

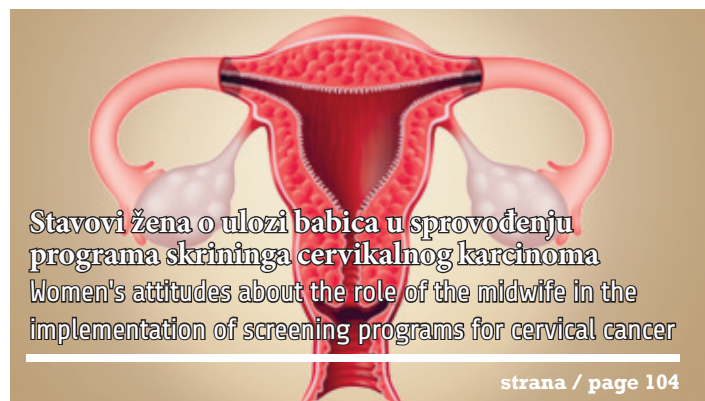
ORIGINALNI RAD / ORIGINAL ARTICLE



Upotreba psihoaktivnih supstanci među učenicima srednjih škola u Čupriji
 Using of psychoactive substances among high school students in Čuprija

strana / page 87

STRUČNI RAD / PROFESSIONAL ARTICLE



Stavovi žena o ulozi babica u sprovođenju programa skrininga cervikalnog karcinoma
 Women's attitudes about the role of the midwife in the implementation of screening programs for cervical cancer

strana / page 104

PRIKAZ SLUČAJA / CASE REPORT



Apendikularna endometrioza
 Appendicular endometriosis

strana / page 119

SEKUNDARNA PUBLIKACIJA / SECONDARY PUBLICATION

Семинар за лекаре практичаре – нова рубрика за досадашње и будуће изазове лекарске професије

Seminar for practicing physicians – a new section of the journal for the current and future challenges of the medical profession

strana / page 124

NAJAVA DOGAĐAJA / MEETING ANNOUNCEMENT

V Недеља болничке клиничке фармакологије
 Београд: 29.11. - 1.12.2013.

V Week of the hospital clinical pharmacology
 Belgrade: 29.11. - 1.12.2013.

strana / page 128



ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVLJE ČUPRIJA
 "POMORAVLJE", u ČUPRIJI
 www.zzjzcuprija.com



PODRUŽNICA SRPSKOG
 LEKARSKOG DRUŠTVA
 ČUPRIJA



DRUŠTVO ZA NEURONAUKU
 "SOZERCANJE IZ ŠUMADIJE"
 KRAGUJEVAC



OSNIVAČ I VLASNIK / FOUNDER & OWNER

Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje" u Čupriji
Institute for Public Health Cuprija "Pomoravlje"
in Cuprija, Serbia

IZDAVAČI / PUBLISHERS

Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje" u Čupriji
Podružnica Srpskog lekarskog društva, Čuprija
Društvo za neuronauke "Sozercanje iz Šumadije",
Kragujevac
Institute for Public Health Cuprija "Pomoravlje"
in Cuprija, Serbia
Regional Section of Serbian Medical Society,
Cuprija, Serbia
Society for Neuroscience "Sozercanje iz Sumadije",
Kragujevac, Serbia

GLAVNI UREDNIK / EDITOR IN CHIEF

Prof dr Dragutin Arsić, Čuprija (SRB)

IZVRŠNI UREDNIK / EXECUTIVE EDITOR

Prim Dr Dragana Radovanović, Čuprija (SRB)

POMOĆNICI UREDNIKA / DEPUTY EDITORS

Prof dr Isidor Jevtović, Beograd (SRB)
Prof dr Vladimir Jurišić, Kragujevac (SRB)
Prof dr Dragan Milovanović, Kragujevac (SRB)

UREDNIŠTVO / EDITORIAL BOARD

Prof dr Rade Babić, Beograd (SRB)
Prof dr Nebojša Krstić, Kosovska Mitrovica (SRB)
Prof dr Budimka Novaković, Novi Sad (SRB)
Prof dr Branislav Petrović, Niš (SRB)
Prof dr Dragan Ravanić, Kragujevac (SRB)
Prof dr Siniša Ristić, Foča (RS)
Prof dr Sunčica Petrovska, Skoplje (BRM)
Prof dr Branislav Perin, Sremska Kamenica (SRB)
Doc dr Brković Božidar, Beograd (SRB)
Ass Prof dr Henry Dušan, Atkinson, London (UK)
Doc dr Tatjana Terzić, Beograd (SRB)
Doc dr Dušan Đurić, Beograd (SRB)
Doc dr Katarina Ilić, Beograd (SRB)
Doc dr Srđan Milovanović, Beograd (SRB)
Doc dr Miroslav Stojadinović, Kragujevac (SRB)
Mr sc. med. dr Miroslav Mitrović, Beograd (SRB)
Prim dr Momir Pušac, Banja Luka (RS)
Dr Petar Vuković, Split (HRV)
Mr sc med dr Slađana Ilić (SRB)

IZDAVAČKI SAVET / PUBLISHING COUNCIL

Prof dr Mihailo Pantović, Kragujevac (SRB)
Dr Goran Radovanović (SRB)
Prof dr Snježana Pejić, Banja Luka (RS)
Steven Hall, Ph.D, Cheshire (GBR)

Dr Miroslav Stojanović, Čuprija (SRB)
Marko Đurić, prof, Čuprija (SRB)
Vladan Arsić, ecc, Jagodina (SRB)

REDAKCIJA / EDITORIAL OFFICE STAFF

Dr Ivica Jocić
Mr sc. med. dr Vladan Vlajković
dipl.eng.el. Zoran Živković
Sanja Mihajlović
Dr Andreja Todorović

LEKTOR I KOREKTOR / SERBIAN LANGUAGE EDITING

Prof. Zorica Marinković

PREVODILAC / ENGLISH LANGUAGE EDITING

Prof. Nevena Šimšić

DIZAJN / DESIGN

Radisav Stanković, Zedestino, Beograd (SRB)

TEHNIČKA OBRADA / TECHNICAL PROCESSING

Zoran Živković, Niš (SRB)

ŠTAMPARIJA / PRESS

Štampa se ćirilicom i latinicom
Dizajn studio RP, Čuprija (SRB)

Štampanje ovog broja ćasopisa pomogla je Lekarska komora
Srbije – Regionalna lekarska komora za centralnu i zapadnu
Srbiju

GODIŠNJA PRETPLATA / YEARLY SUBSCRIPTION

Izlazi tromesećno / Published quarterly
Za pravna lica 4000,00 dinara
Za fizićka lica 2000,00 dinara
Foreign Countries 50,00 Euros

ADRESA UREDNIŠTVA / EDITORIAL OFFICE

Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje" Čuprija
PONS Medicinski ćasopis
35230 Čuprija, Miodraga Novakovića 78, SRBIJA
Institute for Public Health Cuprija "Pomoravlje"
PONS Medical Journal
35230 Cuprija, Miodraga Novakovica 78, Serbia
T.R. 840 - 131667 - 14 Uprava za trezor Čuprija

TELEFON / PHONE

+381 (0)35/847-00-36, +381 (0)35/847-32-89

FAX

+381 (0)35/847-05-59

E-MAIL

redakcija@ponsjournal.info

SAJT / HOME PAGE

www.ponsjournal.info

INDEXED / ABSTRACTED

SCIndeks, Index Copernicus

ORIGINALNI RAD / ORIGINAL ARTICLE

- Upotreba psihoaktivnih supstanci među učenicima srednjih škola u Čupriji /
Using of psychoactive substances among high school students in Čuprija
Ivica Jocić, Julijana Jocić, Gordana Macanović, Dijana Marković, Arbresha Ferati, Valentina Talevska..... 87

STRUČNI RAD / PROFESSIONAL ARTICLE

- Incidenca karcinoma prostate na ponovljenim biopsijama kod pacijenata sa prethodno dijagnostikov
nom visoko stepenom prostatičnom intraepitelnom neoplazijom i atipičnom sitno acinarnom proliferaci
jom na inicijalnoj biopsiji/
The incidence of prostate carcinoma on repeated biopsy detected after an initial diagnosis of high grade
prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation
Stevan Matić, Ibrahim Preljević, Dušica Petrović..... 95
- Prevalencija Chlamydia trachomatis kod žena sa primarnim sterilitetom /
Prevalence Chlamydia trachomatis and female infertility
Nikola Inđić, Slađana Vučković, Žaklina Anđelković, Jasna Veinović, Milica Jovanović, Sandra Živulović... 101
- Stavovi žena o ulozi babice u sprovođenju programa skrininga cervikalnog karcinoma /
Women's attitudes about the role of the midwife in the implementation of screening programs for cervical cancer
Ljiljana Antić, Dragan Antić, Dragana Radovanović..... 104

PREGLEDNI ČLANAK / REVIEW ARTICLE

- Uloga B limfocita u razvoju multiple skleroze i eksperimentalnog autoimunskog encefalomijelitisa /
Role of B cells in the development of multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis
Nemanja Jovičić, Ilija Jeftić, Uglješa Jovičić..... 105

PRIKAZ SLUČAJA / CASE REPORT

- Apendikularna endometrijoza: prezentacija pacijenta i pregled literature /
Appendicular endometriosis: case presentation and review of the literature
Milena Ilić, Vladimir Bulatović, Miloš Milosavljević, Dalibor Jovanović..... 119

SEKUNDARNA PUBLIKACIJA / A SECONDARY PUBLICATION

- Секундарна публикација – нова рубрика часописа
Драгутин Арсић..... 123

SEMINAR ZA LEKARE U PRAKSI / SEMINAR FOR PRACTICING PHYSICIANS

- Семинар за лекаре практичаре – нова рубрика за досадашње и будуће изазове лекарске професије/
Seminar for practicing physicians – a new section of the journal for the current and future challenges of
the medical profession
Уредништво Медицинског часописа..... 124

HAJABA DOGAĐAJA / MEETING ANNOUNCEMENT

- V Недеља болничке клиничке фармакологије Београд: 29. новембар - 1. децембар 2013. /
V Week of the hospital clinical pharmacology Belgrade: November 29th - 1th December, 2013?
Уредништво..... 128

ИЗВЕШТАЈ / REPORT

- Пет година Друштва за неуронауке "Созерцање из Шумадије, Крагујевац
Михаило Пантовић, Драган Раванић, Драган Миловановић..... 129

ПРИКАЗ КЊИГЕ / BOOK REVIEW

- Методологија научног истраживања
Драган Миловановић..... 130

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

- Uputstvo autorima za pripremu rukopisa /
Instructions for authors for the preparation of manuscripts..... 131
-

Upotreba psihoaktivnih supstanci među učenicima srednjih škola u Čupriji

Using of psychoactive substances among high school students in Čuprija

Ivica Jocić¹, Julijana Jocić¹, Gordana Macanović², Dijana Marković³, Arbresha Ferati⁴, Valentina Talevska⁵

1. Zavod za javno zdravlje Čuprija „Pomoravlje“, Čuprija
2. Internacionalni univerzitet Brčko, Brčko Distrikt, Bosna i Hercegovina
3. Gradska uprava Smederevo, Smederevo
4. Državni Univerzitet Tetovo, Tetovo, Bivša Jugoslovenska Republika Makedonija
5. Javna zdravstvena ustanova Psihijatrijska bolnica "Demir Hisar", Demir Hisar, BJR Makedonija

PRIMLJEN 16.05.2013.

PRIHVAĆEN 29.08.2013.

APSTRAKT

Cilj. Od 50-tih godina prošlog veka pa do danas, razvojem farmaceutske industrije pojavio se niz lekova i supstanci sa psihoaktivnim dejstvom. Mladi u periodu odrastanja su podložni eksperimentisanju, a među njima je i upotreba psihoaktivnih supstanci. Koliko će mladi eksperimentisati sa drogama zavisi i od dostupnosti droga, zakonske regulative, roditelja, školskih vlasti, lokalne zajednice. Sprovedeno je istraživanje među učenicima srednjih škola u Čupriji sa ciljem da se odredi prevalencija korisnika psihoaktivnih supstanci među dečacima i devojčicama i da se utvrdi da li postoje razlike u učestalosti upotrebe psihoaktivnih supstanci između oba pola.

Metod. U okviru ove studije preseka uz pomoć upitnika prikupili smo podatke o broju korisnika psihoaktivnih supstanci (marihuana, amfetamin, ekstazi, kokain, heroin i LSD) među učenicima Gimnazije, Medicinske i Tehničke škole u Čupriji. Anketirali smo 1195 učenika srednjih škola i to na kraju poslednjeg časa izabrane radne nedelje. Vreme trajanja popunjavanja ankete je 30 minuta.

Rezultati. Bilo kada tokom života dečaci su češće koristili ekstazi 6,1% i kokain 2,1% u poređenju sa devojčicama 2,4% i 0,7%. Između polova nije dobijena značajna razlika u korišćenju marihuane i/ili hašiša 48,2 i 48,1%, amfetamina 9,3% i 6,9%, heroina 0,2% i 0,1% i LSD 0,2% i 0,1%. Tokom poslednjih 12 meseci, kao i tokom poslednjih 30 dana, dečaci su jedino značajno češće koristili samo ekstazi 2,9% odnosno 2,1% u poređenju sa devojčicama 1,3% odnosno 0,3%.

Zaključak. Može se zaključiti da je neophodno sprovoditi preventivne programe i omogućiti mladima razvijanje socijalnih veština i informisanje o neposrednim efektima i dugoročnim posledicama upotrebe psihoaktivnih supstanci.

KLjučne reči: psihoaktivne supstance; adolescenti; prevalencija; faktori rizika; studije preseka.

Ivica Jocić¹, Julijana Jocić¹, Gordana Macanović², Dijana Marković³, Arbresha Ferati⁴, Valentina Talevska⁵

1. Department of Public Health Čuprija „Pomoravlje“, Čuprija, Serbia
2. International university Brčko, Brčko district, Bosnia and Herzegovina
3. City Management Smederevo, Smederevo, Serbia
4. State University Tetovo, Tetovo, Former Yugoslav Republic of Macedonia
5. Public Health Institution Psychiatric hospital "Demir Hisar", Demir Hisar, FYR Macedonia

RECEIVED 16.05.2013.

ACCEPTED 29.08.2013.

ABSTRACT

Objective. From '50s of the last century until today, with the development of the pharmaceutical industry, many drugs and substances with psychoactive effect appeared. Young in period of growing up are subjected to experimentation, and usage of psychoactive substances. How much they will experiment with drugs depends, from availability of drugs, low regulations, parents, school authorities, local community. Therefore, an investigation was conducted among boys and girls from High schools in Čuprija with intent to determine is there a difference in frequency of use psychoactive substances for boys and girls.

Methods. Within this cross-sectional study, the data of number psychoactive substance users (marihuana, amphetamine, ecstasy, cocaine, heroin, LSD) were obtained using questionnaire among students in High schools in Čuprija. Total of 1195 students filled questionnaire in last class of the chosen week. They filled the questionnaire within 30 minutes.

Results. Every time, in every life conditions, boys used significantly more often ecstasy 6,1% and cocaine 2,1% compared to girls 2,4% and 0,7%. There was not significant difference between sexes in abuse of marihuana 48,2% and 48,1%, amphetamine 9,3% and 6,9%, heroin 0,2% and 0,1%, LSD 0,2% and 0,1%. During the last 12 months, and also last 30 days, boys were significantly more using ecstasy 2,9% and 2,1%, compared to girls 1,3% and 0,3%.

Conclusion. By analyzing these results we can conclude that is necessary to carry out preventive programs, enable development of social skills, informing about immediate effects and long term consequences of abusing psychoactive substances to the young.

Key words: psychoactive substances; opioid; adolescent; prevalence; risk factors; cross-sectional studies.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Ivica Jocić, Zavod za javno zdravlje Čuprija „Pomoravlje“ u Čupriji, Miodraga Novakovića 78, 35230 Čuprija, Tel: 063 10 21 830, E-mail: vakcine@zzjcuprija.com

Ivica Jocić, Department of Public Health Čuprija „Pomoravlje“ in Čuprija, Serbia, Miodraga Novakovića 78, 35230 Čuprija, Phone: +381 63 10 21 830, E-mail: vakcine@zzjcuprija.com

UVOD

Bolest zavisnosti podrazumeva, da osoba koristeći psihoaktivnu supstancu zanemaruje, životne aktivnosti, razvija psihičku i/ili fizičku zavisnost i oštećuje zdravlje na psihičkom, somatskom i socijalnom nivou.¹ Najvažnije zavisnosti su: alkoholizam, narkomanija, tabletomanija, nikotinizam.

Bolesti zavisnosti istovremeno predstavljaju bolesti ponašanja i deo su socijalne patologije sa izuzetno teškim posledicama po zdravlje. Medicinske supstance kao što su sedativi, antidepresivi, stimulanti, anabolički steroidi ili analgetici nisu ilegalni po definiciji, ali kada se upotrebljavaju na propisan način po receptu lekara. Psihoaktivna supstanca podrazumeva ilegalne droge kanabis (marihuana ili hašiš), amfetamine, LSD ili druge halucinogene, krek, kokain, ekstazi i heroin.²

U svetu rasprostranjenost bolesti zavisnosti varira u odnosu na brojne faktore, a posebno su značajni faktori pol i uzrast. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije, najčešće zloupotrebljavane supstance u svetu su alkohol i duvan.³ Za pušenje cigareta i konzumiranje alkohola se često smatra da otvaraju vrata drogama. Ako posmatramo sve adolescente, više je verovatno da će pušači, kao i konzumenti alkohola, probati druge supstance pre ostalih, uključujući i kanabis koji se često konzumira u kombinaciji sa duvanom (tzv. „džoint“).

U toku 2002. sprovedeno je pilot istraživanje o upotrebi supstanci među učenicima osnovnih i srednjih škola u šest okruga Republike Srbije. Istraživanje je sprovedeno sa ciljem da se ustanove navike naše omladine u vezi sa uzimanjem psihoaktivnih supstanci, nivoom informisanosti i stavovima o drogama. Uzorak je obuhvatio 1459 učenika, od kojih je 9,9% izjavilo da je probalo neku drogu. Pri prvom kontaktu najčešća droga je bila marihuana. Marihuanu je probalo 8,4% ispitanika bar jednom u toku života. Kontakt sa marihuanom je obično bio sa 15,5 godina. Ekstazi je probalo 0,4% ispitanika prosečne starosti 15,5 godina.

Alkohol u kombinaciji sa tabletama uzimalo je 1,5% ispitanika, a 3,1% alkohol sa marihuanom. Devojčice su mnogo informisanije o drogama i ranije počinju da njihovom zloupotrebom u odnosu na dečake. Drogu ispitanici najčešće mogu kupiti u diskoteci, kafiću, kod dilera ili u školi.⁴

U studiji sprovedenoj u Srbiji 2005. godine prevalencija korisnika kanabisa tokom života je bila 10% kod devojčica i 16% kod dečaka. Starost pri prvoj upotrebi kanabisa iznosila je 14 godina za većinu adolescenata. Iskustvo sa drugim ilegalnim drogama je registrovano za ukupno 4%. U pogledu procenata apstinencije tokom života za ilegalne psihoaktivne supstance, rezultati pokazuju da među svim adoles-

centima, oko 75% nije pod rizikom da će eksperimentisati sa ilegalnim drogama.⁵

Problem zloupotrebe droge ima i druge propratne pojave: širenje zaraznih bolesti, pranje novca, korupciju, kao i finansiranje terorističkih grupa. Prema Izveštaju UN za 2000, uočljiva su dva glavna problema – kokainska i heroinska zloupotreba i zavisnost, koje su na globalnom nivou najodgovornije za visok broj bolničkih tretmana, smrtnih ishoda, predoziranja, nasilja i umešanosti u organizovani kriminal.³

Bolesti zavisnosti prema brojnim pokazateljima u pravom smislu predstavljaju neinfektivnu epidemiju 21. veka. Zbog toga je neophodno kontinuirano sprovoditi programe prevencije kao i razvijati i unaprediti dijagnostiku, lečenje, rehabilitaciju, kao i istraživanja u ovoj oblasti.

ISPITANICI I METODE

U okviru ove studije preseka uz pomoć upitnika prikupili smo podatke o broju korisnika psihoaktivnih supstanci (marihuana, amfetamin, ekstazi, kokain, heroin i LSD) među učenicima Gimnazije, Medicinske i Tehničke škole u Čupriji, kao i podatke o njihovom znanju i stavu prema korišćenju psihoaktivnih supstanci.^{4, 10}

Anketirali smo 1195 učenika srednjih škola u Čupriji, koji su u periodu meseca aprila pohađali jednu od tri srednje škole u ovom gradu: Gimnaziju, Medicinsku školu ili Tehničku školu. Anketiranje je sprovedeno od strane jednog anketara i to na kraju poslednjeg časa izabrane radne nedelje. Učenici su sami popunjavati anonimnu anketu, a sva dodatna objašnjenja mogli su da dobiju od anketara. U toku popunjavanja ankete nastavnici su bili van prostorije gde se sprovodilo anketiranje. Vreme trajanja popunjavanja ankete je 20-30 minuta.

U statističkoj obradi podataka koristili smo χ^2 test i t-test. Od indikatora zdravstvenog stanja izračunavali smo prevalenciju i to za upotrebu psihoaktivnih supstanci bilo kada tokom života, tokom poslednjih 12 meseci, kao i tokom poslednjih 30 dana.

REZULTATI

Demografske karakteristike dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji

U tabeli 1 prikazana je distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema uzrastu. Između dečaka i devojčica nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na godine starosti.

Tabela 1. Distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema uzrastu.

Uzrast	Dečaci		Devojčice		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
15	75	15,8	145	20,1	220	18,4
16	145	30,5	186	25,8	331	27,7
17	129	27,2	196	27,2	325	27,2
18	110	23,2	166	23,1	276	23,1
19	16	3,4	27	3,8	43	3,6
Ukupno	475	100	720	100	1195	100

$$\chi^2 = 5,334 \quad p = 0,255$$

U tabeli 2 prikazana je distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema ostvarenom uspehu u školi. Devojčice su statistički značajno češće imale vrlo dobar i odličan uspeh u odnosu na dečake.

Tabela 2. Distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema ostvarenom uspehu na kraju prethodnog polugodišta.

Uspeh u školi	Dečaci		Devojčice		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
≤ 3	240	50,5	241	33,5	481	40,2
4-5	235	49,5	479	64,5	714	59,8
Ukupno	475	100	720	100	1195	100

$$\chi^2 = 44,963 \quad p = 0,0001$$

U tabeli 3 prikazana je distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema stepenu obrazovanja oca. Između dečaka i devojčica nije postojala značajna razlika u odnosu na stepen obrazovanja njihovih očeva. Većina očeva je imalo niži stepen obrazovanja.

Tabela 3. Distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema stepenu obrazovanja oca.

Stepen obrazovanja oca	Dečaci		Devojčice		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
Bez osnovne, osnovna ili srednja škola	301	63,4	508	70,6	809	67,7
Višaškola ili fakultet	174	36,6	212	29,4	386	32,3
Ukupno	475	100	720	100	1195	100

$$\chi^2 = 9,715 \quad p = 0,137$$

U tabeli 4 prikazana je distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema stepenu obrazovanja majke. Između dečaka i devojčica nije postojala značajna razlika u odnosu na stepen obrazovanja njihovih majki. Veći procenat majki je imalo niži stepen obrazovanja.

Tabela 4. Distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema stepenu obrazovanja majke.

Stepen obrazovanja majke	Dečaci		Devojčice		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
Bez osnovne, osnovna ili srednja škola	314	66,1	521	72,4	835	69,9
Višaškola ili fakultet	161	33,9	199	27,6	360	30,1
Ukupno	475	100	720	100	1195	100

$$\chi^2 = 9,673 \quad p = 0,139$$

U tabeli 5 prikazana je distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema bračnom statusu roditelja. Dečaci su češće imali roditelje u bračnoj zajednici u poređenju sa devojčicama, a dobijena razlika je bila na granici statističke značajnosti.

Tabela 5. Distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema bračnom statusu roditelja.

Bračno stanje roditelja	Dečaci		Devojčice		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
U braku	426	89,7	603	83,8	1029	86,1
Razvedeni	25	5,3	51	7,1	76	6,4
U vanbračnoj zajednici	7	1,5	23	3,2	30	2,5
Žive samo sa majkom	13	2,7	37	5,1	50	4,2
Žive samo sa ocem	4	0,8	5	0,7	9	0,8
Usvojeni	0	0,0	1	0,1	1	0,1
Ukupno	475	100	720	100	1195	100

$$\chi^2 = 10,726 \quad p = 0,057$$

U tabeli 6 prikazana je distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema socio-ekonomskim uslovima života. Devojčice su značajno češće imale srednje i lošije socio-ekonomske uslove života u odnosu na dečake.

Tabela 6. Distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema socio-ekonomskim uslovima života.

Socio-ekonomski uslovi	Dečaci		Devojčice		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
Dobri	362	76,2	534	74,3	896	75,0
Srednji	100	21,1	160	22,3	260	21,8
Loši	13	2,7	25	3,4	38	3,2
Ukupno	475	100	719	100	1194	100

$$\chi^2 = 27,572 \quad p = 0,0001$$

Zloupotreba psihoaktivnih supstanci od strane dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji

U tabeli 7 data je distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji u odnosu na korišćenje droge bilo kada u toku života. Dečaci su značajno češće koristili ekstazi i kokain u poređenju sa devojčicama. Između polova nije dobijena značajna razlika u odnosu na korišćenju drugih droga, kao što su marihuana i/ili hašiš, amfetamin, heroin i LSD.

Tabela 7. Distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji u odnosu na korišćenje različitih vrsta droga bilo kada u toku života.

Korišćenje droga bilo kada u toku života	Dečaci n = 475		Devojčice n = 720		Ukupno n = 1195		p vrednost
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	
Marihuana i/ili Hašiš	229	48,2	346	48,1	575	48,1	0,958
Amfetamin	44	9,3	50	6,9	94	7,9	0,145
Ekstazi	29	6,1	17	2,4	46	3,8	0,001
Kokain	10	2,1	5	0,7	15	1,3	0,032
Heroin	1	0,2	1	0,1	2	0,2	0,767
LSD	1	0,2	1	0,1	2	0,2	0,767

U tabeli 8 data je distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji u odnosu na korišćenje droge tokom poslednjih 12 meseci. Dečaci su značajno češće koristili ekstazi u poređenju sa devojčicama. Između polova nije dobijena značajna razlika u odnosu na korišćenje drugih droga, kao što su marihuana i/ili hašiš, amfetamin, heroin, kokain i LSD.

Tabela 8. Distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji u odnosu na korišćenje različitih vrsta droga tokom poslednjih 12 meseci.

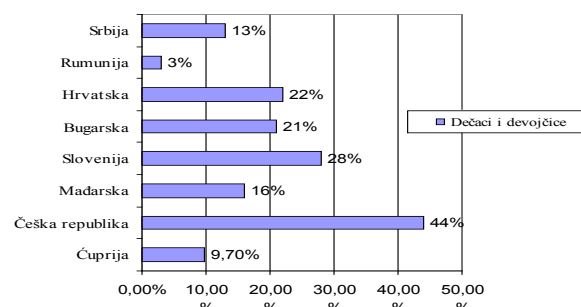
Korišćenje droga tokom poslednjih 12 meseci	Dečaci n = 475		Devojčice n = 720		Ukupno n = 1195		p vrednost
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	
Marihuana i/ili Hašiš	45	9,5	49	6,8	94	7,9	0,094
Amfetamin	1	0,2	3	0,4	4	0,3	0,546
Ekstazi	14	2,9	9	1,3	23	1,9	0,037
Kokain	5	1,1	3	0,4	8	0,7	0,187
Heroin	1	0,2	0	0	1	0,1	0,218
LSD	1	0,2	1	0,1	2	0,2	0,767

U tabeli 9 data je distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji u odnosu na korišćenje droge tokom poslednjih 30 dana. Dečaci su značajno češće koristili ekstazi tokom poslednjih 30 dana u odnosu na devojčice. Između polova nije uočena značajna razlika u odnosu na konzumiranje drugih droga.

Tabela 9. Distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji u odnosu na korišćenje različitih vrsta droga tokom poslednjih 30 dana.

Korišćenje droga tokom poslednjih 30 dana	Dečaci n = 475		Devojčice n = 720		Ukupno n = 1195		p vrednost
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	
Marihuana i/ili Hašiš	23	4,8	32	4,4	55	4,6	0,748
Amfetamin	1	0,2	1	0,1	2	0,2	0,767
Ekstazi	10	2,1	2	0,3	12	1,0	0,002
Kokain	3	0,6	1	0,1	4	0,3	0,149
Heroin	0	0	0	0	0	0	-
LSD	0	0	0	0	0	0	-

Ako se posmatra na nivou ukupne populacije prevalencija korišćenja marihuane i/ili hašiša bilo kada u toku života za učenike srednjih škola u Čupriji je nešto niža 9,7% u odnosu na Srbiju 13%. U okolnim zemljama prevalencija je dosta velika a najmanja je u Rumuniji 3% što je prikazano na slici 1.



Slika 1. Prevalencija korišćenja marihuane i/ili hašiša bilo kada u toku života za učenike srednjih škola u Čupriji, kao i za učenike okolnih zemalja (Bjegović V, Manzoni JM, Ćirić Janković S, Prepelicay S. Istraživanje o zloupotrebi alkohola i drugih droga u Srbiji, 2005. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2006.)

U tabeli 10 data je distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema uzrastu kada je osoba prvi put koristila određenu vrstu droge. Između dečaka i devojčica nije dobijena značajna razlika u odnosu na uzrast kada su prvi put koristili bilo koju drogu (marihuana i/ili hašiš, amfetamin, ekstazi, kokain, heroin i LSD). Međutim, oba pola su ranije (već sa 12 godina) probali marihuanu i/ili hašiš, kao i ekstazi, u odnosu na sve druge droge.

Tabela 10. Distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema uzrastu kada je osoba prvi put koristila određenu vrstu droge.

