

A POLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS OKRUŽNE PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU * YU ISSN 0352-4825



APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
HYGEAMQUE AC PANACEAM IURO DEOSQUE
OMNES ITEMQUE DEAS TESTES FACIO ME
HOC IUSIURANDUM ET HANC CONTESTA-
TIONEM PRO VERIBUS ET IUDICIO MEO INTE-
GRE SERVATURUM ESSE...



APOLONOM LEKAROM I ESKULAPOM, HIGI-
JOM I PANAKEJOM SE ZAKLINJEM I POZIVAM ZA
SVEDOKE SVE BOGOVE I BOGINJE, DA CU OVU
ZAKLETU I OVO PRIZIVANJA, PREMA SVOJIM
MOCIMA I SVOM RASUDJIVANJU, U POTPUNOS-
TI OCUVATI...

INDEXED IN BIOMEDICINA SERBICA * INDEXED IN SCINDEKS BETA * COBISS.SR-ID 8421890 * ISSN 0352-4825

Glavni i odgovorni urednik:

Milorad Pavlović

Urednici:

Saša Grgov
Zoran Anđelković
Dragoslav Aleksić
Miomir Prokopović

Uređivački odbor:

Dragan Stanković,
Dragan Jovanović,
Radomir Mitić,
Jasmina Zdravković,
Srđan Matić,
Đorđe Cekić,
Irena Ignjatović,
Suzana B. Mitić,
Vidica Popović-Cakić,
Marija Davidović,
Svetislav Krstić,
Zoran Janković,
Sekula Mitić,
Zoran Tomić,
Miodrag Damjanović,
Vladimir Marković.

Redakcijski kolegijum:

Dragan Dimov (Niš)
Dragan Zdravković (Beograd)
Draginja Perović-Kojović (Niš)
Dušan Jovanović (Novi Sad)
Dušan Mitrović (Beograd)
Milan Višnjić (Niš)
Milenko Uglješić (Beograd)
Milica Lazović (Niš)
Milorad Mitković (Niš)
Miroslav Stojiljković (Niš)
Nebojša Jović (Beograd)
Sanja Mitrović (Beograd)
Stojan Radić (Niš)
Tomislav Jovanović (Priština)
Časlav Milić (Kragujevac)
Željko Miković (Beograd)
Iva Berisavac (Zemun)
Sanja Milenković (Zemun)
Jovan Nedović (Niš)
Lana Mačukanović-Golubović (Niš)
Boris Kamenov (Niš)
Svetozar Krstić (Beograd)
Svetozar Damjanović (Beograd)
Vlada Kostić (Beograd)
Ivan Stefanović (Niš)

Tehnički urednik:

Čedomir Đorđević

Lektori:

Milica Dosev - engleski jezik

Tehnički sekretar:

Slavica Stamenković

Štampa: SVEN - Niš
Tiraž: 200 + 300 CD

Prvi broj časopisa pod nazivom APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
štampan je 4. februara 1984. godine

ADRESA UREDNIŠTVA: Leskovac, Svetozara Markovića 116

www.sld-leskovac.org.rs

E-mail: sldle@ptt.rs

Žiro-račun: 160-18335-70, Banca Intesa - SLD Leskovac

SADRŽAJ CONTENTS

STRUČNI RADOVI

ORIGINAL ARTICLES

1. Vaginalni porođaj posle prethodnog carskog reza

Vaginal delivery after previous caesarean section

D. Krstić, S. Cvetković

4. Način dovršavanja porođaja u trudnica sa abrupcijom placente i perinatalni ishod

A method of childbirth completion in pregnant women with abruptio placentae and perinatal outcome

*S. Filipović, T. Nikolić,
D. Mitić Kocić, V. Videnović*

7. Operativni tretman interkondilarnog preloma nadlaktice

Operative treatment of upper arm intercondylar fractures

*S. Stamenković, Z. Knežević,
B. Jovanović, Z. Todorović, G. Stojiljković*

12. Cheilitis granulomatoza - Miescher - pregled literature i prikaz bolesnika

Cheilitis granulomatosis - miescher - review of literature and case report

*B. Spasić, M. Paravina,
S. Dimitrijević, S. Božić*

18. Socio-demografske osobenosti ženskog i muškog stanovništva Jablaničkog okruga, početkom prve decenije XXI veka

Socio-demographic characteristics of female and male population of Jablanica region at the beginning of the first decade of XXI century

*D. Mitrović, D. Anđelković, S. Kocić,
M. Dimitrijević, S. Krstić*

23. Epidemiološke karakteristike dijabetes melitusa tip 2 na teritoriji Topličkog okruga

Epidemiological characteristics of diabetes mellitus type 2 on the territory of district of Toplica

*M. V. Ilić, N. K. Rančić,
Z. M. Deljanin, A. Ž. Stanojković*

27. Incidencija malignih neoplazmi Jablaničkog okruga u periodu od 1970. do 2003. godine

Incidency of malignant neoplasmas in Jablanica county for period 1970-2003. year

S. Kocić, D. Anđelković, D. Mitrović

ODABRANE TEME

SELECTED TOPICS

32. Hepatitis C virusna infekcija - dijagnostički i terapijski izazov savremene medicine

Hepatitis C viral infection – diagnostic and therapeutic challenge to modern medicine

S. Grgov, T. Tasić

40. Aktivnosti SLD 2009.

SLD 2009 - activities

42. In memoriam

43. Uputstvo autorima

Instructions to authors

STRUČNI RADOVI

VAGINALNI POROĐAJ POSLE
PRETHODNOG CARSKOG REZA

Dragan Krstić, S. Cvetković

Služba ginekologije i perinatologije, Opšta bolnica Leskovac

SAŽETAK

Cilj: Dokazati povezanost ranijeg početka porođaja u odnosu na očekivani datum sa učestalošću vaginalnog porođaja posle prethodnog carskog reza (VPPSC).

Metodologija i izbor pacijenata: Retrospektivna studija podataka iz istorija bolesti akušerskog odeljenja regionalne bolnice Leskovac. U ovoj bolnici se nalazi jedino porodilište za 250.000 stanovnika Jablaničkog okruga. Studija uključuje 69 porođaja ponovnim carskim rezom (sc) i 11 VPPSC u periodima 24. mart – 9. jun pre, u toku, i godinu dana posle bombardovanja 1999. godine.

Rezultati i diskusija: U ispitivanom periodu tokom bombardovanja nađeno je značajno smanjenje učestalosti ponovnog sc, a povećanje VPPSC. Apsolutna većina ponovnih sc urađena je u zadnjoj nedelji, na datum i posle očekivanog datuma porođaja. Sve trudnice sa VPPSC na prijemu u porodilište bile su u odmakloj fazi porođaja ili pre datuma porođaja više od 10 dana.

Zaključak: Zbog kraćeg trajanja trudnoće i ranijeg početka porođaja u toku bombardovanja, kod trudnica koje su već imale jedan sc nije bilo potrebe a često ni vremena za ponovni sc.

Ključne reči: vaginalni porodaj, carski rez, stres.

SUMMARY

Objective: To prove the former connection between the start of deliveries in relation to the expected date of the rate of vaginal birth after previous caesarean section (VPPSC).

Methodology and selection of patients: retrospective study of data from the history of department of obstetrical diseases of regional hospital Leskovac. The hospital is the only maternity hospital for 250.000 inhabitants of Jablanica District. The study includes 69 re-Caesarean deliveries (sc) and 11 VPPSC in the periods 24th March - 9th June prior to, during, and one year after the bombing of 1999.

Results and discussion: In the examined period during the bombing a significant reduction in the frequency of re-sc was found, but the increase of VPPSC. Absolute majority of the repeated sc was done in the last week, the date after the expected date of delivery. All pregnant women with VPPSC on admission to the maternity ward were in the late stage in childbirth or before the date of delivery of more than 10 days.

Conclusion: Because of a shorter duration of pregnancy and childbirth in an earlier start of the bombing, in pregnant women who already had a sc there was no need and often no time to re-sc.

Key words: vaginal birth, caesarean section, stress.

Uvod

Neprijatne emocije izazvane stresnim situacijama preko CRH hipotalamusa stimulišu adenohipofizu da pojačano luči ACTH, a on dalje cirkulacijom koru nadbubrega. Tako u serumu ljudi pod stresom možemo naći visoke vrednosti kortizola koji je u negativnoj povratnoj sprezi sa ACTH.¹

Placentna produkcija i oslobađanje CRH ima i majčinu i fetalnu komponentu i pod kontrolom

je kortizola sa obe strane. Dokazano je da sa drugim hormonima i opijatima koji se pojačano luče u stresu prolazi placentnu barijeru. Takođe, u stresu se stimuliše produkcija trofoblastnih prostaglandina E2 i F2α. Ove mogućnosti daju bar dve posledice po trudnoću:

- 1) uticaj na tajming porođaja i akceleraciju razvoja ploda
- 2) desenzitivaciju hipofizealnih kortikotropa i, dalju "zaštitu" trudnih žena od rezultata stresa, tj. oslobađanja ACTH i beta endorfina. Ima indicija da beta E utiče i na fetusno učenje, a moguće je i na razvoj nervnog sistema.²

Malo je dostupnih informacija u vezi sa ontološkim razvojem hipotalamične-hipofizno-adrenalne ose (HPA) kao i mogućim interakcijama između fetalnih, materinskih i iz placente dobijenih hormona HPA ose.

