilitet, smanjen imunski odgovor i sl. [15].

Statističke analize

Podaci su bili analizirani korišćenjem SPSS Windows paketa, verzija 15. Nivo statističke značajnosti je bio postavljen na $p < 0,05$. Distribucija podataka je procenjena korišćenjem Kolmogorov - Smirnov testa. Dobijene vrednosti obrađenih podataka su prikazane kao aritmetička sredina (\bar{x}), standardna devijacija ($\pm SD$) i procenat (%).

Za ispitivanje razlika kategorijskih varijabli je korišćen χ^2 test.

Rezultati su prikazani tabelarno.

REZULTATI

Ispitivanjem je obuhvaćeni heterogeni uzorak sa ukupno 1686 studenata uzrasta od 19 do 23 godine. Ukupno je bilo 748 (44,4%) studenata muškog pola i 938 (55,6%) ženskog pola.

Tabela 4. Srednja vrednost i standardna devijacija izmerenih antropometrijskih parametara

Antropometrijski parametar	Muški pol (n ± SD)	Ženski pol (n ± SD)	UKUPNO
Telesna visina (cm)	182.8 (7.4)	167.8 (6.1)	174.0 (9.9)
Telesna masa (kg)	78.0 (14.7)	60.8 (11.2)	68.4 (15.5)
Indeks telesne mase (BMI)	23.3 (4.0)	21.6 (3.6)	22.5 (3.9)
Obim struka (WC) (cm)	82.7 (9.4)	70.6 (7.9)	76.0 (10.7)

\bar{x} - srednja vrednost
SD - standardna devijacija

U tabeli 4. predstavljeni su rezultati izmerenih antropometrijskih parametara. Srednje vrednosti ispitivanih antropometrijskih parametara koji se koriste za procenu uhranjenosti (BMI) i regionalnu distribuciju masti (WC) nalaze se ispod vrednosti tačaka preseka koje smo koristili za dijagnostikovanje predgojaznosti i gojaznosti. Kod studenata muškog pola srednje vrednosti svih antropometrijskih parametara su veće u poređenju sa ženskim polom.

Tabela 5. Relativni rizik od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti prema BMI

Status relativnog rizika	Muškarci	ene	UKUPNO
Nizak**	6.8	16.3	12.1
Prosečan*	72.2	85.9	79.8
Povean	21.8	11.3	16.0
Visok	5.2	1.8	3.3
Vrlo visok	0.5	0.8	0.7
Ekstremno visok	0.3	0.2	0.2
UKUPNO	100	100	100

* značajno manji kod normalno uhranjenih osoba
** nizak ali povećan za druge bolesti (osteoporoza, sterilitet, smanjen imunski odgovor i sl.)

Na tabeli br. 5 prikazani su rezultati ispitivanja prevalencije statusa relativnog rizika od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti ispitivanih studenata prema BMI. Rezultati su stratifikovani prema polu i nivou rizika. Postoji statistički značajna razlika između muškog i ženskog

pola u vrednostima stope prevalencije studenata sa povećanim rizikom od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti.

Tabela 6. Relativni rizik od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti prema WC

Status relativnog rizika	Muškarci	ene	UKUPNO
Prosečan	87.8	87.8	87.1
Povean	87.1	87.1	87.4
Znatno povean	8.6	12.2	9.6
	3.6	2.4	3.0
UKUPNO	100	100	100

* značajno manji kod osoba sa normalnim obimom struka

Tabela br. 6 prikazuje izračunate vrednosti prevalencije relativnog rizika od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti studenta prema WC, prema statusu relativnog rizika i prema polu. Utvrđeno je da ne postoji značajna razlika između muškog i ženskog pola u grupi studenata sa povećanim rizikom od nastanka komorbiditeta.

Tabela 7. Relativni rizik od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti prema BMI i WC

Status relativnog rizika	Muškarci	ene	UKUPNO
Nizak**	6.8	16.3	12.1
Prosečan*	72.2	85.9	79.8
Povean	21.1	10.3	15.1
Visok	3.6	2.2	2.9
Vrlo visok	2.8	1.3	2.0
Ekstremno visok	0.3	0.2	0.2
UKUPNO	100	100	100

* značajno manji kod normalno uhranjenih osoba
** nizak ali povećan za druge bolesti (osteoporoza, sterilitet, smanjen imunski odgovor i sl.)

Vrednosti prevalencije kombinovane procene relativnog rizika od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti prema BMI i WC, stratifikovane prema polu i statusu relativnog rizika prikazane su na tabeli br. 7. Testiranjem je utvrđena značajna razlika između studenata muškog i ženskog pola koji se nalaze u grupi sa povećanim relativnim rizikom od nastanka bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti.

Tabela 8. Zbirni prikaz prevalencije studenata sa povećanim relativnim rizikom od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti prema BMI, WC i BMI sa WC

Metoda merenja	Muškarci	ene	UKUPNO
Prema BMI	27.8	14.1	20.2
Prema WC	12.2	12.9	12.6
Prema BMI i WC	27.8	14.1	20.2

Zbirne rezultate ispitivanja prevalencije studenata sa povećanim rizikom od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti prema BMI, prema WC i kombinovano prema BMI i WC prikazuje tabela 8. Testiranjem je utvrđena značajna razlika u prevalenciji studenata muškog pola sa povećanim rizikom od komorbiditeta kada je procena rađena prema izmerenom WC kako u odnosu na BMI tako i u odnosu na kombinaciju WC i BMI. Sličan odnos je utvrđen i kod vrednosti ukupne prevalencije.

Tabela 9. Prevalencije nivoa povećanog relativnog rizika od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti prema BMI i prema BMI sa WC

Ниво повећаног релативног ризика	Мушкарци		Жене		УКУПНО	
	BMI	BMI sa WC	BMI	BMI sa WC	BMI	BMI sa WC
Повећан	21,8	21,1	11,3	10,3	16,0	15,1
Visok	5,2	3,6	1,8	2,2	3,3	2,9
Vrlo visok	0,5	2,8	0,8	1,3	0,7	2,0
Ekstremno visok	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2
UKUPNO	27,8	27,8	14,1	14,1	20,2	20,2

Tabela br. 9 prikazuje vrednosti prevalencija povećanog relativnog rizika od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti prema BMI i kombinovano BMI sa WC stratifikovanih prema polu i nivou rizika. Iako rezultati prevalencije studenata sa povećanim relativnim rizikom izračunatim prema BMI i prema BMI sa WC pokazuju identične vrednosti za oba pola (tabela 5. i 7.), statističkom analizom vrednosti prevalencije prema pojedinačnim nivoima rizika, utvrđena je značajna razlika kod studenata muškog pola i kod ukupnog broja studenata a koji su u statusu sa visokim i veoma visokim rizikom. Upotrebom kombinovanih kriterijuma (BMI sa WC) deo studenata koji je prema BMI klasifikovan kao grupa sa visokim rizikom se prebacuje u grupu sa vrlo visokim rizikom.

DISKUSIJA

Merenjem BMI možemo na indirektan način proceniti ukupni višak telesne masti. Određivanje WC nam daje bolji uvid regionalne distribucije masnog tkiva. Međutim, ukoliko želimo da pristupimo lečenju predgojaznosti/gojaznosti neophodno je rezultate merenja izraziti u vidu procene statusa rizika od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti [16]. Treba napomenuti da je u našem istraživanju, status rizika prikazan za svaku kategoriju prekomerne uhranjenosti predstavljen kao relativni rizik (u odnosu na rizik kod normalne uhranjenosti). Ne treba ga izjednačavati sa apsolutnim rizikom koji se određuje zbirom faktora rizika [2].

Rezultati našeg istraživanja ukazuju na visoku stopu prevalencije predgojaznosti i gojaznosti među studentima Univerziteta u Prištini - Kosovska Mitrovica nezavisno od primenjene antropometrijske metode.

Indeks telesne mase je metoda koju preporučuje SZO, za procenu prevalencije i kategorizaciju prekomerne težine kod odraslih muškaraca i žena. Na osnovu BMI i izvedenih kategorija stanja uhranjenosti može se izvršiti i procena relativnog rizika od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti (tabela br. 1) [12].

Našim istraživanjem, prema BMI, utvrdili smo da se 20,2% studenata (27,8% muškog i 14,1% ženskog pola) Univerziteta u Prištini - Kosovska Mitrovica može izdvojiti kao grupa sa povećanim relativnim rizikom od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti. S obzirom da se procena rizika prema BMI vrši na osnovu kategorije uhranjenosti (tabela br. 1) naši rezultati su uporedivi i sa drugim studijama u kojima rezultati merenja nisu definisani kao status relativnog rizika.

Studije sprovedene na drugim Univerzitetima u Srbiji takođe ukazuju na povećanu stopu prevalencije predgojaznosti i gojaznosti među studentima. Slično našim rezultatima su i stope prevalencije predgojaznosti/gojaznosti prijavljene u Nišu - 18,9% (muškarci 45,4% i žene 9,3%) i Novom Sadu - 22,1% (muškarci 43,6% i žene 6,5%) dok je u Beogradu utvrđena značajno niža stopa prevalencija predgojaznosti i

gojaznosti od 13,0% (muškarci 23,7% i žene 6,8%) [17, 18, 19]. Rezultati merenja prevalencije predgojaznosti i gojaznosti kod studenata u velikom broju zemalja Afrike, Azije, Latinske Amerike i Evrope prikazuju vrednosti od 22% u proseku (muškarci 24,7% i 19,3% žene) [6]. Istraživanja u SAD pokazala su da je kod 35,0% studenata potvrđena prekomerna težina (41,3% muškarci i 29,9% žene) [20].

Iako je, u odnosu na rezultate našeg istraživanja na Univerzitetu u Prištini - Kosovska Mitrovica (2013. godine) kada je utvrđeno da je 22,9% studenata (30,8% muškog i 13,9% ženskog pola) bilo predgojazno i gojazno, došlo do blagog smanjenja u 2018. godini, stopa prevalencije prekomerno uhranjenih studenata je i dalje na nezavidnom nivou [21].

BMI metoda koristi telesnu visinu i težinu ne uzimajući u obzir godine, pol i varijacije u sastavu tela što umnogome ograničava korisnost BMI kao univerzalnog indikatora adipoznosti [22]. BMI precenjuje telesne masti kod osoba sa mnogo mišićne mase i ima tendenciju da je potcenjuje kod starijih ljudi (koji često gube mišićnu masu). U našem istraživanju, slično drugim istraživanjima, uočena je značajna razlika među polovima u proceni statusa relativnog rizika od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti (27,8% kod muškaraca i 14,1% kod žena). Objašnjenje za ovako veliku polnu razliku je činjenica da BMI kao alat nije u mogućnosti da prepozna telesni sastav koji se i normalno razlikuje kod osoba muškog i ženskog pola [22]. Još jedan bitan razlog izražene razlike prema polu u vrednostima izmerenog BMI je što značajan broj studenata u nastojanju da postigne "idealni" izgled tela koristi nezdrave načine ponašanja i ishrane. Pripadnice ženskog pola uglavnom preferiraju dijetu kao način za gubitak težine čime smanjuju telesnu težinu i vrednosti BMI ali zadržavaju masnu masu. Muškarci pribegavaju intenzivnom vežbanju u teretanama ne vodeći računa o ishrani i težini što rezultuje visokim vrednostima izmerenog BMI sa ili bez povećanja masne mase [23]. Upravo ta naglašena zabrinutost za telesni izgled, uz istovremeni nezdravi životni stil, svrstava studente u grupu visokog rizika za nastanak i razvoj bolesti povezanih sa poremećajem ishrane (kako prekomerne uhranjenosti tako i pothranjenosti).

Uzimajući u obzir nesavršenost BMI, Američki centar za kontrolu i prevenciju bolesti preporučuje da se BMI ne koristi kao dijagnostička metoda već daje preporuku da se BMI može koristiti samo kao mera za praćenje statusa težine u populacijama i kao skrining metoda za identifikaciju potencijalnih problema težine kod pojedinaca [24].

Ali i pored svih ograničenja i nedostataka BMI ostaje "zlatni standard" kako za globalnu tako i za lokalnu procenu prevalencije gojaznostine samo u epidemiološke svrhe već i u kliničkoj praksi [7].

Pored definicije gojaznosti date od strane SZO [1] koja je zasnovana samo na proceni ukupne telesne masti, sve češće je u upotrebi definicija gojaznosti koja ima za osnovu poremećaje u depoiima masti u organizmu a čiji je uzrok adipozopatija. Adipozopatiju karakteriše stvaranje anatomskih i funkcionalnih poremećaja adipocita kod predisponiranih osoba ("bolest bolesnih masti"). To je dovelo do novog pristupa i tumačenja uticaja masnog tkiva u organizmu. Poremećaji u disfunkcionalnim depoiima masti su osnova proinformativnih procesa i povećanog kardiometaboličkog rizika u gojaznih osoba. Iako sve masti u telu imaju mogućnost da postanu "bolesne" ipak najveći patogeni potencijal u razvoju adipozopatije imaju abdominalne masti [25].

Danas se smatra da je klinički relevantnije određivanje distribucije masnog tkiva u odnosu na merenje ukupnog viška

telesnih masti u cilju procene rizika od bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti. U prilog preporuci da se merenje WC uvede kao standardno, nezavisno od rezultata BMI, govore i podaci iz brojnih istraživanja koji ukazuju da WC može biti bolji prediktor od BMI u predviđanju rizika od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti [26].

Upotrebom WC kao antropometrijskog alata za procenu prevalencije abdominalne gojaznosti studenata i procene statusa relativnog rizika od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti utvrdili smo da je 12,6% studenata (12,2% muškaraca i 12,9% žena) imalo vrednosti obima struka iznad definisanih graničnih tačaka (tabela 2. i 6.) i činili su grupu studenata sa statusom povećanog relativnog rizika. Studije rađene na drugim Univerzitetima u Srbiji prikazuju znatno manje vrednosti prevalencije abdominalne gojaznosti u odnosu na rezultate naše studije, u Nišu je to 3,4% (9,1% kod muškaraca i 1,3% kod žena) a u Novom Sadu 5,8% kod muškaraca i 5,6% kod žena [17, 18]. Slično našim rezultatima, Farzad i sar. prijavljuju prevalenciju abdominalne gojaznosti od 12,2% među mladima uzrasta od 18 do 25 godina u Engleskoj [27]. Studija sprovedena među studentima zemalja članica Asocijacije zemalja jugoistočne Azije (ASEAN) pokazala je prosečne vrednosti prevalencije abdominalne gojaznosti merene prema WC od 9,4% među studentima muškog pola (od 2,8% do 23,6%) i 10,1% među studentima ženskog pola (od 3,3% do 17,7%) [28].

Prema smernicama SZO merenje obima struka se preporučuje kao jednostavna i precizna alternativna antropometrijska mera za detekciju abdominalne gojaznosti odnosno visceralne masnoće [10]. Merenje obima struka tokom vremena može biti korisno u proceni smanjivanja ili povećanja abdominalne masti čak i kod nepromenjenog BMI [29].

Tačnost procene postojanja i kategorije gojaznosti a samim tim i tačnost predviđanja rizika od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti zavisi, u značajnom obimu, od upotrebljene metode merenja. Varijacije u proceni gojaznosti mogu se kretati u rasponu od 10% do čak 25% u istom ispitivanom uzorku [30]. Ta činjenica može da bude veoma značajna s obzirom da se na osnovu izmerenih vrednosti BMI i WC predviđa relativni rizik od razvoja bolesti povezanih sa gojaznošću. Mi smo, našim istraživanjem utvrdili značajne razlike u izračunatoj prevalenciji rizika od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti prema BMI i prema WC od 15,6% kod muškaraca, 1,2% kod žena i 7,6% ukupno za oba pola.

U pokušaju da se razlike u merenjima i proceni rizika umanje Radna grupa za gojaznost SZO, u svom izveštaju daje preporuku klasifikacije prekomerne težine i gojaznosti prema BMI, WC i povezanim relativnim rizikom od bolesti (tabela br. 3) [12]. Kombinovani kriterijum se predlaže jer je pokazano da čak i u kategoriji normalne težine prema BMI, osobe sa visokim vrednostima WC imaju veći zdravstveni rizik u odnosu na osobe kod kojih je izmeren normalni WC.

Poređenjem stope prevalencije studenata koji su prema WC i prema kombinaciji BMI sa WC izdvojeni u grupu sa statusom povećanog rizika od komorbiditeta utvrdili smo značajnu razliku kod studenata muškog pola i kod ukupne prevalencije. Rezultati se ne razlikuju u odnosu na upoređivanje WC sa samo BMI (tabela 8.).

Između rezultata procene relativnog rizika od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti prema BMI u odnosu na procenu prema BMI i WC u grupi studenata sa smanjenim relativnim rizikom (normalno uhranjeni i pothranjeni) nije bilo značajne razlike (72,19% muškarci, 85,93% žene i

79,83% ukupno, za obe metode procene). Takođe je, i kod ekstremno gojaznih osoba prema BMI potvrđeno da nema razlike u proceni relativnog rizika od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti dopunskim merenjem WC uz BMI (0,27% muškarci, 0,21% žene i 0,24% ukupno). Ovi nalazi su u skladu sa zaključcima koji se navode u smernicama u Praktičnom vodiču za identifikaciju, evaluaciju i lečenje prekomerne težine i gojaznosti kod odraslih Nacionalnog instituta za zdravlje. Prema njima prediktivna snaga merenja WC uz BMI najbolje se iskazuje kod osoba koje nisu ekstremno gojazne (BMI < 40,0) [29].

U kategoriji ispitanika koji su prema BMI bili u grupi sa povećanim rizikom uočeno je da postoji razlika u proceni relativnog rizika u zavisnosti od primenjene metode (samo prema BMI ili kombinovano BMI sa WC). Razlika je značajno manja u kategoriji povećan rizik (21,8% vs 21,1% kod muškaraca i 11,3% vs 10,3% kod žena) u odnosu na značajnu razliku kod osoba koje su prema BMI svrstani u kategorije visokog (5,2% vs 3,6% kod muškaraca i 1,8% vs 2,2% kod žena) i vrlo visokog rizika (0,5% vs 2,8% kod muškaraca i 0,7% vs 1,3% kod žena). Rezultati ukazuju da se uključivanjem vrednosti izmerenog WC uz prethodnu stratifikaciju relativnog rizika na osnovu BMI pojedini ispitanici prebacuju u kategorije većeg rizika. Korišćenjem kombinovanih kriterijuma procene relativnog rizika, ukupno 22 (6,47%) ispitanika više je kvalifikovano kao osobe sa vrlo visokim rizikom u odnosu na merenje samo BMI. Ti ispitanici bi upotrebom samo BMI kao dijagnostičkog alata bili u kategoriji sa povećanim i visokim rizikom.

Upotrebom kombinovanog alata (BMI i WC) za procenu relativnog rizika od bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenostise preciznije se definišu pojedine kategorije rizika u odnosu na upotrebu samo BMI kao dijagnostičkog i prognostičkog alata.

Međutim velika razlika između merenja BMI i WC kao pojedinačnih alata (naročito kod muškaraca) dovodi nas u sumnju koji je metod više pouzdan u proceni relativnog rizika od razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti. Stoga se pretrage kod pojedinaca koji su identifikovani kao osobe sa povećanim relativnim rizikom (nezavisno od primenjene metode) moraju proširiti na utvrđivanje prisutstva komorbidnih stanja uz obavezno merenje glukoze i lipida u krvi natašte i eventualne dopunske dijagnostičke testove [16].

ZAKLJUČAK

Rezultati našeg istraživanja ukazuju na visoku stopu prevalencije predgojaznosti i gojaznosti, kako opšte tako i abdominalne, među studentima Univerziteta u Prištini - Kosovska Mitrovica.

Studenti kod kojih je identifikovana predgojaznost i gojaznost trebaju se izdvojiti kao grupa sa statusom povećanog relativnog rizika od nastanka i razvoja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenosti. Prema njima se moraju intenzivirati mere prevencije i uz dopunske dijagnostičke postupke razmotriti i eventualno lečenje gojaznosti.

Pokazana razlika u izmerenoj prevalenciji rizika određenog prema BMI i prema WC ne dozvoljava nam da se ograničimo na upotrebu samo jedne metode. I rezultati naše studije ukazuju na to da se ograničenja upotrebe samo BMI u proceni rizika od komorbiditeta mogu u izvesnoj meri prevazići istovremenim korišćenjem i WC.

Merenje BMI i WC može poslužiti samo kao skrining metoda za identifikaciju potencijalnih problema težine kod pojedinaca i kao mera za praćenje statusa težine.

Za procenu apsolutnog rizika neophodno je utvrditi i prisustvo komorbidnih stanja i uraditi dopunske dijagnostičke testove na osnovu pretpostavke statusa povećanog relativnog rizika.

Identifikacija faktora rizika u ranoj fazi uz korektnu procenu relativnog i apsolutnog rizika treba da postane standard i polazna osnova za planiranje i rad Savetovališta za ishranu i dijetetiku u okviru Studentskog centra u cilju prevencije i lečenja bolesti povezanih sa prekomernom uhranjenošću.

LITERATURA

1. World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet. Department of Sustainable Development and Healthy Environments. 2011. Available from: http://www.searo.who.int/entity/noncommunicable_diseases/media/non_communicable_diseases_obesity_fs.pdf
2. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Obesity in Adults (US). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute. 1998. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2005/>
3. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366(9492):1197-1209.
4. World Health Organization Regional office for Europe. Gaining Health. The European strategy for the Prevention and Control of NCD. World Health Organization 2006. Available from: <http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/gaining-health.-the-european-strategy-for-the-prevention-and-control-of-noncommunicable-diseases>
5. Уредба о Националном програму за превенцију гојазности код деце и одраслих: 9/2018-3. Available from: <http://www.pravno-informacioni-sistem.rs/SlGlasnikPortal/eli/rep/sgrs/vlada/uredba/2018/9/1/reg>
6. Peltzer K, Pengpid S, Samuels T, Özcan NK, Mantilla C, Rahamefy OH, et al. Prevalence of overweight/obesity and its associated factors among university students from 22 countries. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2014;11:7425.
7. Ortega FB, Sui X, Lavie CJ, Blair SN. Body Mass Index, the Most Widely Used But Also Widely Criticized Index: Would a Criterion Standard Measure of Total Body Fat Be a Better Predictor of Cardiovascular Disease Mortality?. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(4):443-455.
8. World Health Organization. Noncommunicable Diseases and Mental Health Cluster. (2005). WHO STEPS surveillance manual: the WHO STEPwise approach to chronic disease risk factor surveillance / Noncommunicable Diseases and Mental Health, World Health Organization. World Health Organization. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/43376>
9. "BMI Classification". Global Database on Body Mass Index. World Health Organization. 2006. Archived from the original on April 18, 2009. Retrieved July 27, 2012.
10. World Health Organization . Waist circumference and waist-hip ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva, 8-11 December 2008. Geneva: World Health Organization; 2011.
11. Pintér Z, Pósa A, Varga C, Horváth I, Palkó A, Just Z, et al. Anthropometric dimensions provide reliable estimates of abdominal adiposity: A validation study. *Homo*. 2017;68(5):398-409.
12. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). Available from: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/
13. Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *Bmj*. 1995;311(7017):1401-5.
14. Health N.I. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults—The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes. Res*. 1998;6(Suppl. 2):51s-209s.
15. Lorem GF, Schirmer H, Emaus N. What is the impact of underweight on self-reported health trajectories and mortality rates: a cohort study. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):191.
16. Kushner RF, Blatner DJ. Risk assessment of the overweight and obese patients. *J Am Diet Assoc*. 2005;105:53-62.
17. Stojanović D, Visnjić A, Mitrović V, et al. Risk factors for the occurrence of cardiovascular system diseases in students. *Vojnosanit Pregl*. 2009;66(6): 453-8.
18. Crnobrnja V, Srdić B, Stokić E, et al. Analiza učestalosti rizičnih oblika gojaznosti kod studenata novosadskog univerziteta. *Medicinski Pregled*. 2012;65 (3/4): 133-37.
19. Gazibara T, Kisić Tepavčević DB, Popović A, et al. Eating habits and body-weights of students of the University of Belgrade, Serbia: a cross-sectional study. 2013; 31(3): 330-3.
20. Lowry R, Galuska DA, Fulton JE, Wechsler H, Kann L, Collins JL. Physical activity, food choice, and weight management goals and practices among US college students. *Am J Prev Med*. 2000;18:18-27.
21. Mitić N, Mitić J, Radić I, Đokić T. The role of systematic health examination in organizing the service of health protection and promotion in department of students health care - Kosovska Mitrovica. In Book of abstracts of First international congress on hygiene and preventive medicine. Belgrade, Serbia. 22-24 May 2013; pp 200.
22. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:959-966.