Uzrast kada je osoba prvi put koristila marihuana i/ili Hašiš	Dečaci		Devojčice		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
12	1	1,7	2	3,4	3	2,5
13	2	3,4	3	5,2	5	4,2
14	4	6,9	4	6,9	8	6,7
15	15	25,9	15	25,9	30	25,2
16	22	37,9	13	22,4	35	29,4
17	13	22,4	14	24,1	27	22,7
18	1	1,7	7	12,1	8	6,7
Ukupno	58	100	58	100	119	100
$\chi^2 = 7,3846$ $p > 0,05$						
Uzrast kada je osoba prvi put koristila Amfetamin	Dečaci		Devojčice		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
16	1	100	2	50,0	3	60,0
17	0	0	1	25,0	1	20,0
18	0	0	1	25,0	1	20,0
Ukupno	1	100	4	100	5	100
$\chi^2 = 0,0523$ $p > 0,05$						
Uzrast kada je osoba prvi put koristila Ekstazi	Dečaci		Devojčice		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
12	0	0	1	5,9	1	2,8
13	1	3,4	1	5,9	2	5,7
14	2	6,9	2	11,8	4	11,4
15	9	31,0	2	11,8	11	31,4
16	10	34,5	4	23,5	14	40,0
17	5	17,2	6	35,3	11	31,4
18	2	6,9	1	5,9	3	8,6
Ukupno	29	100	17	100	35	100
$\chi^2 = 4,0094$ $p > 0,05$						
Uzrast kada je osoba prvi put koristila Kokain	Dečaci		Devojčice		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
13	2	20,0	0	0	2	13,3
14	1	10,0	2	40,0	3	20,0
15	1	10,0	0	0	1	6,7
16	3	30,0	2	40,0	5	33,3
17	1	10,0	1	20,0	2	13,3
18	2	20,0	0	0,0	2	13,3
Ukupno	10	100	5	100	15	100
$\chi^2 = 4,3501$ $p > 0,05$						
Uzrast kada je osoba prvi put koristila Heroin	Dečaci		Devojčice		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
15	1	100	1	100	2	100
Ukupno	1	100	1	100	2	100
Uzrast kada je osoba prvi put koristila LSD	Dečaci		Devojčice		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
15	1	100	1	100	1	100
Ukupno	1	100	1	100	1	100

U tabeli 11 prikazana je distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema tome da li lično poznaju neku osobu koja uzima bilo koju vrstu droge. Između dečaka i devojčica nije postojala značajna razlika u odnosu na broj osoba koje su poznavali a koje su koristile neku od droga. Međutim, najveći procenat dečaka i devojčica je poznavao osobe koje su koristile marihuanu i/ili hašiš.

Tabela 11. Distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema tome da li lično poznaju neku osobu koja uzima bilo koju vrstu droge.

Poznanstvo sa osobom koja uzima neku drogu	Dečaci n = 475		Devojčice n = 720		Ukupno n = 1195		p vrednost
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	
Marihuana i/ili Hašiš	229	48,2	346	48,1	575	48,1	0,958
Amfetamin	44	9,3	50	6,9	94	7,9	0,145
Ekstazi	140	29,5	207	28,8	347	29,0	0,787
Kokain	46	9,7	79	11,0	125	10,5	0,476
Heroin	46	9,7	79	11,0	125	10,5	0,476
LSD	27	5,7	47	6,5	74	6,2	0,554

U tabeli 12 prikazana je distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema mestu gde se lako može kupiti marihuana i/ili hašiš. Devojčice su statistički značajno češće smatrale da se droga može kupiti u kafiću i/ili diskoteci, ili nisu znale gde se droga može kupiti, u odnosu na dečake.

Tabela 12. Distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema mestu gde se lako može kupiti marihuana i/ili hašiš.

Mesta na kojima učenici mogu da kupe marihuanu i/ili hašiš	Dečaci		Devojčice		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
Ne znaju za takvo mesto	135	28,4	239	33,2	374	31,3
Na ulici ili u parku	111	23,4	119	16,5	230	19,2
U školi	41	8,6	52	7,2	93	7,8
U diskoteci ili kafiću	87	18,3	197	27,4	284	23,8
Od dilera	100	21,1	109	15,1	209	17,5
Druga mesta*	1	0,2	4	0,6	5	0,4
Ukupno	475	100	720	100	1195	100

$$\chi^2 = 26,162 \quad p = 0,0001$$

* Od druga, drugarice iz odeljenja, od komšije

U tabeli 13 data je distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema tome da li zavisnost od droge shvataju kao prestup ili kao bolest. Devojčice statistički značajno češće zavisnost od droge shvataju kao bolest u poređenju sa dečacima.

Tabela 13. Distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema tome da li zavisnost od droge shvataju kao prestup ili kao bolest.

Da li zavisnost od droge shvataju kao prestup ili kao bolest	Dečaci		Devojčice		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
Više kao prestup	74	15,6	86	11,9	160	13,4
Više kao bolest	303	63,8	524	72,8	827	69,2
I jedno i drugo	22	4,6	25	3,5	47	3,9
Ne zna	76	16,0	85	11,8	161	13,5
Ukupno	475	100	720	100	1195	100

$$\chi^2 = 10,880 \quad p = 0,012$$

U tabeli 14 prikazana je distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema tome da li se slažu sa izjavom da bi ljudi morali da shvate potrebu za marihuanom. Devojčice su se značajno manje slagale sa izjavom da bi ljudi morali da shvate potrebu za marihuanom, u poređenju sa dečacima.

Tabela 14. Distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema tome da li se slažu sa izjavom da bi ljudimorali da shvate potrebu za marihuanom.

Da li se slažu sa izjavom da bi ljudi morali da shvate potrebu za marihuanom	Dečaci		Devojčice		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
U potpunosti se slažem	24	5,1	17	2,4	41	3,4
Uglavnom se slažem	24	5,1	28	3,9	52	4,4
Niti se slažem, niti se ne slažem	149	31,4	172	23,9	321	26,9
Uglavnom se ne slažem	72	15,2	104	14,4	176	14,7
U potpunosti se ne slažem	206	43,4	399	55,4	605	50,6
Ukupno	475	100	720	100	1195	100

$$\chi^2 = 21,198 \quad p = 0,0001$$

U tabeli 15 prikazana je distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema tome da li se slažu sa izjavom da bi ljudi morali da shvate potrebu za heroinom. Nije postojala značajna razlika između polova u odnosu na to da li se slažu sa izjavom da bi ljudi morali da shvate potrebu za heroinom. Mada se većina u potpunosti ne slaže sa ovom izjavom.

Tabela 15. Distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema tome da li se slažu sa izjavom da bi ljudi morali da shvate potrebu za heroinom.

Da li se slažu sa izjavom da bi ljudi morali da shvate potrebu za marihuanom	Dečaci		Devojčice		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
U potpunosti se slažem	9	1,9	7	1,0	16	1,3
Uglavnom se slažem	11	2,3	17	2,4	28	2,3
Niti se slažem, niti se ne slažem	106	22,3	143	19,9	249	20,8
Uglavnom se ne slažem	62	13,1	81	11,3	143	12,0
U potpunosti se ne slažem	287	60,4	472	65,6	759	63,5
Ukupno	475	100	720	100	1195	100

$$\chi^2 = 4,614 \quad p = 0,329$$

U tabeli 16 prikazana je distribucija distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema stavovima o tome da li ljudima odobravaju da rade određene stvari. Devojčice značajno češće nisu odobravale ljudima upotrebu ekstazi ili heroina 1-2 puta nedeljno, kao i povremenu upotrebu marihuane i/ili hašiša u odnosu na dečake.

Tabela 16. Distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema stavovima o tome da li odobravaju ljudima da rade određene stvari.

Stavovi o tome da li se odobrava ljudima da rade sledeće stvari:	Dečaci n = 475		Devojčice n = 720		Ukupno n = 1195		p vrednost
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	
Da probaju ekstazi 1 - 2 puta nedeljno:							0,018
Odobrava	81	17,1	94	13,1	175	14,6	
Ne odobrava	356	74,9	575	79,9	467	39,1	
Ne zna	38	8,0	51	7,1	89	7,4	
Da probaju heroin 1 - 2 x nedeljno:							0,0001
Odobrava	13	2,7	9	1,3	22	1,8	
Ne odobrava	436	91,8	689	95,7	1125	94,1	
Ne zna	26	5,5	22	3,1	48	4,0	
Da povremeno puše marihuanu i/ili hašiš							0,0001
Odobrava	77	16,2	56	7,8	133	11,1	
Ne odobrava	359	75,6	629	87,3	988	82,7	
Ne zna	39	8,2	35	4,9	74	6,2	

U tabeli 17 prikazana je distribucija dečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema stavovima o tome koliko određene navike štete zdravlju. Devojčice su značajno češće smatrale da redovno pušenje marihuane i/ili hašiša veoma oštećuje zdravlje u poređenju sa dečacima. Takođe, su smatrale korišćenje ekstazija 1-2 puta u životu, kao i kokaina 1-2 puta u životu umereno ili veoma oštećuje zdravlje.

Tabela 17. Distribucijadečaka i devojčica srednjih škola u Čupriji prema stavovima o tome koliko određene navike štete zdravlju.

Stavovi srednjoškolaca o tome koliko sledeće navike štete zdravlju	Dečaci n = 475		Devojčice n = 720		Ukupno n = 1195		p vred- nost
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	
Redovno pušenje marihuane ili hašiša							0,0001
Nimalo	89	8,2	41	5,7	80	6,7	
Neznatno	32	6,7	18	2,5	50	4,2	
Umereno	59	12,4	41	5,7	100	8,4	
Veoma	312	65,7	593	82,4	905	75,7	
Ne znam	33	6,9	27	3,8	60	5,0	
Probati ekstazi 1-2 puta u životu							0,008
Nimalo	69	14,5	61	8,5	130	10,9	
Neznatno	54	11,4	67	9,3	121	10,1	
Umereno	83	17,5	132	18,3	215	18,0	
Veoma	213	44,8	374	51,9	587	49,1	
Ne znam	56	11,8	86	11,9	142	11,9	
Probati kokain 1-2 puta u životu							0,001
Nimalo	59	12,4	53	7,4	112	9,4	
Neznatno	41	5,6	32	4,4	73	6,1	
Umereno	41	8,6	79	11,0	120	10,0	
Veoma	278	56,5	477	66,3	755	63,2	
Ne znam	56	11,8	79	11,0	135	11,3	

DISKUSIJA

Zloupotreba psihoaktivnih supstanci kod mladih ima svoje specifičnosti. Početak zloupotrebe psihoaktivnih supstanci, upravo se najčešće odigrava u periodu adolescencije, koji počinje od 11, 12. i traje do 20, 25. godine kada se završava sazrevanje. Odlikuju ga burne fizičke i psihičke promene. Zbog nedovoljne izgrađenosti mlade ličnosti individua je u ovoj fazi razvoja u većoj meri prijemčiva na različite uticaje i eksperimentisanja, a među njima je i zloupotreba supstanci. Rizik inicijacije prožima čitavu adolescenciju. Upravo zbog toga, vlada veliko interesovanje za ovu pojavu, s obzirom da postoji veliki rizik da će adolescent iz faze eksperimentisanja preći u fazu redovne upotrebe i zavisnosti.⁶

Istraživanje o zloupotrebi alkohola i drugih droga među mladima uzrasta 16 godina u Srbiji, sprovedeno 2005. godine, je pokazalo da je prevalencija korisnika ilegalnih droga, sem kanabisa, bila 13,5%, i to 10,6% za devojčice i 16,6% za dečake. Kanabis je koristilo 13% učenika u Beogradu i Novom Sadu, a svega 11% u Nišu.⁵

Kanabis, u obliku marihuane ili hašiša, je bila najvažnija i najrasprostranjenija ilegalna supstanca koju su konzumirali učenici u Srbiji. Oko 12,9% učenika je koristilo kanabis tokom života, od čega 10% devojčice i 16% dečaci. U Srbiji je tokom poslednjih 30 dana oko 4,7% učenika koristilo

kanabis 3% devojčice i 7% dečaci. Prevalencija korisnika različitih vrsta droga je niža za devojčice nego za dečake. Među učenicima koji su naveli iskustva sa ilegalnim drogama 3,7% učenika, većina je takođe, imala iskustva sa kanabisom, od čega 83,3% devojčica i 84,1% dečaka.⁵ Osim kanabisa 12,9%, najučestalije korišćene droge su ekstazi 2,3%, a zatim amfetamin 1,7%, heroin i kokain 1,5%. Prevalencija korisnika LSD-a i drugih halicinogena tokom života je mala i iznosi oko 1%.

Uzrast kada je osoba započela sa korišćenjem određene droge veoma varira i zavisi prvenstveno od vrste korišćene supstance. Oko 11,8% učenika je drogu probalo sa 13 ili manje godina, uključujući jednu trećinu devojčica 37,2% i dve trećine dečaka 62,8%, dok je većina, njih oko 88,2%, prva iskustva sa drogom imala između 14 i 16 godine.⁵

U zemljama Evrope drogu češće koriste dečaci nego devojčice i to obično je probaju sa oko 14 godina života. Rezultati ESPAD studije ukazuju da je prevalencija korisnika kanabisa, bilo kada tokom života, među decom uzrasta 16 godina najveća u Švajcarskoj 40%, Velikoj Britaniji 38% i Francuskoj 38%, a najniža u Rumuniji (3%, Tursko 4% i na Kipru 4%.⁷

Istraživanje Zavoda za bolesti zavisnosti, sprovedeno 2001. godine, ukazuje na visoku prevalenciju korisnika kanabisa tokom života u Beogradu i ona iznosi 16,1%.¹

Međutim u 6 ruralnih regiona Srbije, prosečna prevalencija korisnika kanabisa tokom života je bila 8,4%, i to 7,1% za devojčice i 10,2% za dečake.⁴

U ruralnim regionima Srbije prosečna starost ispitanika koji su konzumirali kanabis je bila 15,3 godina 4, a u Beogradu 14,8 godina.⁹

Studiju koju je 2001. godine izveo Zavod za bolesti zavisnosti, takođe, je pokazala da je korišćenje marihuane češće u kasnijim godinama života. Tako je npr. čak njih 83% probalo marihuanu tek posle 14 godine života.⁸

Rezultati naše studije, sprovedene u Čupriji među učenicima srednjih škola uzrasta 15-19 godina, takođe potvrđuju rezultate drugih studija 5-8 da su dečaci češći korisnici droga nego devojčice. Tako su tokom života dečaci značajno češće koristili ekstazi 6,1% i kokain 2,1% u poređenju sa devojčicama 2,4% i 0,7%.

Međutim, između polova nije dobijena značajna razlika u korišćenju marihuane i/ili hašiša 48,2% i 48,1%, amfetamina 9,3% i 6,9%, heroina 0,2% i 0,1% i LSD 0,2% i 0,1%.

Tokom poslednjih 12 meseci, kao i tokom poslednjih 30 dana, dečaci su jedino značajno češće koristili ekstazi 2,9% odnosno 2,1% u poređenju sa devojčicama 1,3% odnosno 0,3%.

Između dečaka i devojčica nije dobijena značajna razlika ni u odnosu na uzrast kada su prvi put koristili bilo koju vrstu droge. Oba pola su ranije (već sa 12 godina) probali marihuanu i/ili hašiš, kao i ekstazi, u odnosu na sve druge droge. Broj korisnika marihuane i/ili hašiša, a zatim estazi, tokom života, kao i tokom poslednjih 12 meseci i 30 dana, bio je vodeći u sve tri srednje škole u Čupriji.

Rezultati Evropskog istraživanja, o upotrebi alkohola i drugih droga sprovedenog u Srbiji 2008. godine, među mladima ukazuju da čak 15,1% učenika prvih razreda srednjih škola navodi da su tokom života bar jednom upotrebljavali neku od sledećih psihoaktivnih supstanci: marihuanu i/ili hašiš, amfetamine, LSD, kokain, ekstazi, heroin, alkohol u kombinaciji sa lekovima i sedative bez lekarskog recepta.¹⁰

Ne uočavaju se značajne razlike u upotrebi ilegalnih droga među dečacima i devojčicama, s tim što nešto veći procenat devojčica 15,3%, nego dečaka 14,8% prijavljuje upotrebu neke ilegalne droge tokom života. Najmanje jedan put u životu marihuanu je probalo 6,7% učenika, i to 8,8% dečaka i 4,9% devojčica. Značajno je veći procenat dečaka nego devojčica koji su koristili marihuanu u proteklih 12 meseci, 6,8% prema 3,2%. Tokom proteklih 30 dana, što može ukazati na početak redovnije upotrebe, marihuanu je koristilo 2,3% učenika i to: 3,3% dečaka i 1,5% devojčica.¹⁰

Čak 7,6% mladih je tokom života koristilo sedative bez lekarskog recepta, 2,7% alkohol u kombinaciji sa pilulama, dok je ekstazi probalo 1,6% učenika. Devojčice su u značajno većem procentu koristile sedative bez lekarskog recepta u toku života, 10% devojčica naspram 4,8% dečaka.¹⁰

U okviru studije koja se bavila istraživanjem zloupotrebe alkohola i drugih droga među mladima Srbije uzrasta 16 godina konstatovano je da čak 40% ispitanika zna da se kanabis može kupiti na više mesta, kao npr. na ulici ili u parkovima 21,7%, diskotekama 19%, ili od dilera 16,7%. Drugih 12,4% učenika bilo je sigurno da se kanabis može nabaviti u školi. Međutim većini učenika 60,6% nije znalo mesto gde se kanabis može nabaviti.⁵

U našoj studiji sprovedenoj u Čupriji najveći procenat učenika Gimnazije smatrao je da se droga može kupiti u diskoteci ili kafiću, a zatim od dilera. Srednjoškolci Tehničke škole smatrali su da se droga najlakše može nabaviti na ulici ili u parku, a srednjoškolci Medicinske škole u diskoteci ili kafiću, a zatim na ulici ili u parku.

Poredeći ove tri srednje škole u Čupriji može se konstatovati da su deca u Gimnaziji i Medicinskoj školi češće koristila različite vrste droga u odnosu na decu Tehničke škole gde je bila veća zloupotreba alkohola i veći procenat pušača.

Interesantna je činjenica da su deca Gimnazije i Medicinske škole češće imala bolji uspeh, duže živela u mestu stalnog boravka, ređe se selila, imala manji broj članova po-

rodice, kao i roditelje koji su češće živeli u braku i imali veći stepen obrazovanja.

Naši rezultati, slično rezultatima drugih istraživača⁵, ukazuju da je zloupotreba droge češća među decom sa boljim socio-ekonomskim uslovima života.

Na osnovu dobijenih rezultata našeg istraživanja kao i rezultata drugih studija, može se zaključiti da je neophodno intezivirati preventivne aktivnosti na ranom (predškolskom i osnovno-školskom) uzrastu, kako bi se sprečilo sa ranim započinjanjem upotrebe svih psihoaktivnih supstanci. Intezivirati rad sa roditeljima i drugim značajnim odraslim osobama iz okruženja dece i mladih.

Uključiti celokupnu zajednicu u programe smanjenja upotrebe psihoaktivnih supstanci i kroz preventivne programe omogućiti deci i mladima razvijanje socijalnih veština i informisanje o neposrednim efektima i dugoročnim posledicama upotrebe psihoaktivnih supstanci.

LITERATURA

1. Marić J. Klinička psihijatrija. Beograd: Megraf, 2001.
2. Knežević T, ur. Zdravlje stanovnika Srbije. Analitička studija 1997-2007. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, 2008.
3. The World health report 2001: Mental health: new understanding, new hope. Geneva: World Health Organization, 2001.
4. Dimitrijević I, Brković D, Dimčić-Tasić G, i ost. Nivo znanja, stavovi i upotreba supstanci među učenicima osnovnih i srednjih škola u Beogradu 2010/2011 – pilot studija. Sanamed 2011; 6: 13-7.
5. Manzoni JM, Bjegović V, Ćirić-Janković S, Prepeliczay S. Istraživanje o zloupotrebi alkohola i drugih droga među mladima u Srbiji EAR 2005. Kongres „Mentalno zdravlje dece i mladih – izazovi i perspektive“. Zlatibor: 17-20 Maj, 2007. Zbornik sažetaka. Beograd: DAPS, 2007.
6. Petrović PS. Droga i ljudsko ponašanje. Gornji Milanovac: Dečje novine, 1983.
7. Hibell B, Andersson B, Bjarnasson T, et al. The 2003 ESPAD Report: Alcohol and other drug use among students in 35 European countries. Stockholm: Swedish Council for Information on Alcohol and other Drugs, 2004.
8. Ćirić-Janković S, Dragan-Saveljić J, Jovanović-Ćupić V. Prevencija zloupotrebe psihoaktivnih supstanci (PAS) u lokalnoj zajednici – analiza rezultata istraživanja. Beograd: Zavod za bolesti zavisnosti, 2001.
9. Pavlović Z, Jakovljević B. Učestalost i faktori rizika od upotrebe psihoaktivnih supstancija kod mladih. Vojnosanit Pregl 2008; 65: 441-8.
10. Evropsko istraživanje o upotrebi alkohola i drugih droga među mladima u Srbiji, 2008. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije i Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, Beograd, 2009.

Incidenca karcinoma prostate na ponovljenim biopsijama kod pacijenata sa prethodno dijagnostikovanom visoko stepenom prostatičnom intraepitelnom neoplazijom i atipičnom sitno acinarnom proliferacijom na inicijalnoj biopsiji

The incidence of prostate carcinoma on repeated biopsy detected after an initial diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation

Stevan Matić¹, Ibrahim Preljević², Dušica Petrović¹

1. Fakultet medicinskih nauka, Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac

2. Služba za Patologiju i sudsku medicinu, Zdravstveni centar, Novi Pazar

PRIMLJEN 22.03.2013.

PRIHVACEN 29.08.2013.

SAŽETAK

Cilj. Cilj istraživanja je bio da se uradi uporedna analiza VSPIN i ASAP nađenih na inicijalnoj biopsiji i AP dijagnostikovanog na ponovnoj biopsiji u odnosu na broj uzetih isečaka i broj zahvaćenih isečaka.

Metode. Analizirano je 536 pacijenata sa urađenom iglenom biopsijom prostate. Primenjene su patohistološke metode istraživanja. Pacijenti odnosno iglene biopsije prostate svrstane su na osnovu broja uzetih uzoraka u tri grupe: I grupa 2-7 uzoraka (275 pacijenata), II grupa 8 – 10 uzoraka (131) i III grupa 11-12 uzoraka (130) biopsije prostate. Takođe, prema broju iglenih uzoraka prostate zahvaćenih sa VSPIN i/ili ASAP svrstane su u dve grupe: monofokalno (zahvaćen jedan igleni uzorak prostate) i multifokalno (zahvaćeno 2-4 iglenih uzoraka prostate) zahvatanje.

Rezultati. VSPIN i/ili ASAP su nađen u I grupi ukupno u 80 od 275 pacijenata (29,1%), u II u 50/131 pacijenata (38,2%) i u III grupi u 58/130 (44,6%). Od 201 pacijenata sa VSPIN i/ili ASAP rebiopsija je urađena u 55 (45 VSPIN, 7 ASAP i 3 VSPIN/ASAP). Od 55 pacijenata sa dijagnostikovanim VSPIN i ASAP na prvoj biopsiji, AP je u rebiopsiji nađen u 26 (47,3 %). AP je nađen u rebiopsiji u 18/45 (40,0%), sa VSPIN na inicijalnoj biopsiji, u 5/7 (71,4%) sa ASAP i u sva 3 (100%) sa istovremenim VSPIN/ASAP. Od 22 pacijenata monofokalnog zahvatanja VSPIN i/ili ASAP u 8 (36,4%) je u rebiopsiji bio nađen AP, a u 33 multifokalnog zahvatanja u rebiopsiji je u 18 (54,5%) nađen AP.

Zaključak. Postoji statističko značajno veći rizik od nalaze AP na rebiopsiji, kod VSPIN i ASAP dijagnostikovanih na inicijalnoj biopsiji. Postoji statistički značajna korelacija u detekciji VSPIN, ASAP i AP u odnosu na broj uzetih isečaka, kao i statistički značajno veća učestalost kod multifokalnog zahvatanja u rebiopsiji.

Cljučne reči: neoplazije prostate; prostatična intraepitelijalna neoplazija; biopsija

Stevan Matic¹, Ibrahim Preljevic², Dušica Petrovic¹

1. Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

2. Department of Pathology, Health Center, Novi Pazar, Serbia

RECEIVED 22.03.2013.

ACCEPTED 29.08.2013.

ABSTRACT

Objective. The aim of our study was to determine the influence of the extent and involved needle biopsy sampling with HGPIN/ ASAP at initial biopsy, on the detection rate on the repeated biopsy.

Methods. Our case series consists of 536 patients with initial needle biopsy of prostate. The patients were divided at three groups, according to the number of biopsy specimens: I group 2-7 biopsy specimens (275 patients), II group 8 – 10 (131.) and III group 11-12 (130) biopsy specimens. We reviewed the repeat biopsy records of 55 patients in whom HGPIN and/or ASAP had been detected on initial needle biopsy of the prostate (45 cases with HGPIN, 7 cases with ASAP and 3 cases with HGPIN/ASAP) According to the number of biopsy specimens involved with HGPIN/ASAP the patients were divided at two groups: monofocal (involved one biopsy core) and multifocal (involved 2-4 biopsy cores).

Results. HGPIN/ASAP were found in I group in 80/275 patients (29,1%), in II in 50/131 patients (38,2%) and at III group in 58/130 (44,6%). Among 55 cases with HGPIN and/or ASAP on initial biopsy, PA was detected in 26 cases (47,3%). PA was detected in 18 cases (40,0%) out of 45 cases with initial diagnosis HGPIN, in 5 cases out of 7 cases (71,4%) with ASAP and in all 3 cases (100%) with HGPIN/ASAP. Among 22 cases with monofocal HGPIN/ASAP, on rebiopsy PA was found in 8 cases (36,4%). Among 33 cases with multifocal HGPIN/ASAP, on repeated biopsy PA was found in 18 cases (54,5%). Among 45 cases HGPIN and/or ASAP were significant determinant of the subsequent occurrence of PA. The cancer detection rate was higher in patients with ASAP and ASAP associated with HGPIN

Conclusion. There is a statistically significant increased risk of AP findings at repeated biopsy, in HGPIN and ASAP diagnosed at initial biopsy. There was a statistically significant correlation between the detection of HGPIN, ASAP and AP compared to the number of slices taken, as well as significantly higher incidence in multifocal sampling in repeated biopsy.

Key words: prostatic neoplasms; prostatic intraepithelial neoplasia; biopsy.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Stevan Matić, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Svetozara Markovića 69, 34000 Kragujevac, E-mail: stevan-008@hotmail.com

Stevan Matic, Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac, Svetozara Markovića 69, 34000 Kragujevac, Serbia, E-mail: stevan-008@hotmail.com

UVOD

Adenokarcinom prostate (AP) prema svim svetskim statistikama nalazi se među najznačajnijim malignim tumorima kod muškaraca i njegova incidenca je u porastu, a učestalost mu raste sa starenjem.^{1,2,3} Kod muškaraca, prema podacima iz literature, AP je prvi po incidenciji, a drugi kao uzrok smrti iza karcinoma pluća i stopa mortaliteta od AP je neprestano u porastu.¹

U dijagnostici i tretmanu pacijenata sa AP, zadnjih godina veliki značaj se posvećuje premalignim lezijama prostate, zbog njihovog visoko prediktivnog značaja, za nastanak AP, udruženosti sa AP, kao i velikih histopatoloških diferencijalno dijagnostičkih problema u distinkciji sa AP.^{4,5,6}

Dve najznačajnije moguće premaligne lezije prostate su prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) i atipična sitno acinarna proliferacija (ASAP) koja se označava i kao „atipične žlezde suspektne na karcinom“.^{6,7}

PIN se definiše kao „premaligna proliferacija atipičnih duktalnih i acinarnih ćelija“. PIN se kvantifikuje u dva stepena: Nisko stepeni PIN (NSPIN) i Visoko stepeni PIN (VSPIN). Na osnovu epidemioloških, histopatoloških, molekularnih i eksperimentalnih studija, pokazano je da je VSPIN, najsignifikantniji faktor rizika za AP i reprezentuje premalignu fazu AP.^{1,3,4} VSPIN se po podacima u literaturi dijagnostikuje u 5% do 7% biopsija prostate. Rizik od subsekventnog karcinoma varira od 25% do 79%.^{3,8}

Mali fokusi atipičnih žlezda sa nekim histološkim karakteristikama AP označavaju se kao atipična sitno acinarna proliferacija (ASAP). Termin ASAP je bio uveden od Iczkowski et al in 1997⁷ i definiše se kao „fokus malih acinarnih struktura formiranih od atipičnih epitelnih ćelija“. Prema podacima u literaturi ASAP se nalazi u 1,5% do 9% biopsijskih uzoraka prostate. Dijagnoza „atipične žlezde suspektne na karcinom“ u iglenim biopsijama prostate su udružene sa 40% do 50% rizika od nalaza AP na subsekventnim biopsijama. Podaci u literaturi ukazuju da detekcija AP na ponovnim biopsijama variira od 21% do 51%, kod pacijenata sa ASAP.^{3,4,7,9}

Retko su VSPIN i ASAP topografski susedi i nalaz istovremeno obe lezije jedne uz drugu, u biopsijskom uzorku prostate se definiše kao fokalni VSPIN/ASAP. Referisana učestalost ove kombinovane lezije je 1% do 4,4%.^{5,6} Prosečan referisani rizik u studijama od nalaza AP na ponovnim biopsijama je 53% sa rasponom od 50% do 75%.^{5,6,7} Ovi podaci su signifikantno veći nego referisani rizik od maligniteta na biopsijama koje prate VSPIN ili ASAP kada su sami. Ovaj povećan rizik sa VSPIN/ASAP smatra se da određenim delom nesumnjivo reflektuje nemogućnost histološke distinkcije fokusa koji ustvari predstavlja AP udružen sa VSPIN.

Prema nekim podacima iz literature pokazana je korel-

acija između broja uzetih isečaka prostate koji su zahvaćeni VSPIN i ASAP na incijalnoj biopsiji sa dijagnostikovanim AP na ponovljenim biopsijama.^{8,11}

Povišen nivo serumskog PSA ili suspektna prostata na rektalnom pregledu zahtevaju biopsiju prostate. Odsustvo dostupnosti imunohistohemijskih bojenja, koje mogu diferencirati benigne od malignih acinusa, i slab dijagnostički značaj odsustva bazalnih ćelija u nekim slučajevima komplikuje dijagnozu AP.^{12,13,14} Takođe, ASAP je stanje u kome patolog ima nedovoljno podataka da napravi dijagnozu, i raste sumnja na karcinom. Mnoge studije su pokušale da identifikuju kliničke, histološke ili molekularne karakteristike ASAP koje koreliraju sa rizikom od AP u ponovnim pratećim biopsijama, ali do sada nema pokazanih prediktivnih parametara.