Njena pojačana aktivnost u stresu i stimulativno dejstvo na sintezu prostaglandina može pospešiti spontani pobačaj i prevremeni porođaj kod jednog broja trudnica sa takvom predispozicijom. Kod ostalih, doprinosi češćem porođaju pre očekivanog datuma sa terminskim detetom tj. skraćuje biološku dužinu trajanja trudnoće.³

Cilj

Postavljena je radna hipoteza: da je zbog biološki kraćeg trajanja trudnoće tokom bombardovanja 1999. smanjena učestalost ponovnog carskog reza u odnosu na isti period godinu pre i godinu dana posle.

Izbor pacijenata i metodologija rada

Metodom retrospektivne studije, prikupljeni su i upoređeni podaci iz perioda od 24. marta do 9. juna u godini pre i posle bombardovanja sa podacima u toku bombardovanja 1999. Podaci su iz protokola Službe ginekologije i perinatologije Regionalne bolnice u Leskovcu. U ovoj bolnici se nalazi jedino porodilište za oko 250.000 ljudi Jablaničkog okruga.

Podaci su statistički obrađeni, a rezultati prikazani grafički korišćenjem programa za statističku obradu podataka.

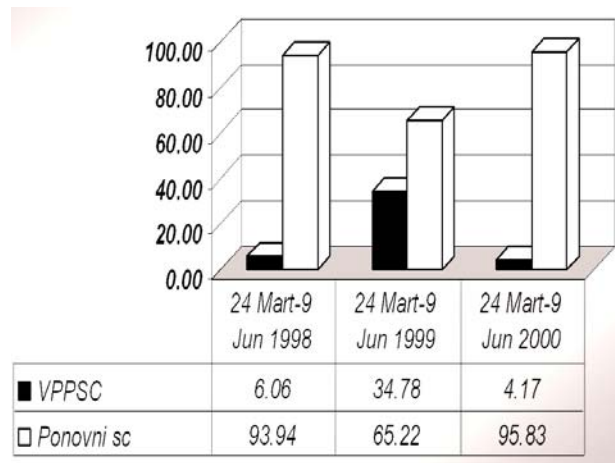
Rezultati

Ispitivanjem značajnosti razlika u broju vaginalnih porođaja posle prethodnog carskog reza u ispitivanim periodima, Kolgomorov-Smirnovim testom zaključuje se da iako postoji velika procentualna razlika (tabela 1. i grafikon 1), ona nije statistički značajna iako je granična za $p = 0.05$.

Tabela 1. Ponovni carski rez i vaginalni porođaji posle prethodnog

Ukupan broj porođaja	24 Mart-9 Jun 1998 N = 559		24 Mart-9 Jun 1999 N = 432		24 Mart-9 Jun 2000 N = 457	
Vaginalni posle sc	2	6,06 %	8	34,78 %	1	4,17 %
Ponovni sc	31	93,94 %	15	65,22 %	23	95,83 %
Ukupno	33	100 %	23	100 %	24	100 %

Kod zaokruživanja na cele brojeve u periodu bombardovanja test pokazuje povećanje na granici značajnosti u odnosu na isti period godinu dana kasnije. $D_{max} = 0.445 > D_{max} (9 i 00.5) = 0.432$; $p < 0.05$.



Grafikon 1. Porođaji posle prethodnog sc pre, tokom i posle bombardovanja

Analiza porođaja tokom bombardovanja kod trudnica koje su prethodno imale carski rez pokazuje da je ponovni carski rez uglavnom urađen u zadnjoj nedelji gravidarne amenoreje, na datum i posle datuma porođaja sa Bisshop scorem ispod sedam (tabela 2. i 3).

Tabela 2. Analiza vaginalnih porođaja posle prethodnog sc u toku bombardovanja

Broj	Amenoreja	Grlić	Dilatacija	Porođaj	Apggar
1	-38	Zbrisan	3 cm	5 ^h	10
2	-17	Zbrisan	4.5 cm	3 ^h	9
3	-13	Zbrisan	1.5 cm	5 ^h 15 ^{min}	10
4	-12	Zbrisan	4.5 cm	7 ^h 30 ^{min}	9
5	-11	Zbrisan	3 cm	4 ^h	10
6	-11	Zbrisan	7.5 cm	1 ^h 45 ^{min}	10
7	-8	Zbrisan	6 cm	4 ^h 45 ^{min}	10
8	-3	Zbrisan	4.5 cm	5 ^h	9

Tabela 3. Analiza ponovnih sc 24.mart-9.jun 1999.

Ponovni carski rez	Amenoreja	Bišop scor	Boravak na odeljenju	Apggar
1	-6	<7	8 dana	10
2	-2	<7	4 dana	10
3	-5	<7	5 dana	10
4	-12	>7	7 dana	10
5	-14	>7	8 dana	10
6	-6	<7	7 dana	10
7	-6	<7	5 dana	8
8	-7	<7	4 dana	10
9	na datum	<7	7 dana	10
10	na datum	<7	5 dana	10
11	na datum	<7	7 dana	10
12	+4	<7	7 dana	10
13	+2	<7	5 dana	5
14	+1	<7	5 dana	10
15	+5	<7	11 dana	10

Diskusija

Činjenica da je povećan procenat vaginalnih porođaja čak i posle prethodnog carskog reza (tabela 1) objašnjena je uporednom analizom tih porođaja i ponovnih carskih rezova u periodu od 24. mart do 9. jun 1999. godine (tabela 3. i 4). VPPSC osim u jednom slučaju obavljen je više od nedelju dana pre očekivanog datuma porođaja.

Nalaz na prijemu u porodilište potvrđuje medicinske indikacije u izboru završavanja porođaja. Ove trudnice došle su u porodilište sa izbrisanim grlićem i odmaklom dilatacijom. Da se nije nekritično insistiralo na vaginalnom porođaju potvrđuje i njegovo kratko trajanje (prosečno 4h od prijema u porodilište) bez uterotonika

i sa dobrim Apggar skorom na rođenju. Ponovni carski rez je urađen uglavnom elektivno u zadnjoj nedelji, na datum ili posle očekivanog datuma porođaja sa Bišop skorom manjim od sedam. Dva puta kada to nije bio slučaj radilo se o započetom porođaju sa sumnjom na disproporciju.

Ova analiza potvrđuje radnu hipotezu o kraćem trajanju trudnoće pod dugotrajnim stresom kao uzroku većeg procenta spontanijih porođaja uopšte. Nešto raniji početak aktivne faze porođaja sa dobrim Bišop skorom na prijemu u porodilištu smanjio je i u celini procenat carskog reza tokom bombardovanja.

Život naših trudnica tokom bombardovanja 1999. karakteriše veća izloženost stresu.⁴

Neprijatne emocije koje su neminovne u stresu i rezultati ovog rada sugerišu da kvalitet života ima uticaja na način završavanja porođaja, pre svega mehanizmima stresa koji dele majka i njen plod. Zato rezultati ovog rada imaju značaja i u ispitivanju uticaja kvaliteta života na ishod trudnoće generalno, kao što u ovom slučaju imaju u naporima da se razume povećana učestalost sc koja je danas evidentna.

Zaključak

Zbog ranijeg početka porođaja u toku bombardovanja kod trudnica koje su već imale jedan carski rez nije bilo potrebe a često ni vremena za ponovni carski rez.

Literatura

1. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. J Psychosom Res. 2002 Oct;53(4):865-71.
2. Lockwood CJ, Radunovic N, Nastic D, Petkovic S, Aigner S, Berkowitz GS. Corticotropin-releasing hormone and related pituitary-adrenal axis hormones in fetal and maternal blood during the second half of pregnancy. J Psychosom Res. 2002 Oct;53(4):865-71.
3. Sandman CA, Wadhwa P, Glynn L, Chisz-Demet A, Porto M, Garite TJ. Corticotrophin-releasing hormone and fetal responses in human pregnancy. Ann N Y Acad Sci. 1999;897:66-75.
4. Ashford MW, Gottstein U. The impact on civilians of the bombing of Kosovo and Serbia. Med Confl Surviv. 2000 Jul-Sep;16(3):267-80.