-
23. Radwan H, Hasan HA, Ismat H, et al. Body Mass Index Perception, Body Image Dissatisfaction and Their Relations with Weight-Related Behaviors among University Students. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(9):1541.
 24. CDC. Body Mass Index: Considerations for Practitioners [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; (2016). Available from: <https://www.cdc.gov/obesity/downloads/BMIforPactitioners.pdf>
 25. Bays H. Adiposopathy, “sick fat,” Ockham's razor, and resolution of the obesity paradox. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16:409.
 26. Chang KT, Chen CH, Chuang HH, Tsao YC, Lin YA, Lin P, et al. Which obesity index is the best predictor for high cardiovascular disease risk in middle-aged and elderly population? *Archives of gerontology and geriatrics*. 2018;78:165-70.
 27. Amirabdollahian F, Haghighatdoost F. Anthropometric Indicators of Adiposity Related to Body Weight and Body Shape as Cardiometabolic Risk Predictors in British Young Adults: Superiority of Waist-to-Height Ratio. *Journal of Obesity*. 2018: 15.
 28. Peltzer K, Pengpid S. The Association of Dietary Behaviors and Physical Activity Levels with General and Central Obesity among ASEAN University Students. *AIMS Public Health*. 2017;4(3): 301-13.
 29. National Institutes of Health (NIH) National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) North American Association for the Study of Obesity (NAASO). *The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*. NIH Publication Number 00-4084. National Institutes of Health Rockville, MD: 2000.
 30. Ashwell M, Gibson S. A proposal for a primary screening tool: 'Keep your waist circumference to less than half your height'. *BMC Med*. 2014;12:207.

TESTING THE CORRELATION BETWEEN OCCUPATIONAL STRESS AND OCCUPATIONAL BURNOUT AMONG NURSES WORKING IN PUBLIC HEALTH INSTITUTIONS

KORESPONDENT

Oliver Bojčeski
Health Center,
Regional Center for Sports Medicine,
Struga, Macedonia

AUTHORS

Oliver Bojčeski¹, Milivoje Galjak², Ljiljana Kulić²,
Slađana Đurić², Momčilo Mirković², Jovana Milošević²

¹ Health Center, Regional Center for Sports Medicine, Struga, Macedonia

² Faculty of Medicine, University of Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

INTRODUCTION: Stress at work is a major problem in the modern world in many areas of work, especially in health care. Occupational burnout of nurses represents a serious problem, not only for themselves. It also affects the quality of the health services provided to patients.

OBJECTIVE is to examine the connection between occupational stress and occupational burnout among nurses working in public health institutions.

METHODS: An examination was carried out to determine a connection between occupational burnout and occupational stress among nurses working in the hospital, at the departments of surgery, gynecology and emergency. For the evaluation of professional burnout among nurses, the Maslach Burnout Inventory, MBI-HSS pattern, was used, and Matteson and Ivancevich Questionnaire was used to assess occupational stress. Statistical data processing was done by the SPSS 17 software. **RESULTS** A total of 60 examinees were included in the study, 20 of them from the Surgery, Gynecology and Emergency department. Of these, 51 (81.7%) are female and 9 (18.3%) are male. The average age of nurses is 41.45 years, from which 40.9 on Surgery; 41.8 on Emergency; 41.65 on Gynecology, and the average years of service are 17.91. Descriptive statistics for the examined variables are shown and it can be seen that there is a low level of occupational stress, i.e. the result is below 21. In the occupational burnout variable, respondents show the medium level of emotional exhaustion ($M=24.05$), low level of depersonalization ($M=3.83$) and low level of lack of professional achievement subscale ($M=38.71$). The test results confirm the first hypothesis (H1) that with the increase of occupational stress levels, the level of occupational burnout among nurses also increases. Occupational stress correlates with occupational burnout ($r=0.529$, $p<0.01$), i.e. nurses who have higher results of occupational stress, have more occupational burnout results also. The results of the tests involving correlations between occupational burnout and occupational stress dimensions show that with the increase of occupational stress the dimension of emotional exhaustion also increases ($r=0.493$, $p<0.01$), that there is no significant correlation between occupational stress and the dimension of depersonalization, and that the dimension of occupational stress and the dimension of individual realization have significant connection ($r=0.393$, $p=0.01$). The results show that there is no statistically significant difference between departments when it comes to occupational burnout, i.e. nurses working in Surgery do not have higher results of occupational burnout than nurses working in Gynecology and Emergency $F(0.679)$ $p>0.05$, and that there is no statistically significant difference between the departments in terms of occupational stress, i.e. nurses working in Surgery do not have higher occupational stress results than ones working in Gynecology and Emergency department $F(0.722)$ $p>0.05$. The results do not show significant differences in the level of occupational burnout and occupational stress in relation to nurses' age and years of service.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The results of the study show that with increased occupational stress occupational burnout also increases and that nurses have low levels of occupational stress, low depersonalization, low level of lack of personal achievement and a medium level of emotional exhaustion. There were no significant differences in occupational burnout and occupational stress between nurses working in surgery, gynecology and emergency departments. No significant differences in occupational burnout and occupational stress were found in relation to the age and years of service of nurses working in the departments of surgery, gynecology and emergency.

KEYWORDS: nurses, occupational stress, occupational burnout, age, years of service.

INTRODUCTION

Occupational stress is a serious problem in some professions, and various studies have shown that health workers have an increased degree of depression and anxiety associated with stress at work. The negative consequences of this are many, among which the most relevant are: professional burnout, absenteeism, job abandonment, reduced patient satisfaction, as well as mistakes in diagnosis and treatment. One of the common problems faced by health workers due to long-term stress is occupational burnout or the burnout syndrome. Occupational burnout is a serious problem, because it also affects the quality of health services provided to patients. When presented through a multidimensional model, it consists of three main components: emotional exhaustion, depersonalization and the lack of personal accomplishment. Occupational burnout is common in professions that are characterized by constant contact with people (1). Some authors define occupational burnout as a psychological syndrome of emotional exhaustion, depersonalization, and low personal achievements that emerge as an individual's response to emotional interpersonal stress, most often as a reaction to chronic interpersonal stressors in the working environment. Three dimensions of this reaction are: excessive exhaustion, feeling of cynicism, dismissal in work and ineffectiveness with lack of accomplishment. Factors on which occupational burnout depends are: factors related to work (a working place, work conditions, etc.) and individual factors (demographic characteristics, personality characteristics, attitude towards the work place, etc.) (2).

OBJECTIVE

The aim of this paper is to examine the connection between occupational stress and occupational burnout among nurses working in public health institutions.

MATERIAL AND METHODS

RESEARCH VARIABLES - Occupational stress, i.e. the level of stress that the employee feels even after the end of the working day is evaluated by the Matteson-Ivanchevich questionnaire. Occupational burnout, i.e. the feeling of emotional exhaustion, depersonalization and lack of personal achievements as a result of long-lasting dissatisfaction at work with high emotional demands is measured by the MBI (Maslach Burnout Inventory) questionnaire. Emotional exhaustion: indicators indicating the presence of emotional "weariness" in working with patients. Depersonalization: indicators indicating the presence of negativism towards work and cynicism towards patients. Personal achievement: assessment of one's own work and satisfaction with it.

RESEARCH HYPOTHESES - In accordance with previous relevant research, in which the connection between occupational burnout and occupational stress was found, in response to the research problem two research hypotheses are set: H_1 and H_2 , both with three sub-hypotheses ($H_{1,1}$, $H_{1,2}$, $H_{1,3}$ and $H_{2,1}$, $H_{2,2}$, $H_{2,3}$). The first research hypothesis H_1 : As the level of occupational stress increases, the level of occupational burnout among nurses also increases. Sub-hypothesis $H_{1,1}$: As the level of occupational stress increases, the level of emotional exhaustion among nurses also increases. Sub-hypothesis $H_{1,2}$: As the level of occupational stress incre-

ases, the level of depersonalization among nurses also increases. Sub-hypothesis $H_{1,3}$: As the level of occupational stress increases, the level of lack of personal achievement among nurses is reduced. The second research hypothesis H_2 : There is a difference in the level of occupational stress and the level of occupational burnout between nurses working in different departments, who are of different ages and have different work experience. Sub-hypothesis $H_{2,1}$: Nurses working at the Surgery department have a higher level of occupational burnout and occupational stress than nurses working at the Gynecology and Emergency department. Sub-hypothesis $H_{2,2}$: Older nurses have a lower level of occupational burnout and occupational stress than younger nurses. Sub-hypothesis $H_{2,3}$: Nurses with more years of service (work experience) have a lower level of occupational burnout and occupational stress than nurses who have less years of service behind them.

MEASURING INSTRUMENTS - A 6-item Matteson & Ivanchevich questionnaire was used to assess occupational stress among nurses. Respondents respond using the Likert scale, answering each question from 1 to 7. The higher the result, the higher the level of occupational stress. Persons with a score below 21 have a low occupational stress level, and those with a score above 22 have a high level of professional stress. Persons with high results in this test report that they have health problems, stay away from work, visit a doctor more often, often use tranquilizers and think they are working and earning less than they can because they do not feel good. The variability coefficient in this study: $\alpha = 0.80$.

Maslach Burnout Inventory, in particular MBI-HSS (Human Service Survey), was used to assess occupational burnout in nurses, specifically for healthcare and social care professions. Responses are given on a scale that expresses the frequency of the view or relationship using seven degrees, ranging from 0 - Never to 6 - Daily. The MBI contains 22 statements that are arranged in three dimensions. Emotional exhaustion presents emotional weariness in working with clients/patients (9 questions numbered 1, 2, 3, 6, 8, 13, 14, 16 and 20) and qualifies as High emotional exhaustion ≥ 27 ; Medium emotional exhaustion between 17-26 and Low emotional exhaustion between 0-16. Depersonalization is the appearance of negative attitude and cynicism towards clients/patients (5 questions numbered 5, 10, 11, 15 and 22) and qualifies as High Depersonalization ≥ 13 ; Medium Depersonalization between 7-12 and Low Depersonalization between 0-6. The lack of personal accomplishment is a negative assessment of one's own work (8 questions numbered 4, 7, 9, 12, 17, 18, 19 and 21), and qualifies as High deficiency of personal achievement between 0-31; Medium deficiency of personal achievement between 32-38 and Low deficiency of personal achievement ≥ 39 . The result of occupational burnout is obtained by adding the answers received for each question, separately for each scale. Emotional exhaustion and depersonalization have a reverse interpretation of results as opposed to a personal accomplishment, i.e. in the first two, they are desirable as lower values, and in the third scale, the highest values are more desirable. The variability coefficient in this study: $\alpha = 0,766$.

The research involved a total of 60 respondents, nurses employed in JZU "General Hospital" in the city of Struga, Macedonia. The nurses that participated in the research work at the following departments: Surgery (20), Emergency (20) and Gynecology (20). The selection of departments was designed to achieve greater heterogeneity of the specimen and to make a comparison between them. The survey was

conducted in January 2017. on three occasions, separately in each department. Each respondent was provided with a copy of both questionnaires, which took about 10 minutes to be completed. Although the questionnaires themselves contain a guide, still the respondents were guided how to fill the questionnaires, they were promised anonymity of the results and indicated that its purpose is solely for research intents. The respondents were then informed with the ethical rules, respect of the anonymity of their responses and the importance of their answers being honest. Respondents were stressed that they can ask questions if some of the claims are not clear to them.

Statistical data processing was done by the SPSS 17 software. In the beginning, descriptive statistics for the tested variables (arithmetic mean, standard deviation, minimum and maximum results) were made. Then the research hypotheses were tested, i.e. the first research hypothesis H₁ and its sub-hypotheses were verified by Pearson correlation coefficient, while the second research hypothesis H₂ and its sub-hypotheses were tested with the corresponding ANOVA equation and the T-test.

RESULTS

The survey involved a total of 60 respondents (nurse/ technician), i.e. 20 from the Surgery, 20 from the Emergency and 20 from the Gynecology department. Of these, 51 (81.7%) female and 9 (18.3%) male. The average age of respondents is 41.45 years, on Surgery 40.9, Emergency 41.8 and Gynecology 41.65 years old, and the average age of service is 17.91.

Descriptive statistics of examined variables in this study are shown in Table 1. It is clear that there is a low level of occupational stress, i.e. a score below 21. In the occupational burnout variable, the respondents show a medium level of emotional exhaustion (M=24.05), low depersonalization (M=3.83) and the low level of the subscale lack of professional achievement (M=38.71). The mesokurtosis distribution of the results is with a greater representation of the result of about 0. The calculated skewness indicates the distribution of the results, that it is normal and symmetric, i.e. all variables are normally distributed (Table 1).

Table 1. Descriptive statistics of examined variables

	N	Min	Max	Arithmetic mean(M)	Standard deviation(SD)	Skewness (SE)	Kurtosis (SE)
Occupational stress	60	6	38	19,51	8,21	0,193 (0,30)	-0,96 (0,60)
Occupational burnout	60	14	106	66,60	17,41	-0,259 (0,30)	1,28 (0,60)
Emotional exhaustion	60	4	48	24,05	12,24	0,140 (0,30)	(-0,98) (0,60)
Depersonalization	60	0	21	3,83	5,13	1,61 (0,30)	1,97 (0,60)
Lack of professional achievement	60	5	48	38,71	8,47	-1,94 (0,30)	4,85 (0,60)

Table 2 presents the results of testing the first research hypothesis H₁: As the occupational stress level increases, the level of occupational burnout among nurses also increases. Findings of the Pearson coefficient application on the overall sample show that occupational stress correlates with occu-

pational burnout (r=0.529, p<0.01), that is, nurses that have higher results of occupational stress, have higher results of occupational burnout, which confirms the first research hypothesis. The testing results of the sub-hypotheses H_{1,1}, H_{1,2} and H_{1,3} involving correlations between occupational burnout and occupational stress dimensions show that with the increase of occupational stress, the emotional exhaustion rate increases (r=0.493, p<0.01), while no significant correlation between occupational stress and the dimensions of depersonalization was found. Finally, there is significant correlation between the dimension of occupational stress and the lack of professional achievement dimension (r=0.393, p=0.01). Consequently, the sub-hypothesis H_{1,1} has been confirmed, the sub-hypothesis H_{1,2} has not been confirmed and the sub-hypothesis H_{1,3} has been confirmed.

Table 2. Correlation between occupational burnout and its dimensions with occupational stress

	Occupational stress
Occupational burnout	r = 0,529**
Emotional exhaustion	r = 0,493**
Depersonalization	r = 0,30
Lack of professional achievement	r = 0,393**

**p < 0,01,

Table 3 and Table 4 show the results of testing the first sub-hypothesis H_{2,1}: Nurses working in Surgery have higher results of occupational burnout and occupational stress than nurses working in Gynecology and Emergency departments. This sub-hypothesis is related to the postulates of the second research hypothesis H₂ for existence of differences in the examined variables by department, age and work experience (years of service). In Table 3, the one-way ANOVA (Analysis of variance) F does not exceed the critical value of significance, which means that there is no statistically significant difference between departments in regard to occupational burnout, i.e. nurses working in Surgery do not have higher results of occupational burnout than nurses working in Gynecology and Emergency, F(0.679), p> 0.05.

Table 3. ANOVA results for differences in occupational burnout among nurses from different departments

Source	F	P
Between group:	0,679	0,511

Table 4. ANOVA results for differences in occupational stress among nurses from different departments

Source	F	P
Between group:	0,722	0,490

In Table 4, the one-way ANOVA F does not exceed the critical value of significance, which means that there is no statistically significant difference between departments in regard to occupational stress, i.e. nurses working in Surgery do not have higher results of occupational stress than nurses working in Gynecology and Emergency, F(0.722), p>0.05.

Therefore, sub-hypothesis H_{2,1}: Nurses working in Surgery have higher results of occupational burnout and

occupational stress than nurses working in Gynecology and Emergency has not been confirmed / is discarded.

Table 5 gives the results (M, SD) for the variables of occupational burnout and occupational stress for nurses of all three departments: Surgery, Gynecology and Emergency. According to arithmetic mean (M), nurses working in Surgery (N=20) have the highest level of occupational burnout and occupational stress, while nurses working in Emergency (N=20) have the lowest results.

Table 5. Descriptive statistics of occupational stress and occupational burnout of nurses from different departments

	Gynecology N=20	Surgery N=20	Emergency N=20	Arithmetic mean(M)
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	
Occupational burnout	M 67,40 SD (15,08)	M 69,35 SD (9,30)	M 63,05 SD (24,61)	66.60
Occupational stress	18,90 (6,46)	21,30 (7,07)	18,35 (10,61)	19.51

Table 6 shows the sub-hypothesis H_{2.2} testing results: Older nurses have a lower level of occupational burnout and occupational stress than younger nurses. According to age, nurses were divided into two groups: younger, up to 40 years old (28 nurses) and older, over 40 years old (32 nurses). The results show that there are no statistically significant differences in the level of occupational burnout and occupational stress between younger and older nurses, so the sub-hypothesis H_{2.2} has not been confirmed / is discarded.

Table 6. Results of the t-test of occupational stress and occupational burnout of nurses of different age

	Age	M	SD	t-test	Sig.P
Occupational stress	>40	20,21	8,38	0,704	0,484
	< 40	18,71	8,10		
Occupational burnout	> 40	69,18	21,01	1,236	0,221
	< 40	63,64	11,77		

Table 7 shows the results of the t-test of the sub-hypothesis H_{2.3}: Nurses with more years of service have a lower level of occupational burnout and occupational stress than nurses with less years of service. According to the years of service, nurses were divided into nurses with less years (under 18) of service and nurses with more years (over 18) of service. The results show that there are no statistically significant differences in the level of occupational burnout and occupational stress between nurses with more or less work experience (years of service), so the sub-hypothesis H_{2.3} has not been confirmed / is discarded.

Table 7. Results of the t-test of occupational stress and occupational burnout of nurses with different years of service

	Years of service	N	M	SD	t-test	Sig. P
Occupational burnout	>18	26	66,88	20,36	0,110	0,913
	< 18	34	66,38	15,09		
Occupational stress	> 18	26	19,76	9,12	0,206	0,837
	<18	34	19,32	8,98		

DISCUSSION

Occupational burnout and occupational stress among health workers of different age, different years of practice,

working at different departments in public health institutions, were measured in this study. The mutual relations between these two phenomena were determined with the objective of testing the previously set hypotheses. The findings of this and previous research coincide and show that there is a positive correlation between occupational burnout and occupational stress, which suggests that this hypothesis has been confirmed, i.e. findings confirm that increasing occupational stress increases occupational burnout among nurses (3,4, 5).

It is a fact that constant stress is possible due to poor working conditions in public health institutions, lack of resources, favorability of some employees, lack of staff and overload of nurses, etc. That leads to increased occupational burnout which reflects on their work and relation towards patients. Nurses who have high results of occupational burnout are constantly frustrated, have a problem communicating with patients and dealing with their problems, they are demotivated, cynical, unsettled. The mean findings indicate that nurses have low level of occupational stress, low depersonalization, low level of lack of personal achievement and a medium level of emotional exhaustion. Emotional exhaustion is a common occurrence among nurses due to constant exposure to stressful events, because working with patients and patience in relation to them, their problems and sufferings, rarely cause indifferent reaction. This phenomenon should be maintained at a low level, where there are no serious consequences for the psychological and physical health of employees.

Compared to sub-hypotheses, it has been shown that only the subscale of depersonalization is not related to occupational stress. Nurses who have a higher level of depersonalization have a negative, indifferent and cynical attitude towards superiors, colleagues and patients and disturb the working atmosphere. Depersonalization is a serious problem for providing the quality health service and leaves serious consequences on the health of employees. The lack of personal achievement occurs when an employee has a distorted perception of his working ability and thinks that he/she can not perform his work obligation well, or as he/she did before. In this study, it was shown that with the increase of occupational stress, the lack of personal achievement is being reduced, as was confirmed in other studies (4,6).

Research on the correlation between occupational stress and occupational burnout among nurses working in private clinics was conducted by Azeem et al. on a sample of 175 respondents working in private clinics in India, where moderately low level of occupational stress and occupational burnout were registered. The sub-dimension of the overload of nurses had the highest scores, and a positive correlation was found between the overload dimension and the dimension of emotional exhaustion and depersonalization. The dimension of insufficiency is positively related to the dimensions of emotional exhaustion and depersonalization, but also negatively related to the dimension of personal realization (6).

The second hypothesis H₂ suggests that there is a difference in the level of occupational stress and the level of occupational burnout among nurses working in different departments, who are of different age and have different work experience, i.e. years of practice. For the first sub-hypothesis H_{2.1} claiming that nurses working on Surgery have higher results of occupational burnout and occupational stress than nurses working in the Gynecology and Emergency department, the results of the conducted ANOVA for

independent groups do not show statistically significant differences in terms of occupational burnout and occupational stress, i.e. this sub-hypothesis has not been confirmed. Previous research has shown that nurses working at the surgery department show greater results of occupational stress and occupational burnout than nurses working in other departments (3). The rejection of this sub-hypothesis can be owed to the fact that selected respondents from the Emergency department are always the first to respond to accidents, and gynecology in which there are many stressful interventions. The obtained findings of the t-test, compared to sub-hypothesis H_{2,2} claiming that older nurses have lower levels of occupational burnout and occupational stress than younger nurses, do not show statistically significant differences, which means this sub-hypothesis is not confirmed. Although the connection between stress, occupational burnout and the age of nurses was found in previous relevant studies (4), this study did not confirm it. Some studies of occupational stress among nurses employed in general hospitals in relation to demographic characteristics (age and marital status) show that younger and married nurses have a higher level of occupational stress than older and unmarried nurses (7-12). This can be explained by the fact that older nurses used to work by outdated methods, but with the advancement of technology, development of medicine in all aspects, new methods of testing and early diagnosis of the disease, although their work is significantly facilitated, the changes make them problems. It takes more time to master new methods, more energy is involved, unlike younger nurses who do not detect the new technology change, but are regular, so they are motivated and more energetic in their work.

Results of the t-test, compared to sub-hypothesis H_{2,3} claiming that nurses with more years of service have a lower

level of occupational burnout and occupational stress than nurses with less work experience, show no significant difference between nurses with less than 18 years of service and nurses with a higher working experience (over 18 years), i.e. this sub-hypothesis has not been confirmed. It is expected that over time, while gaining a greater work experience, nurses will courageously approach the problems they face on a daily basis, which should lead to lower levels of occupational burnout and occupational stress. In addition, nurses are more committed, motivated, empathic and have the desire to prove themselves when they are younger, but over the years the desire slowly decreases (13, 14).

CONCLUSION

The existence of a connection between occupational burnout and occupational stress among nurses working in hospital departments of surgery, gynecology and emergency has been tested. Research results show that with increased occupational stress, occupational burnout also increases, and that nurses have low level of occupational stress, low depersonalization level, low level of lack of personal achievement and medium level of emotional exhaustion. There were no significant differences in occupational burnout and occupational stress between nurses working in the Surgery, Gynecology and Emergency departments. No significant differences in occupational burnout and occupational stress were found in relation to the age and years of service of nurses working in the departments of Surgery, Gynecology and Emergency.