Dijagnoza VSPIN/ASAP treba biti praćena sa notom signifikantno povećanog rizika od nalaza maligniteta na rebiopsiji. Stoga dijagnoza VSPIN i ASAP, bez karcinoma, treba da usmeri urologa na kliničko praćenje pacijenta i ponovnu biopsiju.^{3,6,8}

Poznavanje visine učestalosti AP na ponovnoj biopsiji, predstavlja pomoć urologu u primarnom tretmanu i u odluci za određivanje strategije tretmana pacijenata za sumnjive slučajeve. Iz ovog razloga mi smo istraživali rezultate ponovnih biopsija pacijenata sa ASAP i VSPIN.

Cilj je bio da se evaluiira incidenca VSPIN i ASAP u incijalnoj biopsijskoj šemi i da se determiniše nalaz AP u ponovnoj biopsiji.

Cilj rada je bio da analiziramo učestalost VSPIN, ASAP i AP u iglenim biopsijama prostate, kao i stepen njihove detekcije u korelaciji sa brojem uzetih iglenih uzoraka tkiva prostate.

Takođe, cilj nam je bio da utvrdimo da li postoji povezanost između broja iglenih isečaka tkiva prostate zahvaćenih VSPIN i ASAP na incijalnoj biopsiji sa dijagnostikovanim AP na ponovnoj biopsiji i da li je ovo od prediktivnog značaja.

MATERIJAL I METODE

Istraživački materijal čini 536 pacijenata sa urađenom iglenom biopsijom prostate u petogodišnjem vremenskom periodu. Istarsaživački rad je obavljen u Centru za patološko anatomsku dijagnostiku KC-a u Kragujevcu (254 sl), Službi za patologiju i sudsku medicinu u Novom Pazaru (156 sl.) i specijalističkoj ambulanti „Dr Vezmar“ (126 sl). Indikacija za biopsiju bio je abnormalni digitalni rektalni nalaz, suspektan transrektalni ultrazvučni nalaz i/ili nivo serumskog PSA > 4.0 ng/mL.

Dobijeni isecci su fiksirani u 4% puferovanom formal-

inu, kalupljeni u parafinske blokove i sečeni na mikrotomu u preparate debljine 4-6 mikrometra. Primenjena je standardna metoda bojenja hematoksilin-eozin, kao i histohe-mijske metode bojenja Alcian blue, Masson.

Retrospektivno smo analizirali medicinske protokole 536 pacijenata, koji su imali urađenu iglenu biopsiju prostate zbog sumnje na dijagnozu AP. Biopsijske rezultate smo klasifikovali u četiri kategorije: AP, benigna prostata (prostatitis, prostatični infarkt, flordna hiperplazija bazalnih ćelija, svetloćelijska kribriiformna hiperplazija i dr.) ili benigna hiperplazija prostate (BHP), ASAP, i VSPIN.

Od 201 pacijenata sa dijagnostikovanom VSPIN i ASAP na prvoj biopsiji, u 55 slučajeva je urađena ponovna biopsija. Ovih 55 pacijenata sa VSPIN/ASAP, čiji biopsijski uzorci nisu otkrili AP na inicijalnoj biopsiji, imalo je prateću biopsiju unutar 6 meseci do 4 godine od dijagnoze. Prosečan interval između prve biopsije sa dijagnozom VSPIN ili ASAP do rebiopsije bio je 14.6 meseci.

Iglene biopsije tkiva prostate kako je naznačavano u pro-pratnicama za patohistološki pregled uzimane su iz levog i desnog lobusa prostate, i njihov broj po pacijentu se kretao od 2 do 12 isečaka. Pacijenti odnosno iglene biopsije prostate svrstane su na osnovu broja uzetih uzoraka u tri grupe: I grupa 2-7 uzoraka (75 sl), II grupa 8 – 10 uzoraka (131 sl) i III grupa 11-12 uzoraka (130 sl.) biopsije prostate.

Takođe, registrovan je i analiziran broj iglenih uzoraka prostate zahvaćenih sa VSPIN i/ili ASAP. Prema ovom kriterijumu biopsije su svrstane u dve grupe: monofokalno (zahvaćen jedan igleni uzorak prostate) i multifokalno (zahvaćeno 2-4 iglenih uzoraka prostate) zahvatanje.

Svi dobijeni rezultati obrađeni su statistički Pearson-ovim H^2 testom. Signifikantno značajan nivo je smatran $p < 0.05$.

REZULTATI

U petogodišnjem vremenskom periodu analizirano je 536 pacijenata sa urađenom iglenom biopsijom prostate, i to: u Centru za patološko anatomska dijagnostiku KC-a u Kragujevcu analizirano je 254 sl., u Službi za patologiju i sudsku medicinu u Novom Pazaru 156 sl. i u specijalističkoj ambulanti „Dr Vezmar“ 126 sl. Svi pacijenti su imali suspektan jedan, dva ili tri od sledećih kliničkih nalaza u smislu sumnje na maligno oboljenje: pozitivan digitalni rektalni pregled (DRE), elevaciju PSA ili suspektan transrektalni ultrazvučni nalaz.

Od 536 pacijenata sa urađenim iglenim biopsijama prostate, najveći procenat je bio u osmoj (254 sl. ili 47,4%) i sedmoj deceniji života (196 sl. ili 36,6%). U 72 sl. (13,4%) radilo se o šestoj deceniji i u 14 sl. (2,6%) o devetoj deceniji života.

U Tabeli 1, pokazane su patohistološke lezije koje su nađene kod 536 histopatološki analiziranih iglenih biopsija prostate. U 158 sl. (29,5%) nađen je AP, sa prosečnom starošću 69,5 godine. Ukupno premaligne lezije prostate nađene su u 188 sl. (35,1%), od čega je VSPIN nađen u 163 sl. (30,4%), sa prosečnom starošću pacijenata 68,3 godine, ASAP u 16 sl. (3,0%) sa prosečnom starošću pacijenata 65,2 godine i istovremeno ASAP/VSPIN u 9 sl. (1,7%). Benigna prostata/BHP je nađena u 190 sl. (35,4%) sa prosečnom starošću pacijenata 64,3 godine

Tabela 1. Nađene patohistološke lezije u iglenim biopsijama prostate kod 536 analiziranih pacijenata i prosečan starosni uzrast.

Nađene patohistološke lezije	Broj sl.	%	Starosni uzrast
Adenokarcinoma prostate	158	29.5	69.5(7.8)
Visoko stepeni PIN	163	30.4	68.3(7.2)
Atipična sitno acinarna proliferacija	16	3.0	65.2(6.4)
ASAP + VSPIN	9	1.7	67.9(6.7)
Benigna prostata/BHP	190	35.4	64.3 (6.8)

U našem materijalu u relativno malom procentu slučajeva je kod pacijenata sa dijagnostikovanom VSPIN i ASAP urađena prateća ponovna biopsija prostate. Od 201 sl. sa VSPIN i/ili ASAP ponovna biopsija je urađena u 55 sl. Naime, od 163 pacijenata sa dijagnostikovanom VSPIN na prvoj biopsiji, u samo 45 slučajeva je urađena ponovna prateća biopsija, pri tome je u 43 sl. urađena jedna, a u 2 sl. dve ponovne biopsije sa prosečnim vremenskim razmakom od 6 meseci do 4 godine, prosečan vremenski interval je bio 14.6 meseci. Od 16 sl. sa ASAP rebiopsija je urađena u 7 sl. i od 9 sl. sa VSPIN/ASAP rebiopsija je urađena u 3 sl.

U odnosu na broj uzetih isečaka (Tabela 2) prekancerozne lezije (VSPIN i/ili ASAP su nađene u prvoj grupi (2-7 uzoraka tkiva) od ukupno 275 sl. u 80 sl. (29,1%), od 131 sl. sa 8-10 uzoraka tkiva (druga grupa) nađene su u 50 sl. (38,2%) i od 130 sl. sa 11-12 uzoraka tkiva (treća grupa) nađene su u 58 sl. (44,6%).

Tabela 2. Uporedna analiza broja i procenta dijagnostikovanog Adenokarcinoma Prostate, Visoko stepenog PIN i ASAP u odnosu na broj uzoraka tkiva prostate dobijenih iglenom biopsijom.

Broj iglenih isečaka prostate	Br.sl 536	%	ASAP + VSPIN- 9		ASAP –16		VSPIN–163		AP – 158	
			Br. sl.	%	Br. sl.	%	Br. sl.	%	Br. sl.	%
2 – 7 uzoraka	275	51.3	2	0.7	3	1.1	75	27.3	73	26.5
8 – 10 uzoraka	131	24.4	3	2.3	5	3.8	42	32.1	40	30.5
11–12 uzoraka	130	24.3	4	3.1	8	6.2	46	35.4	45	34.6

Postoji statistički značajno veća detekcija VSPIN i/ili ASAP i AP u odnosu na broj uzetih isečaka ($p < 0,05$). Naime,

statistički je značajno veća detekcija u drugoj i trećoj grupi u odnosu na prvu grupu. Takođe, iako je u trećoj grupi stepen detekcije prekanceroznih lezija i AP, veći nema statistički značajne razlike između ovih grupa ($p>0,05$).

Od 55 sl. sa dijagnostikovanom VSPIN i ASAP na prvoj biopsiji, AP je na ponovnoj biopsiji (Tabela 3) nađen u 26 sl. (47,3 %). Od 45 sl. sa dijagnostikovanom VSPIN na inicijalnoj biopsiji u rebiopsiji je nađen AP u 18 sl. (40,0%). Od 7 sl. sa ASAP u rebiopsiji je nađen AP u 5 sl. (71,4%) i od 3 sl. sa istovremenim VSPIN/ASAP u svim slučajevima (100,0%) je u rebiopsiji nađen AP. U grupi sa izolovanim ASAP i grupi udruženog ASAP/VSPIN, indikativno je veći procenat detekcije AP u rebiopsiji, ali je broj slučajeva nedovoljan da bi se u našem materijalu pokazala statistička značajnost ove činjenice.

Tabela 3. Broj i procenat dijagnostikovanog Adenokarcinoma prostate u ponovnim biopsijama prostate kod 45 slučajeva Visoko stepenog PIN, 7 slučajeva ASAP i 3 slučaja VSPIN/ASAP dijagnostikovanih na inicijalnoj biopsiji u odnosu na broj uzoraka zahvaćenih VSPIN/ASAP u iglenim biopsijama prostate

Broj iglenih biopsija zahvaćen VSPIN ili ASAP		Br. sl.	Prva rebiopsija sa AP		Druga rebiopsija sa AP	
			Br. sl.	%	Br. sl.	%
Monofokalni (zahvaćen jedan isečak)	VSPIN	17	5	29.41	0	0.0
	ASAP	5	3	60.0	0	0.0
Multifokalni (zahvaćena 2-4 isečka)	VSPIN	28	11	39.3	2	7.14
	ASAP	2	2	100.0	0	0.0
	VSPIN/ASAP	3	3	100.0	0	0.0

Što se tiče broja zahvaćenih isečaka sa VSPIN i/ili ASAP (Tabeli 3), od 22 sl. u kojima je VSPIN ili ASAP zahvatao samo jedan uzorak tkiva (monofokalno zahvaćenje) u 8 sl (36,4%) je u rebiopsiji bio nađen AP. Od 33 sl. gde je VSPIN i/ili ASAP zahvatao više od 2 isečka tkiva (2-4 isečka, multifokalno zahvaćanje) u rebiopsiji je u 18 sl. (54,5%) nađen AP. Postoji statistički značajno veća učestalost AP u rebiopsiji kod multifokalnog zahvaćanja ($p<0,05$).

DISKUSIJA

Incidenca AP raste sa starošću pacijenta i drugi je posle karcinoma pluća u pogledu incidence i mortaliteta kod muškaraca.¹ Značajan napredak je napravljen u dijagnozi i tretmanu AP uvođenjem PSA i prostatične biopsije. Međutim, histološka dijagnoza AP u biopsiji ostaje i dalje izazov za patologe. Odsustvo dostupnosti imunohistohemijskih bojenja, koje bi mogle uvek diferencirati benigne od malignih acinusa, i slab dijagnostički značaj odsustva bazalnih ćelija u nekim slučajevima komplikuje dijagnozu AP.^{12,13,14}

TRUS-vođena biopsija prostate, koja je dostupna i lako izvodljiva metoda, je prihvaćena kao zlatni standard u dijagnozi AP.^{3,6} Cilj biopsije je da determiniše fokuse AP dobijanjem dovoljne količine uzoraka sa prave lokacije bez porasta morbiditeta. Kod biopsija prostate urađenih na sumnju za karcinom, pozitivni rezultat potvrđuje dijagnozu, međutim, sumnja na karcinom ostaje i sa negativnim rezultatom. Čak šta više sumnja na karcinom postaje prominentnija ako je rezultat biopsije otkrio ASAP ili VSPIN.

VSPIN je tradicionalno povezan sa AP i smatra se prekursorom adenokarcinoma.^{2,8} VSPIN je prekancerozna lezija AP. Kao i kod AP, prevalenca VSPIN, takođe raste sa starošću pacijenta. Značajno je naznačiti da detekcija AP na ponovnim biopsijama kod pacijenata sa VSPIN, detektovana na prvoj biopsiji nije propuštena dijagnoza na inicijalnoj biopsiji, jer faktički može reflektovati razvoj novog AP nastalog iz VSPIN. 11 Prema podacima iz literature rizik od subsekventnog karcinoma varira od 25% do 79% .^{3,8,15}

Poznato je da biopsija iglom uvek ne obezbeđuje jasan nalaz za dijagnozu AP. Iako u iglenoj biopsiji prostate strukturalne i citološke karakteristike malog broja žlezda u malim fokusima mogu imati atipičan izgled, taj nalaz može biti nedovoljan za dijagnozu AP. Termin ASAP, fokalna glandularna atipija, atipična biopsija sumljiva na malignitet i granična lezija se koriste za takva stanja.^{7,13,16} Zaista, ASAP je stanje u kome patolog ima nedovoljno podataka da napravi dijagnozu, i zato raste sumnja na karcinom. Zbog toga u takvim slučajevima treba biti urađena ponovna biopsija prostate. Prema podacima u literaturi visina detekcije AP na ponovnoj biopsiji se kreće od 21% do 51%, i preporučuju se subsekventne biopsije u lokacijama gde je ASAP bio nađen.^{3,4,7,9}

U našem materijalu je od 55 sl rebiopsije sa inicijalnom dijagnozom VSPIN ili ASAP, AP je nađen u 26 sl. (47,3 %), što je saglasno podacima u literaturi. Ovi rezultati su komparabilni sa podacima iz literature.^{5,8,9,16} To znači da prisustvo VSPIN i/ili ASAP na inicijalnoj biopsiji podrazumeva visok rizik od karcinoma na rebiopsiji.

Dijagnoza ASAP označava fokus atipičnih žlezda sumnjivih na karcinom, ali sa nedovoljnom citološkom i arhitektonskom atipijom za definitivni dijagnozu karcinoma. Obe lezije ASAP i VSPIN dijagnostikovane na biopsiji, smatraju se kao visoko rizične na pozitivnu ponovnu biopsiju. Iz ovih razloga sistematska rebiopsija se preporučuje 3-6 meseci posle prve biopsije.^{14,16} Ova preporuka se odnosi na muškarce koji su imali standardnu sekstant biopsiju. Pokazano je u literaturi da porast broja biopsija omogućava poboljšanje detekcije karcinoma prostate u poređenju sa originalnim sekstant protokolom.^{17,18} Povećanje broja iglenih uzorkovanih isečaka prostate detektuje mnoge udružene karcinome na inicijalnoj biopsiji. Prema nekim podacima iz literature po-

kazana je korelacija između broja uzetih isečaka prostate koji su zahvaćeni VSPIN i ASAP na inicijalnoj biopsiji sa dijagnostikovanim AP na ponovljenim biopsijama.^{9,12,19}

Naši rezultati su komparabilni sa podacima iz literature. Naime, u odnosu na broj uzetih isečaka VSPIN i/ili ASAP su nađene u prvoj grupi u 29,1% sl, u drugoj grupi u 38,2% i trećoj grupi u 44,6%. Postoji statistički značajno veća detekcija VSPIN i/ili ASAP i AP u odnosu na broj uzetih isečaka ($p < 0,05$). Statistički je značajno veća detekcija u drugoj i trećoj grupi u odnosu na prvu grupu. Takođe, iako je u trećoj grupi stepen detekcije VSPIN i/ili ASAP i AP veći u odnosu na drugu grupu, nema statistički značajne razlike između ovih grupa ($p > 0,05$).

Ovi rezultati su komparabilni sa podacima iz literature.^{19,20,21,22} To znači da prisustvo ASAP na inicijalnoj biopsiji podrazumeva visok rizik od karcinoma na rebiopsiji.

Podaci u literaturi pokazali su da je dovoljno stratifikovati VSPIN kao unifokalni (zahvaćen jedan isečak tkiva) i multifokalni (zahvaćeno više od 2 isečka). Pokazano je da je multifokalno zahvatanje prediktivni parametar za nalaz karcinom na rebiopsiji.^{8,11}

I u našem materijalu što se tiče broja zahvaćenih isečaka sa VSPIN i/ili ASAP, od 22 sl. u kojima su VSPIN ili ASAP bili monofokalni, u 8 sl (36,4%) je u rebiopsiji bio nađen AP, a od 33 sl. gde se VSPIN i/ili ASAP bili multifokalni u rebiopsiji je u 18 sl. (54,5%) nađen AP, što je bila statistički značajno veća učestalost. Ovo potvrđuje činjenicu da je multifokalno zahvatanje može biti prediktivni parametar za AP u rebiopsiji.

Retko su VSPIN i ASAP topografski susedi i nalaz istovremeno obe lezije jedne uz drugu, u biopsijskom uzorku prostate se definiše kao fokalni VSPIN/ASAP. Prema podacima iz literature učestalost ove kombinovane lezije kreće se od 1% do 4,4%.^{5,6} Po podacima iz literature prosečan referisani rizik od nalaza AP na ponovnim biopsijama je 53%, sa rasponom od 50% do 75%.^{4,5,7} Ovi podaci su signifikantno veći nego objavljeni podaci rizika od maligniteta na biopsijama koje prate VSPIN ili ASAP kada su sami. Smatra se da ovako veći rizik kod postojanja istovremno VSPIN/ASAP, ustvari i reflektuje nemogućnost histološke distinkcije fokusa koji ustvari predstavlja AP udružen sa VSPIN.

Naši rezultati su saglasni podacima iz literature. Naime u samo 3 sl. sa istovremenim postojanjem VSPIN/ASAP, urađena je i rebiopsija, u kojoj je u svim slučajevima nađen AP (100%), ali je broj slučajeva mali da bi se odredila statistička značajnost.

U našem materijalu je u značnom procentu nađen AP u rebiopsiji kod slučajeva sa detektovanim VSPIN i/ili ASAP na inicijalnoj biopsiji, ukazujući da ove lezije nose visok

rizik od karcinoma na rebiopsiji.

Postoji statistička značajna veća detekcija VSPIN i/ili ASAP i AP u odnosu na broj uzetih isečaka. Pokazana je korelacija između broja uzetih isečaka prostate koji su zahvaćeni VSPIN i ASAP na inicijalnoj biopsiji sa dijagnostikovanim AP na ponovljenim biopsijama, što potvrđuje činjenicu da multifokalno zahvatanje može biti prediktivni parametar za AP u rebiopsiji.

LITERATURA

1. Lowe FC, Gibert SM, Kahane H. Evidence of increased prostate cancer detection in men aged 50 to 59 a review of 324.684 biopsies performed between 1995 and 2001. *Urology* 2003; 62:1045-9.
2. Cheng L, Paterson RF, Beck SD, Parks J. Prostatic intraepithelial neoplasia an update. *Clin Prostate Cancer* 2004; 3: 26-30.
3. Borboroglu PG, Comer SW, Raiffenburgh RH, Amling CL. Extensive repeat. transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol* 2000; 163: 158-162.
4. Leite KR, Srougi M, Dall Oglio MF, Sanudo A, Camara-Lopes LH. Histopathological findings in extended prostate biopsy with PSA < or = 4 ng/ml. *Int Braz J Urol* 2008; 34: 283-290.
5. Kronz JD, Shaikh AA, Epstein JI. High grade Prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands (PINATYP) on prostate biopsy. *Hum Pathol* 2001; 32: 389.
6. Borboroglu PG, Sur RL, Roberts JL, et al. Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *J Urol* 2001; 166: 866.
7. Isczkowski KA, MacLennan GT, Bostwick DG. Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies: clinical significance in 33 cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1489-1495.
8. Bishara T, Ramnani DM, Epstein JI. High grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: Risk of cancer on repeat biopsy related to number of involved cores and morphologic pattern. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 629-633.
9. Isczkowski KA, Casella G, Seppala RS et al. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology* 2002; 59: 698-703.
10. Prange W, Erbersdobler A, Hammerer P, et al. Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy specimens 2001; 57:486-90.
11. Roscigno M, Scattoni V, Freschi M, Raber M, Colombo R, Bertini R, Montorosi F, Rigatti P. Monofocal and plurifocal high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended prostatic biopsies: factors predicting cancer detection on extended repeat biopsy. *Urology* 2004; 63: 1105-10.
12. Schlesinger C, Bostwick DG, Isczkowski KA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1201-7.
13. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RJr, Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urology* 2005; 173: 70-72.
14. He H, Magi-Galluzzi C, Li J, Carver P, Falzarano S, Smith K, Rubin MA, Zhou M. The diagnostic utility of novel immunohistochemical marker ERG in the workup of prostate biopsies with "atypical glands suspicious for cancer". *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 608-14.
15. Al-Hussain TO, Epstein JI. Initial high-grade prostatic intraepithelial neoplasia with carcinoma on subsequent prostate needle biopsy: findings at radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 1165-7.
16. Zhou M, Magi-Galluzzi C. Clinicopathological features of prostate cancers detected after an initial diagnosis of 'atypical glands suspicious for cancer'. *Pathology* 2010; 42: 334-8.
17. Schoenfeld L, Jones JS, Zippe CD, Reuther AM, Klein E, Zhou M, Magi-Galluzzi C. The incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical glands suspicious for carcinoma on first-time saturation needle biopsy, and the subsequent risk of cancer. *BJU Int* 2007; 99: 770-4.
18. Orhan Koca, Selahattin Caliskan, Metin Ishak Ozturk, Mustafa Gunes and Ihsan Karaman. Significance of Atypical Small Acinar Proliferation and High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia in Prostate Biopsy. *Korean J Urol* 2011; 52: 736-740.
19. Abdel-Khalek M, El-Baz M, Ibrahim el-H. Predictors of prostate cancer on extended biopsy in patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia: a multivariate analysis. *BJU Int* 2004; 94: 528-33.
20. Naya Y, Ayala AG, Tamboli P, Babaian RJ. Can the number of cores with high grade prostate intraepithelial neoplasia predict cancer in men who undergo repeat biopsy? *Urology* 2004; 63: 503-8.
21. Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Deho F, Maga T et al. Initial extended biopsy-are more prostate cancer detected with 18 cores than with 12 cores. *J Urol* 2008; 179: 1327-31.
22. Guichard G, Larre S, Gallina A, et al. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. *Eur Urol* 2007; 52: 430-5.

Prevalencija Chlamydia trachomatis kod žena sa primarnim sterilitetom

Prevalence Chlamydia trachomatis and female infertility

Nikola Indi¹, Slađana Vučković², Žaklina Anđelković², Jasna Veinović³, Milica Jovanović⁴, Sandra Živulović⁵

Nikola Indjic¹, Sladjana Vuckovic², Zaklina Andjelkovic², Jasna Veinovic³, Milica Jovanovic⁴, Sandra Živulovic⁵

1. Centar za preventivno medicinsku zaštitu Beograd, Beograd

2. Poliklinika za laboratorijsku dijagnostiku "Neolab", Niš

3. Poliklinika "Euromedik", Beograd

4. Služba za mikrobiologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

5. Dom zdravlja Grocka, Beograd

PRIMLJEN 25.04.2013.

PRIHVAĆEN 29.08.2013.

1. Center of Preventive Medical Care Belgrade, Belgrade, Serbia

2. Policlinic for Laboratory Diagnostic "Neolab", Nis, Serbia

3. Policlinic "Euromedic", Belgrade, Serbia

4. Department of Microbiology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

5. Health Center, Grocka, Belgrade, Serbia

RECEIVED 25.04.2013.

ACCEPTED 29.08.2013.

APSTRAKT

Cilj. Obzirom da je Chlamydia trachomatis jedan od najčešćih uzročnika seksualno prenosivih bolesti i da infekcija može zahvatiti sve genitalne organe, ostavljajući teške posledice među kojima je i primarni sterilitet, cilj rada je da se utvrdi prevalencija Chlamydia trachomatis kod žena sa primarnim sterilitetom i uporedi sa nalazom kod zdravih žena.

Metod. Testom direktne imunofluorescencije vršena je detekcija antigena Chlamydia trachomatis kod 73 žene starosti između 21 i 42 godine, koje su bile u postupku ispitivanja uzroka steriliteta. Kontrolnu grupu činilo je 57 zdravih žena starosti između 24 i 53 godine, bez simptoma ginekološkog oboljenja a koje su se javile na redovan ginekološki pregled. Statistička obrada podataka rađena je programom Epi Info version 5.0.0.

Rezultati. U grupi pacijentkinja sa primarnim sterilitetom antigen Chlamydia trachomatis detektovan je kod 11 (15,06%) a kod zdravih žena u 2 (3,50%) uzorka. Antigen Chlamydia trachomatis detektovali smo u svim grupama životne starosti do 42 godine. Najveća prevalencija kod žena sa primarnim sterilitetom bila je u životnoj dobi od 31 do 40 godina (81,81%).

Zaključak. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u detekciji antigena Chlamydia trachomatis između žena sa primarnim sterilitetom i zdravih žena, što ukazuje na povezanost ove infekcije sa primarnim sterilitetom. Skrining test na Chlamydia trachomatis kod žena je od velike važnosti za što raniji početak lečenja i prevenciju primarnog steriliteta.

Ključne reči: prevalencija; Chlamydia trachomatis; test direktne imunofluorescencije; primarni sterilitet; žene.

ABSTRAKT

Objective. Chlamydia trachomatis is the most commonly reported sexually transmitted bacterial organisms worldwide. Untreated genital chlamydial infection can cause pelvic inflammatory disease as an important risk factor for infertility in women. The aim of this study was to determinate the prevalence of the Chlamydia trachomatis among healthy women and women suffering from infertility.

Method. Chlamydia trachomatis antigen was detected by direct immunofluorescence test. Our study was carried out on the case group who included 73 women with an unknown cause of infertility, aged between 21 and 42 years, and the control group considered of 57 healthy women, aged between 24 and 53. Statistical significance was determined by Chi-squared analysis using Epi info version 5.0.0.

Results. Chlamydia trachomatis was detected in 11 specimens (15.06%) of the 73 infertile women and 2 (3.50%) in control group. It was detected in all groups under 42 years of age. The highest prevalence in infertile women (81.81%) was noted in 31- 40 year group.

Conclusion. There was a significant difference detected Chlamydia trachomatis between healthy and infertility women. Our data suggest that Chlamydia trachomatis infections may contribute to infertility in women. Screening of women for the presence of Chlamydia trachomatis is strongly recommended to allow early therapeutic interventions and prevention of infertility.

Key words: prevalence; Chlamydia trachomatis; direct immunofluorescence test; infertility; women.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Nikola Indi¹, Centar za preventivno medicinsku zaštitu Beograd, VP 5131/2 Beograd, Telefon: 064 2289955, E-mail: indjicnikola@gmail.com

Nikola Indjic, Center of Preventive Medical Care Belgrade, VP 5131/2 Belgrade, Serbia, Phone: +38164 2289955, E-mail: indjicnikola@gmail.com

UVOD

Primarni sterilitet je izostanak trudnoće kod parova u plodnom delu života uz redovne i nezaštićene seksualne odnose u periodu od jedne godine. Uzroci steriliteta kod žene su mnogobrojni a otkrivaju se ginekološkim pregledom, pomoću ultrazvuka, RTG procedura, biohemijskim i mikrobiološkim analizama. Jedan od uzroka neplodnosti su seksualno prenosive bolesti koje su sve češće u savremenom životu. Bakterija *Chlamydia* (C.) trachomatis je jedan od najčešćih uzročnika ovih bolesti sa oko 105 miliona ljudi inficiranih u svetu.¹ Faktori rizika inficiranja sa C. trachomatis su: rani početak seksualnih odnosa, često menjanje partnera i polni odnosi bez zaštite. Kod 70% žena infekcija je asimptomatska ili sa blagim netipičnim simptomima.² Zbog neredovnih ginekoloških kontrola, izostanka skrining testa i nepravovremenog lečenja izaziva infekcije genitalnog trakta koje imaju ulogu u nastanku steriliteta, pojavi vanmaterične trudnoće i komplikacija za vreme trudnoće.³

Laboratorijske tehnike u izolaciji i detekciji C. trachomatis dele se na: izolaciju u osetljivom sistemu živih ćelija (u laboratorijskim životinjama, na ćelijskim kulturama i u žumančanoj kesi pilećeg embriona), direktne metode koje obuhvataju imunološke metode za detekciju antigena, hibridizaciju i amplifikaciju RNK/DNK i indirektne metode kojima se detektuju specifičnih antitela.⁴ Iako su metode mnogobrojne, u kliničkim laboratorijama najčešće se primenjuju test direktne imunofluorescencije (DIF) i imunoenzimski test (ELISA) jer su visoko specifične i senzitivne metode.⁵ Detekcija genoma tehnikom amplifikacije nukleinskih kiselina, Polymerase Chain Reaction (PCR) je neprikosnovena metoda ali se zbog visoke cene i zahtevne opreme primenjuje samo u referentnim laboratorijama.⁶

Cilj našeg istraživanja bio je da testom DIF utvrdimo učestalost detekcije antigena C. trachomatis kod žena sa primarnim sterilitetom i uporedimo ga sa nalazom kod zdravih žena bez simptoma ginekološkog oboljenja.

ISPITANICI I METODE

Radena je retrospektivna analiza nalaza 130 cervikalnih briseva pacijentkinja Poliklinike za laboratorijsku dijagnostiku "Neolab" iz Niša u periodu od januara 2009. godine do septembra 2011. godine. Analizirano je 73 cervikalna brisa žena koje su bile u postupku ispitivanja uzroka steriliteta i pripreme za vantelesnu oplodnju i 57 briseva kontrolne grupe koju su činile zdrave žene bez simptoma ginekološkog oboljenja, koje su se javile na redovan ginekološki pregled. Žene sa primarnim sterilitetom bile su starosti između 21 i 42 godine, a žene bez simptoma ginekoloških oboljenja između 24 i 53 godine.