NAČIN DOVRŠAVANJA PORODJAJA U TRUDNICA SA ABRUPCIJOM PLACENTE I PERINATALNI ISHOD

Svetlana Filipović¹, T. Nikolić¹, D. Mitić Kocić¹, V. Videnović²

¹ Ginekološko akušerska služba, Opšta bolnica Leskovac,

² Odeljenje za neonatologiju, Opšta bolnica Leskovac

SAŽETAK

Cilj rada: Utvrditi incidencu abrupcije placente, način dovršavanja porodjaja, perinatalni ishod i dobijene podatke uporediti sa kontrolnom grupom.

Metode: U toku 2008-2009. u našem porodilištu rodjeno je 3.666 novorodjenčadi. Analizom je obuhvaćeno 41 novorodjenče iz porodjaja sa abrupcijom posteljice i 40 novorodjenčadi koji čine kontrolnu grupu izabranih metodom slučajnog uzorka a bez podataka o abrupciji.

Rezultati: Incidenca abrupcije placente je 1,11%. Abrupcija placente se javlja više kod pluripara (53,65%). U kontrolnoj grupi imali smo više prvorođene (62,5%). Češća je pojava abrupcije posteljice posle 25 godina u odnosu na kontrolnu grupu. Carskim rezom završeno je 83% porodjaja, a vaginalnim putem 17%. Mrtvorodjeno je 5 neonatusa (12,2%). Etiologija abrupcije posteljice je povezana sa previm prsnućem plodovih ovojaka 12 (30%), sa prethodnim carskim rezovima 3 (7%) PIH-om 6 (15%). Kod jedne porodilje zbog komplikacije apopleksije uterusa i DIK-a urađena je subtotalna histerektomija sa konzervacijom adneksa. U neonatalnom ishodu 13 neonatusa je rodjeno prevremeno pre 38 n.g., kod 10 je telesna masa na rođenju manja od 2.500 grama i kod 6 neonatusa apgar skor u 5. minuti je manji od 5. Ovakva novorodjenčad su višestruko ugroženija od one u kontrolnoj grupi.

Zaključak: Abrupcija placente se svrstava u najteže među uzorcima perinatalnom morbiditeta i mortaliteta.

Ključne reči: porodjaj, abrupcija placente, carski rez, perinatalni ishod.

SUMMARY

Purpose: To determine the incidence of abruption placenta, the way of completing a pregnancy, perinatal outcome and compare the obtained data with the controlled group.

Methods: During 2008-2009. 3666 children were born in our hospital. The analysis included 41 infants from abruption placenta birth and 40 children making the controlled group selected randomly and without data on abruption.

Results: The incidence of abruption placenta is 1.11%. Abruptio placenta occurs more at pluripara (53.65%). We had more primipara in the controlled group (62.5%). Abruptio placenta occurrence is more common after 25 years compared to the controlled group. (62.5%). 83% of deliveries was completed with Caesarean section and with vaginal 17%. Stillborn neonate was 5 (12.2%). Etiology of abruption placenta is associated with premature rupture of membranes 12(30%), with previous caesarean section 3 (7%) PIH 6 (15%). At birth, due to complications of a uterine apoplexy and SEC, a subtotal hysterectomy with adnex conservation was done. 13 neonate were born prematurely before 38 ng, at 10 the birth weight of less than 2,500 grams was and at 6 neonatus

Apgar score at 5 minute is less of 5 in the neonatal outcome. Such newborns are multiply vulnerable than those in the controlled group.

Conclusion: Abruptio placenta is one of the most difficult among the samples of perinatal morbidity and mortality.

Key words: birth, abruptio placenta, caesarean section, perinatal outcome.

Uvod

SVAKO delimično ili potpuno odlublivanje normalno usadjene posteljice pre trećeg porodjajnog doba je prevremeno odlublivanje (abruptio praecox placenta insertio normalitas). Još uvek se ne može sa sigurnošću reći koji su to pravi uzroci nastanka prevremenog odlublivanja normalno usadjene posteljice. Značajni su: trauma, maternalna hipertenzija, starost i paritet, prevremeno prskanje plodovih ovojaka, prethodna krvarenja u istoj trudnoći i anomalije uterinih i umbilikalnih krvnih sudova. Ovaj termin

koristi se za trudnoće starije od 20 nedelja gestacije. Incidenca se kreće od 0,49 do 1,29% u zavisnosti od istraživanja.²

Ciljevi

1. Utvrditi incidence abrupcije placente u GAS Leskovac
2. Utvrditi način dovršavanja porodjaja komplikovanih abrupcijom placente
3. Analizirati perinatalni ishod u trudnoća komplikovanih abrupcijom placente
4. Uporediti dobivene podatke sa kontrolnom grupom.

Materijal i metode

U toku 2008 i 2009 godine u porodilištu GAS bolnice Leskovac rodjeno je 3,666 novorodjenčadi. Analizom je obuhvaćeno 41 novorodjenče sa dokumentovanom abrupcijom placente u toku porodjaja. Kontrolna grupa formirana je od 40 novorodjenčadi rođenih u istom periodu izabranih metodom slučajnog uzorka a bez podataka o abrupciji placente.

Rezultati

Incidencija abrupcije placente u ispitivanoj grupi je 1,11%. Analizom pariteta, abrupcija placente se nešto više javlja kod drugorotki i višerotki u odnosu na prvorotke. Taj odnos je 53,65% prema 46,34%. U kontrolnoj grupi imali smo više prvorotki (62,50%).

Tabela 1. Analiza pariteta

	ISPITIVANA GRUPA		KONTROLNA GRUPA	
	n	%	n	%
Prvorotke	19	46,34	25	62,50%
Višerotke	22	53,65	15	37,50
Ukupno	41	100,00	40	100,00

Tabela 2. Distribucija starosti trudnica

	ISPITIVANA GRUPA		KONTROLNA GRUPA	
	n	%	n	%
<od 20 god.	4	9,75	5	12,50
21 - 25 god.	14	34,14	19	47,50
26 - 30 god.	15	36,58	12	30,00
31 - 35 god.	7	17,07	5	12,50

Tabela 3. Način završavanja porodjaja

	ISPITIVANA GRUPA		KONTROLNA GRUPA	
	n	%	n	%
Carski rez	34	83	8	20
Vaginalni porodjaj	7	17	32	80
Ukupno	41	100	40	100

Tabela 4. Intrapartalne komplikacije

	ISPITIVANA GRUPA		KONTROLNA GRUPA	
	n	%	n	%
Vellamenta rupta praecox	12	29,26	12	29,26
Prethodni S.C.	3	7,31	3	7,31
PIH	6	14,63	0	
Disproporcija	1		2	
Hipoksija ploda	18		5	12,20
Gemeli	2		0	
Apoplexio uteri	5	12,20	0	
DIK	1		0	
Histerektomia post partum	1		0	
Exitus foeti intrapartum	5	12,20	0	

Iz tabele se vidi da je do ablacije posteljice češće dolazilo kod starijih trudnica. Posle 25. godina takvih je 22. U kontrolnoj grupi porođeno je 17 trudnica starijih od 25 god. Zbog akutne ugroženosti ploda i majke kod najvećeg broja je urađen hitni carski raz. I pored brzog reagovanja od 41 novorodjenčeta njih 5 je mrtvorodjeno (12,20%) a rana neonatalna smrtnost ide i do 30%.

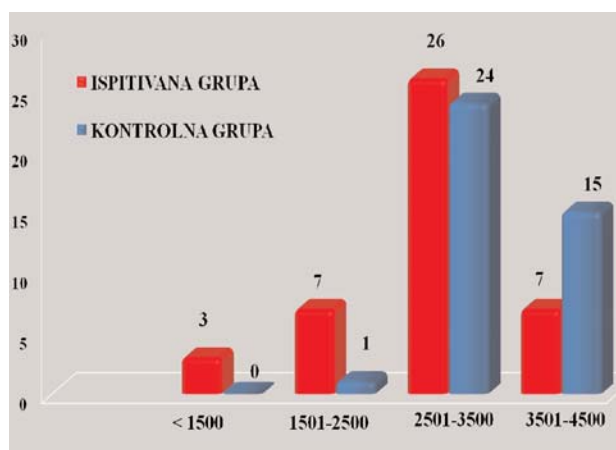
U kontrolnoj grupi je 80% porođaja završeno vaginalnim putem, pri čemu su urađene dve akušerske operacije - VEF, a kod 20% je urađen SC.³

Učestalost abrupcije posteljice je češća kod prevremenog prsnuća plodovih ovojaka, kod trudnoća komplikovanih hipertenzijom, kod trudnoća prethodno završenih carskim rezom, što se vidi upoređujući sa kontrolnom grupom.