LITERATURA

1. Vićentić S., Jovanović A., Dunjić B., Pavlović Z., Nenadović M., Nenadović N. Professional stress in general practitioners and psychiatrists - the level of psychological distress and burnout risk, Opšta bolnica, Šabac, 2009, accessed on March 25, 2018 from <http://www.doiserbia.nb.rs/>
2. Schaufeli W.B., Leiter M.P., Maslach C. Burnout: 35 years of research and practice. 2008, accessed on March 25, 2018 from www.emeraldinsight.com/1362-0436.htm
3. Wu S., Zhu W., Wang Z., Wang M., Lan Y., Relationship between burnout and occupational stress among nurses in China, Journal of Advanced Nursing, 2007, accessed on March 16, 2018 from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
4. Patrick K., Lavery J.F., Burnout in nursing, Australian Journal of Advanced Nursing, 2006, accessed on March 14, 2018 from <http://www.ajan.com.au/>
5. Tuna R., Baykal U., The relationship between job stress and burnout levels of oncology nurses, Nursing Department, Istanbul Medeniyet University, Istanbul, Turkey, 2014, 33-39.
6. Azeem S.M., Nazir N.A., Zaidi A., Akhtar N., Role of Stress and Burnout among Nurses in the Private Hospitals, International Journal of Academic Research in Business and Social Sciences, 2014, accessed on March 16, 2018 from <http://hrmars.com/>
7. Al-Aameri S.A., Source of job stress for nurses in public hospitals, Saudi Med J, 2003, Nov; 24(11):1183-7.
8. Dewe P.J., O'Driscoll M.P., Cooper C.L., Theories of Psychological Stress at Work, Department of Organizational Psychology, Birkbeck, University of London, UK, 2012.
9. Handy J.A., Theoretical and Methodological Problems Within Occupational Stress and Burnout Research, Department of Behaviour in Organizations, University of Lancaster, Bailrigg, Lancaster, U.K, 2013, accessed on March 20, 2018 from <http://hum.sagepub.com/content/41/5/351.abstract>
10. House J.S., Work stress and social support, University of Michigan, 1944, accessed on March 16, 2018 from <https://babel.hathitrust.org>
11. Mark G.M., A.P., Smith Stress models: A review and suggested new direction, accessed on March 16, 2018 from <http://psych.cf.ac.uk/>

-
12. Popov S., Latovljević M., Nedić A., Sindrom izgaranja kod zdravstvenih i prosvetnih radnika: Uloga situacionih i individualnih faktora, Psihološka istraživanja, 2015, Vol. XVIII 5-22.
 13. Siegrist, J., Effort-reward imbalance at work - theory, measurement and evidence, 2012. accessed on March 14, 2018 from <http://www.uniklinik-duesseldorf.de>
 14. ZuckM.V., FreyJ.R., General Adaptation Syndrome, Gale Encyclopedia of Medicine, 2006, accessed on March 14, 2018 from <http://www.encyclopedia.com/>

AUTOIMUNE BOLESTI
SA HILJADU LICA

AUTORI

Hajnalka Požar¹, Čaba Požar²¹ Visoka škola strukovnih studija za obrazovanje vaspitača i trenera, Subotica, Srbija² Osnovna škola "Petefi Brigada", Kula, Srbija

KORESPONDENT

Hajnalka Požar

Visoka škola strukovnih studija
za obrazovanje vaspitača i trenera
Subotica, Srbija

pozarh@gmail.com

SAŽETAK

Uvod: Neuromuskularne autoimmune bolesti, pre sveg multipla skleroza danas imaju sve veću prevalenciju. Nastaju sa nespecifičnim simptomima, progresiraju, imaju posledice na funkcionisanje čitavog organizma i glavni su uzrok invaliditeta.

Prikaz slučaja: Žena stara 70 godina, sa otežanim hodanjem, grčevima i trnjenjem ekstremiteta potraži lekarsku pomoć. Učinjena MR mozga i cervikalnog segmenta pokazuje jasne demijelinizacione promene svojstvenih multiploj sklerozi, ali zbog nespecifične kliničke slike i dobi, ispitivanja usmeravaju ka infektivnim agensima, vaskulitisima. Kasnije zbog oticanja ekstremiteta dijagnosticira se autoimuni poliomiozitis, na čiju terapiju loše reaguje.

Zaključak: Zbog kontradiktornih nalaza i ograničenog broja dijagnostičkih procedura multipla skleroza se i dan danas teško dijagnostikuje, ostaje nelečena, progresira.

Ključne reči: spastična paraplegija; kvadriplegija; inflamatorni polimiozitis; demijelinizacija, multipla skleroza

ENGLISH

AUTOIMMUNE DISEASES WITH THOUSAND FACES

Hajnalka Požar¹, Čaba Požar²¹ Preschool Teacher and Sport Trainer High school, Subotica, Serbia² Elementary School "Petefi Brigada", Kula, Serbia

SUMMARY

Introduction: Neuromuscular autoimmune diseases, above all multiple sclerosis, have an increasing prevalence today. They develop with nonspecific symptoms, progress, have consequences on the functioning of the whole organism and are a major cause of disability.

Case Report: A 70-year old woman with difficulty in walking, cramps and numbness of the limbs seek medical help. The MRI of the brain and the cervical segment shows demyelination changes, typical of the multiple sclerosis, but due to the non-specific clinical picture and age, the tests are directed to infectious agents, vasculitis. Later, because of swelling of extremities diagnosed the autoimmune polymyositis, but for the treatment is poorly reacted.

Conclusion: Due to contradictory findings and a limited number of diagnostic procedures, multiple sclerosis are difficult to diagnose, remains undetectable, progresses and is often fatal, especially in the elderly.

Key words: spastic paraplegia; quadriplegic; inflammatory polymyositis; demyelination, multiple sclerosis

UVOD

Sa produženjem ljudskog životnog veka neurološka i neuromuskularna oboljenja danas imaju sve veću prevalenciju. Ove bolesti predstavljaju jedan od najčešćih oboljenja koje usled oštećenja i promena u funkcionisanju nervnih ćelija, imaju posledice na funkcionisanje čitavog organizma. Neurološka oboljenja mogu nastati usled raznih čimbenika kao što su gentski faktori, stil života, mehanička - traumatska oštećenja ili autoimune bolesti [1].

Autoimune bolesti se definišu kao hronična stanja inicirana gubitkom imunološke tolerancije na autoantigene ili kao klinički sindromi uzrokovani aktivacijom T-ćelija i/ili B-ćelija, u odsustvu infekcije ili drugog primetnog uzroka. Autoimune bolesti čine veliku heterogenu grupu oboljenja, kod kojih promene u imunom sistemu mogu rezultovati spektrom različitih sindroma koje zahvataju samo specifičan organ, ili sistemski utiču na ceo organizam [2]. Osobe sa ovakvim oboljenjima imaju hroničan neuropatski bol, funkcionalna i fizička ograničenja, kognitivne probleme ili probleme u kontrolu ponašanja, probleme u komunikaciji, psihosocijalna ograničenja i probleme u izvođenju dnevnih aktivnosti [3]. Hronična priroda autoimunih bolesti utiče na korišćenje zdravstvene zaštite, visoke troškove lečenja, kao i na kvalitet života, invaliditet. Skoro sve autoimune bolesti su najčešće kod žena srednjih godina i jedan su od vodećih uzroka smrtnosti u ovoj grupi pacijenata [2]. Sve češće se susrećemo sa degenerativnim oboljenjima mozga, pre svega multiplom sklerozom [3].

Multipla skleroza (MS) je hronično, autoimuno, inflamatorno, demijelinizaciono i neurodegenerativno oboljenje centralnog nervnog sistema (CNS) [4]. MS se karakteriše multifokalnim i vremenski razdvojenim oštećenjem CNS, patološkim perivaskularnim infiltratima mononuklearnih inflamatornih ćelija, gubitkom aksona, mijelinskih omotača nervnih ćelija i gliozom dominantno u beloj masi (ne štedeći ni sivu masu), sa formiranjem plakova u mozgu i kičmenoj moždini [5, 6, 7].

Etiologija MS i dalje ostaje nepoznata, ali brojni dokazi ukazuju na to da postoji interakcija između genetskih faktora i faktora spoljašnje sredine (stres, pušenje, Epstein-Barr virusna infekcija, hipovitaminoza D i B12 vitamina) koji utiču na povećanje rizika za nastanak bolesti. Najčešće, u 70% slučajeva se javlja između 20. i 40. godine života, mada se može pojaviti u svakom životnom dobu. Tri puta je češća kod žena [6, 8]. Procenjuje se da je širom sveta obolelo oko 2,5 miliona, a u Srbiji više od 7000 ljudi. Najčešći je uzrok netraumatskog invaliditeta kod mladih odraslih osoba [4].

Klinička slika je veoma varijabilna i nepredvidiva. Simptomi se razlikuju od osobe do osobe, zavisno od toga koji je deo središnjeg nervnog sistema najviše pogođen oštećenjem. Simptomi mogu da napreduju, da se povlače i obratno. Simptomi reflektuju mesto najveće lezije, te bolest ima najraznovrsniju kliničku sliku, često kažu da je to bolest sa hiljadu lica. Simptomi mogu uključivati slabost, trnjenje ekstremiteta, poremećaja hoda, koordinacije, spastičnost mišića koja vodi do paralize ili paraplegije, vrtoglavice, zamućenje vida ili duple slike zbog optičkog neuritisa, zujanje u ušima ili pak gubitak sluha, disfagiju, urinarnu retenciju ili inkontinenciju, konstipaciju, emocionalnu labilnost itd. koji se javljaju ili kao iznenadni ataci bolesti ili imaju laganu progresiju [3, 5,].

Među kliničkim oblicima MS može se razlikovati:

- relapsno-remitentna multipla skleroza (RRMS - jasno definisani relapsi sa potpunim oporavkom ili/i rezidualnim deficitom nakon oporavka; periodi između pogoršanja bolesti se karakterišu odsustvom progresije bolesti);
- sekundarno progresivna multipla skleroza (SPSM - inicijalni relapsno-remitentni tok bolesti praćen progresijom sa ili bez povremenih relapsa, manjih remisija i platoa),
- primarna progresivna multipla skleroza (PPMS - progresivna bolest od početka sa povremenim platoima i privremenim manjim poboljšanjima) i
- progresivna relapsna multiple skleroza (RPMS - progresivna bolest od početka, sa jasnim akutnim relapsima sa ili bez potpunog oporavka; periodi između relapsa se karakterišu kontinuiranom progresijom) [1].

Uprkos ogromnom napretku i dostupnosti različitih dijagnostičkih metoda ova bolest je i dalje ostaje dijagnostički izazov, kako MS ima različit klinički tok, bolest nema nikakav "obrazac" po kojemu bi se lako mogla prepoznati, i ne postoji jedan test, koji bi bio odgovarajuće dijagnostičke osetljivosti i specifičnosti, a akumulacija invalidnosti je neizbežan [11, 6]. Dijagnoza MS se postavlja na osnovu McDonald-ovih kriterijuma, koji povezuju kliničku manifestaciju sa karakterističnim lezijama koje su pokazane magnetnom rezonancom (MRI), analizom cerebrospinalne tečnosti i vizuelnim evociranim potencijalima. Na MRI endokranijuma i/ili kičmene moždine postoje tipična mesta područja upale i oštećenja mijelinske ovojnice, kada se na mestima oštećenja nastaju ožiljci koji se nazivaju skleroza, plak ili lezija. primetne su multiple T2 hiperintenzivne promene na tipičnim mestima (periventrikularno, infratentorijalno, jukstakortikalno, u kičmenoj moždini, veličine preko 3mm ili lezija koja se prebojava gadolinijumskim kontrastom) i/ili T1 hipointenzne promene, uz izoelektrofokusanje likvora za detekciju oligoklonskih traka IgG antitela. ANA titar (antinuklearna antitela) mogu biti povišeni u MS-u u 2,5-80% bolesnika [5, 6, 11].

Terapija akutnog napada MS uključuje pulsnu kortikosteroidnu terapiju - intravensku primenu visokih doza (500-1000 mg/dan metilprednizolona). Glukokortikoidi su standard u lečenju zbog njihovog antiinflamatornog, antiedematoznog i imunomodulatornog dejstva. Lekovi koji se koriste za modifikaciju prirodnog toka su imunomodulatori i imunosupresivi. Standardni imunomodulatorni lekovi su interferon-beta (IFN-β) i glatiramer acetat (GA), koji smanjuju učestalost i težinu egzacerbacija. Terapijska izmena plazme rezervisana je za bolesnike sa teškim relapsima, koji nemaju povoljan terapijski odgovor na terapiju kortikosteroidima. Od simptomatske terapije za ataksiju i tremor može se koristiti klonazepam ili propranolol. Spasticitet se može umanjiti baklofenom i tizanidinom, diazepamom. Za neuropatski bol se preporučuju antiepileptici (karbamazepin, gabapentin, pregabalin) i za centralni bol antidepresivi (amitriptilin) [3, 12].

PRIKAZ SLUČAJA

Žena stara 70 godina, krajem 2017. godine pregledana u neurološkoj ambulanti Opšte bolnice Subotice, zbog bolova duž kičmenog stuba i problema sa hodom, grčeva i osećaja utrnulosti pre svega desne noge usled hroničnog

lumbalnog sindroma. U poslednjih pola godine sve izraženije otežan hod. U anamnezi ističe, da je prethodno zdrava, problemi sa kičmom ima od svoje 40-te godine, nakon rođenja drugog deteta kada je prvi put doživela parezu desne noge. Lečen ambulantno u okviru doma zdravlja, odkad dva puta godišnje propisana joj fizikalni tretman i rehabilitacija, u pedesetim godinama života lečena zbog gubitka vida na jednom oku, nepoznatog uzroka (u dostupnim nalazima PNO bez oboljenja). Ostalu porodičnu i ličnu anamnezu ozbiljnih bolesti negira.

2016. godine (u 69-oj godini života) u neurološkim nalazima uočavamo da je refleksi ahilarne tetive ugašen, Lazarevičev znak i Romberg negativan, slabo izvodi dorzalnu fleksiju desnog stopala, pokretna. Sfinktere kontroliše, koordinacija zadovoljavajuća. Od strane ortopeda i fizijatra preporučena lumbosakralna ortoza - stabilizacioni mider uz rehabilitacione procedure.

2017. godine (sa 70. godina pacijentkinje) dijagnostikovana joj spastična paraplegija od strane fizijatra, hoda pomoću štaka. U EMNG nalazu opisana hronična radikularna lezija u miotomima C7- Th1 i L4-L5-S1 umereno do teškog stepena. Urađen CT mozga, MR cervikalno - torakalnog segmenta, koji su bez signifikantnih promena, odgovaraju dobu pacijentkinje. Uvedena terapija pregabalinom (150 mg), preporučena spazmolitična terapija po potrebi (baklofen, tolperison i tizanidin). Predložen kompletan predled zdravstvenog stanja.

Na kontrolni pregled početkom 2018. godine donosi laboratorijski izveštaj sa povišenom sedimentacijom (Se = 70 mm/h), i trombocitozom (Tr = $513 \cdot 10^9/L$). Ginekološki, pulmološki i kardiološki nalaz uredan.

Ponavlja se neurološko ispitivanje, na gornjim ekstremitetima se zapažaju sniženi do ugašeni refleksi tricepsa obostrano, a pojačan refleksi brachioradialis-a i biceps brachii-a, uz izražen slabost mišića. Na donjim ekstremitetima pojačuju se pojačani, živahni mišićni refleksi i ugašen reflex ahilarne tetive, uz ekstenzioni plantarni odgovor obostrano. Hod spastično-ataksičan, samostalan uz pomagalo. Gutanje je očuvan, ali se javila urgencija mokrenja. Postavljaju se dijagnoze spastične kvadripareze i moguće mijelopatije - mijelilitisa cervikalnog segmenta.

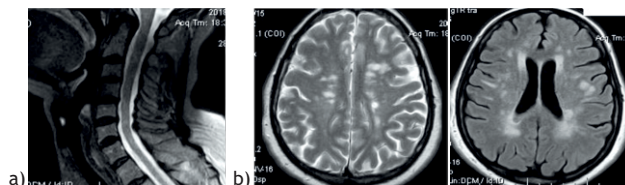
Spasticitet je bolni i onesposobljavajući motorni poremećaj, ukočenost mišića i grč koji prati nevoljno trzanje, u velikoj meri doprinosi invaliditetu bolesnika. Spasticitet je tipičan znak multiple skleroze, ali može biti posledica nekoliko kliničkih stanja kao što su cerebralna paraliza, povrede mozga ili kičmene moždine, i drugih neuroloških poremećaja. Kada je spastičnost generalizovana, bolesnik je obično imobiliziran i ima izuzetno loš kvalitet života [13, 14].

Na ponovljenom EMNG nalazu, ne registruje se denervaciona aktivnost, ali sa voljnom kontrakcijom u mišićima obe potkolenice registruje se blago redukovan interferentni obrazac akcionih potencijala, sa kompenzatornom karakterom. Dominira senzorna i aksonalna polineuropatija donjih ekstremiteta. Nalaz navodi reevaluaciju MR nalaza C-Th segmenta, na kojoj su primećene potencijalne hiperintenzne promene u cervikalnom segmentu.

Na ponovljenom MR ispitivanju endokranijuma i cervikalnog segmenta: u cervikalnoj meduli C2-3 uočava se fokalna promena veličine 4x2 mm, u visini C5-6 fokalna promena 3 mm, u visini C7 slična promena 4 mm prečnika, demijelinacione morfologije. U endokranijumu se registruju multiple fokalne lezije u frontalnom subkorteksu, supraventrikularno i paraventrikularno u beloj masi obostrano, od kojih veći

broj ima "Dawson finger" morfologiju, oštećenja odgovaraju promenama koje se javljaju u sklopu multiple skleroze. Registruju se i mikro/ishemijska oštećenja (Slika 1).

"Dawson finger" ili Dawsonov prst je vrsta oštećenja mozga koja je tipičan za MS, prvi put je opisan od strane Dr. James Walker Dawson 1916. godine, utvrdili su da 77,58-92.5% osoba sa MS ima takva tipična oštećenja. Ove lezije se razvijaju na komorama ili u prostorima u mozgu ispunjenim likvorom, oko nervnih vlakana koja povezuju levu i desnu hemisferu mozga. Lezije se formiraju pod pravim uglom oko vena u komorama mozga [15].



Slika 1. MR pregled a) vratnog dela kičme i b) endokranijuma pacijentkinje
Figure 1. MR examination of a) the cervical spine and b) endocranium of the patient

Postavlja se dijagnoza akutne diseminovane demijelinizacije i spastične paraplegije, uz sumnju na moguću multiple sklerozu, iako je nespecifičan u tom dobu i klinička slika je oskudna.

Uključuje se niskodozna terapija kortikosteroidima (1-2 amp. deksametazon-a), uz nezatno poboljšanje. Urađena lumbalna punkcija, likvor je urednih cito-biohemijskih karakteristika, poslat na neuroimonošku analizu. Aplikovana pulsna kortikosteroidna terapija (0,5 g metilprednizolon), na koji izostaje terapijski učinak, dolazi do nezatnog poboljšanja. Povećana doza pregabalina do maksimalnih 600mg. Banjsko lečenje na osnovu dostupnih nalaza nije odobren, pacijentkinja hoda isključivo pomoću hodalice sa četiri noge.

Infektološka i hematološka ispitivanja:

Konsultovan infektolog i hematolog zbog stalno povišene sedimentacije (70 mm/h) i subferbrilne temperature (do 37,2-38°C). Serološka ispitivanja na Borelia Burgdorferi (BB) ELISA metodom u serumu pokazuju visok pozitivitet u IgM-u, negativitet u IgG-u. BB nalaz likvora negativan i u IgM i IgG-u. Sumnja na Morbus Lyme se odbacuje, negativan nalaz likvora i negativni potvrdni test na BB po Western Blot (WB) metodi, isključuje neuroboreliozu.

Slične demijelinizacione promene u centralnom nervnom sistemu kao MS može uzrokovati i Lajmska bolest. Lajmska neuroboreliozu je bolest centralnog i/ili perifernog nervnog sistema prouzrokovana Borrelia burgdorferi sensu lato, spirohetom, gram negativnom bakterijom. Najčešće se prenosi ubodom krpelja, i prvose manifestuje kao kožna lezija (erythema migrans), zatim sledi rana diseminovana infekcija u toku koje mogu biti zahvaćeni nervni sistem, koža, zglobovi i/ili srce. Pacijenti sa kliničkom slikom borelijskog meningitisa obično imaju blage simptome, ako su zahvaćeni motorni nervi, obično se javljaju asimetrične pareze. Često su zahvaćeni facijalni nervi, uz uni/bilateralnu facijalnu paralizu. Periferna neuropatija i cerebralni vaskulitis, kao manifestacija lajmske neuroborelioze se veoma retko javlja. Limfocitna pleocitoza je prisutna u cerebrospinalnoj tečnosti, pa se lakše dijagnostikuje. Kod većine pacijenata terapija je uspešna uz primenu antibiotika [16].

Ispitivana proteinorahija, iako nema većih abnormalnosti u proteinima - elektroforeza proteina α 1 je malo povećan (3,8 %), ukupni proteini 70 g/L. Pacijentkinja upućena u višu neurološku ustanovu van mesta stanovanja radi ispitivanja mogućeg vaskulitisa, ali zbog slabe pokretnosti nije obavila konsultaciju.

Reumatološka- imunološka ispitivanja i terapija:

U krvnoj slici pacijentkinje ponovljeno pojavljuje se povišena sedimentacija (Se = 44-70 mm/h), leukocitoza (Le = $14 \cdot 10^9/L$) i neutrofilna granulocitoza ($10 \cdot 10^9/L$), trombocitoza (Tr = $562 \cdot 10^9/L$), nizak hemoglobin (Hb = 112 g/L) i hematokrit. Visok alanin aminotransferaza (ALT = 36 U/L), C-reaktivni protein (CRP = 34,2 mg/L), povišen prokalcitonin (PTC = 5,8 mL/L), pored terapije niskodoznim kortikosteroidima.

Sredinom 2018. godine, subjektivni osećaj pacijentkinje je izuzetno loš, jutrima izražena neuropatija i febrilnost, slabost donjih i gornjih ekstremiteta, koji vodi do nepokretnosti, inkontinencija, izražena hipotenzija 90-85/70-60 mmHg, problem sa gutanjem. Bolovi i grčevi po celom telu, glavobolja, otok očiju i lica. Tegobe otklanja kortikosteroidna terapija, koju koristi već mesecima.

Zbog oticanja desne potkolenice i skočnog zgloba konsultovan reumatolog. Uključena terapija prednizonom, antiulkusna zaštita i furosemid radi otklanjanja edema. Sumnja na Reumatoidni Artritis se opovrgne, zbog negativnog Reuma faktora u serumu, ali zbog ANA pozitiviteta (u titru 1:160), postavlja se sumnja na Sistemski Lupus Eritematosus-a i Sjögrenovog sindroma, sacroileitisa ili spondyloarthropatiju. Uvedena terapija hlorkvinom, na koju pacijentkinja loše reaguje.

I druga sistemska autoimuna oboljenja mogu ostaviti traga u CNS-u. ANA pozitivna oboljenja često daju unakrsni, lažno pozitivni nalaz IgM antitela u serumu, i sugerisati na pogrešnu dijagnozu.

Sistemni eritemski lupus (systemic lupus erythematosus - SLE) iako je poznat po kožnim promenama i nefritisu, može biti udružen sa nizom neuroloških manifestacija bolesti i tada se koristi termin cerebralni lupus. CNS je češće zahvaćen u deca, ređe kod odraslih. Neurološki poremećaji u SLE obuhvataju demijelinizacioni sindrom, transverzni mijelitis i mijelopatiju, sličnog optičkom neuromijelitisu, polineuropatiju, a vrlo retko polimiozitis ili dermatomiozitis. Moždani udar u SLE može nastati zbog vaskulitisa velikih krvnih sudova, tromboze u sklopu antifosfolipidnog sindroma, ređe zbog krvarenja u teškoj koagulopatiji [17, 18].

Sjögrenov sindrom (SSj), autoimuna bolesti koji obuhvata suvi keratokonjuktivitis, suvoću usne duplje zbog destrukcije egzokrinih (pre svega pljuvačnih i suznih) žlezda, ali može doći do pojave epileptičkih napada, meningoencefalitisa, transverznog mijelitisa i moždanog udara, optičkog neuritisa, neuropatije i miozitisa u 20-25% bolesnika uz poremećaj koncentracije, pažnje i neuropsihijatrijske znakove i simptome [18, 19].

Urađene dodatne imunološke analize: anti-dsDNA negativna, C3-C4 normalan, anti CCP negativan, antifosfolipidna antitela negativni, anti-Parietalna At negativna. ENA profil: anti Jo-1 At visoko pozitivan, sve ostalo negativno. Postavlja se dijagnoza Polimiozitisa.