Detekcija antigena C. trachomatis radena je testom DIF prema uputstvu proizvođača (*Chlamydia Direct IF*, bioMerieux, France). Uzorci cervikalnog brisa odmah po uzimanju nanošeni su na test pločicu, sušeni na sobnoj temperaturi i fiksirani acetonom. Na uzorak je nanošeno 25 µl fluoresceinom obeleženih monoklonskih antitela C. trachomatis inkubirano 15 minuta na sobnoj temperaturi. Nakon višekratnog ispiranja fosfatnim puferom (pH 7,2), preparat je sušen na sobnoj temperaturi. Za detekciju antigena korišćen je fluorescentni mikroskop CX-41 (Olympus, Japan) objektivima uveličanja x40 i x100, na talasnoj dužini emitovanog svetla od 490 nm. Pri validnoj pozitivnoj kontroli uzorak je proglašavan pozitivnim nakon nalaza 10 tipičnih elementarnih i retikularnih fluorescentnih tela.

Procena značajnosti utvrđenih razlika između grupa vršena je χ^2 testom. $P \leq 0.05$ je razmatrana kao statistički značajna razlika. Za statističku obradu podataka korišćen je program Epi info version 5.0.0

REZULTATI

U grupi žena sa primarnim sterilitetom antigen C. trachomatis je detektovan kod 11 (15,06%), od tog broja njih 9 (81,81%) pripadale su životnoj dobi od 31 do 40 godina (Tabela 1.).

Tabela 1. Prevalencija *Chlamydia trachomatis* kod žena sa primarnim sterilitetom.

	Žene sa primarnim sterilitetom				
Životna dob	20 -24	25 -30	31 -34	35 -40	41 -45
Broj testiranih / pozitivnih	5 / 0	15 / 1	27 / 4	16 / 5	10 / 0
Procenat pozitivnih	/	6,66	14,81	31,25	/
Ukupan broj testiranih	73				

U grupi žena bez simptoma ginekološkog oboljenja antigen je detektovan kod 2 (3,50%) (Tabela 2.). Antigen C. trachomatis detektovali smo u svim grupama životne dobi a najstarija žena kod koje je detektovan imala je 42 godine.

Tabela 2. Prevalencija C. trachomatis kod žena na redovnom ginekološkom pregledu bez simptoma oboljenja.

	Žene na redovnom ginekološkom pregledu bez simptoma oboljenja					
Životna dob	20-24	25-30	31-34	35-40	41-45	46-53
Broj testiranih / pozitivnih	6 / 1	7 / 0	12 / 0	19 / 0	9 / 1	4 / 0
Procenat pozitivnih	16,66	/	/	/	11,11	/
Ukupan broj testiranih	57					

Analizom broja ispitanih žena i broja detektovanih antigena utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika ($P < 0.05$) u detekciji antigena *C. trachomatis* između žena sa primarnim sterilitetom i zdravih žena. Kod žena sa primarnim sterilitetom ne postoji statistički značajna razlika ($P > 0.05$) između grupa životne dobi kod kojih je detektovan antigen.

DISKUSIJA

C. trachomatis je najčešće detektovana u starosnoj dobnoj grupi od 31 do 40 godina što ukazuje na povezanost sa dobi kada su seksualna aktivnost i mogućnost prenošenja najveće. Zrelja životna dob nosi sa sobom i veću odgovornost za zdravstveno stanje, redovne kontrole i pravovremeno lečenje što dovodi do smanjenja broja inficiranih. Uzroke primarnog steriliteta kod žena iznad 40 godina u ovom slučaju trebalo je tražiti na drugoj strani.

U Srbiji i zemljama u okruženju ne postoje publikovani podaci o prevalenciji *C. trachomatis* kod žena sa primarnim sterilitetom. Naše rezultate upoređivali smo sa autorima u svetu koji su istraživanja radili DIF metodom.

C. trachomatis detektovali smo kod 15,06% žena sa sterilitetom, što je približno rezultatima iz Gabona gde su Leclerc i sar. (1988) ovaj antigen detektovali u 10%, sa Tenerifa, gde su Rodríguez i sar. (2001) detektovali antigen kod 10,7% i u Indiji gde su Satpathy i sar. (2011) ovaj antigen detektovali kod 16,03% žena.^{7,8,9} Skoro duplo veću procentualnu detekciju antigena od 24,09% publikovali su Guerra-Infante F i sar. (2003) u Meksiku i Wessels i sar. (1991) iz Južnoafričke Republike sa 35,09%.^{10,11}

Upoređujući naše i rezultate gore navedenih autora a na osnovu analize broja ispitanih žena i broja detektovanih antigena utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika ($P > 0.05$) izuzev kod Wessels i sar. (1991) gde ta razlika postoji ($P < 0.05$).

ZAKLJUČAK

Utvrdeno je da postoji statistički značajna razlika u detekciji antigena *C. trachomatis* između žena sa primarnim sterilitetom i zdravih žena što ukazuje na povezanost ove infekcije sa primarnim sterilitetom.

Naši rezultati se podudaraju sa rezultatima većine autora u svetu koji su ispitivanja vršili DIF metodom.

Skrining test na *C. trachomatis* kod žena je od velike važnosti za što raniji početak lečenja i prevenciju primarnog steriliteta.

LITERATURA

1. World Health Organization. Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Infection. Overview and Estimates. Geneva: WHO; 2008. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75181/1/9789241503839_eng.pdf)
2. Hackett KM. Chlamydia screening. Increased efforts needed for asymptomatic women. *Adv Nurse Pract* 2010; 18 (2): 16.
3. Muvunyi CM, Dhont N, Verhelst R, Temmerman M, Claeys G, Padalko E. Chlamydia trachomatis infection in fertile and subfertile women in Rwanda: prevalence and diagnostic significance of IgG and IgA antibodies testing. *Hum Reprod* 2011; 26 (12): 3319-26.
4. Tomanović S, Đukić S. Klasične i molekularne metode u dijagnostici infekcije Hlamidijom trachomatis. *Med Pregl* 2011; LXIV (9-10): 477- 80.
5. Rubenstein BJ, Virasch V. Conjunctival diseases. In: Yanoff M, Duker JS, editors. *Ophthalmology*, 3th Edition. Mosby Elsevier (Edinburgh) 2009; 228-32.
6. Mabey D, Solomon AW. Application of molecular tools in the control of blinding trachoma. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69: 11-7.
7. Leclerc A, Frost E, Collet M, Goeman J, Bedjabaga J. Urogenital Chlamydia trachomatis in Gabon: An unrecognised epidemic. *Genitourin Med* 1988; 64: 308-11.
8. Rodríguez R, Hernández R, Fuster F, Torres A, Prieto P, Alberto J. Genital infection and infertility. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19 (6): 261-6.
9. Gita S, Suneeta M, Anjana S, Niranjana N, Sujata M, Pandey RM. *C. trachomatis* in Female Reproductive Tract Infections and RFLP-Based Genotyping: A 16-Year Study from a Tertiary Care Hospital. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* 2011; 2011: 6. ID548219. (<http://dx.doi.org/10.1155/2011/548219>).
10. Guerra-Infante F, Flores-Medina S, Arteaga-Troncoso G, Zamora-Ruiz A, López-Hurtado M, Ortiz-Ibarra FJ. Risk factors and reproductive sequelae associated with Chlamydia trachomatis infection in infertile women. *Salud Publica Mex* 2003; 45 Supp 5: 672-80.
11. Wessels PH, Viljoen GJ, Marais NF, de Beer JA, Smith M, Gericke A. The prevalence, risks, and management of Chlamydia trachomatis infections in fertile and infertile patients from the high socioeconomic bracket of the South African population. *Fertil Steril* 1991; 56 (3): 485-8.

Stavovi žena o ulozi babica u sprovođenju programa skrininga cervikalnog karcinoma

Women's attitudes about the role of the midwife in the implementation of screening programs for cervical cancer

Ljiljana Antić¹, Dragan Antić¹, Dragana Radovanović²1. Visoka medicinska škola strukovnih studija, Čuprija
2. Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje", ČuprijaPRIMLJEN 02.02.2013.
PRIHVAĆEN 29.08.2013.Ljiljana Antic¹, Dragan Antic¹, Dragana Radovanovic²1. High Medical School of Professional Studies in Cuprija, Cuprija, Serbia
2. Department of Public Health Cuprija „Pomoravlje“, Cuprija, SerbiaRECEIVED 02.02.2013.
ACCEPTED 29.08.2013.

SAŽETAK

Uvod. Cervikalni karcinom u svetu, zbog visoke incidencije, predstavlja veliki javno-zdravstveni problem. Cilj rada je ispitivanje razlike u reproduktivnom ponašanju u pogledu primene mera vezanih za prevenciju cervikalnog karcinoma između studentkinja Visoke medicinske škole i žena.

Metode. Ispitivanje je sprovedeno je po tipu studije preseka. U studiju su uključene ukupno 143 ispitanice, studentkinje VMŠ u Čupriji i žene, koje su dolazile na pregled kod svog ginekologa.

Rezultati. U pogledu broja seksualnih partnera, dosledne primene kondoma, primene metoda planiranja porodice i broja abortusa, razlika je statistički značajna između babica i pacijentkinja. ($p < 0.001$). Dve trećine žena jednom godišnje radi ginekološki pregled, dok studentkinje to čine ređe. Najviše žena kao razlog što ne rade češće PAPA test, navode to što nemaju tegobe (57.3%), dok studentkinje kao razlog navode strah od rezultata (45.6%). Kada bi same uzimale bris za skrining, svaka druga žena i 2/3 studentkinja bi češće radile testiranje. Svaka treća žena ima strah da li bi pravilno uzela uzorak. O cervikalnom skriningu, žene su najčešće informacije dobile od svog izabranog ginekologa (65.3%), a podjednako (17.3%) od babica i putem medija. Češće bi radile skrining kada bi imale fleksibilan termin (85.3%) i ako bi bris za skrining uzimale babice (72%).

Zaključak. Stavovi žena ukazuju na potrebu aktivnije uloge babica u programima skrininga cervikalnog karcinoma. Potrebno je pri realizovanju programa organizovanog skrininga uključiti srukovne babice, u cilju povećanja pokrivenosti skriningom ciljane populacije žena.

Ključne reči: rak grlića materice; skrining; babice studenti; žene.

ABSTRACT

Introduction. Cervical cancer in the world, due to its high incidence, is a major public health problem. The aim of the study was to assess the differences in reproductive behavior in terms of the implementation of measures related to the prevention of cervical cancer among High medical school students and women in general population.

Methods. Study was conducted in type of cross-sectional studies. Study included a total of 143 respondents, female students of HMS in Cuprija and women who came to gynecologist.

Results. In terms of number of sexual partners, consistent condom application, methods of family planning and abortion rates, difference was statistically significant between midwives and patients ($p < 0.001$). Two-thirds of women annually go to gynecologist, while students go less often. Most women say that reason for not doing more frequent Pap test, is having no symptoms (57.3%), while students say they were afraid of the results (45.6%). If they could take swabs on their own every other woman and 2/3 of students would more often go testing. One in three women has fear that she wouldn't take sample properly. For cervical screening, women usually obtained the information from their chosen gynecologists (65.3%), and equally (17.3%) from midwives and the media. They would have more frequent screening if they had flexible time slots (85.3%) and if screening was done by midwives (72%).

Conclusion. Attitudes of women indicate need for active role of midwives in screening programs for cervical cancer. Conclusion is that organized screening programs need to include midwives, in order to increase the screening coverage of the target population.

Keywords: uterine cervical neoplasms; screening; midwife-students; women.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Ljiljana Antić, Visoka medicinska škola strukovnih studija u Čupriji, Bulevar Vojske bb, 35230 Čuprija, Tel: 063 11 41 645, E-mail: ljantac_vms@hotmail.com

Ljiljana Antic, High Medical School of Professional Studies in Cuprija, Serbia 35230 Cuprija, Serbia, Bulevar Vojske bb, Phone: +381 63 11 41 645, E-mail: ljantac_vms@hotmail.com

UVOD

U borbi protiv cervikalnog karcinoma, značajan uspeh je postignut primenom PAPA testa, ali savršen skrining postupak još uvek nije ostvaren. Karcinom grlića materice je drugi najčešći malignitet kod žena u Srbiji, sa standardizovanom stopom incidencije od 24.1 na 100. 000 žena. Kada se radi o mortalitetu, Srbija je sa standardizovanom stopom od 10.1, na drugom mestu u Evropi, posle Rumunije.¹ U sistemu zdravstvene zaštite u Srbiji, celokupnu brigu o reproduktivnom zdravlju žena, kao i prevenciju cervikalnog karcinoma, vode lekari ginekolozi, a babice samo asistiraju ginekologu pri dijagnostičkim procedurama (kolposkopija i biopsija), odnosno pri uzimanju PAPA brisa u procesu skrininga. Razvojem medicinske tehnologije, profesija babica u našoj zemlji je marginalizovana i njihova uloga u programima prevencije i promocije reproduktivnog zdravlja žena se svodi na empatski stav prema pacijentkinji. Suprotno tome, u mnogim zemljama uloga babice u programima prevencije cervikalnog karcinoma je aktivna. U studiji Rao i sar. , babice samostalno obavljaju vizuelnu inspekciju grlića materice.²

U Srbiji je stopa incidencije cervikalnog karcinoma i dalje visoka, i Kesić i sar. su istakli značaj učešća svih relevantnih subjekata u uvođenju programa organizovanog skrininga.³ Identifikovani su brojni faktori koji mogu biti barijera za skrining. Žene iz ruralnih područja Srbije su u povećanom riziku za rak grlića materice u odnosu na žene urbanih područja, obzirom da su manje obrazovane, lošijeg socio-ekonomskog statusa, starije životne dobi i ređe sprovode preventivne prakse za rak grlića materice.⁴

Nedostatak znanja žena u Srbiji o reproduktivnom zdravlju, loši stavovi ginekologa i lične prepreke povezane sa negativnim iskustvom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, uslovljavaju nizak prioritet preventivne prakse, kako za žene, tako i za ginekologe.^{5,6}

To su razlozi što se traže alternativne metode skrininga. Za razliku od uzimanja uzorka od strane lekara/babica, samostalno uzimanje uzorka kod kuće, odnosno, samo-skrining, eliminiše mnoge od navedenih barijera za skrining.

Obzirom da cervikalni karcinom i u svetu, zbog visoke incidencije, predstavlja veliki javno-zdravstveni problem, brojne studije su ukazale na značajnu ulogu medicinskih sestara i babica u prevenciji cervikalnog karcinoma.^{7,8,9} Medicinske sestre treba da budu uključene i u edukaciju žena o raku grlića materice i na taj način one mogu da promene stavove, znanja i da povećaju svest žena o neophodnosti preventivnih mera.¹⁰

Cilj rada je da ispita razlike u reproduktivnom ponašanju

i razlike u pogledu primene preventivnih mera vezanih za prevenciju cervikalnog karcinoma između studentkinja Visoke medicinske škole i žena. Cilj studije je i da ispita da li bi aktivno uključivanje babica eliminisalo barijere za sprovođenje skrininga cervikalnog karcinoma.

MATERIJAL I METODE

Ispitivanje je sprovedeno po tipu studije preseka.^{11,12} U studiju su uključene ukupno 143 ispitanice; prvu grupu čine studentkinje završne godine studija Visoke medicinske škole u Čupriji, odseka strukovna medicinska sestra i strukovna babica, a drugu grupu čine žene, koje su kao pacijentkinje dolazile kod svog izabranog ginekologa u službu zdravstvene zaštite žena u domu zdravlja u Svilajncu. Istraživanje je sprovedeno u periodu od juna do decembra 2012. godine. Pre administriranja upitnika, sve ispitanice su dobile usmeno objašnjenje od strane istraživača, kao i kratak informacioni tekst, kojim su informisane o svrsi i ciljevima ispitivanja, a njihovo učestvovanje u istraživanju je bilo dobrovoljno i anonimno.

Kao instrument istraživanja korišćen je nestandardizovani anketni upitnik za samopopunjavanje, sa ukupno 18 pitanja zatvorenog tipa.

Varijable

U ovom radu analizirane su tri grupe podataka od značaja za prevenciju cervikalnog karcinoma: (1) reproduktivno ponašanje ispitanica, (2) karakteristike koje se odnose na primenu preventivnih mera za cervikalni karcinom i (3) karakteristike koje se odnose na stavove pacijentkinja o angažovanju babica u skriningu.

Od varijabli koje se odnose na ponašanje vezano za reproduktivno zdravlje, analizirane su: početak seksualne aktivnosti (≥ 17 , < 17), broj seksualnih partnera u poslednjih 12 meseci (1, 2, 3 i više), broj abortusa (0, 1, 2, 3 i više), primena kondoma pri svakom seksualnom odnosu (da, ne), primena mera kontracepcije u poslednjih 12 meseci (pilula, kondom, coitus interruptus, neplodni dani, IUD, nijedan metod), pušački status (ne, da, povremeno).

Od varijabli koje se odnose na primenu preventivnih mera za cervikalni karcinom, analizirane su: primena preventivnih ginekoloških mera (ginekološki kontrolni pregledi i PAPA test), razlog što nije češće rađen PAPA test (nemam tegobe, strah od rezultata, nelagodnost, neljubaznost osoblja), češće PAPA testiranje uz samostalno uzimanje brisa (da, ne, strah od nepravilnog uzimanja).

Od varijabli koje se odnose na stavove pacijentkinja o angažovanju babica u skriningu, analizirane su: dominantan izvor informisanja o cervikalnom karcinomu (predavanja, internet, radio/TV, stručna literatura); češći odlasci na PAPA testiranje ako bi termin za uzimanje brisa same birale (da, ne, ne znam); češći odlasci na PAPA testiranje ako bi bris uzimale babice, a ne ginekolozi (da, ne, ne znam); više poverenja za uzimanje brisa od strane (strukovnih babica, babica sa srednješkoljskim obrazovanjem).

Statistička obrada podataka

Za procenu razlike u reproduktivnom ponašanju i stavovima o skriningu cervikalnog karcinoma između studentkinja i žena, primenjen je χ^2 test. Za minimalni nivo statističke značajnosti korišćen je $p < 0,05$, a $p < 0,001$ je uzeto kao statistički visoka značajnost. Analize su izvršene korišćenjem softvera SPSS paketa (verzija 19).

REZULTATI

U tabeli 1 prikazane su karakteristike koje se odnose na reproduktivno ponašanje studentkinja i žena. U pogledu reproduktivnog ponašanja, u odnosu na početak seksualne aktivnosti i konzumiranje cigareta, nema statistički značajne razlike među ispitanicama. U pogledu broja seksualnih partnera u poslednjih 12 meseci od ispitivanja, kao i u pogledu dosledne primene kondoma sa partnerom koji nije stalni, razlika je statistički značajna ($p < 0.001$). Razlika je statistički značajna i u pogledu primene metoda planiranja porodice i broja abortusa. Obe grupe ispitanica najčešće koriste kondom, ali to čini 2/3 studentkinja i tek svaka treća pacijentkinja. Abortus nije uradila 1/3 žena, kao ni 90% studentkinja.

Tabela 1. Reproduktivno ponašanje ispitanica

	studenti n (%)	žene n (%)	P vrednost
Total	68 (100.0)	75 (100.0)	
Početak seksualne aktivnosti			0.134
< 17	15 (22.1)	13 (17.3)	
≥ 17	53 (77.9)	62 (82.7)	
Broj seksualnih partnera u poslednjih 12 meseci			<0.001
nijedan	8 (11.9)	1 (1.3)	
jedan	18 (26.9)	64 (85.3)	
dva	24 (35.8)	10 (13.3)	
tri i više	17 (25.4)	0 (0.0)	
Broj abortusa			<0.001
nijedan	63 (92.6)	25 (33.3)	

jedan	5 (7.4)	26 (34.7)	
dva	0 (0.0)	18 (24.0)	
tri i više	0 (0.0)	6 (8.0)	
Primena kondoma pri svakom seksualnom odnosu			<0.001
ne	7 (11.7)	34 (45.3)	
da	51 (85.0)	30 (40.0)	
povremno	2 (3.3)	11 (14.7)	
Primena kontracepcije u poslednjih 12 meseci			<0.001
pilula	15 (25.0)	15 (20.0)	
kondom	39 (65.0)	26 (34.7)	
coitus interruptus	2 (3.3)	1 (1.3)	
neplodni dani	2 (3.3)	7 (9.3)	
IUU	0 (0.0)	9 (12.0)	
nijedan metod	2 (3.3)	17 (22.7)	
Konzumiranje cigareta			0.820
ne	29 (42.6)	34 (45.3)	
da	35 (51.5)	36 (48.0)	
povremeno	4 (5.9)	5 (6.7)	

U tabeli 2 prikazane su karakteristike koje se odnose na primenu preventivnih mera za cervikalni karcinom i razlika je statistički značajna ($p < 0.001$). Dve trećine žena jednom godišnje radi ginekološki pregled, dok studentkinje to čine ređe. U pogledu PAPA testiranja, 3/4 pacijentkinja radi jedanput godišnje ili jednom u dve godine PAPA test, za razliku od studentkinja ($\frac{1}{2}$). U pogledu barijera za PAPA testiranje, razlika među ispitanicama je statistički značajna. ($p < 0.001$) Najviše žena kao razlog što ne rade češće PAPA test, navode to što nemaju tegobe (57.3%), dok studentkinje kao razlog navode strah od rezultata (45.6%). U pogledu samostalnog uzimanja brisa, razlika među ispitanicama je statistički značajna ($p < 0.001$). Kada bi same uzimale bris za skrining, svaka druga žena, kao i skoro 2/3 studentkinja bi češće radile testiranje. Međutim, svaka treća žena ima strah da li bi pravilno uzela uzorak.

Tabela 2. Preventivne mere za cervikalni karcinom

	studenti n (%)	žene n (%)	P vrednost
Total	68 (100.0)	75 (100.0)	
Ginekološke kontrole			0.003
jedanput godišnje	24 (38.1)	48 (64.0)	
jednom u dve godine	6 (9.5)	12 (16.0)	
ređe	33 (52.4)	15 (20.0)	
PAPA test			0.005
jedanput godišnje	20 (31.7)	24 (32.0)	
jednom u dve godine	9 (14.3)	32 (42.7)	
ređe	34 (54.0)	19 (25.3)	
PAPA razlog			<0.001
nemam tegobe	13 (19.1)	43 (57.3)	
strah od rezultata	31 (45.6)	20 (26.7)	
nelagodnost	12 (17.6)	12 (16.0)	
neljubaznost osoblja	12 (17.6)	0 (0.0)	
Samostalno uzimanje brisa			<0.001
da	43 (63.2)	37 (49.3)	
ne	25 (36.8)	10 (13.3)	
strah od uzimanja	0 (0.0)	28 (37.3)	

U tabeli 3 prikazane su karakteristike koje se odnose na stavove pacijentkinja o angažovanju babica u skriningu. Žene bi češće radile skrining kada bi imale fleksibilan termin (85.3%), ako bi bris za skrining uzimale babice (72%), a više poverenja imaju u strukovne babice, u odnosu na babice sa srednjim obrazovanjem (89.3%). O cervikalnom skriningu, žene su najčešće informacije dobile od svog izabranog ginekologa (65.3%), a podjednako (17.3%) od babica i putem medija.

Tabela 3. Stavovi žena o ulozi babica u skriningu

	N	%
Varijable		
Češći skrining ako je fleksibilan termin skrininga		
da	64	85.3
ne	11	14.7
ne znam	0	0.0
Češći skrining-babice/ginekolog		
da	54	72.0
ne	13	17.3
ne znam	8	10.7
Češći skrining-strukovne babice/babice		
da	67	89.3
ne	8	10.7
ne znam		
Dominantan vid informisanja		
ginekolog	49	65.3
babica	13	17.3
mediji	13	17.3

DISKUSIJA

Ova studija je dizajnirana da ispita razlike u reproduktivnom ponašanju i razlike u stavovima o prevenciji cervikalnog karcinoma, između studentkinja zdravstvene nege i žena, kao i stavove žena o ulozi babica u skriningu, odnosno, da li bi aktivno uključivanje babica eliminisalo barijere za sprovođenje skrininga cervikalnog karcinoma. U pogledu reproduktivnog ponašanja, kao vid planiranja porodice, sve ispitanice, najčešće primenjuju kondom, a studentkinje to čine češće u odnosu na ostale dve grupe ispitanica. Studija Skoubyja na uzorku žena iz pet evropskih zemalja je pokazala da ispitanice iz Italije i Španije najčešće primenjuju kondom i nesigurne metode kontracepcije, dok pilule najčešće koriste ispitanice iz Nemačke, Francuske i Velike Britanije; uočeni dispariteti se pripisuju društvenim i kulturnim razlikama.¹³

U našoj studiji ispitivali smo primenu preventivnih mera za cervikalni karcinom. U odnosu na studentkinje, žene češće rade ginekološke kontrolne preglede i PAPA test. Studija Mutyabe i sar. je pokazala da medicinski profesionalci koji treba da budu odgovorni za oportuni skrining, sami nisu spremni da se podvrgnu skriningu za cervikalni karcinom.¹⁴

Barijere za primenu PAPA testiranja postoje čak i među obrazovanim ženama. Tailor-made promocija zdravlja i obrazovanja o raku grlića materice su neophodni da se promeni ponašanje žena.¹⁵ Studentkinje najčešće kao barijeru za skrining navode strah od rezultata i nelagodnost pri pregledu. Faktori koji mogu biti barijera za žene da idu na redovan skrining su brojni: nedostatak vremena, bol, nelagodnost i neprijatnost pri pregledu kao i loš socio-ekonomski status.¹⁶

Po našim rezultatima, PAPA test bi češće radile kako žene, tako i studentkinje, ako bi mogle samostalno da uzimaju bris. Brojne studije su potvrdile da je za pacijentkinje prihvatljivije da same uzimaju bris za HPV test, kao alternativnu metodu za skrining cervikalnog karcinoma.¹⁷⁻¹⁹

U ovoj studiji, žene imaju poverenje u stručnost babica i češće bi radile skrining ako bi bris za skrining uzimale babice i kada bi imale fleksibilan termin, ne vezujući se za izabranog ginekologa. Babice u Srbiji (kako one sa srednjim, tako i sa visokim obrazovanjem), nisu uključene u programe prevencije cervikalnog karcinoma, za razliku od njihovih koleginica u drugim zemljama.^{7,8} Afirmativno je da su žene najčešće informacije o cervikalnom karcinomu dobile od zdravstvenih profesionalaca, što odgovara i rezultatima studija Donatija i sar. i Gichangi i sar.^{20,21}

Neke studije su pokazale da postoje brojne barijere u organizovanju skrininga, te razmatraju kampanje u cilju povećanja odaziva žena za skrining.^{22,23}

Obzirom da je program organizovanog skrininga raka grlića materice u Srbiji počeo da se realizuje u 2013. godini, buduća istraživanja bi trebalo da razmotre sve faktore koji predstavljaju barijere i načine za uključivanje babica u program skrininga.

Stavovi žena ukazuju na potrebu aktivnije uloge babica u programima skrininga cervikalnog karcinoma. Potrebno je pri realizovanju programa organizovanog skrininga uključiti strukovne babice, kako u cilju povećanja svesti kod žena o značaju prevencije, tako i u cilju povećanja pokrivenosti skriningom ciljane populacije žena.

LITERATURA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: IARC; 2010; Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Rao RS, Kamath VG, Chandrashekhar S, Rao L, Pratap K. Downstaging for cervical cancer: a community-based study in the rural areas of Udupi district, Karnataka, India. *Trop Doct* 2007; 37: 73-5.
3. Kesic V, Poljak M, Rogovskaya S. Cervical cancer burden and prevention activities in Europe. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 1423-33.
4. Antić LJ, Đikanović B, Vuković D, Kaluđerović V. Do women in rural areas of Serbia rarely apply preventive measures for cervical cancer? *Vojnosanit Pregl* 2013; OnLine-First August: 41-41.
5. Kesic V, Jovičević Bekić A, Vujnović M. Cervical cancer screening in Serbia. *Coll Antropol* 2007;; 31-6.
6. Matejić B, Kesic V, Marković M, Topić L. Communications about cervical cancer between women and gynecologists in Serbia. *Int J Public Health* 2008; 53: 245-51.
7. Duval B, Gilca V, Boulianne N, Pielak K, Halperin B, Simpson MA, et al. Cervical cancer prevention by vaccination: nurses knowledge, attitudes and intentions. *J Adv Nurs* 2009; 65: 499-508.
8. Kent H, Heffernan ME, Silvers J, Moore E, Garland SM. Role of the nurse immuniser in implementing and maintaining the National Human Papillomavirus 'Cervical Cancer' Vaccine rollout through a school-based program in Victoria. *Sex Health* 2010; 7: 391-3.
9. Gottvall M, Larsson M, Höglund AT, Tydén T. High HPV vaccine acceptance despite low awareness among Swedish upper secondary school students. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009; 14: 399-405.
10. Bebis H, Reis N, Yavan T, Bayrak D, Unal A, Bodur S. Effect of health education about cervical cancer and papanicolaou testing on the behavior, knowledge, and beliefs of Turkish women. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 1407-12.
11. Erić-Marinković J, Dotlić R, Janošević S, Kocev N, Gajić M, Ille T, Stanisavljević D, Babić D. Statistika za istraživače u oblasti medicinskih nauka. Beograd: Medicinski fakultet, 2008.
12. Gogtay NJ. Principles of sample size calculation. *Indian J Ophthalmol* 2010; 58: 517-8.
13. Skouby SO. Contraceptive use and behavior in the 21st century: a comprehensive study across five European countries. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010; 15: 42-53.
14. Mutyaba T, Mmro FA, Weiderpass E. Knowledge, attitudes and practices on cervical cancer screening among the medical workers of Mulago Hospital, Uganda. *BMC Med Educ* 2006; 6:13.
15. Abdullah F, Aziz NA, Su TT. Factors related to poor practice of Pap smear screening among secondary school teachers in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 1347-52.
16. Smith AJ, Christopher S, LaFromboise VR, Letiecq BL, McCormick AK. Apsaalooke women's experiences with Pap test screening. *Cancer Control* 2008; 15: 166-73.
17. Petignat P, Faltin D, Bruchim I, Tramèr M, Franco E, Coutlée F. Are self-collected samples comparable to physician-collected cervical specimens for human papillomavirus DNA testing? A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology* 2007; 105: 530-535.
18. Brink AA, Meijer CJ, Wiegerinck MA, Nieboer TE, Kruitwagen RF, van Kemenade F, et al. High concordance of results of testing for human papillomavirus in cervicovaginal samples collected by two methods, with comparison of a novel self-sampling device to a conventional endocervical brush. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2518-23.
19. Piana L, Leandri FX, Le Retraite L, Heid P, Tamalet C, Sancho-Garnier H. [HPV-Hr detection by home self sampling in women not compliant with pap test for cervical cancer screening. Results of a pilot programme in Bouches-du-Rhône]. *Bull Cancer* 2011; 98: 723-31. (Article in French)
20. Donati S, Giambi C, Declich S, Salmaso S, Filia A, Ciofi degli Atti ML, et al. Knowledge, attitude and practice in primary and secondary cervical cancer prevention among young adult Italian women. *Vaccine* 2012; 30: 2075-82.
21. Gichangi P, Estambale B, Bwayo J, Rogo K, Ojwang S, Opiyo A, Temmerman M. Knowledge and practice about cervical cancer and Pap smear testing among patients at Kenyatta National Hospital, Nairobi, Kenya. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 827-33.
22. Lancuck L, Patnick J, Vessey M. A cohort effect in cervical screening coverage? *J Med Screen* 2008; 15: 27-29.
23. Spaczyński M, Karowicz-Bilinska A, Rokita W, Molińska-Glura M, Januszek-Michalecka L, Seroczyński P, et al. [Attendance rate in the Polish Cervical Cancer Screening Program in the years 2007-2009]. *Ginekol Pol* 2010; 81: 655-63. (Article in Polish)

Uloga B limfocita u razvoju multiple skleroze i eksperimentalnog autoimunskog encefalomijelitisa

Role of B cells in the development of multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis

Nemanja Jovičić¹, Ilija Jeftić², Uglješa Jovičić³Nemanja Jovicic¹, Ilija Jeftic², Ugljesa Jovicic³

1. Katedra za Histologiju i embriologiju, Fakultet Medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac
2. Katedra za Patološku fiziologiju, Fakultet Medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac
3. Uprava za vojno zdravstvo, Ministarstvo odbrane Republike Srbije, Beograd

PRIMLJEN 08.05.2013.