Prošle godine imali smo porođaj završen vaginalnim putem, koji se komplikovao razvojem hemoragijskog šoka, apopleksijom uterusa i DIK-om, pa je urađena subtotalna histerektomija sa konzervacijom adneksa. Novorodjenče je mrtvorodjeno. Nakon operacije porođilja i pored velike količine krvnih derivata i plazma ekspandera kao i reanimacije od strane anesteziološkog tima ostaje u stanju ireverzibilnog šoka, zatim kome. Već 10 meseci je u statusu: coma vegetabile.¹

Tabela 5. Telesna masa na rođenju

T. TEŽINA	< 1500 GR	1501-2500	2501-3500	3501-4500
Ispitivana grupa	3	7	26	7
Kontrolna grupa	0	1	24	15



U neonatalnom ishodu, 10 neonatusa ima telesnu težinu manju od 2500 grama. Kod 14 je apgar-scor u 5-om minutu od 1 do 8. Kod 13 neonatusa gestacijska starost je manja od 38 n.g. Novorođenčad rođena iz porodjaja sa abrupcijom placente su višestruko ugroženija od perinatalne asfiksije, hipoksično-ishemične encefalopatije, intrakranijalne hemoragije, respiratornog distres sindroma i anemije u odnosu na novorođenčad kontrolne grupe.

Tabela 6. Apgar – scor u 5. minuti

APGAR	0	< 5	6 - 8	9 - 10
Ispitivana grupa	5	6	9	23
Kontrolna grupa	0	0	5	35

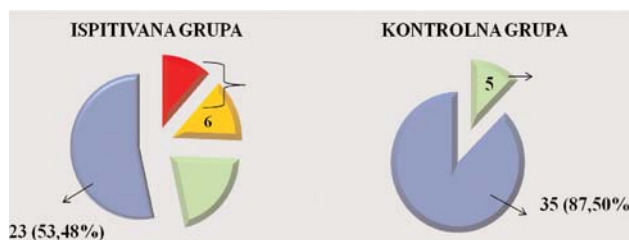
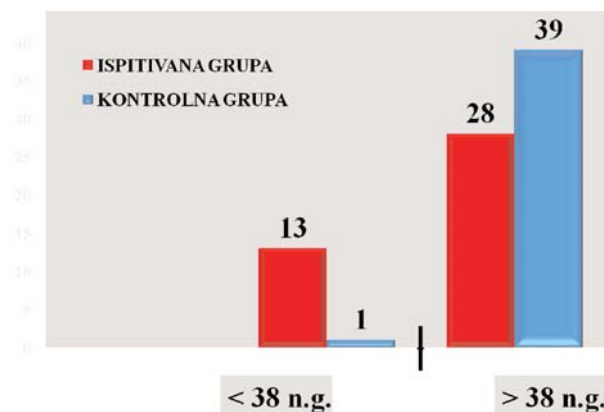


Tabela 7. Gestacijska starost

G. STAROST	< 35	36 - 37	38 - 40	40 >
Ispitivana grupa	9	4	22	6
Kontrolna grupa	0	1	33	6



Zaključak

Abrupcija placente se svrstava u najteže među uzrocima perinatalnog mortaliteta i morbiditeta. Loš neonatalni ishod je pre svega povezan sa prevremenim radjanjem i nezrelošću, kao i niskom porodjajnom telesnom masom. Visoka prevalenca niskog apgar-skora u 5. minuti, može da ukaže na mogući loš neonatalni ishod.

Literatura

1. Witlin, A.G., Sibai, B.M. Perinatal and maternal outcome following abruption placentae. Hypertension in pregnancy, - 2001.
2. Dafallah, S.E. Babikir, H.E. Risk factors predisposing to abruption placentae. Maternal and fetal outcome. Saudi Med J. 2004 sep.
3. Benedetti, T.J. Obstetric haemorrhagie. In obstetrics: Normal and problem pregnancies, New York, 1996.

OPERATIVNI TRETMAN INTERKONDILARNOG PRELOMA NADLAKTICE

Srđan Stamenković, Z. Knežević, B. Jovanović, Z. Todorović, G. Stojiljković

Odeljenje ortopetske hirurgije sa traumatologijom, Opšta bolnica Leskovac

SAŽETAK

Složena anatomska konfiguracija i funkcija lakatnog zgloba u većini slučajeva zahtevaju rani operativni tretman interkondilarnih preloma nadlaktice. Poslednjih deset godina primenjujemo posteriorni Campbell-ov hirurški pristup, modifikovan transolekranonskom osteotomijom od strane Cassebauna. Interna fiksacija podrazumeva kombinaciju jedne ploče i šrafova ili primenu dve ploče (olučasta, kondilarna ili LC ploča). Stabilnost iste uslovljava postoperativni fizikalni tretman.

Naše iskustvo ukazuje da se dobar funkcionalni rezultat može očekivati nakon sprovedenja hirurškog tretmana u prvih 6-8 sati, postizanja stabilne interne fiksacije i rane aktivne fizikalne terapije.

Ključne reči: interkondilarni prelom, stabilna interna fiksacija

SUMMARY

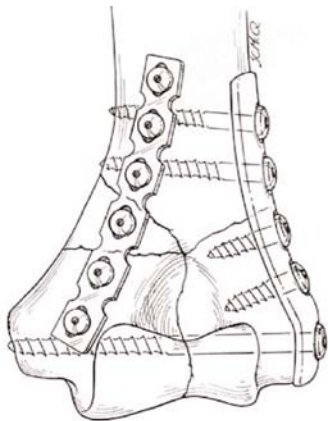
Complex anatomic configuration and function of ulnae joint in most cases require early operative treatment of upper arm intercondylar fractures. We have been applying posterior Campbell's surgical approach in the last ten years, modified by the transolecranon osteotomy by Cassebauna. Internal fixation involves a combination of a plate and screws or the application of two plates (olucasta, condylar or LC panel). The stability of the same causes physical postoperative treatment.

Our experience indicates that good functional result can be expected after the implementation of surgical treatment in the first 6-8 hours, to achieve stable internal fixation and early active physiotherapy.

Key words: intercondylar fracture, stable internal fixation

Uvod

U savremenoj traumatologiji, intrartikularni prelomi nadlaktice su relativno retka i za hirurga zahtevna i izazovna vrsta povrede. Podaci o metodama lečenja ovih preloma zabeleženi su još iz perioda Hipokrata. Sve do sredine 20-og veka povrede u predelu lakta tretirane su različitim neoperativnim metodima repozicije i imobilizacije.



Slika 1.

Eastwood 1937. opisuje metodu "beg of bones", a 1943. je prezentovana Watson-Jones-ova tehnika limitirane otvorene hirurške repozicije i fiksacije Kirschnerovim iglama.

Šezdesetih godina 20-og veka AO-ASIF grupa uvodi metodu otvorene hirurške repozicije i stabilne interne fiksacije, koja se i danas stalno usavršava.

Anatomija

Problemi u lečenju kompleksnih preloma distalne trećine nadlaktice upravo se ogledaju u specifičnoj anatomiji lakatnog zgloba, koji u stvari predstavlja sklop 3 artikulacija (radiocapitellarne, ulnotrochlearne i radioulnare) i tako omogućava pokrete pro-supinacije (70-80) i fleksije-ekstenzije (145-0). Dijafiza nadlaktice je cilindričnog oblika i završava se distalno lateralnim i medijalnim kondilom, koji su povezani koštanim laminom. Lateralni kondil se sastoji od epikondila i zglobnog dela - kapituluma. Medijalni kondil se sastoji od epikondila i zglobnog dela - trohlee, koja je većeg dijametra u svojoj medi-

jalnoj polovini i nalaze se distalnije u odnosu na capitulum, što doprinosi valgus poziciji lakta. Takodje, trohlea je angulirana 25 stepeni, a capitulum 30-40 stepeni anteriorno u odnosu na dijafizu nadlaktice. Iza medijalnog epikondila prolazi ulnarni nerv. Vaskularizacija distalne nadlaktice organizovana u tri arkade (medijalnu, lateralnu i posteriornu), potiče od kolateralnih i rekurentnih grana ulnarne i radijalne arterije.¹



Slika 2.

Mehanizam povredjivanja

Prelomi distalne trećine nadlaktice kod odraslih osoba, relativno su retke povrede, i čine oko 2% svih preloma ekstremiteta i oko 30% svih preloma nadlaktice.

Kao najčešći mehanizmi povredjivanja, u svetskoj literaturi navode se: otkliznuće i direktni udarac laktom na ravnoj podlozi, pad sa visine preko 2,5 m, povrede u saobraćajnom udesu i povrede u kontakt sportu.