Autoimuni inflamatorni polimiozitis (PM) i dermatomiozitis (DM), su često pridruženi autoimunim bolestima, što je usko povezano sa specifičnim autoantitelima [20]. Idiopa-

tske inflamatorne miopatije i mioziti si su grupa retkih i heterogenih reumatskih autoimunih bolesti. Najčešći podtipovi su DM i PM, koje se razlikuju u svojim kliničkim karakteristikama, odgovoru na terapiju i prognozi. Iako se njihove kliničke slike razlikuju, obe su prisutne sa simetričnom slabošću proksimalnog mišića (Slika 2). PM ili DM najčešći je u osoba životne dobi od 45 do 60 godina sa predominacijom žena 2:1.

Klinička slika miozitisa varira od bezbolne slabosti mišića do izraženih mialgija sa slabostima mišića (najčešće proksimalnih mišića, simetrično i bilateralno) i konstitucijskim simptomima (febrilitet, opšta slabost i gubitak na težini). Prepoznaje se po porastu mišićnih enzima, elektromiografskom zapisu i specifičnom povećanju anti Jo1 antitela. Klinička slika sindroma miozitisa može preklapati sa simptomima drugih bolesti vezivnog tkiva. Tretman se uglavnom oslanja na empirijsku upotrebu kortikosteroida i imunosupresivnih sredstava. Teški oblici bolesti sa afekcijom muskulature ždrela ili respiratorne muskulature mogu vitalno ugrožavati bolesnika [21, 22, 23].



Slika 2. Zahvaćenost mišića inflamacijom u poli/dermatomiozitisu
Figure 2. Muscle involvement by inflammation in poly/dermatomyositis

Izvor ilustracije: Muscular Dystrophy Association, Chicago, Illinois.
Polymyositis (PM), Available from: <https://www.mda.org/disease/polymyositis>

Održana terapija prednizonom, uz suplementaciju kalijuma, kalcijuma, D3 vitamina, gvožđa, i terapija azathioprinom i metotrexatom na koju pacijentkinja loše reaguje.

U kontrolnim analizama i pored terapije, visoka Se (40 mm/h), Leukociti ($11,3 \cdot 10^9/L$) i neutrofilni granulociti (90%), nizak Hb (70 g/L). Visok LDH (256 U/L), CRP (66 mg/L) i nizak CK (21 U/L).

Pacijentkinja krajem avgusta hospitalizovana na reumatologiju radi ispitivanja polimiozitisa, i radi transfuziološke korekcije sideropenijske anemije. Hipotenzivan 90/70 mmHg. Izraženi edemi obe potkolenice, slabost muskulature. Kreće se kolicima. Za vreme hospitalizacije, pristiže nalaz izoelektričnog fokusiranja likvora, koja iznosi prisustvo oligoklonalnih IgG traka u likvoru, serum normalan, koji govori u prilog intratekalne sinteze IgG i potvrđuje dijagnozu multiple skleroze. Pacijentkinja prima transfuzionu i infuzionu terapiju, i upućuje se na reumatološki-imunološki pregled u višu ustanovu i neurološku višu ustanovu za određivanje terapije MS.

Dva dana nakon hospitalizacije, pacijentkinja je u izuzetno lošem stanju, izrazito slaba, hipotenzivna, sa subfebrilnom temperaturom, somnolentna, anurija. Nakon neuspešnog infuzionog tretmana SHMP, bude rehospitalizovana na reumatologiju, infuzionom terapijom podiže se TA do 100. Urađen EKG, pulmo-cor bez promena, krvne analize bez

značajnih promena (snižena Se =12, povećane Tr, PTC; nefrogram, hepatogram normalni). Isti dan, pacijentkinja preminula zbog diseminizovane intravaskularne koagulacije (DIK).

ZAKLJUČAK

Sa razlogom kažu da su autoimuna oboljenja bolest sa hiljadu lica. Iako na početku nije bilo specifičnih simptoma, krvna slika je kontradiktorna, postoji mogućnost da je pacijentkinja u mlađem dobu razbolela od multiple skleroze, koji se držao pod kontrolom zahvaljujući fizikalnom tretmanu, u čiji prilog govori anamneza optičkog neuritisa, i da je prvi napad pareze imala nakon rođenja drugog deteta, iako se ne isključuje mogućnost razvoja bolesti u starijem dobu, na koji se sa nadovezao polimiozitis.

Termin „kaleidoskop autoimunosti” koristi se da opiše mogućnost prelaska jedne autoimune bolesti u drugu kao i činjenicu da može postojati više od jedne autoimune bolesti kod istog pacijenta ili u jednoj porodici [2, 24]

Ovaj prikaz slučaja je dobar primer kako autoimune bolesti podmuklo progresiraju, gomilaju, mogu se javljati u bilo kom uzrastu, i da zbog široke lepeze različitih nespecifičnih simptoma koji se preklapaju, teško se dijagnosticiraju. U nedostatku, ili usled pogrešnog lečenja dolazi do ubrzane progresije i pogoršanja stanja.

Literatura ističe da MS što se kasnije javlja, ima progresivniji oblik, u ovom slučaju za 9 meseci se završila fatalnim ishodom. Ovi nalazi sugerišu neophodnost što bržeg reaganja i lečenja, odgovarajući izbor farmakoterapije, i potrebu za adekvatno obučenog osoblja u oblasti autoimunih-neuromuskularnih oboljenja.

LITERATURA

- Jovičić J, Volaš Lj, Brkić T, Terzić B, Garić A, Gvozdić B, Antonijević V. Problemi lečenja neuropatskog bola u zemljama u razvoju (Lečenje neuropatskog bola). *SJAIT*. 2018;1-2: 103-7.
- Todorović-Đilas L, Ičin T, Novaković-Paro J, Bajkin I. Autoimuna bolest štitaste žlezde i druge neendokrinološke autoimune bolesti. *Medicinski pregled*. 2011; 64(3-4):183-187.
- Palibrk I, Veličković J. Anestezija kod bolesnika sa neurološkim oboljenjima - koma (neurološka oboljenja I anestezija). *Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy*. 2018; 40(1-2):45-53.
- Ivanović J, Pekmezović T, Druvović J. Interferon beta - lek kojim je započeta revolucija u lečenju multiple skleroze. *Medicinski podmladak*. 2019; 70(1):53-57
- Suknjaja V. Povezanost vremena nastanka multiple skleroze sa karakteristikama kliničke slike, toka bolesti, nalazima nuklearne magnetne rezonance i likvora. *Doktorska disertacija*. Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet. Novi Sad, 2016.
- Kamińska J, Koper OM, Piechal K, Kemona H. Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017; 71(0): 551-563.
- Đurić V, Đorđević G, Stamenović J. Demijelinizacija centralnog i perifernog nervnog sistema - prikaz slučaja. *Acta medica Medianae*. 2017; 56(1):39-43.
- Stankov S, Stepančev B. Značaj uloge vitamina D kod obolelih od multiple skleroze. *Medicinski časopis*. 2018; 52(1):15-21.
- Thompson AJ, Toosy AT, Ciccarelli O. Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: current approaches and future directions. *The Lancet Neurology* 2010; 9:1182-1199.
- Kostić JR. Analiza kliničkog toka i progresije multiple skleroze: rezultati studije petogodišnjeg praćenja bolesnika u Srbiji. *Doktorska disertacija*. Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet. Beograd, 2013.
- Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje multiple skleroze. *Klinički vodič 19/13*. Beograd : Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013
- Stepanović-Petrović R, Micov A. Novine u terapiji multiple skleroze. *Arhiv za farmaciju*. 2015; 65(4): 223-236.
- Simsek H, Zorlu E, Bakal O, Akarsu S, Senol GM. Kontinuirana intratekalna primena baklofena kod teškog onesposobljavajućeg spasticiteta. *Vojnosanitetski pregled*. 2018; 75(11):1076-1082.
- Perić P, Antić B, Dinčić E , Obradović D , Arsić S.. Lečenje izraženog spasticiteta u multiploj sklerozi kontinuiranom intratekalnom primenom baklofena. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63(2): 187-191.
- Villines Z. How does Dawson's finger relate to multiple sclerosis? *Medical News Today [Homepage on Internet][updated 20 May 2019, cited 10 jun 2019]*. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/315437.php>
- Veinović G, Stojić-Vukanić Z, Antić-Stanković J. Lajmska boreliozna - epidemiologija, klinička slika i terapija. *Arhiv za farmaciju*. 2015; 65(2): 129-146.
- MSD priručnik dijagnostike i terapije. *Sistemska lupus eritematodes*. Split: Placebo, Hrvatski liječnički zbor; 2014.
- Barišić N, Trbojević-Čepe M, Kelečić J, Ivanović V, Jelušić M, Sentić M. Neurološke manifestacije autoimunih bolesti. *Paediatr Croat*. 2013; 57 (Supl 1): 23-28.
- MSD priručnik dijagnostike i terapije. *Sjögrenov sindrom*. Split: Placebo, Hrvatski liječnički zbor; 2014.
- Martinović-Kaliterna D, Perković D, Marasović-Krstulović D. Polimiozitis, dermatomiozitis: sindromi preklapanja s autoimunim i malignim bolestima. *Reumatizam*. 2012; 59(2): 51-52
- Anić B, Cerovec M. Polimiozitis / Dermatomiozitis - klinička slika i terapija. *Reumatizam*. 2012; 59(2): 44-50.

-
22. Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve*. 2015; 51(5): 638-56.
 23. Gao S, Luo H, Zhang H, Zuo X, Wang L, Zhu H. Using multi-omics methods to understand dermatomyositis / polymyositis. *Autoimmun Rev*. 2017; 16(10): 1044-1048.
 24. Anaya JM, Corena R, Castiblanco J, Rojas-Villaraga A, Shoenfeld Y. The kaleidoscope of autoimmunity: multiple syndromes and familial autoimmunity. *Exp Rev Clin Immunol* 2007;3:623-35.

HIPERSENZITIVNI PNEUMONITIS SA ČESTIM HEMOPTIZIJAMA

AUTORI

Snežana B. Knežević¹, Ljiljana P. Đurović¹, Biljana R. Srećković¹, Jelena A. Vulović²

¹ Dom zdravlja, Kraljevo, Srbija

² Opšta bolnica Paraćin, Služba anestezije i reanimacije, Paraćin, Srbija

KORESPONDENT

Snežana B. Knežević

Dom zdravlja
Kraljevo, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Hipersenzitivni pneumonitis je kompleksan pulmološki problem imunološki posredovan i uzrokovan inhalacijom antigena na koje je pacijent bio ranije senzibilisan. Sa kliničke strane hipersenzitivni pneumonitis može se podeliti na akutni, subakutni i hronični oblik. Karakterišu ga iznenadni napadi kašlja, dispneje, zamaranja i gubitka težine koji se razvijaju tokom nekoliko nedelja do meseci.

Prikaz slučaja: Pacijentkinja strosti 52 godine, u februaru 2017. godine dolazi sa visokom temperaturom, teskobom u grudima, otežanim disanjem, upornim kašljem i gubitkom više od 6 kilograma težine. Radiografija i kompjuterizovana tomografija pluća pokazuju slabo definisane male difuzne centrilobularne bilateralne nodularne promene. Fizikalnim pregledom čuju se inspirijumski pukoti. Laboratorijske analize u fiziološkim granicama. Bronhoalveolarna lavaža i biopsija video-asistiranom torakoskopskom hirurgijom utvrdila je prisustvo difuznih limfocitnih infiltrata i džinovskih ćelija sa ne-nekrotizujućim granulomima i celularni bronchiolitis. Dijagnostikovano je hipersenzitivni pneumonitis. Ordinirani su 35 mg deflazakorta, bronhodilatatori da prošire disajne puteve i tablete etamsilata. Nismo uspeli da utvrdimo uzročnik, uključujući okruženje kuću, posao i rekreaciju.

Zaključak: Postavljanje tačne dijagnoze je ključno za terapiju i prognozu. Pacijente sa hipersenzitivnim pneumonitisom treba uputiti u referentne centre zbog preklapanja dijagnoze sa drugim intersticijskim plućnim bolestima. Ključni faktor u kontroli ove bolesti je izbegavanje potencijalnog uzročnika, mada ga često nije moguće u potpunosti ukloniti.

Ključne reči: Bolest vezivnog tkiva, ekstrizični alergijski alveolitis, idiopatska plućna fibroza, intersticijska bolest pluća, diferencijalna dijagnoza, lečenje.

ENGLISH

HYPERSENSITIVITY PNEUMONITIS WITH FREQUENT HEMOPTYSIS

Snežana B. Knežević¹, Ljiljana P. Đurović¹, Biljana R. Srećković¹, Jelena A. Vulović²

¹ Health centre Kraljevo, Serbia

² Paracin General Hospital, Anesthesia and Resuscitation Service, Serbia

SUMMARY

Introduction: Hypersensitivity pneumonitis is a complex pulmonary syndrome mediated by the immune system and caused by inhalation of antigens to which the patient has been previously sensitized. From the clinical point of view hypersensitivity pneumonitis can be divided into acute/subacute, and chronic phenotypes. It is characterized by an insidious onset of cough, dyspnea, fatigue, and weight loss that develop over several weeks to a few months.

Case report: A 52-year-old patient came in February 2017 with high temperature, chest tightness, dyspnea, persistent cough, hemoptysis and weight loss of more than 6 kilograms. Radiography and computerized tomography showed poorly defined small diffuse centrilobular bilateral nodules. Inspiratory crackles were detected by physical examination. Routine laboratory tests were regular. Bronchoalveolar lavage fluid analysis and lung biopsies by video-assisted thoracoscopic surgery indicated the presence of diffuse lymphocytic infiltrates and giant cells with non-necrotizing granulomas and cellular bronchiolitis. Hypersensitivity pneumonitis diagnosed. She was given 35 mg deflazacort, bronchodilators to widen the airways and etamsilat pills. We did not identify the causative agents, including home, workplace and recreational environmental factors.

Conclusion: Making the correct diagnosis has critical therapeutic and prognostic implications. Patients with hypersensitivity pneumonitis should be referred to expert centers, as the overlap with other forms of interstitial lung disease may be deceiving. The mainstay in managing this illness is to avoid the causative antigen, though complete removal is not always possible.

Key words: Connective tissue disease, extrinsic allergic alveolitis, idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial lung disease, differential diagnosis, management.

UVOD

Hipersenzitivni pneumonitis (HP) je kompleksan plućni sindrom koji karakteriše difuzna inflamacija plućnog parenhima, alveola, alveolarnog intersticijuma i terminalnih bronhiola kao odgovor na inhalaciju alergena na koje je pacijent prethodno senzibilisan, sa ili bez sistemskih manifestacija bolesti [1]. Sinonim za bolest je ekstrinzični alergijski alveolitis [2]. Informativna reakcija je odgovor organizma na ponovljenu inhalaciju supstanci na koje je osoba senzibilisana, prvenstveno organske prašine životinjskog ili biljnog porekla, ređe hemikalije [3].

Bolest je prvi put opisao italijanski naučnik Bernardino Ramazzini, 1713. godine, kod osoba u 52 različite profesije koje su bile izložene malim česticama prašine, prvenstveno farmeri i uzgajivači stoke [1]. Mnoštvo je supstanci koje se optužuju kao uzročnici HP, podeljene su u grupe antigena kao bakterije, gljivice i kvasci, mikobakterije, životinjski proteini, hemikalije, ptičja prašina, plesan, katalizator boje, šećerna trska, seno, gljive, urin pacova, duvan, uređaji za grejanje i hlađenje vode, prašina kore javora, previranje piva, prašina od plute, plastični ostaci, epoksidna smola, enzimski deterdženti, pšenična buđ ili prašina [1,2].

Prevalencu bolesti je teško utvrditi obzirom da se ovaj entitet teško i često pogrešno dijagnostikuje, ne postoji jasan konsenzus oko dijagnostičkih kriterijuma, različite su dijagnostičke metode, geografski uslovi, modaliteti izloženosti alergenima, agrikulturna i industrijska praksa i faktori rizika [3]. U Evropi, prema registrima intersticijskih bolesti pluća (ILD) hipersenzitivni pneumonitis ima 4-15% svih obolelih od ILD, mada prevalenca bolesti varira u različitim zemljama pa i unutar jedne zemlje u zavisnosti od geografskih, klimatskih i sezonskih faktora [4].

PRIKAZ SLUČAJA

Prikazujemo pacijentkinju staru 52 godine, kojoj prve tegobe vezane za disajne puteve počinju u februaru 2017. godine, kada se javila na pregled zbog povišene temperature (38,2°C), kašlja i iskašljavanja krvi, preznojavanja, bolova u grudima i gubitka u telesnoj težini od oko 6 kilograma za dva meseca. Ona je bila normotenzivna, tahikardična, tahipnoična i febrilna. Auskultatorno obostrano nad plućima pooštren disajni šum, desno bazalno kasnoinspirijumski pukoti. Ostali nalaz po sistemima je bio uredan.

U laboratorijskim analizama sedimentacija eritrocita 11 mm/1h, leukociti $9,9 \times 10^9/L$, C-reaktivni protein 8,2 µg/mL, trombociti $266 \times 10^9/l$ i ostatak svih biohemijskih analiza je bio u referentnim granicama. Radiografija pluća je ukazala na pneumoniju desno bazalno i ordinirana je antibiotska terapija. Uočene su takođe nodularne senke, grublji bronhovaskularni crtež i naglašen intersticijum. Pacijentkinja se nešto bolje osćala nakon sprovedene terapije ali tegobe nisu prestale.

U martu i aprilu iste godine ponavljali su se periodi iskašljavanja krvi, febrilnosti i radiološki dijagnostikovanih pneumonija pa je pacijentkinja hospitalizovana i počinje opsežna dijagnostika. Laboratorijske analize u referentnim granicama. Nalaz otorinolaringologa uredan. Hemokultura sterilna. Mikrobiološki nalaz sputuma na bacil Tuberkuloze negativan. Bronhoskopsko ispitivanje je endoskopski uredno, bronhoaspirat je patohistološki pokazao ćelije respiratornog epitela sa znacima skvamozne metaplazije. Kompjuterizovana tomografija (CT) grudnog koša opisala neoštro ograničene centrolobularne mikronodularne promene bazalno i subpleuralno kao i medijastinalnu limfadenopatiju. Bronhodilatatorski test je bio negativan.

Spirometrija: FVC 88%, FEV1 68%, TLC 67%, PEF 79%, saturacija O₂ 94%. Negira alergije. Nisu uočeni maljičasti prsti niti periferna cijanoza. CT abdomena bio uredan. Opservirane dojke, digestivni trakt, ginekološki trakt, štitasta žlezda, konsultovan hematolog. Pacijentkinja se potom upućuje u tercijernu ustanovu radi dalje dijagnostike. Za to vreme ima gotovo svakodneve epizode hemoptizija, izbacila oko 20 mililitara sveže krvi tokom napada kašlja, koji se dešavaju jednom do dva puta dnevno, spava na boku i na visokom uzglavlju, malaksala je, često febrilna, nema apetita, muče je bolovi u grudima, izgubila je 16 kilograma u telesnoj težini od februara do juna te godine. Video-asistiranom torakoskopskom hirurijom eksplorisane su medijastinalne limfne žlezde i učinjena biosija bronhija i plućnog tkiva.

Patohistološki nalaz je ukazao na hipersenzitivni pneumonitis u peribronhijalnom intersticijumu sa limfoidnim agregatima, nakupine multinuklearnih histiocita Langhansovog tipa bez formiranja jasno definisanog granuloma. Hematološkom obradom nađen poremećen VII faktor koagulacije (0,79), ostali parametri hemostaze uredni. Nakon mesec dana ponovljena laboratorija je pokazala uredan nalaz ovog faktora. Tumor markeri u serumu negativni, kvantiferni test takođe, ACE negativan, u imunološkim analizama nađena povišena antiiglatkomišićna antitela klase IgG (1:320). Isključena sarkoidoza. Pacijentkinja je ponovo hospitalizovana dva meseca kasnije zbog istih tegoba. Ponovljeno bronhoskopsko ispitivanje kada citološkim pregledom aspirata bronha i sputuma sa srednjeg reznja nisu nađene maligne ćelije, niti acido-rezistentni bacili i bakterije a utvrđen je povećan broj limfocita sa odnosom CD4+/CD8+ manjim od 1. Zbog hemoptizija je sprovedena i pulmoangiografija, nije bilo znakova tromboembolijske bolesti pluća. Na selektivnoj angiografiji bronhijalnih arterija one su normalnih angiografskih karakteristika, bez patološke vaskularne mreže. Ponovljeni CT toraksa pokazuje u plućnom parenhimu u srednjim i gornjim partijama obostrano difuzne i nejasno ograničene noduse veličine 5-15 mm, moguće zapaljenske etiologije. Nema izliva i pneumotoraksa. Ordinirano je 35 mg deflazakorta/dan, bronhodilatatori i u periodima hemoptizija koristi etamsilat 250 mg, više puta na dan. Etiološki uzročnik pneumonitisa nikada nije otkriven.

DISKUSIJA

Hipersenzitivni pneumonitis može biti uzrokovan mnogobrojnim agensima poput mikroorganizmima, životinjskim i biljnim proteinima, organskim i neorganskim hemikalijama. Inhalirani antigeni manji od 5 µm u prečniku dopiru u plućni parenhim i limfatičke sudove i deponuju se u bronhiole gde dolazi do infiltracije inflamatornih ćelija. Vrednosti IgE i eozinofila u krvi obično nisu povišene. Reakcija je imunološki posredovana po tipu 3 ili 4, gde su uključeni i humoralni i ćelijski mehanizam imunopatogeneze [5].

Sindrom pokazuje varijabilnost u ozbiljnosti simptoma, kliničkoj prezentaciji i prognozi u zavisnosti od prirode uzrokujućeg agensa, dužini ekspozicije i karakteristikama antigena [5]. Latentni period od ekspozicije do ispoljavanja simptoma je različit, varira od nekoliko meseci do decenija, pa je često izazov za primarnu zdravstvenu zaštitu i kliničara u pravcu otkrivanja antigena, pogotovo kod niske izloženosti [6]. U većini slučajeva može se brzo utvrditi uzročnik koji se nalazi bilo gde, uključujući kuću, radno mesto ili okruženje za rekreaciju [7].

Sa kliničkog aspekta, bolest se može podeliti na akutnu/subakutnu i hroničnu formu. Akutni oblik se javlja nekoliko sati ili dana nakon ekspozicije antigenu. Simptomi počinju kao groznica, kašalj, otežano disanje, malaksalost, mišaljigije, umor i traju oko nedelju dana. Egzarcebacija tegoba se javlja pri povratku u okruženje gde postoji alergen, a opada pri napuštanju te sredine. Auskultatorno se mogu čuti kasnoinspirijumski pukoti obostrano ili nalaz može biti potpuno normalan [1].

Subakutni hipersenzitivni pneumonitis nastaje usled prolongirane ekspozicije niskim dozama alergena i karakteriše ga podmucao kašalj, stezanje u grudima, umor, gubitak u težini koji se razvijaju tokom nekoliko nedelja i meseci. Poremećaji plućne funkcije su restriktivnog ili mešovitog tipa udruženi sa sniženim difuznim kapacitetom pluća [1]. Hronična forma traje godinama sa sporo progredirajućim kašljem, ekspiratorijom, zamorom i gubitkom težine. Uzrokovana je kontinuiranom izloženosti antigenima što posledično vodi konstantnoj inflamaciji. Nekada nedostaje akutna epizoda. Hroničan HP karakteriše progresivna dispneja sa epizodama wheezinga i rekurentnom subfebrilnom temperaturom. Ovaj oblik može progredirati u fibrozu i plućnu hipertenziju koje su povezane sa povećanom stopom smrtnosti [8,9].

Centrilobularni nodusi uvek su u odnosu sa centrilobularnom arterijom i jasno demarkirani sa subpleuralnom poštedom, a ukoliko su peribronhijalno lokalizovani formiraju takozvani "tree-in-bud" („znak pupoljka“) koji ukazuje na infekciju bronhiola. Glatka zadebljanja interlobularnog i intralobularnog intersticijuma, sa homogenom distribucijom ukazuju na edem. Lezije iz ove grupe promena nastaju „zamenom“ vazduha iz alveola celularnim infiltratom, fibrozom ili patološkom tečnošću koja uzrokuje pojavu povišene atenuacije u plućnom parenhimu sa prikazom krvnog suda „ground glass“ - promene po tipu mlečnog stakla, odnosno konsolidacije. Kombinacija ground glass i retikularnih lezija interlobularnog intersticijuma grade radiološku sliku znaka kaldrme (crazy paving) koja je karakteristična za intraalveolarni hemoragični sadržaj i alveolarnu proteinozu kao i odmakle stadijume hipersenzitivnog pneumonitisa [10].