PRIHVACEN 10.06.2013.

1. Department of Histology and Embryology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia
2. Department of Pathophysiology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia
3. Military Health Department, Republic of Serbia Ministry of Defence, Belgrade, Serbia

PRIMLJEN 08.05.2013.

PRIHVACEN 10.06.2013.

APSTRAKT

Multipla skleroza (Multiple sclerosis, MS) je hronično oboljenje nervnog sistema koje karakterišu oštećenje mijelinskog omotača aksona i širok spektar kliničkih znakova i simptoma. Urok nastanka multiple skleroze još uvek nije poznat. Smatra se da ulogu u nastanku i razvoju bolesti imaju genetska osnova, mehanizmi autoimunosti kao i različiti faktori okoline. Multipla skleroza se smatra autoimunskim oboljenjem pošto imunski sistem domaćina razvija imunski odgovor na molekule prisutne u sopstvenom nervnom sistemu. Do nedavno je preovladavalo mišljenje da najveći značaj u razvoju određenih autoimunskih bolesti, uključujući i multiplu sklerozu, imaju T limfociti. Pojačano interesovanje proteklih godina za ispitivanje fiziološke i patološke uloge B limfocita, donelo je nova saznanja o značaju ovih ćelija. Zahvaljujući novim istraživanjima, pokazano je da pored humoralne imunosti, čiji su nosioci, B limfociti imaju veliki značaj i u razvoju i regulaciji ćelijske imunosti, kao i u povezivanju urođenog i stečenog imunskog odgovora. Značaj B limfocita u razvoju multiple skleroze i u životinjskom modelu bolesti, eksperimentalnom autoimunskom encefalomijelitisu (Experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE), je danas nedvosmisleno pokazana, ali još uvek nisu razjašnjeni svi mehanizmi kojima ove ćelije doprinose patogenezi bolesti. Njihov značaj potvrđuju i savremene terapijske opcije za lečenje multiple skleroze.

Ključne reči: multipla skleroza; autoimunost; B limfociti; eksperimentalni autoimunski encefalomijelitis; T limfociti.

ABSTRACT

Multiple sclerosis, also known as MS, is a chronic disease that attacks the central nervous system and is characterized by damaged myelin sheaths around the axons accompanied by broad spectrum of signs and symptoms. The cause of MS remains unknown. It is considered that MS occurs as a result of combination of genetic, autoimmune mechanisms and environmental factors. MS is regarded to be autoimmune disease due to development of host immune response against its own molecules in nervous system. Until recently, the prevalent opinion was that T cells have the greatest importance in the development of certain autoimmune diseases, including multiple sclerosis. In recent years, increased interest to examine the physiological and pathological roles of B cells, has made a new understanding of the importance of these cells. Thanks to new research, it has been shown that in addition to humoral immunity, B lymphocytes are of great importance in the development and regulation of cellular immunity and in linking innate and acquired immune responses. The importance of B cells in the development of multiple sclerosis and in animal model of the disease, experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), is now clearly demonstrated, but all of the mechanisms used by these cells that contribute to the pathogenesis of the disease are still not clear. Importance of B cells is confirmed by modern therapeutic options for the treatment of multiple sclerosis.

Key words: Multiple sclerosis; autoimmunity; B cells; Experimental autoimmune encephalomyelitis; T cells.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Nemanja Jovičić, Nikole Pašića 22-2-13, 34000 Kragujevac, Srbija, nemanjajovicic.kg@gmail.com; telefon: 0631028270

Nemanja Jovicic, Nikole Pasica 22-2-13, 34000 Kragujevac, Serbia, nemanjajovicic.kg@gmail.com; Phone: 0631028270

UVOD

Uloga B limfocita u razvoju celularnog imunskog odgovora na antigene i autoantigene još uvek nije potpuno razjašnjena. Rane studije na miševima koji su deficitarni za B limfocite su pokazale da njihov nedostatak ima nepovoljan uticaj na razvoj imunskog odgovora CD4+ i CD8+ T limfocita. Druge studije su pak pokazale da nedostatak B limfocita nema uticaja na nastanak i održavanje specifičnog odgovora T limfocita.¹ Dodatnu zabunu su uneli podaci iz studija koji su ukazivali na mnogobrojne funkcionalne i morfološke abnormalnosti komponenti imunskog sistema koje su nastale u toku embrionalnog razvoja kod miševa deficitarnih za B limfocite. Na osnovu tih podataka je bilo teško nedvosmisleno odrediti ulogu B limfocita u razvoju celularnog imunskog odgovora na različite antigene i autoantigene.

Pojava novih podataka o efikasnosti deplecije B limfocita u terapiji različitih autoimunskih oboljenja koja su posredovana T limfocitima, iznova aktualizuje istraživanja njihovog uticaja u razvoju ovih oboljenja. Studije na mišijim modelima kao i kliničke studije su pokazale različite efekte deplecije B limfocita. Kod pojedinih modela, kao što su artritis i hronični kolitis, deplecija B limfocita je pogoršala kliničku sliku bolesti, što je ukazalo na njihovu regulatornu ulogu.² Kod nekih modela je deplecija B limfocita u različitim fazama razvoja bolesti imala suprotne efekte na razvoj kliničke slike bolesti. Ubedljive dokaze o ulozi B limfocita u T zavisnom imunskom odgovoru su pružile studije privremene deplecije, u kojima je razdvojena uloga B limfocita u fazi inicijacije i razvoja, i fazi efektorske funkcije imunskog odgovora.

Dosadašnje studije ukazuju na kompleksnu ulogu B limfocita u modulaciji imunskog odgovora. Pokazano je da ove ćelije nemaju isključivo pasivnu ulogu u kooperaciji sa T helper limfocitima, već da aktivno učestvuju u celularnom imunskom odgovoru, usmeravajući jačinu i kvalitet celularnog imunskog odgovora na strane i sopstvene antigene.¹ Stoga je njihova uloga u patogenezi autoimunskih oboljenja mnogo kompleksnija od produkcije patogenih autoantitela.

Konvencionalno mišljenje je da u nastanku nekih autoimunskih bolesti, kao što je sistemski lupus, osnovnu ulogu imaju B limfociti, dok kod sistemske skleroze, multiple skleroze i dijabetesa tip I, dominantnu ulogu imaju T limfociti. Ovo stanovište je proisteklo iz rezultata eksperimenata u kojima je adoptivnim transferom T limfocita iz obolele životinje bolest indukovana kod zdravih životinja.³ Nova saznanja i novi eksperimentalni modeli bolesti omogućavaju mnogo bolji uvid u veoma kompleksnu ulogu B limfocita u razvoju autoimunskih bolesti. B limfociti doprinose pato-

genezi autoimunskih bolesti pored produkcije autoantitela i sintezom citokina kojima regulišu funkciju T limfocita i inflamaciju.³

Uloga antitela u patogenezi MS i EAE

Multipla skleroza (Multiple sclerosis, MS) je hronično oboljenje nervnog sistema koje karakterišu oštećenje mijelinskog omotača aksona, nastanak lezija i širok spektar kliničkih znakova i simptoma. Eksperimentalni autoimuni encefalomijelitis (Experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) je animalni model inflamacije nervnog tkiva koji se najčešće koristi za ispitivanje demijelinizacionih oboljenja ljudi.

Iako se u patogenezi MS-a često ističe dominantna uloga T limfocita, efektorska uloga B limfocita ali i regulatorna uloga ovih ćelija je predmet velikog broja studija. B limfociti mogu na različite načine doprineti patogenezi MS (Tabela 1): kao izvor autoantitela na različite komponente mijelina, aksona i neurona koji doprinose demijelinizaciji i oštećenju aksona, kao antigen prezentujuće ćelije za autoreaktivne T limfocite, ili kao regulatorne ćelije koje produkuju supresivne citokine i koje utiču na aktivnost regulatornih T limfocita.⁴ B limfociti ne mogu proći intaktnu krvno-moždanu barijeru, ali nakon započinjanja inflamacije i njenog oštećenja, B limfociti dospevaju u tkivo CNS-a.

Tabela 1. Funkcija B limfocita u regulaciji imunskog odgovora i razvoju MS

Funkcija B limfocita	Značaj	
Produkcija antitela	Ćelijska citotoksičnost posredovana antitelima, ADCC	
	Opsonizacija i fagocitoza	
	Aktivacija sistema komplementa	
	Moguć pozitivan uticaj na remijelinizaciju (nedovoljno ispitan)	
Prezentacija antigena i kostimulacija T limfocita	Inicijacija odgovora autoreaktivnih T limfocita, klonska ekspanzija citotoksičnih T limfocita i produkcija citokina	
Produkcija citokina	IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, IL-13, IFN- γ , TNF- α	Efektorska uloga B limfocita
	IL-10	Regulatorna uloga B limfocita
Ektopična neolimfogeneza	Formiranje i održavanje ektopičnih limfnih struktura u intermeningealnom prostoru	
Latentna infekcija EBV (Epstein-Barr virus)	Moguća uloga EBV infekcije u razvoju MS (nedovoljno ispitana)	

U meningeama pacijenata sa MS se takođe mogu naći strukture koje se nazivaju tercijski limfni folikuli, koje sadrže B limfocite i folikulske dendritske ćelije. Postojanje ovih struktura je povezano sa ranijim razvojem bolesti i sa težom kliničkom slikom.^{4,5}

Elvin Kabat (Elvin Kabat) i njegovi saradnici su 1942. godine metodom elektroforeze, prvi dokazali intratekalnu sintezu i prisustvo IgG u cerebrospinalnoj tečnosti.⁶ Ovo istraživanje se često navodi kao ključno u otkrivanju oligoklonskih traka, mada je tek razvoj elektroforetskih tehnika pedesetih godina, omogućio istraživačima razdvajanje IgG molekula na osnovu klonova B limfocita koji ih sintetizuju. Radovi Karčera (Karcher), van Sanda (van Sande) i Louentala (Lowenthal) 1959. i 1960. godine su pokazali prisustvo različitih frakcija IgG u cerebrospinalnoj tečnosti, dok je termin "oligoklonske" nekoliko godina kasnije uveo Kristijan Later (Christian Laterre).⁶

Značaj oligoklonskih traka je veliki i one predstavljaju "zlatni standard" pri postavljanju dijagnoze MS, a takođe imaju značaja i u praćenju i prognozi toka bolesti.⁷ Prisustvo dve ili više oligoklonskih traka IgG u cerebrospinalnoj tečnosti i njihovo istovremeno odsustvo u serumu pacijenta, ukazuju na imuni odgovor u CNS i intratekalnu sintezu antitela.⁷ Intratekalna produkcija IgG se u nekim istraživanjima javlja kod 50-60% pacijenata sa MS.⁸ U drugim studijama je navedeno da se kod 95% pacijenata sa dijagnostikovanim bolešću mogu detektovati oligoklonske trake u cerebrospinalnoj tečnosti.^{7,9} Nedavno objavljena meta analiza više od 70 studija je pokazala da je prevalenca pojave oligoklonskih traka kod obolelih od MS 87,7%.¹⁰ Potvrda da B limfociti koji su prisutni u CNS mogu biti izvor oligoklonskih traka je dobijena tek nedavno ispitivanjem korelacije Ig proteoma i transkripcije u B limfocitima.^{8,11,12} Rezultati ovog istraživanja su pokazali i da je intratekalna produkcija antitela relevantna za patofiziološke procese u razvoju MS, ali i da se obrasci oligoklonskih traka razlikuju među pacijentima. Taj podatak ukazuje da se kod obolelih razvija specifičan odgovor B limfocita ali jedinstven za svakog pacijenta.^{11,12}

Oligoklonske trake nisu specifične za MS. Njihovo prisustvo se takođe može ustanoviti i kod infektivnih oboljenja CNS, kao što su neuroborelioza, herpes simplex encephalitis, HIV infekcija ili subakutni sklerozirajući panencefalitis, pri čemu prisutna antitela specifično prepoznaju antigene koji učestvuju u nastanku bolesti.⁸ Iako su intratekalna antitela predmet brojnih istraživanja već više decenija, njihov značaj u patogenezi, kao i njihova specifičnost, odnosno ciljni autoantigeni, još uvek nisu precizno definisani.¹³ Među autoantigenima koji najverovatnije imaju ulogu u iniciranju i patogenezi bolesti, najznačajnije

mesto zauzimaju proteini koji ulaze u sastav mijelinskog omotača: mijelinski oligodendrocitni glikoprotein (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG), mijelinski bazni protein (myelin basic protein, MBP), proteolipid protein (proteolipid protein, PLP), glikoprotein udružen sa mijelinom (myelin-associated glycoprotein, MAG), fosfatidilholin i galaktocerebrozid (galactocerebroside, GalC), oligodendrocitni protein 2', glijalni fibrilarni kiseli protein (glial fibrillary acidic protein, GFAP).^{12,14,15} Ovoj grupi mogućih autoantigena treba dodati i molekule koji ne ulaze u sastav mijelinskog omotača kao što je α B-kristalin, mali heat-shock protein koji ima antiinflamatornu aktivnost. Antitela specifična za ovaj molekul su detektovana u likvoru pacijenata sa MS.¹³

Intratekalno sintetisana antitela oligoklonskih traka u najvećoj meri pripadaju IgG klasi. Prisustvo IgM u oligoklonskim trakama se najčešće smatra lošim prognostičkim biomarkerom koji je u korelaciji sa progresijom bolesti.¹⁶ Nasuprot ovom mišljenju, podaci nekih studija govore da ne postoji korelacija između prisustva IgM u oligoklonskim trakama i nepovoljnog toka bolesti.¹⁷

Pored antitela koja su prisutna u likvoru, kod pacijenata sa MS se i u serumu mogu detektovati autoantitela različite specifičnosti. U serumu jednog broja pacijenata sa MS su detektovana antitela specifična za nativnu formu proteina neurofascina (neurofascin, NF). Detektovana su antitela za izoformu NF186, koja se nalazi koncentrisana u Ranvijerovim čvorovima mijelinizovanog aksona, kao i za izoformu NF155 koja je specifična za oligodendrocite. Ispitivanja ovih antitela u eksperimentalnim modelima, pokazala su da ona izazivaju akumulaciju komponenti komplementa, oštećenje aksona i egzacerbaciju bolesti.^{13,18,19,20} Prisustvo antitela koja su specifična za obe izoforme neurofascina sugerise njihovu ulogu u oštećenju mijelinskog omotača i u centralnom i u perifernom nervnom sistemu.

U traganju za ključnim autoantigenom odgovornim za nastanak i razvoj MS, najveća pažnja je usmerena ka dva mijelinska antigena, MOG i MBP. Do sada su prikupljeni podaci iz velikog broja studija o ulozi i prisustvu anti-MOG i anti-MBP antitela u MS i EAE. Zaključci ovih istraživanja su često kontradiktorni. Pored toga, antitela specifična za proteine mijelina su identifikovana i u drugim neurološkim oboljenjima, a pronađena su i kod zdravih ispitanika.²¹ U MS lezijama su identifikovana anti-MOG antitela, a povećan titar anti-MOG i anti-MBP antitela je pronađen i serumu i CSF pacijenata, kao i u serumu dece sa prvim epizodama demijelinizacije CNS.⁸ Podaci o ulozi ovih antitela u demijelinizaciji u eksperimentalnim modelima bolesti takođe pokazuju različite rezultate.

Primer je često korišćen model MOG 35-55 indukovnog EAE kod C57/BL6 miševa, za koji se smatra da je dominantno posredovan imunskim odgovorom CD4+ T limfocita.⁸ U nedavno objavljenoj studiji, istraživači su identifikovali prisustvo anti-MOG antitela u ovom modelu bolesti.²² Pokazano je da je imunizacija MOG 35-55 peptidom, koji je imunodominantni epitop MOG proteina za T limfocite, dovoljna i za aktivaciju B limfocita i produkciju anti-MOG antitela visokog afiniteta. U ovoj studiji je takođe, prvi put u ovom modelu bolesti, pokazano prisustvo autoantitela specifičnih za nukleinske kiseline. Anti-DNA i anti-RNK antitela su sekundarna karakteristika oštećenja tkiva i nastaju nakon oslobađanja nukleinskih kiselina iz nekrotičnih ili apoptotskih ćelija na mestima inflamacije. Smatra se da anti-DNA i anti-RNK antitela preko stimulacije TLR9 i TLR7 (Toll-like receptor, TLR) mogu imati značajnu ulogu u aktivaciji B limfocita i dendritskih ćelija, što za posledicu ima širenje i održavanje autoimunskog odgovora.²² Anti-DNA i anti-RNK antitela su pre više decenija otkrivena i u serumu i likvoru pacijenata sa MS.

Efektorski mehanizmi kojima antitela doprinose patogenezi MS i EAE su mnogostruki. Ćelijska citotoksičnost posredovana antitelima (antibody-dependant cellular cytotoxicity, ADCC), predstavlja mehanizam u kom ulogu imaju ćelije urođene imunosti kao što su NK (natural killer) ćelije. NK ćelije pomoću receptora FCγRIII prepoznaju konstantni region IgG molekula koji su vezani za površinu ciljne ćelije, i zatim oslobađaju medijatore koji liziraju ciljnu ćeliju. Opsonizacija i fagocitoza je drugi mehanizam u kom ulogu imaju fagociti, pre svega makrofagi. Oni prepoznaju antitela koja opsonizuju antigen, fagocituju kompleks antigen-antitelo, a zatim ga uništavaju. U moždanom tkivu obolelih od MS, kao i u eksperimentalnim modelima, pronađeni su fagociti koji su sadržali antitela i proteine mijelina.⁸ Dodatni mehanizam koji učestvuje u demijelinizaciji je aktivacija sistema komplementa, formiranje MAC kompleksa (membrane attack complex) i destrukcija ciljnog antigena. Na različitim eksperimentalnim modelima je pokazano da dekomplementacija odnosno izostanak funkcije komplementa u toku imunizacije autoantigenom, sprečava razvoj EAE.²³ Pored pomenutih mehanizama, samo vezivanje antitela za antigen može indukovati demijelinizaciju. Pokazano je da vezivanje anti-MOG antitela za MOG aktivira proteine unutar ćelije koji su zaduženi za odgovor ćelije na stres i stabilnost citoskeleta.²⁴

Smatra se da pored mehanizama demijelinizacije koji su posredovani antitelima, antitela mogu imati i pozitivan efekat u razvoju MS. Takođe postoji mišljenje da antitela mogu usmeriti obrazac sekrecije citokina prema TH2 citokinima, a da takođe antitela specifična za određene komponente CNS-a mogu podsticati remijelinizaciju.¹⁵

IMUNOREGULATORNA ULOGA B LIMFOCITA

B limfociti kao pozitivni i negativni regulatori imunskog odgovora

B limfociti se pre svega smatraju pozitivnim regulatorom imunskog odgovora. Njihova efektorska funkcija podrazumeva diferencijaciju u plazmocite koji sintetišu antitela, a takođe su neophodni ćelijski adjuvansi za optimalnu aktivaciju CD4+ T limfocita. Međutim, noviji podaci ukazuju da određene podgrupe B limfocita mogu i negativno da regulišu imunski odgovor, što je potvrđeno u brojnim animalnim modelima autoimunskih i zapaljenskih bolesti.²⁵ Mnoge studije potvrđuju da B limfociti modulišu efektorsku, memorijsku i regulatornu ulogu T ćelija nezavisno od produkcije antitela.

Pored uloge u prezentovanju antigena i pružanju ko-stimulatornih signala, B limfociti sekretuju citokine i hemokine, bilo konstitutivno ili u odgovoru na antigen. Mada je decenijama unazad poznato da B limfociti sekretuju citokine, koncept da citokini produkovani od strane B limfocita mogu da modulišu T ćelijski odgovor relativno je skoro potvrđen.^{26,27} B limfociti proizvode citokine uključene u regulaciju kako humoralnog tako i celularnog odgovora. Na primer pokazano je da regulatorne T ćelije (Treg) proliferišu u kulturi koja sadrži B i T limfocite poreklom iz slezine i da je ona zavisna od B ćelijske produkcije TGF-β (Transforming growth factor beta). Slično tome, TGF-β proizvodeće ćelije indukovane in vivo bile su dovoljne da promovišu konverziju CD4+ CD25+ u FoxP3 regulatorne ćelije.²⁸ B limfociti imaju sposobnost da proizvode različite citokine, i na osnovu toga se svrstavaju u dve efektorske grupacije Be-1 i Be-2 analogno TH1 i TH2 T limfocitima. B limfociti koji u prisustvu TH1 citokinskog profila sekretuju IFNγ (interferon-gama) i IL-12 (interleukin 12) nazivaju se efektorske ćelije tip 1 (Be-1). Ove ćelije stvaraju male količine IL-4, IL-13 i IL-2, ali mogu da sekretuju i IL-10, TNFα (tumor necrosis factor-alpha) i IL-6 [29]. Nasuprot tome su B limfociti koji u prisustvu TH2 citokina (Be-2) sekretuju IL-2, IL-4 i IL-13, ali veoma male količine IFNγ i IL-12 [30]. Be-2 ćelije takođe mogu sekretovati IL-10, TNFα i IL-6.²⁹

U inicijaciji imunskog odgovora, B limfociti imaju i funkciju antigen prezentujućih ćelija. Studije su pokazale da B limfociti, zajedno sa dendritskim ćelijama, imaju ključnu ulogu u aktivaciji CD4+ T limfocita kao odgovor na nisku dozu antigena.^{3,31} Ukoliko se antigen primeni u

visokoj dozi kod miševa sa deplecijom B limfocita, pokazano je da njihova uloga u prezentaciji antigena i aktivaciji CD4⁺ T limfocita nije neophodna.³ B limfociti takođe nemaju ulogu u aktivaciji CD8⁺ T limfocita. Pokazano je da CD8⁺ T limfociti imaju ulogu u patogenezi MS, da u lezijama njihov broj dominira u odnosu na CD4⁺ T limfocite i da pokazuju oligoklonsku ekspanziju. Iako je njihovo prisustvo u lezijama CNS-a pokazano, još uvek nije poznato da li oni imaju isključivo patogenu ili možda i protektivnu ulogu.³²

Interakcija T i B limfocita

Između T i B limfocita postoji direktna interakcija koja ima značaja u indukciji imunskog odgovora i u njegovom razvoju, pre svega proliferaciji specifičnog klona CD4⁺ T limfocita. Interakcija ovih ćelija se obavlja pre svega preko kostimulativnih molekula B7/CD28, CD40-CD40L, OX40L/OX40.³ Ovi kostimulativni signali određuju obim ekspanzije CD4⁺ T limfocita nakon aktivacije kod mišijih modela i kod ljudi.³

Dvosmerna interakcija ovih ćelija se može posmatrati i odnosu na inicijaciju autoimunskih bolesti. B limfociti pružaju T limfocitima signal preko prezentacije antigena, dok T limfociti utiču na B limfocite preko citokina i površinskih liganda. Ovakav odnos stvara potencijal za nastanak pozitivne povratne sprege i *circulus vitiosus*. Postavlja se pitanje koja od ove dve ćelije čini ključnu grešku koja predstavlja okidač za nastanak autoimunskog oboljenja.³³

U regulaciji proliferacije T limfocita od strane B limfocita, ulogu ima CD40L molekul kao i grupa molekula koji još uvek nisu identifikovani. B limfociti regulišu diferencijaciju TH1 limfocita preko IL-10, ali i preko kostimulativnih molekula CD80 i CD86. Pokazano je *in vivo* da su B limfociti deficitarni za CD80 i CD86, manje efikasni u stimulaciji memorijskih T limfocita.³⁴

Regulatorni B limfociti smanjuju inflamatorni potencijal efektorskih ćelija, menjaju aktivnost antigen prezentujućih ćelija (APC) i pospešuju razvoj i ekspanziju T regulatornih limfocita (Treg). Izraz „regulatorne B ćelije“ (B reg) prvi put je uveden 2006. godine od strane Mizoguchi i Brana.³⁵ Ova populacija regulatornih B ćelija pretežno je identifikovana u brojnim animalnim modelima autoimunskih bolesti, što ukazuje na to da autoimuni proces sam po sebi promovise ekspanziju ovih ćelija kao kompenzatorni mehanizam koji ima za cilj da ograniči oštećenje. Dugo se nije znalo da li su regulatorna svojstva opšta karakteristika B limfocita koja nastaje kao posledica opšte aktivacije ovih ćelija ili je u pitanju samo određena podklasa B limfocita koja ima ova svojstva. U različitim studijama je opisano više feno-

tipa regulatornih B limfocita koji svoju funkciju ostvaruju produkcijom IL-10. Stoga se smatra da populaciju regulatornih B limfocita najverovatnije čine različite podklase sa određenim fenotipom i biološkom funkcijom.³⁶ Nedavno je pokazano da je najverovatnije reč o regulatornim, fenotipski jedinstvenim (CD1dhiCD5⁺) ćelijama poreklom iz slezine miševa koje mogu da utiču na aktivaciju T limfocita.³⁷ Ovi B limfociti, koji imaju regulatornu ulogu (Breg) često se označavaju i kao B-10, s obzirom da je njihova najbitnija osobina sposobnost produkcije interleukina 10 (IL-10). Identifikacija regulatornih B limfocita i mehanizam njihovog dejstva još uvek nisu u potpunosti razjašnjeni. Ipak, do sada su mnoge studije potvrdile značaj imunoregulatorne uloge B limfocita. Kada je produkcija IL-10 u pitanju, pokazano je da ovu osobinu imaju pojedini B limfociti poreklom iz slezine kao i peritonealni B limfociti. Pokazano je da B limfociti poreklom iz slezine (CD1dhiCD23⁺) mogu da spreče autoimuni proces posredstvom produkcije IL-10.³⁸ Konkretno, B limfociti poreklom iz marginalne zone (marginal zone, MZ) slezine produkuju IL-10 u odgovoru na prisustvo apoptotičnih ćelija.³⁹ Kada su u pitanju CD5⁺ B limfociti poreklom iz slezine, pokazano je da ove ćelije produkuju IL-10 nakon stimulacije sa IL-12, dok CD5⁻ B limfociti nemaju tu osobinu.⁴⁰ Prema tome, IL-10 produkujuće ćelije dele neke fenotipske karakteristike sa CD5⁺ B-1a limfocitima, T-2 MZ (CD1dhiCD23⁺) prekursorskim ćelijama i MZ B limfocitima (CD1dhiCD21hi). Efektorske B ćelije funkcionišu kao akceleratori CD4⁺ T ćelijskog odgovora dok regulatorne B ćelije funkcionišu kao „kočnice“ ovom odgovoru.⁴¹ B regulatorne ćelije su opisane u oba roda B limfocita, kako B-1 tako i B-2, imajući u vidu zajedničke fenotipske karakteristike. Iako su kod miševa identifikovani progenitori B10 limfocita (B10pro), još uvek nije u potpunosti jasno da li B10 limfociti predstavljaju novu podklasu B limfocita ili MZ ili B-1a limfocite u određenom stanju aktivacije.^{36,42} Sa druge strane je pokazano da B10 limfociti ekspimiraju karakterističnu kombinaciju površinskih markera i predloženo je da predstavljaju jedinstven podtip ćelija. Breg ostvaruju svoju regulatornu odnosno supresorsku funkciju interakcijom sa drugim imunokompetentnim ćelijama i sekrecijom imunomodulatornih citokina.⁴³

B10 limfociti regulišu imunski odgovor posredovan T limfocitima preko IL-10 zavisnih mehanizama. Ove ćelije nemaju direktan uticaj na regulaciju proliferacije T limfocita i pokazano je da *in vitro* značajno smanjuju produkciju IFN- γ i TNF- α od strane CD4⁺ T limfocita. B10 limfociti mogu indirektno modulirati proliferaciju T limfocita smanjujući sposobnost dendritskih ćelija da prezentuju antigen.⁴² IL-10 suprimira proliferaciju antigen specifičnih

CD4⁺ T limfocita inhibirajući antigen prezentujući kapacitet monocita i dendritskih ćelija, kao i inhibicijom produkcije proinflammatoryh citokina od strane makrofaga.⁴² IL-10 takođe inhibira polarizaciju u pravcu TH1 i TH2 odgovora. Ograničavajući sekreciju IL-6 i IL-12 iz dendritskih ćelija, IL-10 inhibira diferencijaciju TH17 limfocita.