Klinička i rtg slika

Klinički pregled podrazumeva sagledavanje opšteg statusa pacijenta, zatim statusa ekstremiteta i na kraju povredjenog segmenta. Posebna pažnja obraća se na postojanje rana i mekotkivnog defekta, neuroloski i vaskularni nalaz, koji nekada nalaze urgentni dopler krvnih sudova ili angiografiju. Standardna radiografija podrazumeva fasni i profilni snimak lakta. Dodatno se mogu uraditi kosi snimak, trakcioni snimak, "radial head-capitellar" snimak, kao i mobilna fluoroskopija i eventualno CT.⁴

Klasifikacija

Nema perfektnog klasifikacionog sistema, koji će dati direktne smernice u lečenju ovih preloma. Dve najčešće pominjane klasifikacije su:

AO-ASIF KLASIFIKACIJA 2

Sveobuhvatna klasifikacija preloma dugih kostiju

13-Distalni humerus

1 Ekstra-zglobni prelom, apofizno nasilno odvajanje

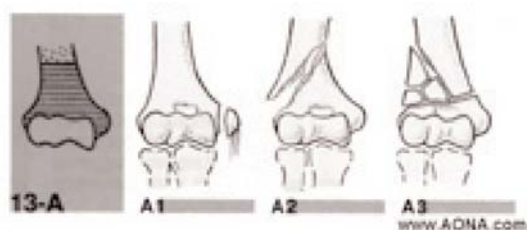
- 1 lateralni epikondil
- 2 medijalni epikondil, nije otvoren
- 3 medijalni epikondil, zatvoren

A2 ekstra-zglobni prelom, metafizni

- 1 kos nadole i unutra
- 2 kos nadole i spolja
- 3 poprečan

A3 ekstra-zglobni prelom, multifragmentaran

- 1 sa netaknutim klinom
- 2 sa fragmentiranim klinom
- 3 kompleksan



Slika 3.

B1 Delimičan zglobni prelom, bočni sagitalni

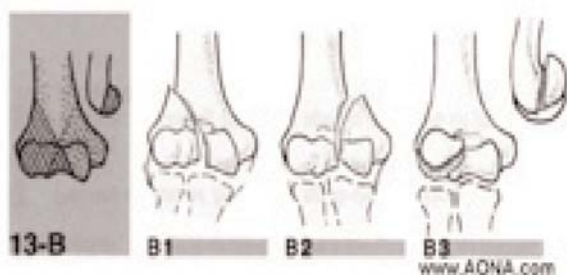
- 1 kapitulum
- 2 transtrahealni
- 3 multifragmentarni transtrahealni

B2 Delimičan zglobni prelom, medijalni sagitalni

- 1 transtrahealni, kroz medijalnu stranu (Milch I)
- 2 transtrahealni, kroz slot
- 3 multifragmentarni transtrahealni

B3 Delimikan zglobni prelom, frontalni

- 1 kapitulum
- 2 trohlea
- 3 kapitulum i trohlea



Slika 4.

C1 Kompletan zglobni prelom, artikularan, metafizni

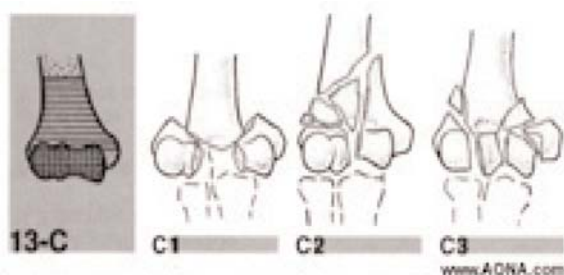
- 1 sa malim pomeranjem
- 2 sa obeleženim pomeranjem
- 3 T-oblik epifizealan

C2 Kompletan zglobni prelom, artikularan, multifragmentaran metafizni

- 1 sa netaknutim klinom
- 2 sa fragmentiranim klinom
- 3 kompleksan

C3 Kompletan zglobni prelom multifragmentaran

- 1 metafizni
- 2 metafizni klin
- 3 metafizni kompleksan



Slika 5.

Riseborough i Radinova klasifikacija

- Tip I - Frakture koje uključuju minimalno pomeranje fragmentiranih zglobova
- Tip II - Frakture koje uključuju pomerene fragmente koji nisu rotirani
- Tip III - Frakture koje uključuju pomerene i rotirane fragmente
- Tip IV - Frakture koje uključuju kominutivne fragmentirane frakture

Metod lečenja - operativni

U našoj ustanovi, u poslednjih deset godina, operisane su 32 osobe, od toga 18 muškog i 14 ženskog pola, starosti od 30 do 55 godina.

Nakon inicijalne imobilizacije visokom nadlaktom gipsanom longetom, pacijenti su pripremani za operativni tretman u prvih 6-8 sati. Preoperativno, pacijent dobija intravenoznom aplikacijom dva antibiotika (Ceftriaxon i Amikacin). Nakon uvođenja u opštu anesteziju, pozicija pacijenta je na leđima, sa rukom u položaju fleksije na grudima, a redje smo koristili bočni položaj pacijenta sa rukom na stalku u visećem položaju. U literaturi se navode brojni hirurški pristupi: posteriorni longitudinalni sa razdvajanjem tricepsa, reflektovanjem tricepsa, luksiranjem lakta, osteotomijom olekranona, anteriorni i kombinovani lateralni i medijalni pristup.³ Poslednjih deset godina u našoj ustanovi primenjujemo posteriorni Campbell-ov hirurški pristup, modifikovan transolekranonskom osteotomijom od strane Cassebauna. Interna fiksacija podrazumeva kombinaciju jedne ploče i šrafova ili primenu dve ploče (olucasta, kondilarna ili LC ploča).⁵

Rani postoperativni fizikalni tretman zavisi od postignute stabilnosti interne fiksacije.

Komplikacije koje smo imali su: razlabavljenje i migracija K-igala, usporeno srastanje osteotomije olekranona, loše srasli prelom i kontrakтура. Heterotopičnu osifikaciju, infekciju rane i lakta, kao i lezije nerava, za ovaj tip preloma u posmatranom periodu nismo zabeležili.⁶

Prikaz slučajeva

Slučaj pacijenta sa prelomom distalne trećine desne nadlaktice, zadobijenog padom sa visine od oko 3m. Inicijalno klinički i radiografski pregledan i imobilisan u drugoj ustanovi (slika 6. i 7.). Pripremljen za operaciju i operisan. Zona preloma prikazana modifikovanim posteriornim Campbell-ovim pristupom; fragmenti reponirani i fiksirani olucastim i LC pločom (slika 8. i 9.). Sproveden rani postoperativni fizikalni tretman. Nakon desete nedelje, zbog migracije K-igala, iste odstranjene. Godinu dana nakon povrede, fleksija zaostaje 20 stepeni u krajnjoj amplitudi (slika 10.).



Slika 6.



Slika 7.



Slika 8.



Slika 9.



Slika 10.

Slučaj pacijenta sa prelomom distalne trećine desne nadlaktice, zadobijenog otkliznućem na ravnoj podlozi (slika 11. i 12.). Prelom prikazan posteriornim Campbell-ovim pristupom. Fragmenti reponirani i fiksirani pločom, šrafovima i K-iglama (slika 13. i 14.). Sproveden postoperativni fizikalni i banjski tretman. Pokreti fleksije i ekstenzije ograničeni za oko 20 stepeni u krajnjoj amplitudi (slika 15.).



Slika 11.



Slika 12.



Slika 13.



Slika 14.



Slika 15.

Diskusija

U našoj ustanovi, u poslednjih deset godina, operisane su 32 osobe, od toga 18 muškog i 14 ženskog pola, starosti od 30 do 55 godina. Pomenuti posteriorni pristup pokazao se najprikladnijim za ekspoziciju i fiksaciju fragmenata. Stabilnu sintezu kominutivnih preloma oba kondila nadlaktice postigli smo implantacijom dve ploče, dok je kod kominucije samo jednog kondila i solo fragmenta drugog kondila dovoljna bila samo jedna ploča.

Komplikacije koje smo imali su:

- * razlabavljenje i migracija K-igala (3 pacijenta),
- * usporeno sranje osteotomije olekranona (2 pacijenta),
- * loše srasli prelom i kontraktura lakta većeg stepena (2 pacijenta).

Heterotopičnu osifikaciju, infekciju rane i lakta, kao i lezije nerava, za ovaj tip preloma u posmatranom periodu nismo zabeležili.⁶

Zaključak

Pri kliničkom pregledu obratili smo pažnju na neurološki nalaz. Insistirali smo na kvalitetnim radiografijama i ranom operativnom tretmanu.

Olucaste i kondilarne ploče smo koristiti u stabilizaciji preloma kod mlađjih osoba. U slučaju kominucije distalnog segmenta i na terenu osteoporoze "veću čvrstinu" i stabilniju fiksaciju ostvarili smo LC pločom za distalni humerus, dok se za fiksaciju osteotomiranog olekranona pogodnijim pokazao duži spongiozni sraf sa "cerclage" žicom.