CT vrlo retko u akutnoj fazi bolesti pokazuje abnormalnosti, pa se u slučaju teških kliničkih manifestacija može videti eksudativna faza difuznog alveolarnog oštećenja [11]. Studijska grupa je 2003. godine analizirala HP pacijente i

utvrdila 6 značajnih prediktivnih faktora, izloženost antigenima, prisustvo precipitirajućih antigena, rekurentni respiratorni i sistemski simptomi, inspirijumski pukoti pri fizikalnom pregledu, simptomi koji se javljaju 6-8 časova nakon ekspozicije i gubitak telesne težine [12].

Radiološke pretrage mogu biti korisne u zavisnosti od stepena zahvaćenosti plućnog parenhima. U akutnoj i subakutnoj formi vide se bilateralni intersticijumski i alveolarni nodularni infiltrati difuzni ili homogeni, dok su u hroničnoj bolesti prisutni difuzni retikulonodularni infiltrati i fibrozne promene. Rendgen sam po sebi nije dovoljan niti normalan nalaz radiografije isključuje HP [13]. Kod HP u odmakloj fazi najčešće vidimo traktione bronhiektazije, koje su sastavni deo nastalih fibrozni promena [14].

Bronhoalveolarna lavaža se pokazala korisnom za utvrđivanje alveolitisa, pri kojoj je ukupan broj ćelija u lavatu vrlo visok, prisustvo limfocita u većem procentu od 50% u tečnosti ukazuje na granulomatoznu bolest, naročito kada su neutrofili zastupljeni u većem procentu od 3%, i mastociti više od 1% [1,15].

Mogućnosti transbrohijalne biopsije su ograničene zbog 48% nespecifičnih rezultata uzoraka, mada se pokazala korisnom u slučaju nalaza difuznog limfocitnog infiltrata koji snažno sugeriše na HP [16]. Transtorakalna biopsija pluća je senzitivnija od transbrohijalne biosije i u subakutnoj fazi može pokazati interstijalni limfoplazmotični pneumonitis, gigantske ćelije, nenekrotične granulome ili celularni bronhiolitis. Kada je u pitanju hronična faza predominiraju fibroza i znaci hronične intersticijske pneumonije [17].

Patološki se karakteriše bronhiolocentričnom intersticijalnom infiltracijom mononuklearima, malim neformiranim granulomima epiteoidnih ćelija, difuznim pneumonitisom i različitim stepenom plućne fibroze. Granulomi unutar zida bronhiola i alveolarnih duktusa su manji od onih kod sarkoidoze (150 µm u prečniku) [18].

Nepušači češće obolevaju od HP. Pušenje inhibira aktivaciju makrofaga i proliferaciju limfocita, tako da predstavlja na neki način zaštitni faktor. S druge strane, kada su pušači u pitanju i dogodi im se ova vrsta zdravstvenog problema, bolest je povezana sa ozbiljnijim tokom i većom smrtnošću [19].

Kortikosteroidi se u lečenju koriste 0,5-1 mg/kg/d (do maksimalno 60 mg po dozi) 1-2 nedelje kod akutnog HP i 4-8 nedelja kod hroničnog, uz oksigenu terapiju ukoliko je saturacija kiseonika ispod 90%, bronhodilatori i opioidi za kontrolu kratkoće daha ili hroničnog kašlja, transplantacija pluća kod hronične forme koja ne odgovara na sprovedenu terapiju [20].

Pacijenti sa akutnim HP, ukoliko su blagovremeno dijagnostikovani i lečeni, imaju odličnu prognozu. Hronična forma bolesti, pogotovo kod uzgajivača ptica može voditi u tešku formu plućne fibroze i završiti se letalno unutar nekoliko godina [1].

HP se često ne prepozna i pomeša sa respiratornim infekcijama ili idiopatskim bolestima pluća zbog svoje niske incidence u populaciji i vrlo širokih kliničkih manifestacija bolesti. Kada se posumnja na HP, dijagnostički postupak treba da podrazumeva ne samo utvrđivanje uzročnog agensa, nego i vezu između vremenskog odnosa između izlaganja okolini u kojoj je prisutan antigen i početnih simptoma kao i privremenih kliničkih manifestacija. Fizikalni pregled i rutinske laboratorijske analize nisu od velike koristi. Često utvrdimo povišen nivo ukupnih IgG, eozinofila, pozitivan reumatoidni faktor a serumski IgE su obično normalni. Za otkrivanje

drugih bolesti koriste se serološki testovi i zasijavanje dobijenog materijala na razne podloge (za psitakozu i druge pneumonije) kao i određivanje autoantitela (za kolageno- vaskularne bolesti). Osumnjičeni uzročni agent mogao bi se utvrditi na osnovu identifikacije specifičnih precipitirajućih antitela u serumu obolelih, pažljivo odabranih na osnovu panela antigena iz okruženja i profesionalne sredine, ali nedostatak koncenzusa o definiciji bolesti onemogućava postavljanje standarda [7].

Dijagnoza bolesti se često teško postavlja algoritam efikasnog lečenja progresivne forme nedostaje još uvek. Postoji potreba za donošenjem ekspertskog koncenzusa o definiciji bolesti, treba uspostaviti prihvatljive i validirane

dijagnostičke kriterijume, definisati faktore koji utiču na pojavu i prirodnu istoriju bolesti, razviti bateriju standardizovanih i lako dostupnih antigena koji će se koristiti u kliničkim i istraživačkim okruženjima [1]. Najvažnija mera u lečenju HP je izbegavanje uzročnika bolesti, mada njegovo kompletno otklanjanje i nije uvek moguće.

Postavljanje dijagnoze a kasnije i lečenje ovih bolesnika je veoma kompleksno i zahteva multidisciplinarni pristup. U ovom procesu učestvovati primarna zdravstvena zaštita, pulmolozi, radiolozi, patofiziolozi disanja, bronholozi, hirurzi i patolozi koji će svojom međusobnom saradnjom doći do prave dijagnoze, što je od velikog značaja za prevenciju, dalje lečenje i prognozu bolesti [21,22].

LITERATURA

1. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A, Bonifazi M, Paladini I, Bonella F, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25(4): 237-250.
2. Galeazzo G, Sforza R, Marinou A. Hypersensitivity pneumonitis: a complex lung disease. *Clin Mol Allergy* 2017; 15(6): 1-8.
3. Fink JN, Ortega HG, Reynolds HY, Reynolds HY, Cormier YF, Fan LL, et al. Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(7): 792-8.
4. Thomeer MJ, Costabel U, Rizzato G, Poletti V, Demedts M. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J Suppl* 2001; 32: 114-118.
5. Selman M, Buendía-Roldán I. Immunopathology, diagnosis and management of hypersensitivity pneumonitis. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 543-54.
6. Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Muñoz X. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 110-30.
7. Lacasse Y, Girard M, Cormier Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2012; 142: 208-17.
8. Koschel DS, Cardoso C, Wiedemann B, Höffken G, Halank M. Pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Lung* 2012; 190: 295-302.
9. Pereira CAC, Gimenez A, Kuranishi L, Storrer K. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Asthma Allergy* 2016; 9: 171-81.
10. Dragišić D, Pena Karan S, Kuruc V, Kašiković, Lečić S. Značaj pregleda kompjuterizovanom tomografijom visoke rezolucije u dijagnostici intersticijskih bolesti pluća. *Respiron* 2016; 52(2): 10-17.
11. Hewitt MG, Miller WT Jr, Reilly TJ, Simpson S. The relative frequencies of widespread ground-glass opacity: a retrospective cohort. *Eur J Radiol* 2014; 83: 1970-76.
12. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 952-58.
13. Silva CIS, Chung A, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 334-44.
14. Tateishi T, Ohtani Y, Takemura T, Akashi T, Miyazaki Y, Inase N, et al. Serial high-resolution computed tomography findings of acute and chronic hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigen. *J Comput Assist Tomogr* 2011; 35: 272-79.
15. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(9): 1004-14.
16. Lacasse Y, Fraser RS, Fournier M, Cormier Y. Diagnostic accuracy of transbronchial biopsy in acute farmer's lung disease. *Chest* 1997; 112: 1459-65.
17. Barrios RJ. Hypersensitivity pneumonitis: histopathology. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 199-203.
18. Katzenstein AL. Surgical pathology of the non-neoplastic lung disease. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 151-8.
19. Blanchet MR, Israël-Assayag E, Cormier Y. Inhibitory effect of nicotine on experimental hypersensitivity pneumonitis in vivo and in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 903-9.
20. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis. In: Schwarz MI, King TE, editors. *Interstitial lung disease*. Shelton (CT): People's Medical Publishing House-USA; 2011. p. 597-635.
21. Kuruc V. Intersticijske bolesti pluća. *Respiron* 2016; 52(2): 6-10.
22. Petrov-Kiurski MD, Živanović SR, Kondić-Ivanović ND. Pristup pacijentu sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća u opštoj medicini. *Opšta medicina* 2019;24(1-2):9-20.

PACIJENT SA TIROIDNIM NODUSOM U AMBULANTI PORODIČNE MEDICINE

KORESPONDENT

Marijana C. Jandrić-Kočič
Dom zdravlja
Krupa na Uni

AUTORI

Marijana C. Jandrić-Kočič
Dom zdravlja Krupa na Uni

SAŽETAK

Uvod i cilj: Tiroidni nodusi se definišu kao ograničene promjene građe štitne žlijezde. Manji broj tiroidnih nodusa su palpabilni, svega 10% kod žena i 2% kod muškaraca. Prevalencija nepalpabilnih nodusa, vizualizovanih ultrazvučnom eksploracijom struktura vrata (tiroidnih incidentalomi) iznosi 50%. Nemaligni nodusi mogu se naći kod osoba sa tiroidnom hiperplazijom, zapaljenskim i autoimunim tiroidnim bolestima, granulomima, hemoragijskim ili koloidnim cistama. Karcinomi štitne žlijezde obuhvataju folikularne (papilarni, folikularni, anaplastični i insularni karcinom) i parafolikularne karcinome (medularni karcinom).

Prikaz slučaja: Pacijent rođen 1965. javlja se u ambulantu porodične medicine zbog lupanja srca, malaksolosti i promjenljivog raspoloženja. Zbog desnostrane vetrikulomegalije, difuznih reduktivnih promjena moždanog parenhima, senzomotorne neuropatije desnog nervusa medianusa, senzitivne neuropatije desnog nervusa ulnarisa i nervusa radijalisa, depresije i arterijske hipertenzije isti je pod nadzorom neurologa, fizijatra, psihijatra i kardiologa. Fizikalnim pregledom se nalazi uvećana, čvornovata štitna žlijezda, ultrasonografski heterogeni kalcifikovani maligno suspekti nodusi u donjem polu lijevog režnja veličine 18x15 mm. Pacijent se upućuje u Zavod za nuklearnu medicinu gdje se uradi FNAB koja ukazuje na prisustvo maligno izmjenjenih ćelija. Po odluci onkološkog konzilijuma u Klinici za torakalnu hirurgiju se uradi totalna tiroidektomija, nakon čega se provodi terapija radioaktivnim jodom (¹³¹I). Patohistološki nalaz glasi: carcinoma papillare lobi lateralis sinistri glandulae thyroideae gradus II-klasični tip, T1N0. Nakon 24 mjeseca pacijent bez znakova relapsa maligne bolesti.

Zaključak: Edukacija ljekara porodične medicine iz oblasti ultrazvučne dijagnostike štitne žlijezde i njegovo inkorporiranje u svakodnevnu praksu omogućilo bi značajan napredak u dijagnostičkoj evaluaciji tiroidnih nodusa na nivou primarne zdravstvene zaštite.

Ključne riječi: tiroidni, nodusi, porodična, medicina

ENGLISH

PATIENT WITH THYROID NODULES IN THE FAMILY MEDICINE

Marijana C. Jandric-Kocic
Health Center Krupa na Uni

SUMMARY

Introduction: Thyroid nodules are defined as limited changes in the thyroid structure. A smaller number of thyroid nodules are palpable, only 10% in women and 2% in males. The prevalence of non-imperfect nodules visualized by ultrasound exploration of the structure of the neck (thyroid incidents) is 50%. Not malignant nodes can be found in people with thyroid hyperplasia, inflammatory and autoimmune thyroid diseases, granulomas, hemorrhagic or colloid cysts. Follicular carcinomas include follicular (papillary, follicular, anaplastic and insular carcinoma) and parafollicular carcinoma (medullary carcinoma).

Case report: A patient born in 1965 appears in a family medicine clinic for heart palpitations, malaise, and mood swings. Due to right-sided vetriculomegaly, diffuse reductive changes of the brain parenchyma, sensorimotor neuropathy of the right median nerve, sensory neuropathy of the right ulnar and radial nerve, depression and arterial hypertension, it is under the supervision of a neurologist, physiatrist, psychiatrist and cardiologist. Physical examination reveals an enlarged, squamous thyroid gland, an ultrasonographically heterogeneous calcified malignantly suspected nodule in the lower pole of left lobe, 18x15 mm in size. The patient is referred to the Department of Nuclear Medicine where an FNAB is done indicating the presence of malignant cells. At the decision of the Oncology Consilium, a total thyroidectomy is performed at the Thoracic Surgery Clinic, followed by radioiodine therapy (¹³¹I). The histopathological findings are: carcinoma papillare lobi

lateralis sinistri glandulae thyreoidae gradus II-classic type, T1N0. After 24 months, the patient without signs of relapse of malignancy.

Conclusion: Educating family medicine physicians in the field of thyroid ultrasound diagnostics and incorporating it into everyday practice would allow significant advances in the diagnostic evaluation of thyroid nodules at the primary care level.

Keywords: thyroid, nodules, family, medicine

UVOD

Tiroidni nodus (čvor u štitnoj žlijezdi) se definiše kao ograničena promjena građe štitne žlijezde. Tiroidni nodusi ne predstavljaju jednu bolest nego kliničko ispoljavanje većeg broja različitih tiroidnih bolesti [1, 2]. Prevalencija u pojedinih zemljama se razlikuje u zavisnosti od snabdijevanja jodom, demografskih osobenosti i kvaliteta zdravstvene zaštite. Manji broj tiroidnih nodusa su palpabilni, svega 10% kod žena i 2% kod muškaraca. Prevalencija nepalpabilnih nodusa, vizualizovanih ultrazvučnom eksploracijom struktura vrata (tiroidnih incidentalomi) iznosi 50% [3, 4, 5, 6]. Čvorovi u štitnoj žlijezdi mogu se javiti kao solitarni i multipli. Kod višestrukih tiroidnih nodusa jedan čvor može pokazivati dominaciju u smislu rasta, dimenzija i osobenosti funkcije [1, 2].

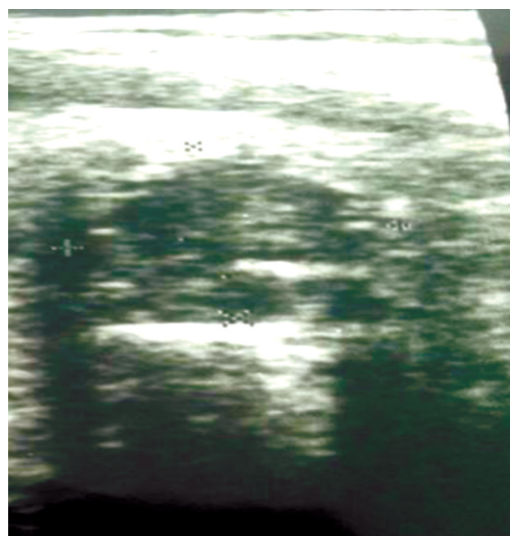
Nemaligni nodusi mogu se naći kod osoba sa tiroidnom hiperplazijom, zapaljenskim i autoimunim tiroidnim bolestima, granulomima, hemoragijskim ili kolidnim cistama.

Karcinomi štitne žlijezde se razvijaju iz maligno izmjenjenih folikularnih i nefolikularnih (parafolikularnih) tiroidnih ćelija. Karcinomi folikularnog porijekla obuhvataju papilarni, folikularni, anaplastični i insularni tireoidni karcinom, dok medularni karcinom ima parafolikularno porijeklo. Tiroidni karcinomi su podjeljeni na diferentovane (dobro diferentovane) karcinome, u koje spadaju papilarni i folikularni karcinom, i nediferentovane (slabo diferentovane) karcinome [1, 2].

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent rođen 1965. javlja se u ambulantu porodične medicine zbog lupanja srca, malaksolostii promjenjivog raspoloženja. Prije dolaska na pregled obratio se kardiologu u privatnoj zdravstvenoj ustanovi koji je preporučio laboratorijske analize, pregled neurologa i psihijatra. Laboratorijske analize u prilogu: SE 35/, KKS Er 5.93, Hgb 175, HCT 0.493, MCV 83.1, MCH 29.5, MCHC 355, Tr 187, Le 8.19, neut% 58.6, lymph% 28.2, mxd% 13.2, Amilaze 390, K 4.6, Na 141, Urea 5.4, Kreatinin 93, Ca 2.37, P 0.87, AP 69, GGT 24, Šuk 5.62, Hol 6.90, TG 1.74, HDL 1.94, LDL 3.41, CRP 2.3, LDH 342, AST 21, ALT 31, TSH 0.79, FT4 15.4, Urin: 1-2 leukocita u sedimentu, rijetke bakterije. Kontinuirana terapija pacijenta ukuljučuje Enalapril tbl. a 20 mg 1x1, Enalapril hidrohlorid tbl. a 10/25 mg 1x1, Metoprolol tbl. a 50 mg 2x1, Sertalin tbl. a 50 mg 2x1 i Bromazepam tbl. a 1.5 mg 3x1. Unazad 17 godina ima problema sa povremenim glavoboljama, bolovima u području vrata i desne ruke te je pod nadzorom neurologa i fizijatra. Komptjuterizovana tomografija glave, rađena u dva navrata, utvrdila je postojanje desnostrane vetrikulomegalije i difuznih reduktivnih promjena moždanog parenhima. RTG vratne kičme je rađen četiri puta kojom prilikom su verifikovane manje intenzivne sjenke koje odgovaraju sitnim gelerima i umjereno izdražene spondilartrotične promjene. Elektromioneurogram je utvrdio kompresivnu senzomotornu neuropatiju desnog nervusa medijanusa u visini karpalnog tunela i senzitivnu neuropatiju de-

snog nervusa ulnarisa i radijalisa u istom nivou. U posljednjih šest mjeseci ide na redovne kontrole kod psihijatra koji je indikovao uvođenje Sertalin tableta u redovnu terapiju. Pod nadzorom kardiologa je unazad pet godina. Pacijent je svjestan, orijentisan, afebrilan, u miru eupnoičan, srednje osteomuskularne građe, pokretan, koža i vidljive sluzokože normokoloritne, nema osipa, edema, periferne limfadenopatije. Glava normalne konfiguracije, kosmatost muškog tipa, bulbusi medioponirani, zjenice kružne, simetrične, uredne reakcije na svjetlost i akomodaciju. Nosnice prohodne. Ždrijelo mirno, otoskopski nalaz uredan. Vrat cilindričan, pokretan, štitna žlijezda uvećana, čvornovata. Grudni koš uredno sveden obostrano respiratorno pokretan. Auskultatorno uredan nalaz. Srčana akcija ritmična, nema šuma. Puls 72/min, TA 130/80 mmHg, pO₂ 97%. Abdomen u ravni grudnog koša, mek, neosjetljiv na palpaciju, jetra i slezena se ne palpaju, bubrežne lože bolno neosjetljive na sukusiju. Ekstremiteti bez deformiteta, venskih varikoziteta. Meningealni znaci negativni. Nalaz na kranijalnim nervima uredan. U Rombergu stabilan. Nema lateralizacije u agravitacionom položaju ekstremiteta. Ultrazvučni pregled štitne žlijezde u ambulanti porodične medicine utvrdio je desni režanj veličine 51x20x10 sa hipohogenim nodusom nepravilnog oblika veličine 11x14. Lijevi režanj dimenzija 56x30x21 sa heterogenim kalcifikovanim maligno suspektim nodusom u donjem polu veličine 18x15 mm, i heterogenim nodusom u središnjem dijelu posteriorno 19x14 mm, te nekoliko manjih do 6 mm (slika 1). Pacijent se upućuje u Zavod za nuklearnu medicinu gdje se uradi FNAB koja ukazuje na prisustvo maligno izmjenjenih ćelija. Po odluci onkološkog konzilijuma u Klinici za torakalnu hirurgiju se uradi totalna tiroidektomija, nakon čega se provodi terapija radioaktivnim jodom (131-I). Patohistološki nalaz glasi: carcinoma papillare lobi lateralis sinistri glandulae thyreoidae gradus II-klasični tip, T1N0. Nakon 24 mjeseca pacijent bez znakova relapsa maligne bolesti.



Slika 1. Maligno suspektan nodus
Figure 1. Malignant suspected nodules

DISKUSIJA

Smjernice za upravljanje tiroidnim nodusima Američkog tiroidnog udruženja preporučuju ultrazvuk kao incijalnu metodu u dijagnostičkoj obradi tiroidnih nodusa. Ultrazvuk je jednostavna, neinvazivna i finansijski ekonomična metoda, koja se može koristiti u rutinskoj praksi. Štitna žlijezda je, zahvaljujući svojoj arhitekturi, položaju i ograničenom spektru patologije, izuzetno povoljna za ultrazvučnu evaluaciju [7, 8, 9]. Ultrazvuk omogućava procjenu veličine tiroidnih nodusa, njihovog položaja unutar štitne žlijezde, sastava, ehogenosti, pravilnosti granice, vaskularizacije, prisutnosti ili odsutnosti grubih ili finih kalcifikacija. Osim toga omogućuje eksploraciju ostalih struktura vrata, sa posebnim osvrtom na prisustvo abnormalnih limfnih čvorova [7, 8, 9].

Revidirane smjernice Američke asocijacije za štitnu žlijezdu isključile su iz preporuka rutinsku biopsiju (Fune Needle Aspiration Biopsy, FNAB) nodusa veličine ≥ 1 cm. Sadašnje preporuke uključuju patološki nalaz ultrazvuka štitne žlijezde (mikrokalcifikacije, hipoehogenost, povećana nodularna vaskularizacija, nejasna ograničenost, ultrasonografska veličina veća u odnosu na palpatornu), prisustvo visokog rizika (anamnestički podaci i fizikalni pregled suspektni na prisustvo maligniteta) i abnormalnih cervikalnih limfnih čvorova u određivanju vrijednosti granične veličine nodula za FNAB (tabela 1) [6, 7, 8]. Anamnestički podaci sugestivni za

Tabela 1. Revidirane smjernice Američke asocijacije (ATA) za FNAB štitne žlijezde

Ultrasonografske karakteristike tiroidnog nodusa Клиничке карактеристике пацијента USG and clinical findings	Прав величине нодуса (mm) Nodule size recommended for FNAB	Nivo dokaza Strength of recommendation
Istorija visokog rizika *a High risk in history *a		
Nodus ultrasonografski sumljivih karakteristika *b Existent suspicious USG findings *b	>0.5 cm	A
Nodus bez ultrasonografski sumljivih karakteristika *b Nonexistent suspicious USG findings *b	>0.5 cm	I
Абнормални цервикални лимфни чворови *c Abnormal cervical lymph node *c	Sve All	A
Микрокалцификације присутне у нодусу Microcalcification in nodule	»1 cm	B
Чврсти нодус Solid nodule		
Ултрасонографски хипоехоген Hypoechoic	>1 cm	B
Ултрасонографски изо/хипоехоген Iso- or hyperechoic	>1-1.5 cm	C
Мјешовити чврсти нодус Mixed cystic/solid nodule		
Nodus ultrasonografski sumljivih karakteristika *b Existent suspicious USG findings *b	» 1.5-2 cm	B
Nodus bez ultrasonografski sumljivih karakteristika *b Nonexistent suspicious USG findings *b	» 2cm	C
Spongioformni nodus Spongioform nodule	» 2 cm *d	
Чисто цистичан нодус Pure cystic nodule	FNAB nije indikovana *e No FNAB indication *e	E

*a Istorija visokog rizika: klinički faktori rizika i funkcija štitne žlijezde;

*b Sumljive ultrasonografske karakteristike: mikrokalcifikacije, hipoehogenost, povećana nodularna vaskularizacija, nejasna ograničenost, ultrasonografska veličina veća u odnosu na palpatornu;

*c Citološki uzorak se može dobiti iz abnormalnog cervikalnog limfnog čvora umjesto štitne žlijezde;

*d Monitoring bez biopsije može biti prihvatljiva alternativa;

*e Osim ako nije naznačena kao terapijski modalitet; Aspiracionabiopsija (Fune Needle Aspiration Biopsy FNAB)

malignitet su: zračenje cijelog tijela za transplantaciju koštane srži, izlaganje radijaciji u djetinjstvu i adolescenciji, porodična anamneza kancerskih sindroma (Cowden-ov sindrom, familijarna polipoza, Carney-jev kompleks, multipla endokrina neoplazija, izrazito brz rast nodusa i promuklost). U fizikalnom pregledu na prisustvo maligniteta ukazuju; paraliza glasnih žica, nepokretnost i fiksacija cervikalnih limfnih čvorova za okolna tkiva, tvrdoća, nejasna ograničenost i fiksacija tiroidnog nodusa [6, 7, 8]. U Sjedinjenim Američkim Državama i zemljama Evropske unije značajan broj tiroidnih nodusa se detektuje na nivou primarne zdravstvene zaštite. Ultrazvučna evaluacija štitne žlijezde u ambulanti porodične medicine povećava efikasnost u ranoj detekciji tiroidnih nodusa, omogućava trijažu pacijenata koji zahtijevaju FNAB i dovodi do pravovremenog dijagnostifikovanja tiroidnih karcinoma. Osim benefita po zdravstveno stanje pacijenata rezultuje racionalizacijom troškova zdravstvene zaštite [6, 7, 8]. Iako je ultrazvučna edukacija ljekara dostupna po prihvatljivim cijenama, u za to sertifikovanim zdravstvenim ustanovama, porodična medicina je jedna od rijetkih grana medicine koja nije značajno inkorporirala ultrazvuk u svakodnevnu praksu [7, 8, 9].