Eksperimentalno je potvrđeno da CD5⁺ B limfociti imaju značajnu protektivnu ulogu u razvoju EAE.⁴⁴ Međutim, nedavno objavljena studija je pokazala da je kod pacijenata sa tzv. klinički izolovanim sindromom, prisustvo CD5⁺ B limfocita povezano sa većim rizikom rane konverzije ovog sindroma u manifestni oblik MS.⁴⁵

Eksperimenti koje su izveli Džejnvej (Janeway) i saradnici pre skoro dve decenije su pokazali da B limfociti imaju regulatornu ulogu u razvoju EAE. Ove studije su ispitivale ulogu B limfocita u indukciji EAE kao i u daljem toku bolesti. Rezultati su pokazali da odsustvo B limfocita kod B deficijentnih μ MT miševa nije imalo uticaja na indukciju bolesti i da se kod takvih miševa u kasnoj fazi bolesti razvio teži oblik.³¹ Njihovo istraživanje baziralo se na ispitivanju regulatorne uloge B limfocita u autoimunskom procesu, na modelu miševa deficijentnih za B limfocite (μ MT miševi), kojima je indukovana bolest primenom MOG-a (myelin oligodendrocyte glycoprotein). Odsustvo B limfocita nije sprečilo nastanak bolesti, međutim nedostatak B limfocita doveo je do pogoršanja ishoda bolesti (μ MT miševi u kasnijoj fazi razvijaju težu formu bolesti i ne oporavljaju se u potpunosti u poređenju sa divljim sojem). Zaključeno je da je prisustvo B limfocita i produkcija patogenih antitela, neophodno tokom oporavka, iako njihovo prisustvo nije neophodno u fazi indukcije bolesti. Mnogo češće, regulatorna uloga B limfocita u toku EAE povezuje se sa sposobnošću ovih ćelija da stvaraju IL-10.⁴⁶ Konkretno, adoptivni transfer B limfocita poreklom divljih sojeva ali ne i IL-10^{-/-} normalizuje EAE kod μ MT miševa. Pored toga, oporavak od bolesti zavisi od prisustva autoreaktivnih B limfocita. B limfociti izolovani iz miševa sa razvijenom bolešću produkuju IL-10 u odgovoru na stimulaciju autoantigenom. U odsustvu produkcije IL-10 od strane B limfocita, proinflammatory TH1 posredovani imunski odgovor perzistira i miševi ne mogu da se oporave od EAE. Stoga su IL-10 produkujući B limfociti označeni kao važni u procesu kontrole EAE, a potencijalno i drugih autoimunskih bolesti.

Takođe je ispitivana uloga B limfocita u EAE, korišćenjem miševa deficijentnih za CD19 (CD19^{-/-}), površinski marker specifičan za B limfocite i kritičan za aktivaciju ovih ćelija.⁴⁷ Iako je, CD19 eksprimiran od najranijih pre-B limfocita, pa do terminalne diferencijacije u plazma ćelije, to ne sprečava CD19^{-/-} miševima da razviju normalan profil B limfocita. B limfociti CD19^{-/-} miševa su slabije reaktivni na transmem-

branske signale i generišu skromniji imunski odgovor na T zavisne antigene, sa smanjenom mogućnošću produkcije prirodnih antitela.⁴⁸ Indukcija EAE MOG-om rezultuje težom formom bolesti kod CD19^{-/-} miševa u odnosu na divlji soj. Ozbiljnija forma bolesti kod miševa deficijentnih za CD19 objašnjava se polarizacijom u pravcu TH1 i povećanom produkcijom IFN- γ od strane B limfocita, ali ne i povećanom produkcijom autoreaktivnih antitela. Ovi rezultati pokazuju da CD19^{-/-} B limfociti ne mogu da utiču na tok autoimunskog procesa, a da je potencijalni mehanizam nedostatak regulatornih B limfocita.

Uloga B limfocita na ulogu i nastanak regulatornih T limfocita (Treg)

Studije na eksperimentalnim modelima su pokazale da se u kasnim fazama razvoja EAE povećava broj regulatornih T limfocita koje imaju FoxP3⁺ fenotip. Smatra se ove ćelije imaju dominantnu u sintezi IL-10 u kasnim fazama bolesti, za razliku od B10 limfocita koji tu funkciju imaju u toku inicijacije bolesti i njenoj ranoj fazi.⁴² Pretpostavka je da ova dva tipa regulatornih ćelija imaju nezavisnu ulogu u razvoju EAE u ranoj i kasnoj fazi, ali da se njihove uloge preklapaju i da oblikuju fazu razvoja bolesti.⁴²

Pokazano je da ekspanzija Treg nastaje pod uticajem IL-10 i B7 kostimulacijom, signalima koje pružaju regulatorni B limfociti. I druge studije su pokazale jake dokaze da B limfociti in vitro i in vivo regulišu broj Treg limfocita indukujući eksprimiranje FoxP3⁺ različitim mehanizmima, pre svega produkcijom IL-10 i TGF- β .⁴² Treg zatim preuzimaju ulogu u sekreciji IL-10 i regulaciji autoreaktivnih CD4⁺ T limfocita.

Pored direktnog uticaja regulatornih B limfocita na proliferaciju T limfocita mehanizmima koji nastaju direktnim međućelijskim kontaktom, indirektni uticaj se ostvaruje indukcijom nastanka Treg. Smatra se da je za indukciju nastanka funkcionalnih Treg neophodan signal koje ćelije dobijaju preko CD40 molekula, a da ovaj signal obezbeđuju T limfociti.⁴⁹ Stoga je pretpostavljeno, i u mišijim modelima pokazano, da T limfociti indukuju razvoj regulatornih B limfocita, koji zatim indukuju razvoj regulatornih T limfocita. Pretpostavka je da ovim mehanizmom i humani T limfociti indukuju sopstvenu regulaciju aktivacijom regulatornih B limfocita.²

Pošto Treg suprimiraju autoimunski odgovor, postavljeno je pitanje da li B limfociti kontrolišu autoimunost održavanjem broja Treg limfocita. Skorije studije su pokazale da B limfociti i drugim mehanizmima, osim sekrecije IL-10, utiču na proliferaciju Treg u modelima EAE. Jedan od mehanizama čiji je značaj pokazan je nezavisan od IL-10

i zasniva se na eksprimiranju GITR (glucocorticoid-induced TNFR ligand) na B limfocitima. B limfociti koji eksprimiraju ovaj ligand kontrolišu proliferaciju i homeostazu regulatornih T limfocita.⁵⁰

Deplecija B limfocita kao vid terapije autoimunskih bolesti

Imunski odgovor na patogene često zahteva kako humoralni odgovor zavisen od B limfocita, tako i T zavisen celularni odgovor. CD4+ T limfociti dokazano učestvuju u humoralnom imunskom odgovoru, pružajući pomoć B limfocitima, a produkcijom citokina pomažu celularni imunski odgovor. Mogućnost da B limfociti učestvuju u oba tipa odgovora, humoralnom i celularnom, nije opšte prihvaćena. Neke ranije studije na miševima deficitarnim za B limfocite su pokazale da odsustvo B limfocita negativno utiče kako na CD4+ tako i na CD8+ T ćelijski odgovor.⁵¹ Međutim, druge studije pokazuju da B limfociti nisu neophodni za nastanak i održavanje antigen specifičnog T ćelijskog odgovora.⁵² Ovi kontradiktorni rezultati dodatno stvaraju konfuziju ako se zna da gubitak B limfocita tokom embrionalnog razvoja miševa ima za posledicu mnoge imunološke abnormalnosti.⁵³ S obzirom na mnoge razvojne defekte i nedostatke, koji će nedvosmisleno uticati na T ćelijski odgovor, teško je ove poremećaje sa sigurnošću pripisati B limfocitima i njihovom uticaju na celularni imunski odgovor, bilo da su u pitanju patogeni ili autoantigeni. Ponovno interesovanje, kada je uloga B limfocita u regulisanju T ćelijskog odgovora u pitanju, potkrepljeno je kliničkim podacima koji pokazuju da je deplecija B limfocita efikasan vid terapije za nekoliko autoimunskih bolesti koje su posredovane T limfocitima.^{54,55} Studije na miševima i ljudima su takođe pokazale da deplecija B limfocita ne mora nužno da korelira sa promenama u nivou cirkulišućih antitela, što ukazuje da B limfociti mogu da doprinose nastanku autoimunskih poremećaja nezavisno od produkcije antitela.⁵⁶ Veoma je važno, što je i potvrđeno, da prolazna deplecija B limfocita zaista utiče na T ćelijski odgovor. Na ovaj način su razdvojene razvojne i uloge B limfocita u imunskom odgovoru. Ovi radovi pokazuju da B limfociti nisu pasivni primaoci T ćelijske pomoći već aktivno učestvuju u celularnom imunskom odgovoru, utičući kako na kvantitet tako i na kvalitet T ćelijskog odgovora na strane i autoantigene. Tako primena Rituximaba, monoklonskog antitela specifičnog za CD20, dovodi do deplecije naivnih i memorijskih B limfocita, dok je antitelo manje efikasno u odstranjivanju B limfocita marginalne zone i germinalnog centra (ne ispoljava efekat na dugoživeće plazma ćelije, s obzirom da one ne eksprimiraju CD20).^{54,57,58} Imajući u vidu relativno efikasnu deleciju B limfocita primenom Rituximab-a, ovaj lek je ispitivan u mnogim bolestima. Odobren je za primenu kod non Hočkin limfoma (Non-Hodgkin lymphoma) i za lečenje

pacijenata koji boluju od reumatoidnog artritisa. Rituximab je takođe ispitivan kao potencijalni lek i za druge autoimunske bolesti.⁵⁹ Interesantno je da deplecija B limfocita dovodi do pada titra antitela samo kod nekih bolesti, dok kod drugih ne, što sugerise da neka antitela nastaju kao posledica aktivacije CD20+ B limfocita, dok druga nastaju produkcijom od strane dugoživećih plazma ćelija koje su CD20-. Bez obzira na to, potvrđeno je da deplecija B limfocita dovodi do kliničkog poboljšanja čak i kod pacijenata kod kojih nije došlo do pada titra antitela.⁵⁶

ZAKLJUČAK

Antitela su od ključnog značaja kada je zaštita od mnogih patogena u pitanju. Međutim, B limfociti obavljaju i brojne druge efektorske i imunoregulatorne funkcije tokom imunskog odgovora. Deplecija B limfocita u terapiji nekih autoimunskih bolesti, omogućila je otkrivanje brojnih funkcija B limfocita, koje su nezavisne od produkcije antitela. Brojne studije su pokazale da B limfociti sarađuju sa T limfocitima modulirajući humoralni i celularni imunski odgovor, kako na patogene, tako i na autoantigene. Iako su napravljeni krupni koraci kada je razumevanje višestruke uloge B limfocita u humoralnom i celularnom imunskom odgovoru u pitanju, postoji puno toga što i dalje stvara nedoumice. Pored autoimunskih bolesti, potrebno je ispitati ulogu ovih ćelja i u drugim oboljenjima.⁶⁰ Brojni podaci uverljivo pokazuju da B limfociti moduliraju T ćelijski odgovor putem prezentacije antigena, obezbeđujući kostimulatorne signale i produkciju citokina. Osim toga, pokazano je da B limfociti ostvaruju brojne efektorske i imunoregulatorne funkcije koje su strogo regulisane. Ono što je nejasno je da li su u pitanju funkcionalne grupe efektorskih i regulatornih B limfocita zapravo različite subpopulacije ćelija. Osim toga, nije poznato da li su efektorske i regulatorne funkcije B limfocita karakteristike određenih ćelija, ili su B limfociti sposobni da menjaju svoje funkcionalne karakteristike u zavisnosti od njihovog lokalnog okruženja. Još jedna od nedoumica je da li je razvoj efekorskog i regulatornog fenotipa krajnja sudbina ovih B limfocita, ili oni mogu da diferenciraju u memorijske ili plazma ćelije, zadržavajući neke ili sve efektorske i regulatorne funkcije. Konačno, potrebno je identifikovati sve in vivo signale koji su neophodni za pokretanje, razvoj i aktivaciju B limfocita sa efektorskim i regulatornim funkcijama. Postoji veliki broj nerazjašnjenih pitanja na koja je potrebno dati odgovor, međutim očigledno je da su saznanja o efektorskim i regulatornim ulogama B limfocita, izdvojila ove ćelije iz van svojih početnih granica humoralnog imuniteta, kako bi obuhvatile šire polje koje uključuje imunske reakcije posredovane T limfocitima.

LITERATURA

1. Lund. EF, Randall DT. Effector and regulatory B cells: modulators of CD4+ T cell immunity. *Nat Rev Immunol* 2010; 10 (4): 236-247.
2. Lemoine S, Morva A, Youinou P, Jamin C. Human T cells induce their own regulation through activation of B cells. *J Autoimmun* 2011; 36: 228-38.
3. Yanaba K, Bouzaziz JD, Matsushita T, Magro CM, St Clair EW, Tedder TF. B-lymphocyte contribution to human autoimmune disease. *Immunol Rev* 2008; 223: 284-99.
4. Goverman J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 393-407.
5. Meier UC, Giovannoni G, Tzartos JS, Khan G. Translational Mini-Review Series on B cell subsets in disease. B cells in multiple sclerosis: drivers of disease pathogenesis and Trojan horse for Epstein-Barr virus entry to the central nervous system. *Clin Exp Immunol* 2012; 167: 1-6.
6. Holmøy T. The discovery of oligoclonal bands: a 50-year anniversary. *Eur Neurol* 2009; 62: 311-5.
7. Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol* 2006; 180: 17-28.
8. Weber MS, Hemmer B, Cepok S. The role of antibodies in multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 239-45.
9. Huttner HB, Schellinger PD, Struffert T, et al. MRI criteria in MS patients with negative and positive oligoclonal bands: equal fulfillment of Barkhof's criteria but different lesion patterns. *J Neurol* 2009; 256: 1121-5.
10. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; [Epub ahead of print]
11. Obermeier B, Mentele R, Malotka J, et al. Matching of oligoclonal immunoglobulin transcriptomes and proteomes of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Nat Med* 2008; 14: 688-93.
12. Ray A, Mann MK, Basu S, Dittel BN. A case for regulatory B cells in controlling the severity of autoimmune-mediated inflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2011; 230: 1-9.
13. Franciotta D, Salvetti M, Lolli F, Serafini B, Aloisi F. B cells and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 852-58.
14. Fraussen J, Vrolix K, Martinez-Martinez P, et al. B cell characterization and reactivity analysis in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 654-8.
15. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 683-747.
16. Katsavos S, Anagnostouli M. Biomarkers in Multiple Sclerosis: An Up-to-Date Overview. *Mult Scler Int* 2013; 2013: 340508
17. Schneider R, Euler B, Rauer S. Intrathecal IgM-synthesis does not correlate with the risk of relapse in patients with a primary demyelinating event. *Eur J Neurol* 2007; 14: 907-11.
18. Mathey EK, Derfuss T, Storch MK, et al. Neurofascin as a novel target for autoantibody-mediated axonal injury. *J Exp Med* 2007; 204: 2363-72.
19. Hohlfeld R, Meinl E, Dornmair K. B- and T-cell responses in multiple sclerosis: novel approaches offer new insights. *J Neurol Sci* 2008; 274: 5-8.
20. Batoulis H, Addicks K, Kuerten S. Emerging concepts in autoimmune encephalomyelitis beyond the CD4/T(H)1 paradigm. *Ann Anat* 2010; 192: 179-93.
21. Karni A, Bakimer-Kleiner R, Abramsky O, Ben-Nun A. Elevated levels of antibody to myelin oligodendrocyte glycoprotein is not specific for patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1999; 56: 311-5.
22. Lalive PH, Molnarfi N, Benkhoucha M, Weber MS, Santiago-Raber ML. Antibody response in MOG (35-55) induced EAE. *J Neuroimmunol* 2011; 240-241: 28-33.
23. Hundgeburth LC, Wunsch M, Rovituso D, et al. The complement system contributes to the pathology of experimental autoimmune encephalomyelitis by triggering demyelination and modifying the antigen-specific T and B cell response. *Clin Immunol* 2013; 146: 155-64.

24. Marta CB, Montano MB, Taylor CM, Taylor AL, Bansal R, Pfeiffer SE. Signaling cascades activated upon antibody cross-linking of myelin oligodendrocyte glycoprotein: potential implications for multiple sclerosis. *J Biol Chem* 2005; 280: 8985-93.
25. Mauri C, Ehrenstein MR. The 'short' history of regulatory B cells. *Trends Immunol* 2008; 29: 34-40.
26. Pistoia V. Production of cytokines by human B cells in health and disease. *Immunol Today* 1997; 18: 343-50.
27. Lund FE. Cytokine-producing B lymphocytes-key regulators of immunity. *Curr Opin Immunol* 2008; 20: 332-8.
28. Gros MJ, Naquet P, Guinamard RR. Cell intrinsic TGF-beta 1 regulation of B cells. *J Immunol* 2008; 180: 8153-8.
29. Harris DP, Haynes L, Sayles PC, et al. Reciprocal regulation of polarized cytokine production by effector B and T cells. *Nat Immunol* 2000; 1: 475-82.
30. Harris DP, Goodrich S, Mohrs K, Mohrs M, Lund FE. Cutting edge: the development of IL-4-producing B cells (B effector 2 cells) is controlled by IL-4, IL-4 receptor alpha, and Th2 cells. *J Immunol* 2005; 175: 7103-7.
31. Bouaziz JD, Yanaba K, Tedder TF. Regulatory B cells as inhibitors of immune responses and inflammation. *Immunol Rev* 2008; 224: 201-14.
32. Anderson AC, Chandwaskar R, Lee DH, et al. A transgenic model of central nervous system autoimmunity mediated by CD4+ and CD8+ T and B cells. *J Immunol* 2012; 188: 2084-92.
33. Edwards JC, Cambridge G. B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 394-403.
34. O'Neill SK, Cao Y, Hamel KM, Doodes PD, Hutás G, Finnegan A. Expression of CD80/86 on B cells is essential for autoreactive T cell activation and the development of arthritis. *J Immunol* 2007; 179: 5109-16.
35. Mizoguchi A, Bhan AK. A case for regulatory B cells. *J Immunol* 2006; 176: 705-10.
36. Li X, Braun J, Wei B. Regulatory B cells in autoimmune diseases and mucosal immune homeostasis. *Autoimmunity* 2011; 44: 58-68.
37. Yanaba K, Bouaziz JD, Haas KM, Poe JC, Fujimoto M, Tedder TF. A regulatory B cell subset with a unique CD-1dhiCD5+ phenotype controls T cell-dependent inflammatory responses. *Immunity* 2008; 28: 639-50.
38. Mauri C, Gray D, Mushtaq N, Londei M. Prevention of arthritis by interleukin 10-producing B cells. *J Exp Med* 2003; 197: 489-501.
39. Gray M, Miles K, Salter D, Gray D, Savill J. Apoptotic cells protect mice from autoimmune inflammation by the induction of regulatory B cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 14080-5.
40. Spencer NE, Daynes RA. IL-12 directly stimulates expression of IL-10 by CD5+ B cells and IL-6 by both CD5+ and CD5- B cells: possible involvement in age-associated cytokine dysregulation. *Int Immunol* 1997; 9: 745-54.
41. Lund FE, Randall TD. Effector and regulatory B cells: modulators of CD4(+) T cell immunity. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 236-47.
42. Matsushita T, Horikawa M, Iwata Y, Tedder TF. Regulatory B cells (B10 cells) and regulatory T cells have independent roles in controlling experimental autoimmune encephalomyelitis initiation and late-phase immunopathogenesis. *J Immunol* 2010; 185: 2240-52.
43. Vitale G, Mion F, Pucillo C. Regulatory B cells: evidence, developmental origin and population diversity. *Mol Immunol* 2010; 48: 1-8.
44. Begum-Haque S, Christy M, Ochoa-Reparaz J, et al. Augmentation of regulatory B cell activity in experimental allergic encephalomyelitis by glatiramer acetate. *J Neuroimmunol* 2011; 232: 136-44.
45. Villar LM, Espiño M, Roldán E, et al. Increased peripheral blood CD5+ B cells predict earlier conversion to MS in high-risk clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2011; 17: 690-4.
46. Fillatreau S, Sweenie CH, McGeachy MJ, Gray D, Anderton SM. B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nat Immunol* 2002; 3: 944-50.
47. Matsushita T, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. Inhibitory role of CD19 in the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis by regulating cytokine response. *Am J Pathol* 2006; 168: 812-21.

48. Sato S, Steeber DA, Jansen PJ, Tedder TF. CD19 expression levels regulate B lymphocyte development: human CD19 restores normal function in mice lacking endogenous CD19. *J Immunol* 1997; 158: 4662-9.
49. Lemoine S, Morva A, Youinou P, Jamin C. Regulatory B cells in autoimmune diseases: how do they work?. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 260-7.
50. Ray A, Basu S, Williams CB, Salzman NH, Dittel BN. A novel IL-10-independent regulatory role for B cells in suppressing autoimmunity by maintenance of regulatory T cells via GITR ligand. *J Immunol* 2012; 188: 3188-98.
51. Homann D, Tishon A, Berger DP, Weigle WO, von Herrath MG, Oldstone MB. Evidence for an underlying CD4 helper and CD8 T-cell defect in B-cell-deficient mice: failure to clear persistent virus infection after adoptive immunotherapy with virus-specific memory cells from muMT/muMT mice. *J Virol* 1998; 72: 9208-16.
52. Phillips JA, Romball CG, Hobbs MV, Ernst DN, Shultz L, Weigle WO. CD4+ T cell activation and tolerance induction in B cell knockout mice. *J Exp Med* 1996; 183: 1339-44.
53. Ngo VN, Cornall RJ, Cyster JG. Splenic T zone development is B cell dependent. *J Exp Med* 2001; 194: 1649-60.
54. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 676-88.
55. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, et al. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N Engl J Med* 2009; 361: 2143-52.
56. Levesque MC, St Clair EW. B cell-directed therapies for autoimmune disease and correlates of disease response and relapse. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 13-21.
57. Taylor RP, Lindorfer MA. Immunotherapeutic mechanisms of anti-CD20 monoclonal antibodies. *Curr Opin Immunol* 2008; 20: 444-9.
58. Ahuja A, Anderson SM, Khalil A, Shlomchik MJ. Maintenance of the plasma cell pool is independent of memory B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 4802-7.
59. Dörner T, Isenberg D, Jayne D, et al. Current status on B-cell depletion therapy in autoimmune diseases other than rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2009; 9: 82-9.
60. Miletic M, Ilic S, Tanaskovic I, Rosic V, Jovicic N, Sazdanovic M. Histological characteristics and classifications of coarctation of the aorta. *Rac Ter*; in press

Apendikularna endometrioza: prezentacija pacijenta i pregled literature

Appendicular endometriosis: case presentation and review of the literature

Milena Ilić¹, Vladimir Bulatović², Miloš Milosavljević²,
Dalibor Jovanović¹

1. Fakultet medicinskih nauka, Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac
2. Centar za Patologiju, Klinički Centar Kragujevac, Kragujevac

PRIMLJEN 17.05.2012.
PRIHVACEN 29.08.2013.

Milena Ilić¹, Vladimir Bulatović², Miloš Milosavljević²,
Dalibor Jovanović¹

1. Faculty of Medical Science, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia
2. Department of Pathology, Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia

RECEIVED 17.05.2012.
ACCEPTED 29.08.2013.

APSTRAKT

Endometrioza je estrogen-zavisna inflamatorna bolest koja se javlja kod 5-50% žena u reproduktivnom periodu. Može biti asimptomatska ili je uzrok brojnih ginekoloških poremećaja, od pelvičnog bola do steriliteta, kod čak 45% obolelih.

Pacijentkinja, stara 23 godine primljena je u Urgentni centar Hirurške klinike, zbog bolova u donjem desnom delu trbuha, sa visokom temperaturom od 39 stepeni, mukom i gađenjem, bez povraćanja. Bol je prisutan 4 poslednja dana, a ostala simptomatologija se javila u poslednjih 24 sata. Kliničkim pregledom, nađena je bolna osetljivost uz zategnutost trbuha, posebno izraženi u donjem desnom kvadrantu trbuha. Nalazi rektalnog i vaginalnog pregleda bili su uredni. Laboratorijske analize bile su referentnim granicama, izuzev C-reaktivnog proteina uz prisutnu leukocitozu. Kompjuterizovanom tomografijom abdomena uočeno je, retrocekalno, uvećano slepo crevo prečnika 20mm. Laparatomijom, u opštoj endotrahealnoj anesteziji identifikovano je, retrocekalno, edematozno-uvećano slepo srevo, tamno mrke boje, bez znakova peritonitisa. Desni jajnik i terminalni deo tankog creva su bili bez makroskopski vidljivih patomorfoloških promena. Urađena je apendektomija, i operativni materijal je poslat na patohistološku analizu. Standardnim mikroskopskim pregledom uz imunohistohemijsku analizu postavljena je dijagnoza akutnog apendicitisa sa endometrizom. Postoperativni tok je prošao uredno i pacijentkinja je otpuštena iz bolnice petog dana u dobrom opštem stanju.

Endometrioza slepog creva je vrlo retka pojava i može biti uzrok akutnog apendicitisa. Preoperativno postavljanje dijagnoze je skoro nemoguće, a značaj precizne patohistološke analize je veliki naročito kod žena koje se leče od steriliteta.

Ključne reči: endometrioza; imunohistohemija; slepo crevo; apendektomija; receptor za estrogen.

ABSTRACT

Endometriosis is an estrogen-dependent inflammatory disease which occurs in 5-50% of women in the reproductive period. May be asymptomatic or can cause extensive gynecological disorders, from pelvic pain to infertility in 45% of patients.

The patient, aged 23, was admitted to hospital Surgery Clinic, because of pain in the lower right part of the abdomen, with a high temperature of 39 degrees, pain and disgust, without vomiting. Pain was present last 4 days, and the other symptoms have occurred in the last 24 hours. Clinical examination, painful sensitivity was found with abdominal tightness, particularly pronounced in the lower right quadrant of the abdomen. Findings of rectal and vaginal examination were normal. Laboratory findings were in normal range, except for C-reactive protein in the presence of leukocytosis. Computed tomography of the abdomen it was noticed, retrocecal, enlarged appendix diameter 20 mm. Laparotomy, under general endotracheal anesthesia were identified, retrocecal, oedematous-enlarged appendix, dark brown in color, with no signs of peritonitis. Right ovary and the terminal portion of the small intestine were macroscopically visible without macroscopic changes. Appendectomy was performed, and the operative material was sent for histopathological analysis. Standard microscopic examination with immunohistochemical analysis confirmed the diagnosis of acute appendicitis with endometriosis. The postoperative course was regular and the patient was discharged from hospital on the fifth day in a good general condition.

Endometriosis of the appendix is very rare and can be a cause of acute appendicitis. Preoperative diagnosis is almost impossible, and the importance of the precise histological analysis is particularly high among women treated for infertility.

Key words: Endometriosis; immunohistochemistry; appendix; appendectomy; estrogen receptor.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Milena Ilić, Jospa Šnersona 6/1-7, 34000 Kragujevac, Tel. 064/19 49 630, e-mail: lena.ilic@gmail.com

Milena Ilić, Jospa Šnersona 6/1-7, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone: +38164/19 49 630, e-mail: lena.ilic@gmail.com

UVOD

Endometriozna je estrogen-zavisna inflamatorna bolest koja se javlja kod 5-50% žena u reproduktivnom periodu.^{1,2} Može biti asimptomatska ili je uzrok brojnih ginekoloških poremećaja, od pelvičnog bola do steriliteta, kod čak 45% obolelih.^{3,4} Definiše se kao prisustvo parenhima i strome endometrijuma van sluznice uterusa. Endometriozna može da bude unutrašnja i spoljašnja. Unutrašnja je poznata kao adenomioza i lokalizovana je u miometrijumu, dok se spoljašnja endometriozna sreće van uterusa, najčešće u jajnicima i peritoneumu male karlice, ređe u velikom omentumu, mezeneterijumu i gastrointestinalnom traktu. Opisani su i pojedinačni slučajevi endometriozne udaljenih organa, na primer bubrega, oka, kože, pluća itd.⁵

Histološko poreklo endometriozne još uvek nije jasno utvrđeno, pri čemu se u literaturi pominje nekoliko hipoteza o njenom nastanku. Sampson smatra da nastaje retrogradnim prenošenjem fragmenata endometrijuma kroz tube i njihovom implantacijom u ovarijume ili peritoneum.⁶ Ferguson je hipotetički ukazao na mogućnost da fokusi endometriozne nastaju metaplazijom celomskog epitela⁷, dok treća pretpostavka govori o prenošenju žlezda i strome endometrijuma u udaljene organe putem limfnih i krvnih sudova.⁸ Jedna od novijih teorija je i dokazana mogućnost da se cirkulišuće matične ćelije porekla iz kostne srži implantiraju u različite organe, a da zatim njihovom kasnijom diferencijacijom i proliferacijom nastaju fokusi endometriozne.⁹

PREZENTACIJA SLUČAJA

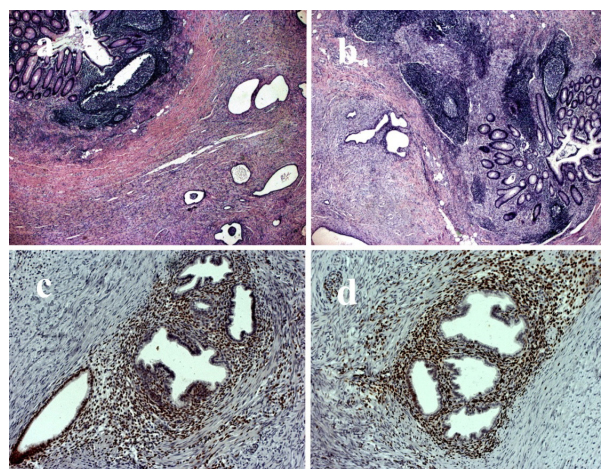
Devojka, stara 23 godina javlja se u Urgentni centar Hirurške klinike, zbog bolova u donjem desnom delu trbuha, sa visokom temperaturom od 39 stepeni, mukom i gađenjem, bez povraćanja. Bol je prisutan 4 poslednja dana, a ostala simptomatologija se javila u poslednjih 24 sata. Devojka je sa regularnim menstrualnim ciklusima, bez ranijih trudnoća i bez bilo kakvih ginekoloških problema. Kliničkim pregledom, nađena je bolna osetljivost i zategnutost trbuha, posebno izraženi u donjem desnom kvadrantu trbuha. Klinički nalaz rektalnog i vaginalnog pregleda bio je uredan. Vrednosti laboratorijskih analiza krvi i urina bile su u referentnim granicama, osim C-reaktivnog proteina (34mg/l) i leukocita (13200/mm³, sa 87% zastupljenosti neutrofilne populacije). Kompjuterizovana tomografija abdomena je prikazala retrocekalno pozicionirano uvećano slepo crevo prečnika 20mm, dok se njegova dužina nije mogla precizno odrediti.

Sa preoperativnom dijagnozom akutnog apendicitisa, u opštoj endotrahealnoj anesteziji, urađena je laparotomija, incizijom u regiji donjeg desnog kvadranta trbuha. Retrocekalno, identifikovano je edematozno-uvećano

slepo srevo, tamno mrke boje, bez znakova peritonitisa. Urađena je apendektomija, i operativni materijal je poslat na patohistološku analizu. Za vreme operacije pregledan je desni jajnik i terminalni deo tankog creva, i na njima nisu nađene makroskopski vidljive patomorfološke promene. Postoperativni tok je prošao uredno, bez komplikacija, i pacijentkinja je otpuštena iz bolnice petog dana u dobrom opštem stanju.