Fizikalni tretman je bio pod kontrolom ne samo fizijatra već i hirurga koji je operisao povredjenog.

Literatura

1. Rockwood & Green's Fractures in Adults, 6th Edition 2006 Lippincott Williams & Wilkins Editors: Bucholz, Robert W.; Heckman, James D.; Court-Brown, Charles M.
2. Chris I. colton, Alberto Fernandes Del Oca, Ulrich Holz, James F. Kellam, Perer E. Ochsner: AO Principles of Fracture Management; 2001 AO Publishing Switzerland
3. Master Techniques in Orthopaedic Surgery; Fractures, 2nd edition
4. Injury-International Journal of The Care of The Injured; Volume 34, Supplement 2, November 2003
5. JE Kuhn, DS Louis and RT Loder-Divergent single-column fractures of the distal part of the humerus. J Bone Joint Surg Am. 1995;77:538-542
6. WALLACE E. MILLER :Comminuted Fractures of the Distal End of the Humerus in the Adult J Bone Joint Surg Am. 2004;46:644-657.

CHEILITIS GRANULOMATOZA - MIESCHER - PREGLED LITERATURE I PRIKAZ BOLESNIKA -

Bojana Spasić¹, M. Paravina², S. Dimitrijević¹, S. Božić³

¹Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Opšta bolnica Leskovac

²Medicinski fakultet u Nišu ³ Stomatološka služba, Dom zdravlja Leskovac

SAŽETAK

Cheilitis granulomatosa je rekurentni otok usne ili usana koji vremenom može postati perzistentan, a izazvan je granulomatoznom inflamacijom nepoznatog porekla. Može se javiti kao poseban entitet, manifestacija Crohn-ove bolesti ili sarkoidoze, ili biti izazvan drugim različitim faktorima. Naš bolesnik ima recidivantni otok donje usne koji se za sada ne može povezati sa gore naznačenim bolestima, kao ni sa naslednim faktorom, prisustvom fokusa ili kontaktne senzibilizacije. Dijagnoza granulomatoznog heilitisa je postavljena na osnovu kliničke slike, toka bolesti i patohistološkog nalaza. Daljim praćenjem bolesnika i eventualnim registrovanjem novih simptoma možda bi dijagnoza mogla biti određena.

Ključne reči: Cheilitis granulomatosa, Melkersson-Rosenthalov sindrom, Crohn-ova bolest, sarkoidoza, orofacijalna granulomatosa, diferencijalna dijagnoza, lečenje.

SUMMARY

Cheilitis granulomatosa is a recurrent swelling of lip or lips that in time can become persistent and it is caused by the granulomatose inflammation of unknown origin. It can occur as a separate entity, as mono-symptomatic form of the Melkersson-Rosenthal syndrome, a manifestation of a Crohn disease or sarkoidoses or to be caused by various other factors. Our patient has recurrent swelling of lower lip, which for now cannot connect to the above-specified diseases, as well as the hereditary factor, the presence of focus, or contact sensitization. Cheilitis granulomatosa diagnosis is set based on clinical picture, course of illness and pat-histological finding. Further monitoring of patient and possible registration of new symptoms may lead to more specific diagnosis.

Key words: Cheilitis granulomatosa, Melkersson-rosenthal syndrome, Orofacial granulomatosa, Crohn disease, sarkoidoses, differential diagnosis, treatment.

Uvod

Cheilitis granulomatosa (CG) je rekurentni otok usne ili usana je perzistentan, koji vremenom može biti izazvan granulomatoznom inflamacijom nepoznatog porekla.^{1,2,3}

Bolest se smatra monosimptomatskom formom Melkersson-Rosenthalovog sindroma (MRS), ili je deo MRS, pa to govori o Syndroma Melkersson-Rosenthal-Miescher,⁴ ali ostaje mogućnost da se radi i o dvema odvojenim bolestima,² tj. da CG može biti idiopatski.⁵ Miescher je 1945. kao samostalnu bolest opisao povećanje jedne ili obe usne. Pre njega, još 1928. godine, Melkersson je opisao otok usana i/ili lica i parezu facijalisa, a 1931. Rosenthal još i lingvu plikatu.⁴ Sam Miescher je kod nekih svojih bolesnika zapazio pojavu lingve scrotalis (plikate)

posle početnih pusea CG.⁶ Wiesenfeld i sar.⁷ su 1985. godine uveli termin Orofacijalna granulomatoza (OFG), koja obuhvata širok spektar nekrotizirajuće granulomatozne inflamacije oralne i facijalne regije, uključujući MRS sa kompletnom trijadom, CG Miescher, sarkoidozu, Crohn-ovu bolest i infekcijske bolesti (npr. tuberkulozu). Radi se o različitim bolestima, koje imaju razne etiopatogenetske mehanizme, ali sličnu kliničku i patološku prezentaciju.⁸

Cheilitis granulomatoza može da se javi kao monosimptomatska forma, da bude deo MRS² ili manifestacija Crohn-ove bolesti,^{9,10} retko sarkoidoze,^{11,12} ili uvod u ove bolesti.¹³

Etiopatogeneza bolesti nije razjašnjena. Verovatno se radi o multiplim etiološkim faktorima,^{1,2} kao što su: genetski faktori, anatomske i funkcionalne abnormalnosti autonomnog nervnog sistema, i inflamatorni, možda infekcijsko-

Adresa autora: dr Bojana Spasić, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom Opšte bolnice Leskovac, E-mail: @., tel. 063/7274747

alergijski mehanizmi. Diskutovalo se o mogućoj reakciji na strano telo,¹⁴ o mogućoj kontaktnoj alergiji na protetičke materijale, metale^{15,16} i aditive o hrani^{17,18} kao što su cinnamon, cinnamon-aldehid, natrijum metabisulfit, esencija čokolade, benzoeva kiselina, eugenol i izoeugenoli, monodisodijumglutamat, pepermint ulje i galati koji se koriste kao antioksidanti u kozmetičkim sredstvima, medikamentima i hrani.^{18,20}

Ostaje nejasno da li kontaktna preosetljivost ima primarnu ulogu u etiologiji MRS ili samo dovodi do egzacerbacije već postojeće bolesti.^{18,19} Zabeležene su remisije bolesti posle izbegavanje kontakta i primarne dijete.^{21,22} Takođe se govori o fokalnim firusnim infekcijama kao o mogućem etiološkom faktoru. Worsaae i sar²³ su kod 19 od 22 ispitanika sa MRS i CG našli odontogene fokuse i kod 11 od 16 tretiranih su imali dobre rezultate.

CG je retka bolest koja najčešće počinje kod odraslih osoba mlađeg životnog doba svih rasa i oba pola. Za kliničku sliku tipičan je otok ili uvećanje jedne češće gornje, ili obe usne (macrocheilia), koja se razvija u vrlo kratkom vremenu. U početku, posle nekoliko dana ili nedelja, nastaje delimična ili potpuna regresija. Usne su meke, elastične. Može se javiti lako povećanje temperature i malaksalosti.²⁴

Nastali recidivi su sve češći i duže traju, a promene su sve stabilnije do nastanka hroničnog oblika u vidu perzistentnih infiltrata,⁴ koji se palpiraju kao tvrdine okruglog oblika.³ Usne mogu da podsećaju na rilo ili usne tapira. Otečene usne mogu biti okrenute ka spolja, tako da se vidi sluzokoža pri zatvaranju usta.²⁵ Nekađ se mogu javiti vezikule, skvame i fisure.²⁶ Takođe je moguća spontana regresija.²⁷

Histološki se u početku vidi samo edem i rastresit limfocitni infiltrat, a kasnije gust mešoviti infiltrat i mali fokalni granulomi od epiteloidnih ćelija, obeleženi kao sarkoidni granulomi.^{1,2,28} Slične promene mogu biti u cervikalnim limfnim čvorovima. hipertrofične granulomatozne lezije iste histološke strukture opisane su i na genitalijama - Balanoposthitis i Vulvitis granulomatoza.^{29,30,31,32} S obzirom na kompleksnu i još nedovoljno razjašnjenu etiopatogenezu bole-

sti, činjeni su mnogi terapijski pokušaji. I pored toga, iako CG ne ugrožava život bolesnika, mogućnost sanacije je vrlo neizvesna.