Strah od neprikldnog broja ultrazvučnih pregleda kao rezultat zahtijeva pacijenata, visokih očekivanja javnosti, propuštene dijagnoze ili lažno pozitivnih nalaza i bespotrebnog multiplikovanja zdravstvenih usluga, navode se kao najčešći razlozi [9]. Ljekar specijalista porodične medicine veoma često nema mogućnost da samostalno indikuje dijagnostičku obradu štitne žlijezde. Nerijetko je za izdavanje laboratorijske uputnice za provjeru hormona tiroidne žlijezde potrebna predhodna saglasnost konsultanta. Referentne vrijednosti tiroidnih hormona i tumor markera često označavaju i kraj dijagnostičke obrade, čime se prenebregava činjenica da je većina pacijenata u ranoj fazi karcinoma eutiroidna. U uslovima kada je na ljekara primarne zdravstvene zaštite stavljena značajna odgovornost za zdravstveno stanje pacijenata, racionalno trošenje sredstava i finansijsku održivost sistema zdravstvene zaštite ovako postupanje može da predstavlja problem.

Fizikalnim pregledom štitne žlijezde kod pacijenta prikazanog u radu verifikovan je signifikantan nalaz (palpatorno tvrd i nejasno ograničen nodus) koji je zahtjevao ultrazvučni pregled. Istim je postavljena indikacija za FNAB te je pacijent upućen u Zavod za nuklearnu medicinu. Na taj način mu je obezbjeđena pravovremena dijagnoza i mogućnost za ranu terapijsku intervenciju.

ZAKLJUČAK

Edukacija ljekara porodične medicine iz oblasti ultrazvučne dijagnostike štitne žlijezde i njegovo inkorporiranje u svakodnevnu praksu omogućilo bi značajan napredak u dijagnostičkoj evaluaciji tiroidnih nodusa na nivou primarne zdravstvene zaštite.

LITERATURA

1. Republička stručna komisija za izradu i implemetaciju vodiča dobre kliničke prakse, Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostifikovanje i liječenje tiroidnih nodusa i za diferencirani tiroidni karcinom. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd:2012. Available from: <http://www.batut.org.rs/download/nacionalni%20vodici/vodicZaDijagnostikovanjeLecenjeTiroidnihNodusaIDiferentovanogTiroidnogKarcinoma.pdf> .
2. Russ G, Leboulleux S, Leenhardt L, Hegedüs L. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *Eur Thyroid J.* 2014; 3(3):154-163. Available from: <https://doi.org/10.1159/000365289>.
3. Paschke R, Lincke T, Müller SP, Kreissl MC, Dralle H, Fassnacht M. The Treatment of Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2015; 112(26):452-458. Available from: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0452>.
4. Uppal A, G. White M, Nagar S, Aschebrook-Kilfoy B, Chang PJ, Angelos P, Kaplan EL, Grogan RH. Benign and Malignant Thyroid Incidentalomas Are Rare in Routine Clinical Practice: A Review of 97,908 Imaging Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 2015; (24) (9): 1327-1331. Available from: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0292>.
5. Brown RL, Souza JA, Cohen EE. Thyroid cancer: burden of illness and management of disease. *J Cancer* 2011; 2: 193-199. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3079916/>.
6. Popoveniuc G, Janclaas G. Thyroid nodules. *Medical clinics of North America.* March 2012; 96 (2): 329-349. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.mcna.2012.02.002>
7. Tatlipinar A, Kartal I. The Evaluation of Thyroid Nodules. *Journal of Thyroid Disorders & Therapy.* 2015, Apr; 4: 181. Available from: <https://www.longdom.org/open-access/the-evaluation-of-thyroid-nodules-2167-7948-1000181.pdf>
8. Ulusoy B. The Management of Thyroid Nodules. *Turk Arch Otorhinolaryngol.* 2015; 53(4):173-182. Available from: <https://doi.org/10.5152/tao.2015.1014>
9. Trends in ultrasound examination in family practice. *Journal of Family & Community Medicine.* 2014 May-Aug; 21 (2): 107-111. Available from: <https://dx.doi.org/10.4103%2F2230-8229.134767>.

DIJABETESNO
STOPALO

AUTORI

Bratislava Đordjević Janićijević¹, Mila Dimitijević²¹ Dom zdravlja Zvečan, Srbija² Dom zdravlja Smederevska Palanka, Srbija

KORESPONDENT

Bratislava Đordjević JanićijevićDom zdravlja
Zvečan, Srbija

slavko.branka@gmail.com

SAŽETAK

Uvod: Dijabetes mellitus predstavlja sindrom poremećenog metabolizma sa prisustvom hiperglikemije usred smanjenja sekrecije insulina, smanjenog biološkog dejstva insulina, ili i jednog i drugog. Sigurno je jedna od najčešćih endokrinoloških bolesti savremenog načina življenja. Dijabetes mellitus je problem svakog društva. To je hronična bolest od koje oboljevaju ljudi svih životnih dobi, nezavisno od pola. Smatra se da postoji "Svetska epidemija šećerne bolesti". Dijabetes mellitus, sa svojim hroničnim komplikacijama, je uzrok značajnog procenta morbiditeta i mortaliteta među populacijom. Srbija se u 2011-oj godini nalazila u grupi zemalja Evrope sa visokom stopom umiranja od dijabetesa.

Prikaz bolesnika: Pacijent muškog pola, dugogodišnji dijabetičar i bivši pušač. Majka bila dugogodišnji dijabetičar i hipertoničar.

Zaključak: Hronične komplikacije šećerne bolesti predstavljaju veliki medicinski, socijalni i ekonomski problem i značajno umanjuju kvalitet života obolelog. Skrining za otkrivanje osoba sa rizikom da razviju dijabetesno stopalo vrši se na primarnom nivou zdravstvene zaštite obaveznim pregledom najmanje jednom godišnje. Edukacija pacijenta je od posebne važnosti. Bolesniku treba skrenuti pažnju na smanjen zaštitni senzibilitet (na termičke, mehaničke i hemijske agense), na potrebu svakodnevne inspekcije stopala, odgovarajuću higijensku negu stopala uključujući kožu i nokte i nošenje odgovarajuće obuće.

Ključne reči: Dijabetes mellitus, hronične komplikacije, dijabetesno stopalo

ENGLISH

DIABETIC FOOT

Bratislava Đordjević Janićijević¹, Mila Dimitijević²¹ Community health center Zvečan, Serbia² Community health center Smederevska Planka, Serbia

SUMMARY

Introduction: Diabetes mellitus is a metabolic disorder syndrome with the presence of hyperglycemia, which is in turn caused by reduced insulin secretion, reduced biological effect of insulin, or both. It is certainly one of the most common endocrinological diseases of the modern way of life. Diabetes mellitus is a problem for every society. It is a chronic illness that people of all ages suffer from, regardless of their sex. It is believed that there is a "World Epidemic of Diabetes". Diabetes mellitus, with its chronic complications, is the cause of a significant percentage of morbidity and mortality among the population. In 2011, Serbia was among the countries with high rates of death from diabetes.

Case outline: Male, a longtime diabetic and former smoker. The mother was a longtime diabetic and hypertonic.

Conclusion: Chronic complications of diabetes represent a major medical, social and economic problem and significantly impair the quality of life of the patient. Screening for the detection of persons at risk of developing diabetic foot is performed at the primary level of health care by mandatory examination at least once a year. Patient education is of particular importance. The patient should be alerted to the reduced protective sensibility (thermal, mechanical and chemical agents), the need for daily foot inspection, adequate foot hygiene, including skin and nails, and wearing appropriate footwear.

Key words: Diabetes mellitus, chronic complications, diabetic foot

UVOD

Diabetes mellitus je stanje hronične hiperglikemije, ali i poremećaja metabolizma masti i proteina koje nastaje kao posledica apsolutnog i/ili relativnog nedostatka insulina ili nedostatka dejstva insulina. U daljem toku bolesti dolazi do pojave komplikacija na malim krvnim sudovima (mikroangiopatije) i velikim krvnim sudovima (makroangiopatije). Danas je aktuelna etiološka klasifikacija dijabetesa, kojom su razdvojeni tipovi dijabetesa prema patogenetskim mehanizmima nastanka u 4 osnovne kategorije: tip 1 dijabetesa; tip 2 dijabetesa; drugi specifični oblici dijabetesa i gestacijski dijabetes [1]. Tip 1 se odnosi se na destrukciju β -ćelija pankreasa, po pravilu izazvanu autoimunim procesom. Ovi pacijenti skloni su ketoacidozi i zahtevaju insulin kao doživotnu supstitucionu terapiju. Tip 2 odnosi se na heterogene poremećaje, a najčešće se radi o smanjenom dejstvu insulina i posledičnom poremećaju u kopmenzatornoj sekreciji insulina. Drugi specifični tipovi odnose se na genetske defekte u sekreciji ili dejstvu insulina, primarnom oboljenju endokrinog pankreasa, dijabetesu izazvanom lekovima ili dijabetesu u sklopu drugih, posebno endokrinoloških oboljenja. Gestacijski dijabetes odnosi se na dijabetes koji nastaje u trudnoći i praktično se povlači posle porodaja.

Više od 90% obolelih ima tip 2 dijabetesa. Najveći broj osoba je starosti između 40 i 59 godina. Rizik obolavanja je približno isti kod oba pola, a simptomi su blagi i bolest često protiče neopaženo i otkriva se kada su već prisutne komplikacije [2].

Dobra glikoregulacija je najvažniji preventivni kao i bolest modifikujući faktor. Više studija bolesnika sa dijabetesom tip 1 i tip 2 su pokazali da je nastanak komplikacija u direktnoj vezi sa stepenom glikoregulacije [3]. Smanjenjem HbA1c za 1% rizik od mikrovaskularnih komplikacija se smanjuje za 30% [4]. U patogenezi tipa 2 dijabetesa, značajnu ulogu imaju i genetski i negenetski faktori, međutim, u starijoj grupi preko 45 godina života u razvoju tipa 2 dijabetesa ukazano je posebno na značaj negenetskih faktora: gojaznost, sedantni način života, ishrana bogata masnoćama i zasićenim masnim kiselinama [5].

Zbog velike zastupljenosti predijabetesa u opštoj populaciji, u našoj zemlji postoji Nacionalni program rane detekcije i prevencije tipa 2 dijabetesa. Osobe preko 45 godina života, se testiraju svake treće godine, pomoću standardizovanog upitnika. Značaj predijabetesa je u tome što blagovremenim otkrivanjem i lečenjem možemo sprečiti pojavu šećerne bolesti i kardiovaskularnih bolesti [6]. Smanjenjem prekomerne telesne težine za samo 10%, smanjuje se rizik za dijabetes za 50%, redukuje krvni pritisak za 10 mmHG i ukupni holosterol za 10% [7].

Dijabetes je najvažniji netraumatski uzrok amputacija skoro u svim zemljama. U osnovi ove bolesti najčešće se zapravo radi o promenama na krvnim sudovima donjih ekstremiteta. Promene se dešavaju na arterijskim krvnim sudovima, ali su takođe prisutne i promene u mikrocirkulaciji. Najčešće zahvaćene arterije dijabetičara su:

1. Okluzija a. doralis pedis
2. Okluzija a. tibialis
3. Okluzija a. peronealis
4. Okluzija superficialis femoris
5. Okluzija a. iliaca

U zavisnosti od toga koji su krvni sudovi zahvaćeni, kao i od rasprostranjenosti promena i stepena stenoze, klinička slika može biti različita. One se prezentuju kao suprapopl-

tealne promene, infrapoplitalne ili kao dijabetesno stopalo. Dijabetesno stopalo je posledica neuroishemijskih promena koje se povremeno komplikuju još dodatnom infekcijom. Pojava 7 ulceracija na stopalu, zatim nastanak gangrene, i posledične amputacije su značajni uzroci morbiditeta i invalidnosti u obolelih od dijabetesa. Dijabetesno stopalo se klinički manifestuje u vidu: ulceracije (sa infekcijom ili bez nje), tipičnog deformiteta stopala (sve do Charcotove artropatije), pojave hroničnog otoka, ishemičnih promena, pa sve do nastanka nekroze i gangrene. Dijabetesno stopalo se šematski može podeliti u dva tipa:

1. neuropatsko stopalo u kojem dominira neuropatija, a gde je cirkulacija još zadovoljavajuća
2. neuroishemijsko stopalo u kojem je pored neuropatije prisutna još i nedovoljna cirkulacija sa nepalpalnim pedalnim pulsevima.

U praksi se najčešće viđa mešani oblik, tj neuroishemijsko stopalo.

Tabela 1. Osnovne karakteristike neuropatskog i neuroishemijskog stopala

Неуропатско стопало	Neuroishemično stopalo
Карактеристике Топло	Карактеристике Хладно
Palpabilni pulsevi	Nepalpabilni pulsevi
Руиаста коза	Bledilo pri elevaciji, a crvenilo stopala kada noga visi
Vene dorzuma stopala mogu biti proširene	
Компликације	Компликације
Задблјанја (улјевн), неосетљивост и сувоа козе	Klaudikacije
Bezbolni ulkus	Ulkus (može biti bolan)
Гангрена (есто на месту притиска)	Gangrena distalnih delova prstiju
Charcotova artropatija	Bol u mirovanju
Neuroptski edemi	

Faktori rizika za razvoj dijabetesnog stopala su brojni: trajanje dijabetesa preko 10 godina, muški pol, hronično loša glikoregulacija, prisustvo kardiovaskularnih, očnih i bubrežnih komplikacija svojstvenih dijabetesu, pušenje, loša edukacija za negu stopala, nošenje 8 neadekvatne obuće idr. Prisustvo više faktora rizika povećava vjerovatnoću da će se javiti kliničke promene.

CILJ RADA

Cilj ovog rada je da ukaže na značaj glikoregulacije i ulogu i značaj primarne zdravstvene zaštite tj. izabranog lekara u ranom otkrivanju osoba sa rizikom za razvoj dijabetesnog stopala, što je uslov za adekvatno lečenje i smanjenje rizika od amputacije.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent muškog pola, rođen 1935. godine, dugogodišnji dijabetičar (oko 15 god.). Bivši pušač, pušio 30g oko 40 cigareta dnevno. Porična anamneza - Majka bila dugogodišnji dijabetičar i hipertoničar.

Da boluje od dijabetesa pacijent otkrio slučajno 2002. godine, kada je primetio promenu na palcu desnog stopala u vidu tamne prebojenosti kože. Javio se izabranom lekaru i nakon urađenih laboratorijskih analiza vrednost jutarnje glikemije je bila 22 mmol/L. Uključena je peroralna terapija (tbl. Diprian 1+0+1, higijensko-dijetetski rezim).

Tabela 2. Terapija tipa 2 dijabetesa: ciljne vrednosti glikemije HbA1c [10]

	Nizak vaskularni rizik	Makrovaskularni rizik	Mikrovaskularni rizik
HbA _{1c} (%)	<6.5	>6.5	>7.5
Самостројна контрола гликемије (mmol/L)			
препрандијално	<5.5	>5.5	>6.0
постпрандијално	<5	>7.5	>9.0

Tabela 3. Vrednosti utvrđene kliničkim pregledom

Telesna težina	92 kg
Индекс телесне масе	28 kg/m ²
Обим струка	98cm
Артеријски притисак	140/90 mmHg
Сећер	11,9 mmol/L *
HbA _{1c} (%)	>6.5
Телесна висина	1.81 m

* pacijent je imao obrok sat vremena pre dolaska kod lekara

Tabela 4. Vrednosti glikemije izražene u mmol/L

Препрандијално	Постпрандијално
7.0	11.2
8.0	12.5
6.5	12.0
8.0	13.1

Loša metabolička kontrola bolesti/visok vaskularni rizik: HbA_{1c}=8,12%, glikemija postprandijalno 12,0 mmol/L, je uticala da dalji tok bolesti bude nepovoljan, praćen mnogobrojnim mikro i makrovaskularnim komplikacijama i smrtnim ishodom pacijenta.

Doppler arterija nogu (2003.) - nalaz radiologa

Dijagnoza: Stenosis a.femoralis superficialis bill (desno donja trećina 61%, plakovima tipa S-2, P-2, levo 55% i stenozna plakovima tipa S-2, P-2).

30.30.2003 do 05.04.2003 pacijent lečen u Zdravstvenom centru Studenica, Kraljevo - Opšta hirurgija sa uputnom dijagnozom Angiopathia diabetica, Gangrena pedis dex. Urađena je amputacija drugog i trećeg prsta desnog stopala i nakon toga se upućuje na hiperbaricnu oksigenoterapiju (HBO) - Kliničko bolnički centar Zemun, zbog pojave rane na desnom stopalu, na kome je ranije urađena amputacija II i III prsta.

Slika 1. Hronična rana palca noge



Slika 2. Sindrom dijabetesnog stopala



Slika 3. Neurotrofični ulkus



Zbog prisutne infekcije i gangrene desnog stopala u terapiju se uvode cefalosporinski antibiotici širokog spektra (cefphriksion, maksicef) parenteralno, na 12h/7 dana. Odmah nakon antibiotske terapije, u dozi od 600mg, uvodi se

alfalipoiniska kiselina kao peroralna terapija jednom dnevno ujutru i periferni vazodilatator pentoksifilin u dozi od 400mg 3 puta dnevno. Lečenje se sprovodi svakodnevnim čišćenjem rane sa redovnim previjanjem uz primenu dvoslojne silikonske poliuretanske gaze.

Septembra 2003. godine urađena amputacija IV i V prsta. 2004. godine pacijent se upućuje u KBC - Zemun da pomovi tretman HBO zbog usporenog zarastanja rane na tabanu. 2009. godine otpusta se na dalje kućno lečenje s tim što je neophodno nastaviti previjanje drugi dan (preporučuje se previjanje sa Acidi boriti pulvis jer je iz rane izolovan Pseudomonas aeruginosa).

U maju 2009. godine urađena i amputacija palca desnog stopala. Od 24.06.2014 do 15.07.2014. primljen na rehabilitaciju u SB za rehabilitaciju "Gamzigrad" - Zaječar, zbog osećaja pečenja u nogama, oticanja desne potkolenice, i ulceroznih promena na plantarnoj strani patrljka stopala. Urađeno 20 ekspozicija, koje je dobro podneo, sa dobrim terapijskim odgovorom. Trofička promena na tabanu manja, granulacije na dnu promene prokrvljenije, bez znakova infekcije. Dat savet za nošenje obuće koja bi rasteretila ugroženu regiju i predlog da se obnovi HBO terapija za 3 - 6 meseci. 2016. godine pacijent umro od posledica moždanog udara.

DISKUSIJA

Globalna epidemija dijabetesa je jedan od najvećih javno-zdravstvenih izazova 21. veka [8]. Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je objavila podatak da je za sada obolelo preko 150 miliona ljudi, pa je prevencija hroničnih komplikacija ove bolesti prioritet [9]. Zbog uzroka povezanih sa dijabetesom u svetu svakih deset sekundi dve osobe obole i jedna umre od dijabetesa ili komplikacija dijabetesa. U svetu je 2011. godine sa dijabetesom živelo 366 miliona ljudi i umrlo je 4,6 miliona. Broj obolelih raste, dužina života se produžava, pa se povećava i učestalost kasnih komplikacija dijabetesa.

S obzirom da kod većine bolesnika sa tipom 2 dijabetesa, uporedo sa prisustvom poremećaja glikoregulacije postoje i poremećaji metabolizma lipoproteina i povišen arterijski pritisak, u savremenoj terapiji ove bolesti neophodno je sprovesti sveobuhvatni pristup, tj. dobru metaboličku kontrolu, u kojoj se istovremeno koriguju ne samo poremećaji glikoregulacije nego i poremećaji metabolizma lipoproteina i povišen arterijski pritisak. U tom smislu se i ciljne vrednosti glikemije, HbA_{1c} i nivoi lipoproteina definišu prema nivou vaskularnog rizika kojem odgovaraju. Shodno ovome, vrednosti HbA_{1c} jednako i manje od 6,5%, jutarnje glikemije jednako i manje 5,5mmol/l, ukupni holesterol manji od 4,8mmol/l a trigliceridi manji od 1,7mmol/l su vrednosti sa niskim vaskularnim rizikom za komplikacije. Bolesnici sa vrednostima iznad u riziku su za makrovaskularne i mikrovaskularne komplikacije. U skladu sa savremenim preporukama, vaskularni rizik za komplikacije postoji ako je arterijski pritisak preko 130/80mmHg [11].

ZAKLJUČAK

Hronične komplikacije šećerne bolesti predstavljaju veliki medicinski, socijalni i ekonomski problem i značajno umanjuju kvalitet života obolelog.

Skining za otkrivanje osoba sa rizikom da razviju dijabetesno stopalo vrši se na primarnom nivou zdravstvene

zaštite obaveznim pregledom najmanje jednom godišnje. Svi dijabetisni bolesnici treba jednom godišnje da se podvrgnu pregledu stopala kako bi se blagovremeno otkrili oni sa povišenim rizikom, a ukoliko su već u toj kategoriji, onda ovi pregledi treba da se obavljaju češće. Inspekcija stopala otkriva anatomske anomalije i deformitete stopala, poremećenu statiku i opterećenje sa patološkim pritiscima na pojedine delove stopala, promene na tim mestima (zadebljanje kože, žuljeve, ulceracije i druge lezije), promenu boje kože, suvoću kože, prisustvo fisura, ragada i edema.

Osnovni pregled podrazumeva palpaciju pedalnih pulseva (a.dorzalis pedis i a.tibialis posterior). Odsustvo pulseva ukazuje na verovatnu perifernu vaskularnu bolest i zahteva dalje ispitivanje. Važno je kakve je boje i temperature koža stopala.

Edukacija pacijenta je od posebne važnosti. Bolesniku treba skrenuti pažnju na smanjen zaštitni senzibilitet (na termičke, mehaničke i hemijske agense), na potrebu svakodnevne inspekcije stopala, odgovarajuću higijensku negu stopala uključujući kožu i nokte i nošenje odgovarajuće obuće.

Tretman osoba sa rizikom je složen i važan. Neophodno je da bolesnici sa neuropatijom nose odgovarajuću obuću (sportske patike s ulošcima ili ortopedsku obuću načinjenu prema njihovom stopalu). Uz to, treba češće pregledati i pipati unutrašnjost obuće. U onih koji već imaju promene na mestima izloženim pritisku (npr. eritem, kalus, ulceracijum) neophodno je nošenje obuće koja rasterećuje ta mesta, odnosno obuća koja raspoređuje pritisak na druge površine.