Patomorfološko-histološki pregled: makroskopski, crvuljak je bio dužine 40 mm, prečnika do 14 mm sa okolnim masnim tkivom, sjajne i lako neravne površine, sivkaste boje sa mrkocrvenim poljima. Na preseku, zid je bio debljine do 4 mm, a lumen ispunjen smeđim sadržajem. Histološka analiza tehnički obrađenih isečaka, pokazala je, pored hiperplazije limfoidnih folikula i leukocitne infiltracije, prisustvo i fokusa endometriozne u mišićnom omotaču i subserozni zida slepog creva (slika 1a i b).

Imunohistohemijski, brojni receptori za estrogen su se eksprimirali u jedrima i stromalnih i epitelih ćelija žlezdanih formacija (slika 1v), dok su se receptori za progesteron uglavnom uočavali u jedrima stromalnih ćelija (slika 1g). Na osnovu ovakvog mikroskopskog nalaza, postavljena je dijagnoza akutnog apendicitisa sa endometriozom.



Slika 1. Apendikularna endetriozna: a) i b) fokusi endetriozne u subserozni i mišićnom omotaču zida slepog creva (standardno hematoksilin-eozin bojenje, uveličanje x20); c) difuzna i intezivna ekspresija receptora za estrogen u jedrima stromalnih i epitelih ćelija žlezdanih formacija (imunohistohemijsko bojenje, uveličanje x40); d) difuzna i intezivna ekspresija receptora za progesteron u jedrima stromalnih ćelija, diskretnija u žlezdama (imunohistohemijsko bojenje, uveličanje x40).

Na kontrolnom pregledu, pacijentkinja je upućena ginekologu na dalju opservaciju. Urađeni su transvaginalni ultrasonografski pregled, citološki pregled vaginalne porcije i serumska analiza karbohidratnog antigena 125 (SA125), i nisu nađene nikakve abnormalnosti.

DISKUSIJA

Endometrioza gastrointestinalnog trakta je zabeležena u 3-37% svih slučajeva endometrioze.⁴ Može da se lokalizuje u bilo kom njegovom segmentu, a najčešće su to rektosigmoidni kolon (72%), rektovaginalni septum (13%), tanko crevo (7%), i cekum (4%).^{10,11} Endometrioza slepog creva čini 0,8-3% gastrointestinalnih i manje od 0,1% svih slučajeva endometrioze.^{12,13} Prvi put je opisana 1952. godine, i od tada do danas je zabeleženo oko 100 pojedinačnih slučajeva.^{4,12,13,14} Prezentuje se hroničnim bolom u donjem desnom kvadrantu trbuha, ređe krvavljenjem, intususpekcijom ili perforacijom.⁴ Ipak najčešće endometrioza slepog creva predstavlja slučajan nalaz i histološku dijagnozu postavljenju pregledom apendiksa koji je hirurški uklonjen zbog hroničnog ili akutnog zapaljenja, sa ili bez komplikacija.^{4,14} Kod naše pacijentkinje nikakva simptomatologija nije postojala, čak ni u vidu cikličnih bolova vezanih za regularan menstrualni ciklus. Upravo iz ovog razloga pravu incidencu apendikularne endometrioze je teško odrediti. Po nekim autorima, kod žena u reproduktivnom periodu ona iznosi oko 15%, a kod onih koje se leče od steriliteta čak 33%.⁵ Collins je mikroskopskom analizom 50 000 apendektomija našao učestalost od 0,054%.¹⁵ Druga istraživanja na manjim uzorcima od 2660 i 1496 slučajeva, pokazala su učestalost od 0,3% i 0,8%.^{16,17} Pacijentkinja koju mi predstavljamo, predstavlja prvi slučaj apendikularne endometrioze u Kliničkom centru Kragujevac u poslednjih 20 godina, mada detaljnija istraživanja na većem broju pacijenata i većem broju isečaka tkiva slepog creva nisu rađena.

Endometrioza slepog creva može da se javi u dve forme: kao primarna i sekundarna. Primarna forma se odnosi na apendikularnu endometriozu, bez kliničko-patološkog dokaza o njenom postojanju na drugim lokalizacijama, zbog čega bi i prezentacija naše pacijentkinje pripadala ovoj grupi. Sekundarna forma uključuje udruženost apendikularne endometrioze sa unutrašnjim oblikom (adenomiozom) ili spoljašnjim, kada su endometriotični fokusi najčešće lokalizovani u jajnicima, tubama, peritoneumu ili nekom drugom organu.

Diferencijalna dijagnoza endometrioze slepog creva uključuje inflamatornu bolest creva (ulcerozni kolitis ili Kron-ovu bolest), divertikulitis, infektivne bolesti kao što su na primer tuberkuloza ili šistozomijaza, ishemija kolona, benigne i maligne tumore. Najvažnija činjenica je da nema radioloških ili drugih patognomoničnih kliničkih znakova za ovu pojavu, već je to isključivo patohistolški pregled odstranjenog apendiksa.¹⁸ Najčešća mikroskopska lokalizacija u zidu apendiksa je subserozni region, ređe je to mišićni omotač.¹¹ Dalje, mikroskopski vrlo često dominiraju ili stroma ili žlezdane formacije, sa vrlo često oskudnom

drugom komponentom, ili stromu često maskiraju fokusi krvavljenja i hemosiderinski depoziti. Kod naše pacijentkinje, podjednako su bile zastupljene obe komponente, a žarišta endometrioze su bila prisutna i u mišićnom omotaču i u subserozi.

Prevenција endometrioze nije moguća, a tretman isključivo zavisi od vrste simptoma. Ukoliko postoji klinička manifestacija bolesti, operativnim uklanjanjem zahvaćenog tkiva se postiže kompletno izlečenje.

ZAKLJUČAK

Endometrioza lokalizovana u slepom crevu je vrlo retka pojava i može biti uzrok akutnog apendicitisa. Preoperativno postavljanje dijagnoze je skoro nemoguće, a značaj precizne patohistolške analize je veliki naročito kod žena koje se leče od steriliteta.

LITERATURA

1. Akbulut S, Dursun P, Kochiyik A, Harman A, Sevmis S. Appendiceal endometriosis presenting as perforated appendicitis: report of a case and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 495–7.
2. Giudice LC. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364: 1789–99.
3. Laskou S, Papavramidis TS, Cxeva A, Micxalopoulos N, Koulouris C, Kesisoglou I. Acute appendicitis caused by endometriosis: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2011; 5: 144
4. Gustofson RL, Kim N, Liu S, Stratton P. Endometriosis and the appendix: a case series and comprehensive review of the literature. *Fertility and Sterility* 2006; 86: 298–303.
5. Uncu H., Taner D. Appendicular endometriosis: two case reports. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2008; 278: 273–5.
6. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14: 422–69.
7. Ferguson BR, Bennington JL, Haber SL. Histochemistry of mucosubstances and histology of mixed milerian pelvic lymph node glandular inclusions: evidence for histogenesis by milerian metaplasia of coelomic epithelium. *Obstet Gynecol* 1969; 33: 617–25.
8. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Patxol* 1927; 3: 93–109.
9. Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*, 2008; 1127: 106–15.
10. Gon S, Barui GN, Majumdar B, Baig SJ. Endometriosis of the appendix: a diagnostic dilemma. *Indian Journal of Surgery*, 2010; 72: 315–9
11. Salati SA, Raza AA. Endometriosis: a rare cause of appendicitis. *Journal of College of Pxysicians and Surgeons Pakistan* 2011; 21: 304–5.
12. Akagi T, Yamamoto S, Kobayasxi Y, Fujita S, Akasu T, Moriya Y. A case of endometriosis of the appendix with adhesion to right ovarian cyst presenting as intussusception of a mucocoele of the appendix. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy and Percutaneous Techniques* 2008; 18: 622–5
13. Tumay V, Ozturk E, Ozturk H, Yilmazlar T. Appendiceal endometriosis mimicking acute appendicitis. *Acta Chirurgica Belgica* 2006; 106: 712–3.
14. Tazaki T, Oue N, Icxikawa T, Tsumura H, Hino H, Yamaoka H. A case of endometriosis of the appendix. *Hiroshima Journal of Medical Sciences* 2010; 59: 39–42
15. Collins DC A study of 50,000 specimens of the human vermiform appendix. *Surg Gynecol Obstet* 1955; 101: 437–445.
16. Marudanayagam R, Williams GT, Rees BI. Review of the pathological results of 2660 appendicectomy specimens. *J Gastroenterol* 2006; 4: 745–749
17. Uoxara JK, Kovara TY. Endometriosis of the appendix. Report of twelve cases and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 12: 423–426.
18. Astroza G, Faundes V, Nanjarí R, Fleiderman M, Rodrguez C. Appendiceal endometriosis differentially diagnosed from acute appendicitis. *Chinese Medical Journal* 2010; 123: 1610–1611

СЕКУНДАРНА ПУБЛИКАЦИЈА – НОВА РУБРИКА ЧАСОПИСА

Овај број ПОНС Медицинског часописа садржи нову рубрику, рад из категорије секундарних публикација.¹ Према препорукама Међународног комитета уредника медицинских часописа (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE) поједине категорије радова већ публикованих у другим часописима односно примарним литературним изворима су погодне за поновно публиковање, делом или у целини, у другим часописима, најчешће сродног усмерења.² Бројни су разлози за ову праксу а у основни мотиви леже у општем интересу да се са садржајем рада упозна што шире читалаштво. Један од добрих примера је поновно публиковање водича добре праксе, посебно када је потребан и његов превод на друге језике.

Приликом објављивања секундарних публикација уредници и издавачи часописа морају да воде рачуна да су претходно испуњени бројни предуслови како би се испоштовала доба пракса у публиковању и уређивању. У првом реду је потребно експлицитно одобрење издавача часописа где је рад оригинално публикован уз обавезно прибављање примерка оригиналне верзије рада. Временски интервал између две публикације мора бити прикладан, најмање једна недеља од објављивања оригиналне верзије, сем у посебним околностима. Секундарна публикација је усмерена према другом делу читалачког аудиторијума а мора верно да садржи податке и интерпретацију оригиналне верзије. На насловној страни секундарне публикације потребно је јасно навести оригиналну референцу а у наслову поновне публикације треба јасно да стоји навод о врсти секундарне публикације (комплетно или делимично поновно публиковање). Најзад, одобрење за секундарну публикацију мора да буде бесплатно.

Оцена уредника и издавача ПОНС Медицинског часописа је да су сви ови предуслови испуњени у

објављивању датог рада као секундарне публикације. Наиме, рад представља информацију, уз разматрање теоријске и практичне основе, са позивом ауторима за сарадњу, о увођењу још једне рубрике радова, Семинар за лекаре у општој пракси. Увођење ове рубрике је резултат заједничке иницијативе четири медицинска часописа и Лекарске коморе за Централну и Западну Србију у циљу унапређења праксе лекара у примарној здравственој заштити. Уредништво и издавач ПОНС Медицинског часописа су оценили да је овакав рад, претходно објављен у Медицинском часопису из Крагујевца, који је један од поменутих иницијатора, сасвим прикладан за лекаре здравствених установа у Поморављу, који представљају његову примарну читалачку публику. Очекује се да ће ова секундарна публикација повећати интерес како потенцијалних аутора тако и читалаца за дату тему, што ће резултирати још квалитетнијим и разноврснијим радовима. ПОНС Медицински часопис такође, захваљује издавачу Медицинског часописа на прихватању иницијативе и дозволи за поновно публиковање оригиналног рада у целини.

ЛИТЕРАТУРА

1. Uredništvo Medicinskog časopisa. Seminar za lekare praktičare - nova rubrika za dosadašnje i buduće izazove lekarske profesije. Med Čas (Krag) 2013; 47: 156-60.
2. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Publishing and Editorial Issues Related to Publication in Medical Journals: Overlapping Publications, 3. Acceptable secondary publication. International Committee of Medical Journal Editors, 2013 (www.icmje.org/publishing_4overlap.html)

Драгутин Арсић

ПОНС Медицински часопис, Београд

Семинар за лекаре практичаре – нова рубрика за досадашње и будуће изазове лекарске професије

Seminar for practicing physicians – a new section of the journal for the current and future challenges of the medical profession

Уредништво Медицинског часописа

Медицински часопис, Српско лекарско друштво, Окружна подружница Крагујевац, Крагујевац

Editorial Board of Medical Journal

Medical Journal, Serbian Medical Society, Section Kragujevac, Kragujevac, Serbia

Текст штампан у Медицинском Часопису 2013; 47: 156-60, doi:10.5937/mckg47-4530, преузет у целини, уз одобрење

Text published in Medical Journal 2013; 47: 156-60, doi:10.5937/mckg47-4530, republished completely, with permission.

САЖЕТАК

Едукативна активност сваког медицинског часописа испољава се целокупним његовим садржајем. Постоји потреба за новим формама едукативних садржаја да би се представиле чињенице које су важне у свакодневном раду лекара, као и промене садашњих околности, и оних које се очекују у блиској будућности (промене образаца оболевања, технолошки и информатички напредак, ширење масовних медија). Медицински часопис, у сарадњи са Регионалном лекарском комором за централну и западну Србију, уводи нову рубрику – Семинар за лекаре практичаре. У њој ће пажња бити посвећена претежно раду у примарној, амбулантној здравственој заштити у смислу отклањања дилема које се јављају у рутинском раду, али и садржајима који доприносе хармонизацији рада различитих нивоа и сегмената здравствене службе. Тематске области које ће бити предмет ове рубрике усаглашене су са актуелним потребама лекара у самој пракси, при чему је додатно извршена и селекција приоритета. Иницијатива укључује још три домаћа часописа, Serbian Journal of Experimental and Clinical Research, Рационалну терапију и Медицински часопис „ПОНС“. Медицински часопис је заинтересован и за научно-истраживачке радове који се баве медицинском едукацијом, као и за повратне информације читалаца и будућих аутора семинара који се односе на те нове активности.

Кључне речи: журнализам; медицински; едукација; професионална; лекари.

ABSTRACT

Educational activity of every medical journal is manifested throughout the entirety of its content. However, there is a need for new forms of educational content, in order to present facts that are important for the everyday work of physicians as well as other current or impending circumstances (changing patterns of diseases, technological and IT progress, expansion of mass-media). Therefore, Medical Journal, in cooperation with the Regional Medical Chamber for Central and Western Serbia, is introducing a new section titled Seminar for Practicing Physicians. Attention will be focused mainly on work in primary, ambulatory health care in resolving dilemmas that occur in everyday practice as well as on the content which contributes to the harmonization of the different levels and segments of the health care service. Thematic areas that will be the subject of this column are adapted to the current needs of physicians in the practice and an additional selection of these priorities has been made. The initiative also includes the other three national journals, Serbian Journal of Experimental and Clinical Research, Rational Therapy and PONS Medical Journal. Medical Journal is also interested in research papers related to the field of medical education as well as the feedback of readers and prospective authors of the seminars regarding this new activity.

Key words: journalism; medical; education; professional; physicians.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Prof dr Dragan R Milovanović, SLD, Okružna podružnica Kragujevac, Klinički centar "Kragujevac", Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, tel. 034-372-169, e-mail: medicinskasopis@gmail.com

Prof Dragan R Milovanovic, PhD, MD, Serbian Medical Society, Section Kragujevac, Clinical Centre Kragujevac, Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone. +38134-372-169, e-mail: medicinskasopis@gmail.com

Развој савремене медицине пред лекаре поставља све више изазова тако да је свакодневна потреба и обавеза сваког од њих да перманентно усавршава персонална знања, вештине и ставове. Програми континуиране медицинске едукације одавно су уведени у здравствене системе и организације лекарске професије у многим земљама у свету. Искуство да многи такви програми унапређују лекарску праксу подупрто је многобројним валидним доказима, уз сазнање да је ефикасност различитих облика едукације варијабилна.¹ У нашој земљи већ неко време постоји формална обавеза лекара да се активно старају о свом професионалном развоју учешћем у различитим облицима континуиране едукације здравствених радника.² При томе, институционални програми и даље представљају окосницу овог сегмента лекарског усавршавања.^{3,4} Међутим, постоје разноврсне форме које омогућавају да се ова обавеза испуни, што укључује и објављивање радова (аутори, коаутори) или стручних рецензија у медицинским научним и стручним часописима.⁵ Научно усмерени часописи, сами по себи, представљају драгоцен извор нових сазнања за лекаре с обзиром на то да је њихова основна улога да извештавају о резултатима нових истраживања која су ваљано спроведена. С друге стране, медицински часописи, посебно они општег карактера, имају и додатне обавезе. Поред оригиналних научних истраживања они треба да објављују и едукативне прегледне чланке, вести, дебате, коментаре експерата, приказе књига, али и додатне прилоге који се односе на традицију или додирна подручја медицине и друге сфере људског интересовања.⁶⁻¹¹ Овакво место медицинских часописа је, дакле, потпуно компатибилно с актуелним захтевима континуиране медицинске едукације постојећих али и будућих лекара. Едукативна активност неког медицинског часописа практично се испољава целокупним његовим садржајем, укључујући и уско профилисан научни сегмент.¹² Она представља задатак не само часописа општег типа већ и оних са специјализованим садржајем.^{13,14} Ипак, чини се да је кључна одредница данашње едукативне улоге медицинског часописа оличена у потреби да осим теоријског садржаја укључи и елементе који су важни у практичном, рутинском, односно свакодневном раду лекара. Сем тога, постоје и нови додатни чиниоци који убрзавају потребу за хармонизацијом важећих дијагностичко-терапијских стандарда, као што су промене образаца оболевања и деловања етаблираних терапијских интервенција.¹⁵ Зато уредништва и издавачи непрестано проналазе оптималне форме едукативних садржаја које треба да буду у складу како са захтевима здравственог система, тако и с перманентним технолошким достигнућима. Убрзани развој у области информатичких технологија и масовних медија обликује нове културолошке матрице које утичу на многе чиниоце важне за планирање и спровођење медицинске едукације.¹⁶⁻²⁰ Медицински часопис, у сарадњи са Регионалном лекарском комором

за централну и западну Србију, уводи нову рубрику – Семинар за лекаре практичаре. Циљ текстова који ће се објављивати у овој рубрици јесте унапређење знања и вештина лекара у свакодневној клиничкој пракси. Пажња ће бити посвећена претежно раду у примарној, амбулантној здравственој заштити у смислу отклањања дилема који се јављају у рутинском раду, али и садржајима који доприносе хармонизацији рада различитих нивоа и сегмената здравствене службе. У Медицинском часопису је већ постојала слична рубрика, али је она углавном попуњавана рукописима које су аутори самоиницијативно достављали.²¹ Спорадично присуство оваквих семинара, слободан избор тема и неуједначен фокус били су велики практични недостатак поменуте рубрике. Од сада ће тематске области које ће бити предмет ове рубрике бити усаглашене са горућим потребама лекара у самој пракси, при чему ће, додатно, бити извршена и селекција приоритета (табела 1). Уз то, тежња је да рубрика постане стална и да, уколико прилив прикладних рукописа дозволи, обимом и бројем публикованих рукописа не буде круто ограничена. Медицински часописе задржати и досадашње текстове који у целини или делом имају значај за практични рад, као што су прегледни чланци, прегледи литературе, прикази књига с одабраним темама и друго. Сви такви едукативни текстови убудуће ће бити обележени и одговарајућим графичким решењима у садржају броја. Свеукупно, Медицински часописе следи пут многих домаћих и међународних реномираних часописа који су едукацију лекара практичара поставили за један од својих важних задатака.²²⁻²⁴ Рукописи за ову рубрику треба да буду практично оријентисани, писани јасно и концизно и да, сходно теми, садрже есенцијалне чињенице о важећим дијагностичким и терапијским алгоритмима обољења и стања, лековима и дозним протоколима. Пожељна поглавља ових семинара такође су и осврти на најважније домаће и међународне водиче добре праксе и друге савремене доказе из валидних студија а, по потреби, и разматрање могућих контроверзи, и предлога како да се оне оптимално реше. Радови ће се обавезно подносити и објављивати на српском језику, са насловом и сажетком и на енглеском, а могу се и у целини публиковати двојезично. Аутори треба да назначе тематски оквир којем припада поднети рад. Обим и унутрашња структура рукописа треба да буде прилагођена датој теми и претходно наведеним принципима. Семинари за лекаре практичаре подлежу стандардној евалуацији рукописа који се подносе Медицинском часопису, укључујући и рецензију, али по приоритетној, убрзаној процедури, што је у складу са препорученом праксом.²⁵ Током припреме рукописа аутори претходно могу да контактирају уредништво ради додатних информација и упутстава. Такође, Медицински часопис је заинтересован за праћење утицаја радова публикованих у рубрици „Семинар за лекаре у пракси“ на унапређење стручних перформанси

лекара, клиничких исхода лечених болесника, а самим тим и здравствене заштите у целини. Сазнања да ефикасност едукативних интервенција зависи од форме и садржаја датог програма и да је процес доношења одлука у лекарској професији врло сложен отварају широке могућности за научно-истраживачки рад у овој области.^{1, 26-28} Методолошки приступ истраживањима која се односе на медицинску едукацију може бити разноврстан и има своје специфичности. Упркос томе, у свету су такве студије веома раширене.²⁹

С друге стране, код нас нема много истраживања овог типа са доследно спроведеним методолошким захтевима. Оне које су доступне већином су усмерене на непосредне исходе (енгл. *post-course design*).³⁰ Проспективне студије дизајна интервенције у здравственом систему представљале би веома погодан методолошки приступ у нашим условима, а могле би да се спроведе у појединачним здравственим установама или чак и у мањим организационим целинама.³¹ На пример, једна скорашња опсежна студија недвосмислено је доказала изразите предности активног едукативног рада током мултидисциплинарне интеракције лекара специјалиста за унапређење прописивања антимикробних лекова на хируршким одељењима.³² Друга, мањег обима, наговестила је значај едукативне интервенције унапређења фармакотерапије ургентних хируршких болесника.³³ Уколико би Медицински часопису будућности имао прилике да евалуира и публикује резултате истраживања у области медицинске едукације тиме би постављене циљеве не само испунио већ и проширио, у складу са валидном научно-истраживачком методолошком оријентацијом.³⁴ Иницијатива укључује још три домаћа часописа, *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research* (www.medf.kg.ac.rs/sjecr/index.php), *Рационална терапија* (www.medrat.edu.rs/Cirilica/mapa.html) и *Медицински часопис ПОНС* (www.ponsjournal.info). Радове за семинар из датих тематских оквира аутори могу да подносе и наведеним часописима, према претходно описаним принципима, а сходно ближим инструкцијама њихових уредништава. Тема „Основни принципи комуникације на релацији лекар–пацијент и фактори који утичу на комуникацију од стране лекара: емпатија, симпатија, антипатија, асертивност – едукација и тренинг“, биће ускоро представљена у часопису *Рационална терапија* (Јанковић С., персонална комуникација). Уредништва часописа координисаће своје активности на овом плану како би лекарима обезбедили разноврсне и правовремене садржаје. Свака додатна сугестија читалаца и будућих аутора семинара више је него добродошла.

АУТОРИ И ЗАХВАЛНОСТ

Чланови уредништва Медицинског часописа који су дали ауторски допринос рукопису су: Драган Р. Миловановић, Мирјана Варјачић, Љиљана Мијатовић

Теодоровић, Снежана Живанчевић Симоновић, Гордана Тончев, Драгана Игњатовић Ристић, Драган Чановић, Небојша Крстић, Слободан Обрадовић, Бранко Ристић, Предраг Чановић, Дејан Баскић, Александар Ђукић и Ранко Голијанин. Аутори захваљују Слободану Јанковићу, Драгутину Арсићу и Владимиру Јаковљевићу, главним уредницима часописа, на корисним сугестијама у обликовању завршне верзије рукописа. Уредништво захваљује члановима посебних одобра за медицинско образовање и за јавно здравље и примарну здравствену заштиту у државној пракси Регионалне лекарске коморе за централну у западну Србију, Станку Барлову, Милану Пауновићу, Слађани Илић и Гордани Ђокић, на сарадњи током стручних разматрања иницијативе и дефинисања актуелних тематских оквира.

AUTHORS AND ACKNOWLEDGMENT

The members of the Editorial Board of Medical Journal who contributed to the authorship of the paper are: Dragan R. Milovanovic, Mirjana Varjacic, Liljana Mijatovic Teodorovic, Snezana Zivancevic Simonovic, Gordana Toncevic, Dragana Ignjatovic Ristic, Dragan Canovic, Nebojsa Krstic, Slobodan Obradovic, Branko Ristic, Predrag Canovic, Dejan Baskic, Aleksandar Djukic and Ranko Golijanin. The authors would like to thank Slobodan Jankovic, Dragutin Arsic and Vladimir Jakovljevic, the journal editors, for helpful suggestions in shaping the final version of the manuscript. Editorial Board would like to thank the members of the special boards of the Regional Medical Chamber of the Central and Western Serbia, Special Board of Medical Education and the Special Board of Public Health and Primary Care Practices in State Institutions, Slavko Barlov, Milan Paunovic, Sladjana Ilic and Gordana Djokic, for the cooperation during the professional considerations of the current initiative and defining the thematic framework.

Табела 1. Тематски оквири за рубрику „Семинар за лекаре у пракси“, према редоследу приоритета.

Приоритетне теме
1. Палијативно збрињавање у примарној здравственој заштити 2. Burn out синдром, или синдром изгарања; 3. Прехоспитално збрињавање пацијената са ургентним кардиолошким стањима: инфаркт миокарда, хипертензивна криза и малигни поремећаји ритма; 4. Етичке и медицинске дилеме у кариопулмонарној реанимацији; 5. Дијагностика сезонских вирусних инфекција у примарној здравственој заштити.
Остале теме
1. Значај саветовалишта у примарној здравственој заштити за оболеле од дијабетеса мелитуса; 2. Иницијално збрињавање политрауматизованих пацијената у саобраћајним незгодама; 3. Етиологија, клиничка слика и лечење уртикарија у децејем узрасту; 4. Хитна стања у раду лекара опште медицине; 5. Премалигне лезије грлића материце у амбуланти диспанзера за жене; 6. Старење и болести везане за старење; 7. Фактори ризика за кардиоваскуларне болести и њихова превенција у примарној здравственој заштити; 8. Коморбидитети кардиолошких болесника.

LITERATURA

1. Bloom BS. Effects of continuing medical education on improving physician clinical care and patient health: a review of systematic reviews. *Int J Technol Assess Health Care* 2005; 21: 380–5.
2. Jovanović S, Protić M, Jovanović J, Bogdanović Živkov M. Kontinuirana medicinska edukacija kod nas i u svetu. *Timočki medicinski glasnik* 2006; 31: 31–6.
3. Radak Đ, Dedović S, Nikolić R. Centar za kontinuiranu medicinsku edukaciju, Medicinski fakultet, Beograd. *Srp Arh Celok ek* 2004; 132: 59–63.
4. Kontinuirana edukacija. Najave seminara i programa i Kalendar kurseva kontinuirane medicinske edukacije 2013. Kragujevac: Fakultet medicinskih nauka univerziteta u Kragujevcu, 2013. (<http://www.medf.kg.ac.rs/studije/cme/index.php>).
5. Pravilnik o bližim uslovima za sprovođenje kontinuirane edukacije za zdravstvene radnike i zdravstvene saradnike. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2010. (<http://www.zdravstvenisavetsrbije.gov.rs/dokumenta/zakoni/PravilnikOblizimuslovimaZaSprovođenjeKontinuiraneEdukacije.pdf>).
6. Joseph A. The role of a general medical journal. *BMJ* 2004; 328: 591.
7. Pantović M, Milovanović S, Milovanović D, i ost. utemeljivači srpske medicine – dr Vladimir Vujić. *Ser J Exp Clin Res* 2009; 10: 5–8.
8. Arsić D, Radovanović D. PONS medicinski časopis: ćirilica za srpsku kulturnu baštinu. *Med Čas* 2011; 45(Supl 1): 25. (apstrakt).
9. Jakovljević V. Prikaz knjige. Dragan R. Milovanović, Slobodan M. Janković: Kontrola motiliteta gastrointestinalnog i genitourinarnog trakta. Medicinski fakultet, Kragujevac, 2010. *Med Čas* 2011; 45(4): 40.
10. Podolsky SH, Greene JA, Jones DS. The evolving roles of the medical journal. *N Engl J Med* 2012; 366: 1457–61.
11. Milovanović DR, Varjačić M. umetnost u biomedicinskim časopisima. *PONS Med Č* 2012; 9(Supl 1): s28. (apstrakt).
12. Markert RJ. Enhancing medical education by improving statistical methodology in journal articles. *Teach Learn Med* 2013; 25: 159–64.
13. Freeman P. Why health professions education in the Journal of Public Health Policy? *J Public Health Policy* 2012; 33(Supl 1): S1–2.
14. McCann PD. Education: the mission of The American Journal of Orthopedics. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2013; 42: 62.
15. Redshaw CH, Stahl-Timmins WM, Fleming E, Davidson I, Depledge MH. Potential changes in disease patterns and pharmaceutical use in response to climate change. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2013; 16: 285–320.
16. Jevtović IM. Telemedicina: budućnost koja je već počela. Kragujevac: Medicinski fakultet univerziteta u Kragujevcu, 2008.
17. Pollart SM, Caellegh AS. Changing conversations, changing culture: a medical education journal club. *Med Educ* 2011; 45: 1134.
18. Biswas T. Role of journal clubs in undergraduate medical education. *Indian J Community Med* 2011; 36: 309–10.
19. Felton DA. Now offering: Journal of Prosthodontics online continuing dental education. *J Prosthodont* 2012; 21: 87.
20. Jankovic SM, Babic M, Barudžic N, et al. Effects of a facebook profile devoted to drug use in pregnancy on the discovery of inappropriate drug use by pregnant females in the former Yugoslav republics. *Ser J Exp Clin Res* 2012; 13: 3–7.
21. Pantelić M, Pervulov S. Tehnički aspekti embolizacije unutrašnjih spermatičnih vena u lečenju varikokele. *Med Čas* 2012; 46: 168–72.
22. Folan MO, Faponle A, Amikanra A. Seminars on controversial issues. A review of the pharmacological approach to the management of dental anxiety in children. *Int J Paediatr Dent* 2002; 12: 347–54.
23. Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, Wenning GK, Poewe W. Seminar on choreas. *Lancet Neurol* 2006; 5: 589–602.
24. Zečević M. The editorial world at The Lancet Medical Journal. PowerPoint slides. Retrieved from website of Vojnosanitetski pregled of Medical Military Academy, Belgrade, 2013. (<http://www.vma.mod.gov.rs/zecevicvma-2012.ppt>).
25. Ghali WA, Cornuz J, McAlister FA, Wasserfallen JB, Devereaux PJ, Naylor CD. Accelerated publication versus usual publication in 2 leading medical journals. *CMAJ* 2002; 166: 1137–43.
26. Djordjević ND, Jankovic SM. Characteristics of decision-making process during prescribing in general practice. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63: 279–85.
27. Rotgans JI. The themes, institutions, and people of medical education research 1988–2010: content analysis of abstracts from six journals. *Adv Health Sci Educ Theory Pract* 2012; 17: 515–27.
28. Fowler J, Gottschlich MM, Kagan RJ. Burn center journal club promotes clinical research, continuing education, and evidence-based practice. *J Burn Care Res* 2013; 34: e92–8.
29. Boet S, Sharma S, Goldman J, Reeves S. Review article: medical education research: an overview of methods. *Can J Anaesth* 2012; 59: 159–70.
30. Gajić V, Rašković A, Milojević D, Gajić S, Jovanović B, Lazarević O. Značaj kontinuirane edukacije lekara opšte prakse u prehospitalnoj primeni mera više životne potpore. *ABC – časopis urgentne medicine* 2009; 9: 79–84.
31. Milovanović DR. Vrste intervencija sa ciljem ostvarivanja racionalne farmakoterapije. *Pharmaca Serbica* 2010; 2(3): 11–4.
32. Ružić Zečević D. Edukacija specijalista opšte hirurgije kao mera unapređenja propisivanja antibiotika. Doktorska disertacija. Kragujevac: Fakultet medicinskih nauka univerziteta u Kragujevcu, 2012.
33. Nikolić M. Uticaj edukativne intervencije na konzerativno lečenje crevne pseudoopstrukcije i paraličkog ileusa neostigminom u urgentnom centru Kliničkog centra Kragujevac. *Rac Ter* 2012; 4: 1–9.
34. Sullivan GM; Members of the Editorial Board. Publishing your education work in the journal of graduate medical education. *J Grad Med Educ* 2010; 2: 493–5.