Prikaz slučaja

Bolesnik muškog pola 38 godina, poslat dermatologu od strane stomatologa zbog ponovnog otoka donje usne. U toku prethodne godine treći put se javlja otok donje usne koji nastaje naglo, bez bolova, samo sa osećajem peckanja, traje nekoliko dana i povlači se. U terapiji su primenjeni antihistaminici. Bolesnik negira bilo kakve druge tegobe, kako u orofacijalnog regiji, tako i od strane digestivnog trakta ili respiratornog sistema. Pre pojave otoka nije uzimao lekove, a ishrana je bila uobičajena. Porodična anamneza negativna u smislu ovog ili sličnih oboljenja.

Pri pregledu je konstatovano uvećanje donje usne (slika 1) koja je normalne boje, sa tvrdinama veličine prosa koje se registruju palpacijom. Regionalni limfni čvorovi se ne palpiraju.



Slika 1.

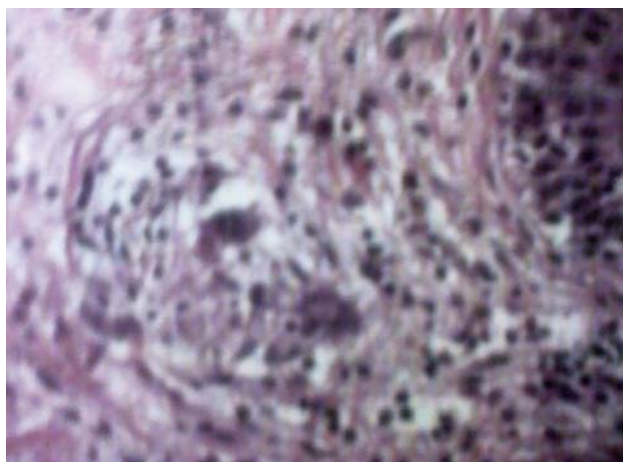
Na licu i u usnoj duplji normalan nalaz, kao i na koži tela. Laboratorijske analize krvi (SE, krvna slika i biohemijske analize) i urina bile su u granicama referentnih vrednosti.



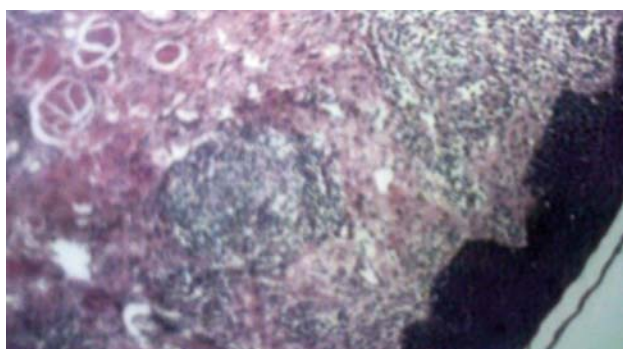
Slika 2.



Slika 3.



Slika 4.



Slika 5.

Patohistološkim pregledom u delu submukozе nađeno nekoliko granuloma izgrađenih od plazma ćelija, histiocita, limfocita i po koje džinovske ćelije, što je potvrdilo kliničku dijagnozu.

Epikutanim testiranjem Evropskom standardnom serijom alergena nije konstatovana kontaktna preosetljivost.

Rtg pluća i OPT snimak bez patološkog nalaza. Konsultativnim pregledima od strane stomatologa, gastroenterologa i pulmologa isključeni dentalni fokusi, Crohn-ova bolest i sarkoidoza pluća.

Primenjena terapija: antihistaminici i topikalni kortikosteroidi. Promene se povukle. U toku kontrole od šest meseci nije bilo recidiva. Ostaje da se bolesnik i dalje prati.

Diskusija

Kompletna MRS se prema raznim izveštajima javlja u 18% do 70% slučajeva.³³ CG, koji se smatra monosimptomatskim ili abortivnom formom MRS,^{1,13} javlja se u oko 75% bolesnika sa MRS, a otok lica u 50% slučajeva.³⁴

Povećanje regionalnih limfnih čvorova se sreće u oko 50%, lingua plicata u 20% do 40%, pa i više, dok se pareza facijalisa nalazi kod oko 30% bolesnika.³⁵

Sem trijade simptoma kod MRS mogu biti zahvaćeni i drugi delovi lica (obrazi, čelo, periorbitalna regija, jezik)^{36,37,38,39} i drugi kranijalni nervi (olfactorius, auditorius, glossopharyngeus, hypoglossus, opticus).^{33,39,40} Takođe može doći do gubitka osećaja mirisa i ukusa, smanjenja pokretljivosti usana i smetnji pri govoru i uzimanju hrane,^{3,41} kao i do ptoze, diplopije i promena na oku.³⁸

Tonkovic-Capin i sar.⁴² opisuju slučaj Crohn-ove bolesti kojoj je najmanje tri godine prethodio rekurentni otok gornje usne i levog obraza i citiraju primer gde je OFG prethodila Crohn-ovoj bolesti sedam godina.

Plauth i sar.⁴³ predlažu obavezno i temeljno ispitivanje u smislu Crohn-ove bolesti kod bolesnika sa OFG bez intestinalnih simptoma. Oni su našli da oralne lezije prethode inicijalnim ma-

nifestacijama Crohn-ove bolesti kod 43 (60%) od 72-oje svojih ispitanika.

Williams i sar.⁴⁴ saopštavaju da oralne lezije prethode Crohn-ovoj bolesti u 31% slučajeva. Van der Waal i sar.⁸ ipak preporučuju rutinsko ispitivanje gastrointestinalnog trakta kod pacijenta sa negativnom anamnezom u tom smislu. Oni su u svojoj studiji od 13 bolesnika, praćenih prosečno 8,2 godine, samo kod 2 (15%) našli Crohn-ovu bolest, koja se razvila u toku pet godina od dijagnostikovanog CG.

Iako se bolest uglavnom javlja kod mlađih odraslih osoba, svih rasa i oba pola, u studiji od 13 bolesnika⁸ raspon godina bio je od 15-56, u studiji od 27 bolesnika⁴⁵ od 4-52 godine.

Oliver i Skott⁴⁶ su prikazali dečaka od 11 godina sa CG, a Dummer i sar.⁴⁷ dečaka od tri godine su i Crohn-ovom bolešću.

U studiji Worsaae i sar.²³ od 33 bolesnika sa MRS i CG raspon godina bio je od 2-81 (srednja vrednost 25), a bolest je trajala od 1-31 godine (srednja vrednost 6 1/2 godina).

Što se tiče nasleđa, postoje izveštaji da za nastanak MRS i CG kao monosimptomatsku formu postoji genetska predispozicija, a možda i za CG kao posebnu bolest. Radilo bi se o autosomalno dominantnom nasleđu sa varijabilnom ekspresijom,^{48,49} a HLA tipizacijom nađeni su HLA-A2 ili HLA-A11.⁵⁰

Na genetsku predispoziciju ukazuje i više slučajeva nađenih u istoj porodici.⁴¹ Smatra se takođe da lingua plicata može da znači predispoziciju za MRS.¹⁸ S druge strane, lingua plicata se nađe u opštoj populaciji i nema presudan značaj za pojavu MRS. Od 27 bolesnika Camachoa i sar.⁴⁵ četiri su imala kompletan MRS, 16 lingvu plikatu i 16 raniju parezu facijalisa. Sestra jedne bolesnice je imala kompletan MRS, a 4 bolesnika su u porodičnom anamnezi imali lingvu plikatu.

Da bi se postavila dijagnoza CG, mora se napraviti korelacija između anamneze, kliničke slike i patohistološkog nalaza.⁸ Naročite teškoće zadaje klinička slika. Povećana usna ili usne (macrocheilia) može biti usled kongenitalnih poremećaja,¹ kao što su: idiopatska familijarna

makroheilija, Ascher-ov sindrom, hereditarni angioedem, limfangiom ili hematom). Stečena makroheilija može biti akutna i hronična.¹³

Akutna može nastati usled traume, infekcija (H. simplex, Staphylococcus, Streptococcus, Trichophytosis, Diphtheria, Leishmaniasis, Syphilis, Trichinosis (Erythema exsudativum multiforme, angioedem, alergijskih reakcija).

Hronični oblici mogu biti posttraumatski, odontogeni (post) infekciozni, neodontogeni (post) infekciozni (tuberkuloza, atipična mikobakterija, lepra, sifilis, orofacijalna granulomatoza (Cheilitis granulomatosa, MRS).

Crohn-ova bolest, sarkoidoza) i idiopatski (Cheilitis glandularis, Amyloidosis). Handa i sar.⁵¹ su u Indiji u toku 6,5 godišnje studije 28 bolesnika od 8 do 60 godina sa hroničnom makroheilijom dijagnostikovali: kod 13 (46,4%) CG, kod 6 (21,4) tuberkulozu, kod 3 (10,7%) lepru, kod po jednog Ascher-ov sindrom i Non-Hodgkin Lymfoma i kod 2 nespecifični heilitis.