LITERATURA

1. Antić S. Ilic S. (et al), Interna medicina knj.2., Prosveta, Nis, 2004.352-389
2. ADA: Clinical practice recommendations. Diabetes Care 2000, 23 (Suppl. 1)
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) Lancet. 1998;352(9131):837-853.
4. Oyibo SO, Prasad YDM, Jackson NJ, Jude EB, Boulton AJM. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. Diabetic Med.2002; 19:870-873.
5. Zamaklar M: Diabetes mellitus Odabrana poglavlja, Monografija, Medicinskog fakulteta u Beogradu, Beograd, 1993
6. Prevencija tipa 2 dijabetesa, Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, 1.izd.-Beograd: Srpsko lekarsko društvo, 2005, str. 5-40
7. Slavica Pajović, Hronične komplikacije dijabetesa melitusa 2016., Monografija odbrena od-lukom br.05-1131 /1.06.2016 od strane Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta Univerzitetu u Prištini.
8. Ćirić D. Jelenkovic B. (et al), Upitnik procene rizika za tip 2 dijabetesa u praksi. Timočki medicinski glasnik 2017: 42, br 3, str 147-154.
9. Pajović S.:Međusobni odnos hroničnih komplikacija dijabetesa melitusa tip 2 u okviru ispitanih grupa. Praxis medica 2011: 39 br 1-2, str 39-42
10. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse - Dijabetes mellitus - Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, drugo izmenjeno i dopunjeno izdanje, Juli 2012.
11. Sadiya A.: Nutritional therapy for the management of diabetic gastroparesis: clinical review. Diabetes Metab Syndr Obes 2012; 5: 329-35.

NOVI PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI RAZVOJA MIGRATORNOG ERITEMA KOD LAJMBORELIOZE

KORESPONDENT

Pavle Banović
Medicinski fakultet Novi Sad
Univerzitet u Novom Sadu
Republika Srbija

AUTORI

Pavle Banović^{1,2}, Dragana Mijatović^{1,3}, Dušan Lalošević^{4,5}

¹ Ambulanta za lajmboreliozu, Služba za prevenciju besnila i drugih zaraznih bolesti, Pasterov zavod Novi Sad, Republika Srbija

² Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Republika Srbija

³ Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Republika Srbija.

⁴ Služba za mikrobiološku i drugu dijagnostiku, Pasterov zavod Novi Sad, Republika Srbija

⁵ Katedra za histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Republika Srbija

SAŽETAK

Migratorni eritem predstavlja najčešću manifestaciju prve (rane) faze lajm boreliozе. Definisan je kao crvenilo na mestu uboda krpelja koje se širi. Iako pojava migratornog eritema upućuje na postojanje lokalne infekcije patogenim sojevima bakterija iz *Borrelia burgdorferi sensu lato* kompleksa, tačan mehanizam kojim spirohete ostvaruju širenje u koži čoveka nisu razjašnjeni. U ovom radu će biti izvršen pregled literature, na početku vezane za interakciju na nivou krpelj-patogen-domaćin, nakon čega će se predstaviti najčešće teorije razvoja specifične morfologije migratornog eritema, kao i diferencijalno dijagnostički problemi koji mogu nastati usled infekcije drugim patogenima ili razvoja različitih alergijskih i autoimunih stanja.

Ključne reči: migratorni eritem; erythema migrans; borelija; lajm boreliozа

ENGLISH

NEW PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF MIGRATORY ERYTHEMA DEVELOPMENT IN LYME BORRELIOSIS

Pavle Banović^{1,2}, Dragana Mijatović^{1,3}, Dušan Lalošević^{4,5}

¹ Lyme Borreliosis Outpatient Clinic, Department for Prevention of Rabies and Other Infectious Diseases, Pasteur Institute Novi Sad, Republic of Serbia.

² Medical faculty Novi Sad, University of Novi Sad, Republic of Serbia.

³ Faculty of Medical Sciences, University of Pristina - Kosovska Mitrovica, Republic of Serbia.

⁴ Department for microbiological and other diagnostics, Pasteur Institute Novi Sad, Republic of Serbia.

⁵ Department for histology and embryology, Medical faculty Novi Sad, University of Novi Sad, Republic of Serbia

SUMMARY

Migratory erythema is the most common manifestation of the first (early) phase of Lyme borreliosis. It is defined as the spreading rash or redness at the site of the tick bite. Although the occurrence of migratory erythema indicates the presence of local infection with pathogenic strains of bacteria from *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex, the exact mechanism by which spirochetes conduct spreading in human skin has not been elucidated. This paper will review the literature, initially related to tick-pathogen-host interaction, after which the most common theories of the development of specific morphology of migratory erythema will be presented, as well as differential diagnostic problems that may arise from infection with other pathogens or the development of various allergic and autoimmune conditions.

Keywords: migratory erythema; lyme borreliosis; borrelia

UVOD

Migratornieritem predstavljana najčešću manifestaciju prve faze lajm borelioze. Definisan je kao crvenilo na mestu uboda krpelja koje se širi. Može biti solitarni ili multipli, čije postojanje upućuje na verovatnu diseminaciju spiroheta sa mesta insercije u sistemsku cirkulaciju. Pojava migratornog eritema je rezultat postojanja lokalne infekcije patogenim sojevima bakterija iz *Borrelia burgdorferi sensu lato* kompleksa, tačan mehanizam kojim spirohete ostvaruju širenje u koži čoveka još uvek nisu razjašnjeni.

INTERAKCIJA KRPELJ-PATOGEN-DOMAĆIN

Sposobnost određene vrste krpelja da zauzme ulogu vektora zavisi od toga ga li patogen može da preživi i zaobiđe imunološke barijere unutar samog krpelja [1]. Pored toga, krpelji sa sobom nose sinbiote, koji mogu imati bitnu ulogu u biološkim mehanizmima i ostvariti uticaj na održavanje broja patogena u krpelju i njihov dalji prenos tokom uzimanja krvnog obroka [2,3].

Tačka u kojoj se ukrštaju sva tri "sveta" krpelja, patogena i domaćina je trenutak prodora rilice krpelja kroz epiderm i laceracija dermalnih krvnih sudova domaćina. Glavna odbrana domaćina u slučaju uboda krpelja se ogleda u hemostazi i pokretanju akutnog zapaljenskog procesa, sa aktivacijom urođenog imunog odgovora. Tokom pripreme faze, mnogi krpelji iz porodice Ixodidae (u koje spada i *Ixodes ricinus*), proizvode cement koji im pomaže da se na mestu parazitiranja zadrže i preko nedelju dana [4]. U takvim slučajevima se krpelj mora suočiti i sa humoralnim i ćelijskim imunim odgovorom, kako bi uspešno završio proces hranjenja.

Kao kontra-odgovor na odbrambene mehanizme domaćina, krpelj od trenutka pripreme za proboj kože počinje da luči svoju pljuvačku, u početku radi anestetiranja mesta uboda, a zatim u cilju ostvarivanja imunosupresornog, imunomodulatornog, vazodilatacionog antiagregacionog i anti-koagulacionog, i antireparatornog efekta [5-8]. Finalni rezultat dejstva pljuvačke krpelja je stvaranje imunoprivilegovane sredine na mestu insercije rilice.

Pljuvačka krpelja je izuzetno kompleksna mešavina koja se sastoji od bioaktivnih proteina, lipida i nukleozida. Proteini pljuvačke krpelja se smatraju lošim imunogenima kod ljudi. Nasuprot tome, opisani su slučajevi razvoja specifičnih imunih odgovora na ugljenohidratnu strukturugalaktoza-alfa-1,3-galaktoza (α -Gal), koja se nalazi u rilici krpelja. A-Gal je generalno prisutan u ćelijskoj membrani većine sisara, ali ne i primata, koji su tokom evolucije izgubili GGTA-1 gen. Usled toga, imuni sistem ljudi α -Gal prepoznaje kao strano telo i razvija specifična antitela usmerena protiv njega. Osobe koje su razvile specifična anti- α -Gal antitela postaju alergične na namirnice porekla sisara (crveno meso), te dolazi do razvoja gastrointestinalnih tegoba i kožnih reakcija prilikom konzumacije tih namirnica [9-12]. Trenutni zlatni standard za postavljanje dijagnoze ovog poremećaja je ELISA test i detekcija specifičnih antitela. Kako u Republici Srbiji nije moguće izvršiti tu analizu, Pasterov zavod u Novom Sadu je obezbedio testiranje suspektnih slučajeva u istraživačkoj stanici osnovanoj u sklopu Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), Pariz, Francuska.

Jedan od glavnih faktora koji utiče na preživljavanje patogena koje prenose krpelji (Tick-Borne Pathogens - TBP)

je sposobnost iskorišćavanja farmakoloških efekata koje ostvaruju molekuli njegove pljuvačke. Fenomen olakšavanja prenosa TBP dejstvima pljuvačke krpelja na organizam domaćina nazvan je prenos aktiviran pljuvačkom (PAP), i prvi put je definisan na primeru prenosa Thogoto virusa uz pomoć ekstrakta pljuvačnih žlezda krpelja *Rhipicephalus appendiculatus* [1]. Slični fenomeni su opisani i kod drugih patogena, pre svega virusa krpeljskog meningoencefalitisa (Tick-Borne Encephalitis Virus-TBEV) i spiroheta uzročnika lajm borelioze - *Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi sensu stricto* i *Borrelia lusitaniae* [13].

Fenomen PAP je detektovan i kod ostvarivanja transmisije patogena između zaraženog i nezaraženog krpelja koji parazitiraju na jednom domaćinu istovremeno, bez indukcije viremije/bakterijemije kod te jedinice, tj. prodora agensa u sistemsku cirkulaciju. Transmisija bez detektovane viremije je dokazana kod nekoliko agenasa: TBEV, virusa Kongo-Krimske hemoragične groznice, Louping ill virusa i virusa Zapadnog Nila. Takođe, posredstvom PAP fenomena uočen je prenos *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* i *B. afzelii* sa zaraženog krpelja na nezaraženog, bez izazivanja bakterijemije. Laboratorijskim ispitivanjima na glodarima je podržana hipoteza fenomena PAP, gde je ostvarena transmisija TBEV sa jednog krpelja na drugog, čak i u prisustvu virus-neutralizacionih antitela u cirkulaciji domaćina [14-16].

NASTANAK I RAZVOJ MIGRATORNOG ERITEMA

Uzrokovani migratornog eritema kao rane faze lajm borelioze su patogeni genospecijesi iz *Borrelia burgdorferi sensu lato* kompleksa. To su Gram-negativne, spiralno zavijene spirohete, u proseku široke 0,5 μ m i duge 20 μ m. Poseduju flagelu postavljenu ispod spoljašnje membrane, koja se prostire celom dužinom bakterije i prominira na oba kraja, što omogućava njihovo kretanje u medijumu u kome se nalaze.

Centalni momenat iniciranja procesa transmisije borelija od strane krpelja je proboj kože čoveka i započinjanje hranjenja. Tokom uzimanja prvih porcija krvi, dolazi do promena u genskoj ekspresiji strukturnih proteina borelija koje se nalaze u srednjem crevu krpelja. Borelije migriraju ka pljuvačnim žlezdama i počinju da ekspimiraju Outer surface C protein (OspC protein), neophodan za ostvarivanje patogenosti kod sisara. Uporedo sa tim, u sve manjoj meri se ekspimiraju outer surface A i B proteini (OspA i OspB proteini), ključni za adheriranje za TROSPA receptore na ćelijama krpelja u srednjem crevu i pljuvačnim žlezdama (17,18). Neophodnost OspC proteina za ostvarivanje infekcije kod sisara je dokazano na animalnim modelima, gde borelije nisu uspele da izazovu infekciju kod jedinki zaštićenih anti-OspC antitelima [19]. Smatra se da je povišenje temperature unutar krpelja tokom ingestije krvi jedan od ključnih momenata koji dovodi do aktivacije procesa ekspimiranja novih setova proteina na površini borelije [20].

Borelija se u domaćina izlučuje zajedno sa pljuvačkom krpelja, najčešće vezana za pljuvačni protein SALP 15 (Salivary protein 15), koji inhibira aktivaciju CD4+ limfocita. Protein SALP 25D (Salivary protein 25), takođe prisutan u pljuvački krpelja neutrališe oksidativni stres koji nastaje reakcijom neutrofilnih granulocita domaćina i ometa njihovu hemotaksiju, dok protein Sialostatin L ometa aktivaciju mastocita inhibicijom interleukina 9 (21,22). Istovremeno, borelije ekspimiruju OspE, p21, kao i CRASP proteine (complement regulator-acquiring surface proteins), kojima adheriraju za faktor H i blokiraju aktivaciju C3b komponente sistema

komplemenata [23,24]. U prvih par dana nakon uzlučivanja u organizam domaćina borelije su u stadijumu inkubacije, zbog njihove prirodne rezistencije na antibiotike u tom periodu, davanje preventivne antibiotske terapije je kontraindikovano.

Genom borelija *sensu lato* kompleksa je lišen gena za sintezu toksina, ili enzima za razgranju tkiva domaćina. Ispitivanjem referentnog soja B31 detektovan je 1 linearan hromozom koji se sastoji od približno 1 megabaze, na kome je većina housekeeping gena, kao i 21 plazmid (12 linearnih i 9 cirkularnih) na kojima su smešteni geni čijom ekspresijom borelija ostvaruje svoju virulenciju [25]. U plazmidima se nalaze geni za ekspresiju Osp proteina i pokazuju visok stepen varijabilnosti među različitim sojevima bakterija. Do sada nije detektovana nijedna bakterija koja poseduje veći broj plazmida od borelija *sensu lato* kompleksa.

Kao posledica nedostatka gena za sintezu toksina i enzima za razgradnju ekstraćelijske supstance domaćina, smatra se da patogeni sojevi borelija dovode do infekcije i daljeg širenja posredstvom ćelija domaćina i njihovih enzima, kako u ranoj, tako i u kasnijim fazama oboljenja.

U zavisnosti od organskog sistema u kome se nalaze i od pritiska imunog odgovora domaćina, spirohete ekspresuju niz lipoproteinskih struktura na svojoj ćelijskoj membrani u različitim vremenskim intervalima. Najvažniji antigeni specifični za borelije među njima su Decorin-binding protein A (DbpA), OspC, BBF01 i VlsE (Vmp-like sequence, expressed) [24,26]. Smatra se da oni stimulišu imuni odgovor domaćina posredstvom TLR-like receptora 1 i 2 (TLR1 i 2). Pored mehanizama za izbegavanje TLR aktivacije imunog odgovora, sposobnost kretanja borelije kroz tkivo domaćina (oko 4 $\mu\text{m/s}$) obezbeđuje dodatnu zaštitu od fagocitoze [27].

Histopatološki, klasični opis migratornog eritema je lezija sa prisustvom površinskog i dubokog perivaskularnog mononuklearnog zapaljenskog infiltrata, u čijoj periferiji dominiraju plazmociti i mastociti, a u centru eozinofili. Takođe, u biopsijama migratornih eritema tokom ranih faza češće su detektovani eozinofili, dok su kasnije dominantniji plazmociti. Dodatni opis uključuje moguće prisustvo i polimorfnog infiltrata neutrofila, eozinofila, mononukleara i mastocita, kao i oštećenje epiderma i prisustvo spongioznih promena na mestu uboda [28]. Korišćenjem specijalnih histohemijskih, imunoperoksidaznih i imunofluorescentnih tehnika moguće je izvršiti vizuelizaciju spiroheta u biopsatu.

Ipak, pored svih dostupnih informacija, nejasno je kako borelija uspeva da izazove tako specifičnu leziju kao što je migratorni eritem, a da ne poseduje nijedan enzim koji bi joj omogućio prodor u dubinu tkiva i diseminaciju po organizmu domaćina. Trenutno aktuelna teorija olakšane penetracije kroz tkivo domaćina se bazira na iskorišćavanju specifičnih enzima domaćina - matriks metaloproteaza, od strane borelija. U skladu sa tom teorijom, borelija modulira funkciju fibroblasta, neutrofila i makrofaga domaćina, koji luče seriju tih enzima, na prvom mestu matriks metaloproteinazu 1 i 9, koje imaju sposobnost razgradnje kolagenih i elastičnih vlakana [29,30]. Dejstvom tih enzima, borelijama se otvara put za širenje per continuitatem, kao i mogućnost diseminacije kroz krvotok i limfotok domaćina [31].

DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA MIGRATORNOG ERITEMA

Migratorni eritem (erythema migrans - EM) je karakteristična promena na koži koja se javlja kao pokazatelj ranog stadijuma lajm borelioze. Javlja se u prvih mesec dana od uboda krpelja kod 70-80% pacijenata, u početku kao crvena bezbolna makula ili papula, koja se centrifugalno širi. Može da regresira u centru i poprima izgled prstena [32].

EM može biti hemoragične boje, posebno na donjim ekstremitetima, sredina može poprimiti tamnoljubičastu boju, ivica može biti blago uzdignuta. Crvenilo se može javiti kao homogeno ili prstenasto, najčešće okruglastog oblika. EM se može javiti kao atipična promena na koži, te se teško može razlikovati od eritematoznih promena koje se javljaju na mestu uboda krpelja unutar nekoliko sati. Takve promene su manje od 5 cm i polako se povlače u roku od nekoliko dana [33,34]. Dijagnoza EM mora biti postavljena klinički, jer su serološki testovi u ovoj fazi bolesti najčešće negativni. Kod nespecifičnih slučajeva preporučuje se uzimanje biopsije i izolacija uzročnika [32].

Određeni broj promena može podsećati na EM, kao što su reakcije hiperosetljivosti na ubod insekata i atropoda. Najvažniji diferencijalno dijagnostički parametar je vreme. Eritem nastao ubodom insekata i artropoda će se smanjivati u roku od nekoliko dana, dok će EM da se širi [34]. Važno je imati na umu moguće diferencijalno dijagnostičke opcije, pre svega zbog racionalne upotrebe antibiotika i izbegavanja razvoja rezistentnih sojeva mikroorganizama.

Gljivična oboljenja

Tinea corporis/gljivična je bolest neobraslih delova kože koja se manifestuje u vidu crvenih žarišta u obliku pravilnog kruga sa uzdignutim, infiltriranim i ljuskavim ivicama i središnjom regresijom. Dijagnoza se postavlja na osnovu karakterističnog izgleda, ova promena je za razliku od EM prekrivena ljuspicama. Dodatno se može uraditi ispitivanje kliničkog materijala u 10% kalijum hidroksidu (KOH) [35]. Najčešći uzročnici su *Trichophyton* i *Epidermophyton*.

Alergijske reakcije i autoimuni poremećaji

Numularni ekcem (Nummular eczema) se javlja na ekstremitetima, ređe na trupu u vidu okruglih, jasno ograničenih eritematoznih plakova sa vezikulama i krustama. Promene su praćene svrabom, javlja se u zimskim mesecima, često je povezan sa atopijskim dermatitisom i astmom [36].

Granuloma annulare je idiopatski poremećaj najčešće se javlja na dorzalnim stranama ekstremiteta karakterišu ga čvrste, sjajne papule koje se šire stvarajući uzdignuti obruč oko normalne kože. Od EM se razlikuje po prisustvu papula, koje su u ranoj fazi lajm borelioze odsutne [37].

Ekcem (eczema) je promena na koži u vidu crvenila različitog intenziteta i oblika, obično ne prelazi 5 cm u prečniku. Od EM se razlikuje po tome što se ne širi i ne reaguje na lokalne kortikosteroide [38]. Javlja se kod osoba sa atopijskom konstitucijom.

Osip kod alergije na lekove se javlja nakon uzimanja leka i manifestuje se kao jasno ograničeno crvenilo različitog intenziteta praćeno svrabom, prečnika najčešće 2-5 cm. Najčešći primer je koprivnjača nastala nakon uzimanja leka.

Bakterijske infekcije

Crveni vetar (erysipelas) je infektivno oboljenje kože koju uzrokuju bakterije iz porodice streptokoka. Karakteriše se crvenilom koje je toplo i bolno na dodir, jasno ograničeno od okolnog zdravog tkiva i opštim znacima infekcije [34].

Erizipeloid se obično javlja na rukama nakon povrede, opisuje se kao oštro ograničena crvena mrlja koja počinje da bledi u sredini. EM se retko javlja na rukama, pored toga pacijenti sa erizipeloidom su bili u kontaktu sa mesom, što nije faktor rizika za obolevanje od lajm borelioze. Izaziva ga *Erysipelothrix rhusiopathiae* [39].

Nekrotični migratorni eritem (Necrolytic migratory erythema) se javlja kod glukagonoma (tumor α -ćelija pankreasa) u vidu eritematozne, uzdignute ljuspaste ili bulozne promene na koži praćene hiperglikemijom [40]. Dijagnoza se postavlja na osnovu povišenih vrednosti glukagona i CT nalaza.

Pored EM, kod rane lajmske borelioze na koži se retko javlja i borelijski limfocitom. Obično se javlja od 30 do 45 dana od uboda krpelja, ali se može javiti i kasnije. Tipično se javlja na ušnoj resici, bradavicama ili testisima [41]. Ova regionalna specifičnost podrazumeva da se bakterija bolje razmnožava na nižim temperaturama.

Borelijski limfocitom se češće javlja kod dece nego kod odraslih. Javlja se kao solitarna lokalizovana promena plavo-crvene boje, prečnika najčešće od 1 do nekoliko centimetara

[42]. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolazi limfom, eritematozni lupus, sarkoidoza, facijalni granulom ili polimorfna erupcija svetlosti. Kod borelijskog limfocitoma se u krvi pojavljuje porast titra IgG bez obzira na dužinu infekcije [43].

Dijagnoza BL se može potvrditi histološki. Histopatološki nalaz pokazuje guste dermalne infiltrate limfocita u nakupinama sa dobro razvijenim folikulima i pseudogerminativnim centrima. Infiltrat čine T i B limfociti, makrofagi, plazma ćelije i eozinofili [44]. Antibiotici dovode do povlačenja lezije za 3 nedelje.

ZAKLJUČAK

Razvojem modernih dijagnostičkih i istraživačkih metoda obim znanja o biologiji uzrokača lajm borelioze i patofiziološkim mehanizmima migratornog eritema je znatno proširen, te je lekaru olakšan proces postavljanja dijagnoze i ordiniranja terapije. Pri postavljanju dijagnoze migratornog eritema, lekar treba imati na umu trenutno aktuelne preporuke, koje više ne obuhvataju preventivno davanje antibiotika. Serološke analize u ranoj fazi treba tumačiti oprezno i odgovorno. U cilju smanjivanja rizika postavljanja pogrešne dijagnoze, lekar se na prvom mestu treba osloniti na klinički pregled i anamnezu, koji su ostali zlatni standard za postavljanje dijagnoze migratornog eritema.

LITERATURA

1. Nuttall PA, Labuda M. Tick-host interactions: saliva-activated transmission. *Parasitology*. 2004 Oct;129(S1):S177-89.
2. Moutailler S, Valiente Moro C, Vaumourin E, Michelet L, Tran FH, Devillers E, et al. Co-infection of Ticks: The Rule Rather Than the Exception. *Vinetz JM, editor. PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Mar 17;10(3):e0004539.
3. Bonnet SI, Binetruy F, Hernández-Jarguín AM, Duron O. The Tick Microbiome: Why Non-pathogenic Microorganisms Matter in Tick Biology and Pathogen Transmission. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2017.00236/full>
4. Suppan J, Engel B, Marchetti-Deschmann M, Nürnberger S. Tick attachment cement - reviewing the mysteries of a biological skin plug system: Tick attachment cement. *Biol Rev*. 2018 May;93(2):1056-76.
5. Šimo L, Kazimirova M, Richardson J, Bonnet SI. The Essential Role of Tick Salivary Glands and Saliva in Tick Feeding and Pathogen Transmission. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2017.00281/full>
6. Blisnick AA, Foulon T, Bonnet SI. Serine Protease Inhibitors in Ticks: An Overview of Their Role in Tick Biology and Tick-Borne Pathogen Transmission. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2017.00199/full>
7. Kazimirová M, Štibrániová I. Tick salivary compounds: their role in modulation of host defences and pathogen transmission. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2013.00043/abstract>
8. Brossard M, Wikel SK. Tick immunobiology. *Parasitology*. 2004 Oct;129(S1):S161-76.
9. Cabezas-Cruz A, Hodžić A, Román-Carrasco P, Mateos-Hernández L, Duscher GG, Sinha DK, et al. Environmental and Molecular Drivers of the α -Gal Syndrome. *Front Immunol*. 2019;10:1210.
10. Crispell G, Commins SP, Archer-Hartman SA, Choudhary S, Dharmarajan G, Azadi P, et al. Discovery of Alpha-Gal-Containing Antigens in North American Tick Species Believed to Induce Red Meat Allergy. *Front Immunol*. 2019;10:1056.
11. de la Fuente J, Pacheco I, Villar M, Cabezas-Cruz A. The alpha-Gal syndrome: new insights into the tick-host conflict and cooperation. *Parasit Vectors*. 2019 Apr 3;12(1):154.
12. Mabelane T, Basera W, Botha M, Thomas HF, Ramjith J, Levin ME. Predictive values of alpha-gal IgE levels and alpha-gal IgE: Total IgE ratio and oral food challenge-proven meat allergy in a population with a high prevalence of reported red meat allergy. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(8):841-9.
13. Nuttall PA. Tick saliva and its role in pathogen transmission. *Wien Klin Wochenschr*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s00508-019-1500-y>
14. Labuda M, Kozuch O, Zuffová E, Elecková E, Hails RS, Nuttall PA. Tick-borne encephalitis virus transmission between ticks co-feeding on specific immune natural rodent hosts. *Virology*. 1997;235(1):138-43.