V недеља болничке клиничке фармакологије Београд: 29. новембар - 1. децембар 2013.

V week of the hospital clinical pharmacology Belgrade: November 29th - 1th December , 2013.

Српско лекарско друштво – СЛД, Секција
за клинику фармакологију и Академија
медицинских наука

Serbian Medical Society – SMS, Section of Clinical
Pharmacology and Academy of Medical Sciences

Пета је година од почетка организовања годишњег традиционалног симпозијума под називом „Пета недеља болничке клиничке фармакологије“. У просторијама Српског лекарског друштва у Београду, Београд, Џорџа Вашингтона 19, симпозијум ће се одржати од 29. новембра до 1. децембра 2013. године. У програмском делу су дефинисане три целине: интеграција науке и праксе - оригинални радови излагаће се кроз постере, усмене презентације, округле столове, улога фармацеутске индустрије у клиничком раду болничке фармакологије и регулатива клиничких испитивања и регистрације лекова као начин да се омогући најквалитетнија терапија лековима у Србији. Очекује се више десетина оригиналних радова који ће бити презентовани усмено, током пленарних предавања и у виду постер презентација. Тематска структура програма обећава како научно-стручну разноврсност тако и актуелност догађаја. У жижи интересовања биће спој научних достигнућа у базичним фармаколошким истраживањима и њихове имплементације у

здравствени систем, свакодневни рад у превенцији и лечењу болесника у здравственим установама. У нашој земљи, у неколико реномираних установа дуги низ година оваква пракса је са успехом промовисала клиничку фармакологију као комплексну али надасве корисну медицинску дисциплину у циљу унапређења квалитета здравствене заштите.

ПОНС Медицински часопис са задовољством подсећа да је најавио и прву недељу болничке клиничке фармакологе и потом и известио о његовом успеху. Визија да ће симпозијум оваквог типа наићи на добар пријем наше, али и домаће научно-стручне јавности се током година упорног и систематског рада организатора и остварила. Нема сумње да ће неки од будућих бројева радо отворити своје странице за писано сведочење о наредним успесима Секције за клиничку фармакологију Српског лекарског друштва у организовању оваквих и сличних научно-едукативних скупова.

Уредништво

ПЕТ ГОДИНА ДРУШТВА ЗА НЕУРОНАУКЕ "СОЗЕРЦАЊЕ ИЗ ШУМАДИЈЕ", КРАГУЈЕВАЦ

Најмлађи тадашњи академик, проф. др Богољуб Мршуља, је пре око 20 година окупио неке од нас, под тада постојећом липом испред Хотела "Зеленгора" у Крагујевцу и тада је полако почела да се рађа заједничка идеја о неопходности формирања научног кадра неуронаука на Медицинском факултету. Најбржи али и најтежи пут је био амбициозан: направити програм за магистеријум, створити услове за израду докторских дисертација и направити моделе истраживања. Та мала клица се временом разбукувала у моћно стабло, подгрејана нашим ентузијазмом и пред нама, после много разговора и ноћи проведених на конкретним задацима, пристигли су први резултати.

Од тада су прошле многе године, број магистара и доктора наука је на наш понос постао значајан, уз редовну наставу и програм, излазиле су књиге, прављени су скупови, учешће на конгресима је постајало редовно. У овој области растао је број наших истраживача, настала је широка дисперзија интересовања и ангажмана, временски и просторно. Континуирано, што је највећи успех идејних зачетника, прилазили су млађи, а пут је постајао јаснији и бољи. Идеја је сазрела и даље пошла својим путем.

Жеља, међутим, да се контакти задрже и да се учини квалитативан помак у ширем препознавању значаја неурологије, психијатрије, неуропсихофармакологије, психологије и додирних грана је изникнула потребу да

се изађе из омеђеног, за још већом ширином у научном приступу, а одатле, до рађања научног друштва је остао само мали корак. Зашто Созерцање. Добра стара старословенска реч која указује на дубоко размишљање, што је обавеза овог друштва, чинила се најбољом. Тиме смо кренули од темеља Немањина у Хиландару, где је прва српска болница, преко Студенице и редом упутили се изазовима 21. века. Та реч нас је одвела и у Студеницу па смо ту усталили научни скуп "Медицина и уметност".

Друштво је израсло 17. септембра 2008. године у амфитеатру тадашњег Медицинског факултету града моћне традиције, на оснивачкој скупштини, уз учешће 14 ентузијаста који су одвоји свој труд и време. Тако смо, тог дана, једну нашу идеју, претворили у стварност и отворили пут за дугу будућност. Ширум Србије, наше чланове удружења пратило је на стотине ако не и хиљаду лекара, на симпозијумима континуиране едукације и предавањима. Њихова пажња и усредсређеност била нам је сатисфакција за напоре направљене да се дође до нових информација и да се оне презентују у корисној али и увек занимљивој форми.

Иако смо већ имали врсне предаваче, уџбенике из неуронаука, бројне радове публиковане код нас и у свету, наши планови уперени су у будућност: да окупљамо људе из ове области, да будемо на извору нових догађаја, да будемо "стрела усмерена ка будућности".

Проф. др Михаило Пантовић

Проф. др Драган Раванић

Проф. др Драган Миловановић

Друштво за неуронауке "Созерцање из Шумадије", Крагујевац

МЕТОДОЛОГИЈА НАУЧНОГ ИСТРАЖИВАЊА

Исидор Јевтовић, Драгутин Арсић

Младеновац: Факултет за пословно индустријски менаџмент, 2013: 001. 891.
ИСБН 978-86-84909-86-4

Чудесан свет науке и изгледи за нова и нова сазнања, те напредак науке у прошлом Миленијуму, не може оставити никога равнодушним. Немогуће је, а не запазити код младих истраживача радозналост, ентузијазми жељу за новим сазнањима и усавршавањем, а најчешће у врло скромним условима и могућностима. Управо из тих разлога а после деценијског рада аутора књиге на курсевима за последипломско усавршавање, и на захтев полазника, пре свега мастер и докторских студија, настао је овај рукопис.

И у овом тренутку, на нивоу садашњег степена развоја, најужбудљивије у науци је објашњење како се одвија комуникација на нивоу ћелијске мембране, ћелија и органа, система чула и целог организма. И унутар организма све дилеме нису разрешене: како се одвија комуникација у оба смера или имамо непрекидан "feed back"... Узбудљиво је свакако и сазнати где и када је уграђен механизам биолошког сата и на који начин он добија наредбе за ритмичан и складан почетак рада или...

Ауторски текст одсликава наду да ће и вечна дилема о постојању (постању) на садашњем нивоу, информатичке меморије, коју можемо у свако доба позвати и прегледати, бити у блиској, бар за корак, смањена. Верују, да у нашој свести постоје записи, али да наша свест још није усавршена да позове своју сопствену меморију и сазна наше прапочетке. Огромне дилеме у науци нису добиле дефинитивна објашњења,

јер како објаснити константан однос мушких и женских новорођенчади,... да се природа појава мења,... није ли много интервенција и не иду ли процеси напред пребрзо...

Многе науке су још увек велика мистерија, препуна нових питања и нових сазнања. Аутори упућују кориснике ове књиге да закораче у свет истраживања, а да им ова књига буде први путоказ на том путу. Аутори у овој монографији дају систематизован преглед детаљног редоследа корака у дизајнирању и спровођењу научног истраживања. Рукопис на јасан, свеобухватан и разумљив начин обрађује у општем делу и начин одабира популације и величину узорка из те популације и начин избора узорка. У специјалном делу су посебно обрађене нове научне области, маркетинг и менаџмент, посебно интересантне за научна истраживања и ефекте које оне могу да дају на укупан живот људи. Такође су приказана истраживања у квантној и нанотехнологији, као и у области масовних медија и утицај истих на јавно мњење и њихову злоупотребу.

Монографија са 277 страница текста подкрепљеног са 57 референтна цитата, на јасан и прегледан начин доприноси бољем разумевању процеса научног истраживања посебно из области биомедицинских и друштвених наука. Рукопис је писан јасним, разумљивим српским језиком. Рукопис представља значајан допринос домаћој научној литератури из области биомедицинских и друштвених наука.

Проф. др Драган Р. Миловановић

Факултет медицинских наука,
Клинички центар Крагујевац

Uputstvo autorima za pripremu rukopisa

Instructions for authors for the preparation of manuscripts

PONS Medicinski časopis objavljuje originalne rezultate eksperimentalnih i kliničkih istraživanja, preglede, stručne radove, prikaze slučajeva, razrade naučnih metoda, prikaze knjiga, izveštaje sa naučnih i stručnih skupova, novosti u ekonomici zdravstva, informatici i menadžmenta u zdravstvu, radove iz istorije medicine, analize društvenih aspekata zdravstvene zaštite, radove medicinske etike, pisma uredniku kao i druge prikladne sadržaje iz oblasti medicine i srodnih grana. Podneti rukopisi podležu prethodnoj oceni od strane nezavisnih recenzenta. PONS Medicinski časopis objavljuje radove napisane na srpskom ili engleskom jeziku.

Dostavljanje rukopisa i dalji postupak. Rukopisi se dostavljaju u papirnoj (tri primerka) i elektronskoj formi (CD, DVD) na adresu uredništva: ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVLJE "POMORAVLJE" ČUPRIJA, 35230 ČUPRIJA, MIODRAGA NOVAKOVIĆA 78 sa naznakom "ZA PONS MEDICINSKI ČASOPIS". Rukopisi se podnose u elektronskoj formi putem ASEESTANT (SouthEast European Journals Production Assistant) pristupom na link <http://aseestant.ceon.rs/index.php/pomc/user> a samo izuzetno na e-mail adresu casopisa: redakcija@ponsjournal.info. Uz rad priložiti izjavu s potpisima svih autora da članak nije objavljivan, kao i da nije u toku razmatranje za njegovo objavljivanje. U slučaju aplikacije elektronskim putem izjavu sa potpisima skenirati u pdf ili jpg formatu i poslati zajedno sa rukopisom. Postupak sa rukopisom, generalno, sledi uputstva Akta o uređivanju naučnih časopisa Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije (www.nauka.gov.rs) i preporuke Komiteta za etiku u izdavaštvu – COPE (<http://publicationethics.org>). Objavljeni radovi se ne honorarišu a podnet materijal se ne vraća autorima. Autorska prava intelektualne svojine publikovanih sadržaja se prenose na izdavača, pri čemu autori zadržavaju pravo nekomercijalnog korišćenja na fer način u naučno-stručne svrhe i to: edukacije, istraživanja, kritike i pregleda.

Kategorizacija rukopisa. Prema preporukama UNESCO-a, a shodno JUS/ISO propisima i Zakonu o standardizaciji, kategorizacija članaka koje se objavljuju u časopisima je sledeća: a) originalni naučni rad (sadrži rezultate izvornih istraživanja, informacije u radu moraju biti obrađene i izložene tako da se eksperimenti mogu ponoviti, a analize i zaključci, na kojima se rezultati zasnivaju, proveriti), b) predhodno sopštenje (sadrži naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogućiti proveru i ponavljanje iznesenih rezultata), c) pregledni članak (predstavlja celovit pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji je u pregledu sakupljen, analiziran i komentaran), d) stručni članak (predstavlja koristan prilog iz područja struke čija problematika nije vezana za izvorna istraživanja i primarno odnosi na proveru ili reprodukciju u svetlu poznatih istraživanja radi širenja znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse). Kategorizaciju podnetih rukopisa vrši uredništvo časopisa, primarno na osnovu ocene recenzenta.

Tehnička priprema. Rukopis se priprema na računaru u MS Office Word-u ili ekvivalentnom tekstualnom editoru. Format stranice je A4, sa svim marginama 2.5 cm. Koristiti font Times New Roman, veličina 12 ("points"), sa izborom tastature srpska latinica ili engleski ("keybord language"), dvostruki pored ("double space"),

PONS Medical Journal publishes original results of experimental and clinical researches, examinations, specialized researches, case reports, elaborations of scientific methods, book reviews, reports of scientific and specialized meetings, the health economy news, health informatics and management, medical history researches, analyses of social aspects of health care, medical ethics researches, letter to the editor, together with other appropriate contents in medical domain and other related fields. Submitted manuscripts are peer-reviewed by independent expert reviewers. PONS Medical Journal publishes researches written in Serbian or English language.

Submission of manuscripts and further action. The manuscripts are submitted in paper form (three copies) and in electronic form (CD, DVD) at the editorial office address: INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH "POMORAVLJE" CUPRIJA, 35230 CUPRIJA, 78 MIODRAGA NOVAKOVICA STREET, with a note "FOR PONS MEDICAL JOURNAL". Manuscripts are submitted electronically through the ASEESTANT (SouthEast European Journals Production Assistant) system approaching it by the link <http://aseestant.ceon.rs/index.php/pomc/user> and only exceptionally by e-mail address of the journal: redakcija@ponsjournal.info. With the article, you are due to contribute a statement with signatures of all the authors that the article was not published and that it is not being considered to be published elsewhere. In case of the electronic application, you are to scan the statement with the signatures in pdf or jpg format and send it along with the manuscript. Procedures with the manuscript, in general, follow the instructions of the Documents on editing scientific journals of the Ministry of Science and Technological Development of Serbia (www.nauka.gov.rs) and recommendations of the Committee for Ethics in publishing – COPE (<http://publicationethics.org>). Published papers are not a subject of paying and the submitted material is not returned to the authors. Intellectual Property Copyright of published contents is transferred to the publishers, whereby authors retain the rights of non-commercial fair use for scientific and technical purposes: education, research, criticism and review.

Categorization of the manuscript. According to the recommendations of UNESCO, and in accordance with JUS/ISO regulations and laws on standardization, categorization of articles published in journals is the following: a) the original scientific paper (includes results of original research, information in the papers must be elaborated and exposed so that the experiments can be repeated, and the analyses and conclusions, on which the results are based, can be checked), b) preliminary reports (includes scientific results whose character requires urgent publication, but does not have to allow checking and repeating of certain results), c) review article (represents a complete review of a certain problem on the basis of already published material that is collected, analyzed and commented in the review), d) professional article (represents a useful contribution from the field of the profession whose problem is not related to the original research and is primarily related to the review or play in the light of known research in order to spread knowledge and adaptation of original research needed by science and practice). The categorization of submitted manuscripts is done by the editorial board of the journal, primarily based on the evaluation of the reviewers.

obostrano ravnanje ("justify"), pasus 1.27 cm uvučen ("tabs"). U čitavom rukopisu koristiti jednobrazan stil, za razdvajanje i isticanje sadržaja koristiti se samo velika slova i/ili numeraciju bez korišćenja stilova kao što su "Bold", "Underline", "Italic". Pridržavati se pravila kucanja, iza znaka interpunkcije ostaviti jedno prazno mesto, a za veće praznine koristiti tabulator. U tabelama koristiti samo mrežu („grid“) bez upotrebe isprekidanih, punih ili duplih linija. Slike (fotografije i grafikoni) se pripremaju u odgovarajućem aplikativnom softveru (npr. MS Office Excell ili Adobe Photoshop), u crno-beloj varijanti („grayscale“), u rezoluciji 300 dpi i konvertuju u format jpg, tiff ili bmp.

Struktura rukopisa. Podneti rukopis treba da bude pripremljen i strukturisan prema uputstvima Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals") a prema poslednjoj verziji uputstva objavljenoj na internet stranici www.icmje.org. Opšta struktura originalnog rukopisa sastoji se i sledećih delova: naslovna stranica, sažetak, uvod, metod, rezultati, diskusija, izjava o konfliktu interesa sa ili bez izjave zahvalnosti, literatura, tabele, slike, legende za slike i spisak skraćenica. Struktura ostalih radova prilagođava se vrsti sadržaja. Maksimalni ukupni obim rukopisa orijentaciono treba da bude sledeći: originalni rad 12-15 strana, pregledni članak 15-20 strana, stručni članak 10-12 strana, rad iz istorije medicine 8-10 strana, predhodno saopštenje 6-8 strana, izveštaj i novosti 2-4 strane, prikaz knjige i pismo uredniku 1-2 strane.

NASLOV. Naslovna stranica sadrži naslov rada, imena autora, institucije autora, kontakt adresa autora za korespondenciju, kratki naslov, broj reči, broj tabela i slika.

APSTRAKT. Sažetak treba da je strukturisan (cilj, metod, rezultati, zaključak), sadrži do 250 reči i najmanje 5 ključnih reči prema MESH odrednicama.

Za rukopise napisane na srpskom jeziku naslovnu stranicu i sažetak dostaviti i na engleskom jeziku.

UVOD. U uvodu originalnih radova naznačiti značaj problema koji se ispituje, teorijske osnove na kojima je zasnovano istraživanje i ciljeve studije.

METOD. U delu ispitanih i metod/materijal i metod opisati opšti dizajn istraživanja, mesto i vreme istraživanja, studijsku populaciju/uzorak, načine objektivizacije praćenih ishoda i tehničke informacije, etičke aspekte i statističku analizu.

REZULTATI. Rezultate strukturisati shodno logičnom toku istraživanja. Navesti najznačajnije karakteristike studijske populacije ili uzorka, priložiti precizne i što detaljnije podatke sa merama centralne tendencije (aritmetička sredina, mod, medijana) i varijabiliteta (standardna devijacija, standardna greška, interval poverenja), shodno njihovom tipu i prirodi. U rezultatima ne ponavljati podatke koji su već prezentovani u prilogima (tabele i slike).

DISKUSIJA. U delu diskusija prezentovati najznačajnije zaključke studije u svetlu dosadašnjih saznanja, naznačiti moguća metodološka i druga ograničenja i dati završni zaključak uzimajući u obzir uži i širi naučno-stručni okvir.

LITERATURA. Vrsta i broj referenci se prilagođavaju tipu

Technical preparations. The manuscript is prepared on a PC in MS Office Word or similar text editor. The page format is A4 with all margins size 2.5 cm. Use font Times New Roman, size 12 ("points"), with Serbian Latin or English keyboard language, double space, justify, tabs (size) 1.27 cm. In the entire manuscript use the same style, for the separation and the display of content use only capital letters and / or numbering without using styles such as "Bold", "Underline", "Italic". Stick to the rules of typing, after the punctuation mark leave a space, and for larger gaps use the tab. In the tables use only use the web ("grid") without the use of punctuated, full or double lines. Images (photos and charts) are prepared in the appropriate applicative software (e.g. MS Office Excel, or Adobe Photoshop), in black and white versions ("grayscale"), resolution of 300 dpi and converted to JPG, TIFF or BMP.

The structure of the manuscript. Submitted manuscript should be prepared and structured according to the guidelines of the International Committee of Medical Journal editors ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals") according to the latest version of the instructions published on the website www.icmje.org. The general structure of the original manuscripts consists of the following components: title page, abstract, introduction, method, results, discussion, statements about the conflict of interest with or without a statement of acknowledgement, bibliography, tables, figures, figure legends and a list of abbreviations. The structure of the other papers is tailored to the type of content. The maximum total volume of manuscripts should be approximately as follows: the original work of 12-15 pages, review article 15-20 pages, professional papers 10-12 pages, the work history of medicine from 8-10 pages, previous statements 6-8 pages, reports and news 2-4 pages, book reviews and letters to the editor 1-2 pages.

TITLE. Home page contains the title of the paper, author names, institutions of the authors, contact address for correspondence author, a short title, word count, a number of tables and images.

ABSTRACT. Abstract should be structured (objective, method, results and conclusion), contains up to 250 words and at least 5 keywords according to the MESH headings. For the manuscripts written in Serbian language title page and abstract should be submitted also in English.

INTRODUCTION. In the introduction of the original papers indicate the importance of the problems that are examined, the theoretical foundations on which the research and study goals are based.

METHOD. In subjects and methods / materials and methods describe the general design of the research, place and time of the research, study population / sample, ways of objectively tracked outcomes and technical information, ethical aspects and statistical analysis.

RESULTS. Structure the results according to the logical course of the research. Indicate the most important characteristics of the study population or sample, submit accurate and detailed information with the measures of the central tendency (arithmetic mean, mode, median) and variability (standard deviation, standard error, confidence interval), according to their type and nature. In the results do not repeat information already presented in the attachments (tables and figures).

DISCUSSION. In the discussion part present the most important conclusions of the study in the light of previous findings,

i strukturi rukopisa. Uopšte uzev, treba da se koristi najmanji mogući broj citata a prednost u navodjenju treba da imaju radovi publikovani u celini, po mogućstvu u što renomiranijim časopisima sa recenzijom. Knjige, monografije i sadržaje publikovane na internetu koristiti izuzetno. Ukoliko nije neophodno izbegavati navodjenje radova u štampi („in press“), radova publikovanih u sažetoj formi („abstracts“), nepublikovane rezultate („unpublished observations“), informacije ličnih kontakata („personal communication“). U tekstu, literatura se citira arapskim bojama u superskriptu, iza znaka interpunkcije, prema redosledu pojavljivanja. U spisku literature reference se označavaju odgovarajućim brojevima i sortiraju u rastućem redosledu. Navodi se do šest autora a ukoliko ih je više onda se navode prva tri uz dodatak „et al.“ ili „i ost.“. Reference se navode na srpskom ili engleskom jeziku, a u ostalim slučajevima (sem citata na grčkom i latinskom) naslovi se prevode na engleski, sa naznakom izvornog jezika u uglastoj zagradi. Nazive časopisa navoditi u skraćenoj formi prema MEDLINE bazi podataka. Literaturu navoditi na osnovu sledećih primera:

o Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-51.

o McPhee SJ, Papadakis M. Current medical diagnosis and treatment 2009. 48th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008.

o Mark DB. Decision making in clinical medicine. In: Fauci SA, Eugene Braunwald E, Kasper DL, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 17th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008: 16-23.

Za ostale tipove referenci konsultovati skorašnje sveske PONS Medicinskog časopisa ili odgovarajuće preporuke Nacionalne biblioteke za medicinu (NLM).

PRILOZI. Tabele i slike citirati u tekstu na odgovarajućem mestu u zagradi i podneti ih i numerisati na odgovarajući način arapskim brojevima, prema redosledu pojavljivanja. Iznad tabele postaviti naslov a ispod dodatne informacije korišćenjem simbola po sledećem redosledu: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Legende za slike treba da se dostave na posebnoj stranici. Za mere treba da se koristi Međunarodni sistem jedinica ("International System of Units"-SI) a u posebnim slučajevima alternativne jedinice shodno naučnoj disciplini i oblasti.

Reprint. Autori besplatno dobijaju po 10 primeraka reprintsa publikovanog rada. U ostalim slučajevima, autori i druga zainteresovana lica treba da kontaktiraju izdavača putem adrese uredništva.

Napomena. Uredjivanje naučno-stručnih sadržaja časopisa je potpuno nezavisno. Odgovornost za tačnost prezentovanih informacija i originalnost autorskih sadržaja u sopstvenim radovima snose sami autori. Sva autorska prava publikovanih sadržaja preuzima vlasnik časopisa. Uz citiranje izvora, dozvoljeno je nekomercijalno korišćenje publikovanih sadržaja na fer način u naučno-stručne svrhe i to: edukacije, istraživanja, kritike i pregleda. Vlasnik, izdavači i saradnici PONS Medicinskog časopisa odriču svaku odgovornost za bilo kakvu štetu koja može da nastane korišćenjem bilo koje informacije publikovane u časopisu.

indicate possible methodological and other limitations and give a final conclusion, taking into account a narrower and broader scientific framework.

REFERENCES. The type and number of references are adapted to the type and structure of the manuscript. Generally, you should use the smallest possible number of citations and give priority to works published in extenso, preferably in the most ranked, reviewed journals. Books, monographs and Internet-published contents use in exceptional cases. If it is not necessary, avoid specifying the works in press, papers published in very concisely ("abstracts"), unpublished results (unpublished observations), personal contact information ("personal communication"). In the text, literature is cited in Arab numerals in superscript, after punctuation marks, in order of appearance. In the bibliography list, the references are marked with appropriate numbers and sorted in ascending order. Cite up to six authors and if there are more of them the first three are placed with the addition of "et al." or "I ost.". References are listed in Serbian or English, and in other cases (except for quotations in Greek and Latin) titles are translated into English, indicating the original language in square brackets. Cite names of journals in the shortened form according to the MEDLINE database. References lead to the following examples:

o Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-51.

o McPhee SJ, Papadakis M. Current medical diagnosis and treatment 2009. 48th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008.

o Mark DB. Decision making in clinical medicine. In: Fauci SA, Eugene Braunwald E, Kasper DL, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 17th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008: 16-23.

For other types of references, consult recent issue of PONS Medical Journal or the relevant recommendations of the National Library of Medicine (NLM).

ATTACHMENTS. Tables and figures should be cited in the text in appropriate place in brackets and apply them appropriately numbered in Arabic numbers, in order of appearance. Above a table place a title and below an additional information using the symbols in the following order: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Legends of the images should be submitted at a separate page. The measures should be used for the International System of Units (International System of Units-SI) in special cases, alternative units according to scientific discipline and field.

Reprint. Authors receive 10 free reprints copies of the published work. In other cases, authors and other interested parties should contact the publisher via the editorial office.

Additional Notes. Editorial management of the professional and scientific journal content is completely independent. Responsibility for the accuracy of the presented information and original copyright content in their own works bear the authors themselves. All copyrights of the published contents are taken over by the owner of the journal. With the citation of sources, non-commercial fair use for scientific and technical purposes is allowed: education, research, criticism and review. The owner, publishers and associates of PONS Medical Journal disclaim any responsibility for any damage that may occur using any information published in the journal.

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd,
UDK 61

ISSN 1820-2411
COBISS.SR/ID 115713804

Izlazi tromesečno, nulti broj izašao 3. Juna 2004.
Published quarterly, the no.0 came 3rd June 2004.

Tiraž 200 primeraka

World Heart Day

29 September 2013



Design by crushed.co.uk / Illustration by Giordano Poloni giordano.poloni.com / © World Heart Federation

Take the road to a *healthy* heart

In celebration of World Heart Day take steps towards a heart-healthy life: encourage physical activity, healthy eating and ban tobacco use to reduce your own and your family's risk of heart disease and stroke. Today we have an opportunity to prevent the future impact of these diseases by enabling heart-healthy living from childhood throughout adulthood. Find out more: www.worldheartday.org

Financially supported by:

AstraZeneca



Bayer HealthCare



Bristol-Myers Squibb

Bupa



SCHILLER
The Art of Diagnostics



**WORLD HEART
FEDERATION®**

UNITING GLOBAL EFFORTS
TO FIGHT HEART DISEASE
AND STROKE

Join us: www.facebook.com/worldheartday Follow us: www.twitter.com/worldheartfed



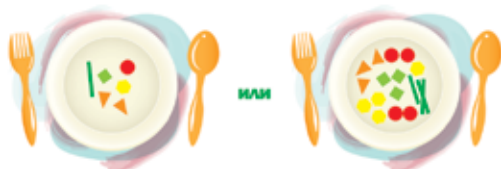
Hit je biti sit, a fit

1. Једите заједно, породично, за столом



- учините да оброк буде опуштајући, пријатан догађај
- деца уче опонашајући Вас, једите оно што желите да и дете једе
- пратите понашање детета и одговарајте на његове потребе

2. Понудите храну и дозволите детету да одлучи колико ће да једе



- не инсистирајте на количини

3. Понудите храну и дозволите детету да одлучи како да једе



- будите стрпљиви - храњење је процес учења

4. Свакодневно понудите детету свих пет врста намирница

- млечне производе
- рибу, месо, јаја



- житарице
- поврће
- воће

5. Створите навику и понудите оброке у исто време

- 3 главна оброка и 2-3 ужине дневно



6. Свакодневно понудите више пута течност, најбоље воду



- најбоље између оброка (не непосредно пре, за време или одмах после јела)
- у шољи или чаши по 100-120мл, 6-8 пута дневно

7. Свакодневно поштујте дететов избор, укус, жеље и навике храњења



- нека деца воле да једу одвојено сваку намирницу, а нека све помешане
- не храните дете на силу
- ако дете неку храну не прихвати одмах, понудите је касније или у другој комбинацији

8. Наградите своје дете пажњом, а не храном или пићем

- играјте се
- читајте
- разговарајте



- шетајте се
- похвалите га

9. Деци не треба давати



- пржену и поховану храну
- слаткише (изузев гриза, жита, коха, сутлијаша...)
- газирана пића
- грицкалице
- цело коштуњаво воће и кокице (због загрцњавања)
- кафу и алкохол

10. Развијајте здраве навике у понашању детета свакодневно



- подстичите физичку активност (најмање 3 сата дневно) и спавање (12 сати)
- не препоручује се гледање телевизије у првој и другој години живота
- не дозволите да проводи време уз компјутер или мобилни телефон, то нису играчке и штетне су за мало дете

Одговорно родитељство - одговорно храњење





MEDICINSKI ČASOPIS
PONS
MEDICAL JOURNAL

WWW.PONSJOURNAL.INFO