15. Voordouw MJ. Co-feeding transmission in Lyme disease pathogens. *Parasitology*. 2015;142(2):290-302.
16. Hermance M, Thangamani S. Tick-Virus-Host Interactions at the Cutaneous Interface: The Nidus of Flavivirus Transmission. *Viruses*. 2018 Jul 7;10(7):362.
17. Sonenshine DE, Macaluso KR. Microbial Invasion vs. Tick Immune Regulation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2017.00390/full>
18. Figlerowicz M, Urbanowicz A, Lewandowski D, Jodynis-Liebert J, Sadowski C. Functional Insights into Recombinant TROSPA Protein from *Ixodes ricinus*. *PLoS ONE*. 2013;8(10). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3800121/>
19. Mbow ML, Gilmore RD, Titus RG. An OspC-Specific Monoclonal Antibody Passively Protects Mice from Tick-Transmitted Infection by *Borrelia burgdorferi* B31. *Infect Immun*. 1999;67(10):5470-2.
20. Ojaimi C, Brooks C, Casjens S, Rosa P, Elias A, Barbour A, et al. Profiling of Temperature-Induced Changes in *Borrelia burgdorferi* Gene Expression by Using Whole Genome Arrays. *Infect Immun*. 2003;71(4):1689-705.
21. Ramamoorthi N, Narasimhan S, Pal U, Bao F, Yang XF, Fish D, et al. The Lyme disease agent exploits a tick protein to infect the mammalian host. *Nature*. 2005;436(7050):573-7.
22. Hovius JW, Schuijt TJ, de Groot KA, Roelofs JJTH, Oei GA, Marquart JA, et al. Preferential Protection of *Borrelia burgdorferi* *Sensu Stricto* by a Salp 15 Homologue in *Ixodes ricinus* Saliva. *J Infect Dis*. 2008;198(8):1189-97.
23. Kraiczy P, Stevenson B. Complement regulator-acquiring surface proteins of *Borrelia burgdorferi*: Structure, function and regulation of gene expression. *Ticks Tick-Borne Dis*. 2013;4(0):26-34.
24. von Lackum K, Miller JC, Bykowski T, Riley SP, Woodman ME, Brade V, et al. *Borrelia burgdorferi* Regulates Expression of Complement Regulator-Acquiring Surface Protein 1 during the Mammal-Tick Infection Cycle. *Infect Immun*. 2005;73(11):7398-405.
25. Fraser CM, Casjens S, Huang WM, Sutton GG, Clayton R, Lathigra R, et al. Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi*. *Nature*. 1997;390(6660):580-6.
26. Lovrich SD, Jobe DA, Schell RF, Callister SM. *Borrelia burgdorferi* OspC Antibodies Specific for a Highly Conserved Epitope Are Immunodominant in Human Lyme Disease and Do Not Occur in Mice or Hamsters. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12(6):746-51.
27. Aslam B, Nisar MA, Khurshid M, Farooq Salamat MK. Immune escape strategies of *Borrelia burgdorferi*. *Future Microbiol*. 2017;12(13):1219-37.
28. Wilson TC, Legler A, Madison KC, Fairley JA, Swick BL. Erythema migrans: a spectrum of histopathologic changes. *Am J Dermatopathol*. 2012;34(8):834-7.
29. Gebbia JA, Coleman JL, Benach JL. *Borrelia Spirochetes* Upregulate Release and Activation of Matrix Metalloproteinase Gelatinase B (MMP-9) and Collagenase 1 (MMP-1) in Human Cells. *Infect Immun*. 2001;69(1):456-62.
30. Vieira ML, Nascimento ALTO. Interaction of spirochetes with the host fibrinolytic system and potential roles in pathogenesis. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(4):573-87.
31. Lalosevic D, Lalosevic V, Stojic-Milosavljevic A, Stojic D. *Borrelia*-like organism in heart capillaries of patient with Lyme-disease seen by electron microscopy. *Int J Cardiol*. 2010;145(3):e96-98.
32. Strle F, Stanek G. Clinical manifestations and diagnosis of lyme borreliosis. *Curr Probl Dermatol*. 2009;37:51-110.
33. Hofmann H, Fingerle V, Hunfeld K-P, Huppertz H-I, Krause A, Rauer S, et al. Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatology Society. *GMS Ger Med Sci*. 2017;15.
34. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2006;43(9):1089-134.
35. Ely JW, Rosenfeld S, Seabury Stone M. Diagnosis and management of tinea infections. *Am Fam Physician*. 2014;90(10):702-10.
36. Halberg M. Nummular Eczema. *J Emerg Med*. 2012;43(5):e327-8.
37. Leung AKC, Barankin B. An Annular Lesion on the Elbow. *Am Fam Physician*. 2016;93(5):397-8.
38. Weber K, Neubert U, Büchner SA. Erythema Migrans and Early Signs and Symptoms. In: Weber K, Burgdorfer W, Schierz G, editors. *Aspects of Lyme Borreliosis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1993. p. 105-21. https://doi.org/10.1007/978-3-642-77614-4_8
39. Niemeyer-Corbellini JP, Lupi O, Klotz L, Montelo L, Elston DM, Haddad V, et al. 36 - Environmental Causes of Dermatitis. In: Tyring SK, Lupi O, Hengge UR, editors. *Tropical Dermatology (Second Edition)*. Elsevier; 2017. p. 443-70.
40. Rodríguez G, Vargas E, Abaúnza C, Cáceres S. Necrolytic migratory erythema and pancreatic glucagonoma. *Biomed Rev Inst Nac Salud*. 2016;36(2):176-81.
41. Mullegger RR. Dermatological manifestations of Lyme borreliosis. *Eur J Dermatol EJD*. 2004;14(5):296-309.
42. Strle F, Pleterski-Rigler D, Cimperman J, Pejovnik-Pustinek A, Ruzic E, Stanek G. Solitary borrelial lymphocytoma: Report of 36 cases. *Infection*. 1992;20(4):201-6.
43. Glatz M, Resinger A, Semmelweis K, Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR. Clinical spectrum of skin manifestations of Lyme borreliosis in 204 children in Austria. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(5):565-71.
44. Asbrink E, Hovmark A. Early and late cutaneous manifestations in *Ixodes*-borne borreliosis (erythema migrans borreliosis, Lyme borreliosis). *Ann N Y Acad Sci*. 1988;539:4-15.

UPUTSTVO AUTORIMA

OPŠTA UPUTSTVA

- Word
- latinica
- Times New Roman
- 12 pt
- sve margine 2,5 cm
- stranica A4
- levo poravnanje
- uvlačenje pasusa 10 mm
- literatura u tekstu u zagradama [...]

PRVA STRANICA

- Naslov rada bez skraćénica
- Puna imena i prezimena autora
- Zvaničan naziv ustanova, mesto, država
- Kontakt-adresa, telefon, e-mail

POSEBNA STRANICA

Kratak sadržaj (100-250 reči)

Originalan rad:

- Uvod
- Cilj rada
- Metode rada
- Rezultati
- Zaključak
- Ključne reči (3-6)

Prikaz bolesnika:

- Uvod
- Prikaz bolesnika
- Zaključak
- Ključne reči (3-6)

Ostali tipovi radova:

nema segmenata

TEKST RADA

Originalan rad (do 5.000 reči):

- Uvod
- Cilj rada
- Metode rada
- Rezultati
- Diskusija
- Zaključak
- (Zahvalnica)
- Literatura (Vankuverski stil)

Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):

- Uvod
- Prikaz bolesnika
- Diskusija
- (Zahvalnica)
- Literatura (Vankuverski stil)

Pregled literature, saopštenje, rad iz istorije medicine, rad za "Jezik medicine"

(do 5.000 reči):

- Uvod
- Odgovarajući podnaslovi
- Zaključak
- (Zahvalnica)
- Literatura (Vankuverski stil, pet autocitata)

POSEBNA STRANICA

- Naslov rada na engleskom
- Puna imena i prezimena autora
- Zvaničan naziv ustanova na engleskom, mesto, država

POSEBNA STRANICA

- Summary (100-250 words)
- *Original article:*
- Introduction
- Objective
- Methods
- Results
- Conclusion
- Keywords (3-6)

Case report:

- Introduction
- Case outline
- Conclusion
- Keywords (3-6)

Articles for other columns:

- nema segmenata

PRILOZI

Tabele (Word):

- Tabela 1. (srpski)
- Table 1. (English)

Grafikoni (Excel, link u Word):

- Grafikon 1. (srpski)
- Graph 1. (English)

Slike (original, skenirano)

- Slika 1. (srpski)
- Figure 1 (English)

Sheme (CorelDraw ili Adobe Illustrator)

- Shema 1. (srpski)
- Scheme 1. (English)

OSTALO

- skraćénice u latinici podvući
- decimalni brojevi u srpskom tekstu sa zarezom, u engleskom i prilozima sa tačkom
- jedinice SI

Opšta uputstva. Tekst rada kucati u programu za obradu teksta *Word*, latinicom (*Serbian Latin* kodni raspored), sa dvostrukim proredom, isključivo fontom *Times New Roman* i veličinom slova 12 tačkaka (12 pt). Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu stranice na format A4, a tekst kucati s levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez deljenja reči (hifenacije). Ne koristiti tabulatore i uzastopne prazne karaktere (spejsove) radi poravnanja teksta, već alatke za kontrolu poravnanja na lenjiru i *Toolbars*. Posle svakog znaka interpunkcije staviti samo jedan prazan karakter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font *Symbol*. Podaci o korišćenoj literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u uglastim zagradama - npr. [1, 2], i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu. Stranice numerisati redom u okviru donje margine, počev od naslovne strane.

Koristiti kratke i jasne rečenice. Prevod pojmova iz strane literature treba da bude u duhu srpskog jezika. Sve strane reči ili sintagme za koje postoji odgovarajuće ime u našem jeziku zameniti tim nazivom. Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u oblim zagradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova i brojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr. ⁹⁹Tc, IL-6, O₂, B₁₂, CD8).

Ukoliko je rad deo magistarske teze, odnosno doktorske disertacije, ili je urađen u okviru naučnog projekta, to treba posebno naznačiti u napomeni na kraju teksta. Takođe, ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv skupa, mesto i vreme održavanja.

Rukopis rada dostaviti odštampan jednostrano na beloj hartiji formata A4 u tri primerka. S obzirom na to da se rad kuca latinicom, a članak u časopisu štampa ćirilicom, važno je da se u jednom primerku rukopisa koji se predaje za štampu crvenom olovkom podvuku reči (frazе, nazivi, skraćenice itd.) koje će ostati u latinici (npr. jedinice mera, nazivi lekova, hemijske formule, skraćenice koje potiču od stranih izraza i slično).

Klinička istraživanja. Klinička istraživanja se definišu kao istraživanja koja se odnose na ispitanike obuhvaćene jednom zdravstvenom intervencijom ili više njih, radi ispitivanja uticaja na zdravstveni ishod. Registarski broj istraživanja treba da se navede u poslednjem redu Kratkog sadržaja.

Etička saglasnost. Rukopisi o humanim medicinskim istraživanjima ili istorijama bolesti pacijenata treba da sadrže izjavu u vidu pisanog pristanka ispitivanih osoba u skladu s Helsinškom deklaracijom, odobrenje lokalnog etičkog odbora da se istraživanje može izvesti i da je ono u skladu s pravnim standardima. Eksperimentalna istraživanja na humanom materijalu i ispitivanja vršena na životinjama treba da sadrže izjavu etičkog odbora institucije i treba da su u saglasnosti s lokalnim pravnim standardima.

Izjava o sukobu interesa. Uz rukopis se prilaže izjava svih autora kojom se izjašnjavaju o svakom mogućem interesu ili izjava da nemaju sukob interesa. Za dodatne informacije o različitim vrstama sukoba interesa videti na internet stranici Svetskog udruženja urednika medicinskih časopisa (*World Association of Medical Editors - WAME*; <http://www.wame.org>) pod "Politika izjave o sukobu interesa".

Autorstvo. Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da je učestvovao dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za celokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Autorstvo se zasniva samo na: bitnom doprinosu koncepciji rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata; planiranju rukopisa ili njegovoj kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja; u završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje.

Autori treba da prilože opis doprinosa u rukopisu za svakog koautora pojedinačno. Finansiranje, sakupljanje podataka ili generalno nadgledanje istraživačke grupe sami po sebi ne mogu opravdati autorstvo. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u zahvalnici s opisom njihovog rada, naravno, uz pisani pristanak.

Naslovna strana. Na posebnoj, prvoj stranici rukopisa treba navesti sledeće: naslov rada bez skraćenica; puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima; zvaničan naziv ustanova u kojima autori rade, mesto i državu (redosledom koji odgovara indeksiranim brojevima autora); na dnu stranice navesti

ime i prezime, adresu za kontakt, broj telefona, faksa i *e-mail* adresu autora zaduženog za korespondenciju.

Kratak sadržaj. Uz originalni rad, saopštenje, pregled literature, prikaz bolesnika, rad iz istorije medicine, rad za rubriku "Jezik medicine" i rad za praksu, na posebnoj stranici treba priložiti kratak sadržaj rada obima 100-250 reči. Za originale radove kratak sadržaj treba da ima sledeću strukturu: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Zaključak; svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti. Za prikaze bolesnika kratak sadržaj treba da ima sledeće: Uvod, Prikaz bolesnika, Zaključak; segmente takođe pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Za ostale tipove radova kratak sadržaj nema posebnu strukturu.

Ključne reči. U Ključnim rečima ne treba da se ponavljaju reči iz naslova, a treba da budu relevantne ili opisne. Ispod kratkog sadržaja navesti ključne reči (od tri do šest). U izboru ključnih reči koristiti *Medical Subject Headings - MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

Prevod na engleski jezik. Na posebnoj stranici priložiti naslov rada na engleskom jeziku, puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima, zvaničan naziv ustanova na engleskom jeziku, mesto i državu. Na sledećoj posebnoj stranici priložiti sažetak na engleskom jeziku (*Summary*) sa ključnim rečima (*Keywords*), i to za radove u kojima je obavezan kratak sadržaj na srpskom jeziku, koji treba da ima 100-250 reči. Za originalne radove (*Original articles*) sažetak na engleskom treba da ima sledeću strukturu: *Introduction, Objective, Methods, Results, Conclusion*; svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Za prikaze bolesnika (*Case reports*) sažetak na engleskom treba da sadrži sledeće: *Introduction, Case outline, Conclusion*; segmente takođe pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Prevesti nazive tabela, grafikona, slika, shema, celokupni srpski tekst u njima i legendu.

Treba se pridržavati jezičkog standarda *BritishEnglish*. Radovi koji se u celini dostave na engleskom jeziku imaju prioritet u objavljivanju.

Struktura rada. Svi podnaslovi se pišu velikim slovima i boldovano. Originalni rad treba da ima sledeće podnaslove: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura. Pregled literature čine: Uvod, odgovarajući podnaslovi, Zaključak, Literatura. Autor preglednog rada mora da navede bar pet autocitata (reference u kojima je bio prvi autor ili koautor rada) radova publikovanih u časopisima sa recenzijom. Koautori, ukoliko ih ima, moraju da navedu bar jedan autocitat radova takođe publikovanih u časopisima sa recenzijom. Prikaz bolesnika čine: Uvod, Prikaz bolesnika, Diskusija, Literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika ili inicijale, brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama. Prikazi bolesnika ne smeju imati više od sedam autora.

Skraćenice. Koristiti samo kada je neophodno, i to za veoma dugačke nazive hemijskih jedinjenja, odnosno nazive koji su kao skraćenice već prepoznatljivi (standardne skraćenice, kao npr. DNK, sida, HIV, ATP). Za svaku skraćenicu pun termin treba navesti pri prvom navođenju u tekstu, sem ako nije standardna jedinica mere. Ne koristiti skraćenice u naslovu. Izbegavati korišćenje skraćenica u kratkom sadržaju, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu ponovo objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

Decimalni brojevi. U tekstu rada na srpskom decimalne brojeve pisati sa zarezom, a u tekstu na engleskom, u tabelama, na grafikonima i drugim priložima, budući da se i u njima navodi i prevod na engleskom jeziku, decimalne brojeve pisati sa tačkom (npr. u tekstu će biti 12,5±3,8, a u tabeli 12.5±3.8). Kad god je to moguće, broj zaokružiti na jednu decimalu.

Jedinice mera. Dužinu, visinu, težinu i zapreminu izražavati u metričkim jedinicama (metar - *m*, kilogram - *kg*, litar - *l*) ili njihovim delovima. Temperaturu izražavati u stepenima Celzijusa ($^{\circ}C$), količinu supstance u molima (*mol*), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (*mm Hg*). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu prema Međunarodnom sistemu jedinica (*SI*).

Obim rukopisa. Celokupni rukopis rada - koji čine naslovna strana, kratak sadržaj, tekst rada, spisak literature, svi prilozi, odnosno potpisi za njih i legenda (tabele, slike, grafikoni, sheme, crteži), naslovna

strana i sa etak na engleskom jeziku mora iznositi za originalni rad, saop tenje, rad iz istorije medicine i pregled literature do 5.000 reči, a za prikaz bolesnika, rad za praksu, edukativni članak i rad za "Jezik medicine" do 3.000 reči; radovi za ostale rubrike moraju imati do 1.500 reči.

Provera broja reči u dokumentu može se izvršiti u programu *Word* kroz podmeni *Tools-Word Count* ili *File-Properties-Statistics*.

Tabele. Svaka tabela treba da bude sama po sebi jasno razumljiva. Naslov treba otkucati iznad tabele, a objašnjenja ispod nje. Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku (*Table*). Tabele raditi isključivo u programu *Word*, kroz meni *Table-Insert-Table*, uz definisanje tačnog broja kolona i redova koji će činiti mrežu tabele. Desnim klikom na mišu - pomoću opcija *Merge Cells* i *Split Cells* - spojati, odnosno deliti ćelije. U jednu tabelu, u okviru iste ćelije, uneti i tekst na srpskom i tekst na engleskom jeziku - nikako ne praviti dve tabele sa dva jezika! Kucati fontom *Times New Roman*, veličinom slova *12 pt*, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja teksta. Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele na srpskom i engleskom jeziku. Svaku tabelu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka tabele za rad koji se predaje).

Slike. Slike se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku (*Figure*). Za svaku sliku dostaviti tri primerka ili tri seta u odvojenim kovertama. Primaju se isključivo originalne fotografije (crno-bele ili u boji), na sjajnom (glatkom, a ne mat) papiru, po mogućstvu formata *9×13 cm* ili *10×15 cm*. Na poleđini svake slike staviti nalepnicu sa rednim brojem slike i strelicom koja označava gornji deo slike. Voditi računa da se fotografije ne oštete na bilo koji način. Slike snimljene digitalnim fotoaparatom dostaviti na *CD* i odštampane na papiru, vodeći računa o kvalitetu (oštrini) i veličini digitalnog zapisa. Rezolucija treba da bude *300dpi*, format slike *10×15 cm*, a format zapisa *.JPG* ili *.TIFF*. Ukoliko autori nisu u mogućnosti da dostave originalne fotografije, treba ih skenirati kao *Grayscale*u rezoluciji *300 dpi* i u originalnoj veličini i snimiti na *CD*.

Slike se mogu objaviti u boji, ali dodatne troškove štampe snosi autor.

Grafikoni. Grafikoni treba da budu urađeni i dostavljeni u programu *Excel*, da bi se videle prateće vrednosti raspoređene po ćelijama. Iste grafikone linkovati i u *Word*-ov dokument, gde se grafikoni označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku (*Graph*). Svi podaci na grafikonu kucaju se u fontu *Times New Roman*, na srpskom i engleskom jeziku. Korišćene skraćenice na grafikonu treba objasniti u legendi ispod grafikona na srpskom i engleskom jeziku. Svaki grafikon odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka za rad koji se predaje).

Sheme (crteži). Sheme raditi u programu *Corel Draw* ili *Adobe Illustrator* (programi za rad sa vektorima, krivama). Svi podaci na shemi kucaju se u fontu *Times New Roman*, na srpskom i engleskom jeziku (*Scheme, Drawing*), veličina slova *10 pt*. Korišćene skraćenice na shemi treba objasniti u legendi ispod sheme na srpskom i engleskom jeziku. Svaku shemu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka za rad koji se predaje).

Zahvalnica. Navesti sve one koji su doprineli stvaranju rada a ne ispunjavaju merila za autorstvo, kao što su osobe koje obezbeđuju tehničku pomoć, pomoć u pisanju rada ili rukovode odeljenjem koje obezbeđuje opštu podršku. Finansijska i materijalna pomoć, u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lekova i drugo, treba takođe da bude navedena.

Literatura. Spisak referenci je odgovornost autora. Citirani članci treba da budu lako pristupačni čitaocima časopisa. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u pregledu literature, u kojem je dozvoljeno da ih bude do 50. Broj citiranih originalnih radova mora biti najmanje 80% od ukupnog broja referenci, odnosno broj citiranih knjiga, poglavlja u knjigama i preglednih članaka manji od 20%. Ukoliko se domaće monografske publikacije i članci mogu uvrstiti u reference, autori su dužni da ih citiraju. Većina citiranih naučnih članaka ne treba da bude starija od pet godina. Izbegavati korišćenje apstrakta kao reference, a apstrakte

starije od dve godine ne citirati. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu treba označiti kao "u štampi" (*in press*) i priložiti dokaz o prihvatanju rada.

Reference se citiraju prema Vankuverskom stilu (uniformisanim zahtevima za rukopise koji se predaju biomedicinskim časopisima), koji je uspostavio Međunarodni komitet urednika medicinskih časopisa (<http://www.icmje.org>), čiji format koriste *U.S. National Library of Medicine* i baze naučnih publikacija. Primere navođenja publikacija (članaka, knjiga i drugih monografija, elektronskog, neobjavljenog i drugog objavljenog materijala) možete pronaći na internet-stranici http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Prilikom navođenja literature veoma je važno pridržavati se pomenutog standarda, jer je to jedan od tri najbitinija faktora za indeksiranje prilikom klasifikacije naučnih časopisa. Pravilnim navođenjem literature *Praxis medica* bi dobio na kvalitetu i bolje bi se kotirao na listi svetskih naučnih časopisa.

Prorapno pismo. Uz rukopis obavezno priložiti:

- Odobrenje etičkog komiteta ustanove u kojoj je zapošljen autor rada,
- Odobrenje uprave ustanove u kojoj je zapošljen autor,
- Svojeručni potpisi autora i koautora, i izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, te izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

Napomena. Rad koji ne ispunjava uslove ovog uputstva ne može biti upućen na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave. Pridržavanjem uputstva za pisanje rada za *Praxis medica* znatno će se skratiti vreme celokupnog procesa do objavljivanja rada u časopisu, što će pozitivno uticati na kvalitet i redovnost izlaženja svezaka.

e-mail: praxismedica@med.pr.ac.rs

Internet adresa: <http://med.pr.ac.rs>



Valjevska bolnica, *Nadežda Petrović*, 1915. godine