Zaključuju da je definitivno etiološka dijagnoza esencijalna za konkretni tretman. U skladu sa kliničkom slikom i pretpostavljenom etiologijom od slučaja do slučaja primenjivana je raznovrsna terapija, koja je nažalost češće simptomatska nego kauzalna. Najbezazlenija terapija je obična kompresija više časova u toku dana, koja može da da znatno poboljšanje.³⁵ Određene dijete kod dokazane preosetljivosti mogu da daju poboljšanje kod OFG.^{17,18,19}

Takođe se koriste antihistaminici i stabilizatori mast ćelija.³⁵ Najčešće korišćena terapija su intralezioni ređe sistematski,^{35,40,47,52,53} sami ili u kombinaciji sa drugim lekovima.^{26,54}

Kortikosteroidi imaju antiinflamatorna svojstva i mogu da izazovu razne metaboličke efekte, kao i da modifikuju imuni odgovor organizma na razne stimuluse.³⁵ Od antibiotika dobre rezultate dali su penicilin, eritromicin, tetraciklini, minociklin, lymecyclin,^{35,40,54} zatim Dapson,⁵⁵ metronidazol,^{47,56} clofazamin.⁵⁷

Od antiinflamatornih lekova sem kortikosteroida korišćeni su Hydroxychloroquin,²⁶ sulfapiridin, sulfasalazin.³⁵ Od imunosupresiva rezultate su dali metotrexat,⁴² Imuran, Cyclospo-

rin. Primenjivani su i thalodomid, infliximab, tacrolimus, ali nema kontrolisanih studija.³⁵

Hirurška intervencija (helioplastika) se preporučuje kod hroničnih slučajeva sa perzistentnim otokom,⁵⁸ uz intalezine kortikosteroide i tetracikline u postoperativnom periodu.⁴⁵

Zaključak

Cheilitis granulomatosa je retka bolest neodređene etiologije. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, toka bolesti i patohistološkog nalaza.

CG se može javiti kao posebna bolest ili biti jedan od simptoma drugih bolesti (MRS, Crohnova bolest, sarkoidoza).

Naš bolesnik za sada nema drugih simptoma, nema fokusa niti reakcije preosetljivosti, tako da je uz PH nalaz dijagnoza Cheilitis granulomatosa verodostojna, ali i obavezuje na dalje praćenje bolesnika i adekvatno reagovanje.

Literatura

- Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Winkelmann RK. *Dermatology*. Springer - Verlag, Berlin Heidelberg 1991:804-805.
- Burton JL. The lips. In: Champion Rh, Burton JL, Ebling FJC. eds. *Rook/Wilkinson/Ebling Testbook of Dermatology*. Fifth edizs. Blackwell Sci Publ, London Edingurg 1992: 2761-2774
- Vesić S, Đukanović D. Oboljenja i poremećaji usne duplje i anogenitalne regije. U: Karadaglić Đ. ed. *Dermatologija*. vojnoizdavački zavod Beograd, Versal press Beograd 2000: 1159-1226
- Kogoj F. Tuberkuloza kože. U: Kogoj F i sur. *Bolesti kože*. Zagreb 1970: 195-244
- Sterry W, Paus R, BÜrgdorf W. *Dermatology*. Thieme. Stuttgart New York 2006: 489-490
- Degos R. *Dermatologie*. Ed.Med. Flamariion, Paris 953: Misex a jour 1958: 981-982.
- Wiesenfeld D, Ferguson MM, Mitchel Dn et al. Orofacial granulomatosis - a clinical and pathological analysis. *Q J Med* 1985;54: 101-103
- Van der Vaal RIF, Schlter EAJ, Van der Meij Eh et al. Cheilitis granulomatosa - overview 13 patient with long term follow-up - results of management. *Int J Dermatol* 2002: 41: 225-229
- Dupuy A, Cosnes J, Revus J et al. Oral Crohn disease. *Arch Dermatol* 1999: 135: 439-448
- Tantall FM, Dodd HJ, Sakkany I, Crohn's disease with metastatic cutaneous involvement and granulomatous cheilitis. *I Roy Soc Med* 1987: 80: 49-50
- Van Maarsveen Ac, Van der Waal J, Stam J et al. Oral involvement in sarcoidosis. *Int j Oral Surg* 1982: 11: 21-29
- Shedade SA, Foulds IS. Granulomatous cheilitis and positive Kveim test. *Br J Dermatol* 1986;115: 619-622
- Van der Waal RIF, Schulten EAJM, Van der Scheur MR, Wauters IMPMJ, Staring TM, Van der Waal I. Cheilitis granulomatosa. *JETV* 2001;15: 519-523
- Harms M, Masouye I, Saurat JH. Silica granuloma mimicking granulomatous sheilitis. *Dermatologica* 1990: 181: 246-247.
- PryseDW, KongCM. Orofacial granulomatosis associated with delayed hyprsensitivity do cobalt. *Clin Exp Dermatol* 1990: 11: 173-178
- Lazarov A, Didron D, Tulchinsky T et al. Contact orofacial granulomatosis cause by delayed hypersensitivity to gold and mercury. *I Am Acad Dermatol* 2003: 49: 1117-1120.
- Sweatman Mc, Tasker R, Warner JO et al. Orofacial granulomatosis. Responce to elemental diet and provocation by food additives. *Clin Allergy* 1986: 16: 331-338
- Mc Kenna KE, Walch MY, Burrows D. The Melkersson-Rosenthal syndrome and food additives hypersensitivity. *Br J Dermatol* 1994: 131: 921-922
- Wong GAE, Shear NH. Melkersson-Rosenthal sydrone associated with allergic contact dermatitis from octyl and dodecyl gallates. *Contact Dermatitis* 2009: 49: 266-267
- Lewix FM, Shah M, Grawkrodger DJ. Contact sensitivity to food additives can cause oral and perioral symptoms. *Contact Dermatitis* 1995;33: 429-430
- Chiu C-S, Tsai Y-L. Cheilitis granulomatosa associated with contact dermatitis to betel quie. *Contact Dermatitis* 2008: 58: 246-247
- Booth J. Cheilitis granulomatosa - an unusual diet for unusual disorder. *J Hum Nutr Dietet* 1997;10: 71-73
- Worsaae n, Christensen KC, Scuodt M. Melkersson-Rosenthal syndrome and cheilitis granulomatosa. *Oral Surg* 198: 54: 404-413
- Elewski BE Hughey LC, Parsons ME. *Diferencial diagnosis in Dermatology*. Elsevier Mosby 2005:572-573
- Leković B. Bolesti usana, jezika i sluznice usne duplje. U: Jakac D. ed. *Dermatologija i venerologija*. Medicinska knjiga Beograd - Zagreb. 1981:388-400
- Allen Cm, Camisa C, Hamzeh S. Cheilitis granulomatosa: Report ef six cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1990: 23(3): 444-450
- Schumacher F, Scnyder UV, Cheilitis and pareitis granulomatosa. *Spontanverlauf*. *Hautartz* 1991: 42:516-517
- Lever WF. *Histopatologija kože*. Sjetlost. Sarajevo 1974: 190
- Grosshans E, Laogier p. Gnanulomes cutanes non infectieux. In: Saurat J-H, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle J-M. *Dermatologie et Venereologie*. 2 iem edit. Masson, Paris 1990: 515-528
- Tsubou H, Masuzawa M, Katsuoka K. A case of vulvitis granulomatosa. *J Dermatol* 2005: 32 (10):813-814
- Larson E. Westwrmarch P. Chronic hypertrophic vulvitis. A condition with similarities to cheilitis granulomatosa (Melkersson-Rosenthal syndrome). *Acta Derm Venereol* 1978: 58: 92
- Westermarl P, Henriksson TG. Granulomatous

- inflammation of the vulva and penis. A genital counter-part of cheilitis granulomatosa. *Dermatologica* 1979; 158: 269
33. Khandpur S, Malhotra Ak, Khanna N. Melkersson-Rosenthal syndrome with diffuse facial swelling and multiple cranial nerve palsies. *J Dermatol* 2006; 33:411-414
34. Zimmer WM, Rogers RS, 3rd reeve CM, Sheridan PJ. Orofacial manifestations of Melkersson-Rosenthal syndrome. A study of 42 patients and review of 200 cases from the literature. *oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 610-619
35. Scully C, Cheilitis granulomatosa (Miescher-Melkersson-Rosenthal Syndrome). <http://emedicine.net/scaoe/din/article/107533-print>.
36. Yeatts Rp, White WL. Granulomatous blepharitis as a sign of Melkersson-Rosenthal syndrome, *Ophthalmology* 1997; 104: 1185-1189
37. Hornstein Op. Glossitis granulomatosa - an unusual subtyper of Melkersson-Rosenthal syndrome. *Mund-, Kiefer-und Gesichtschirurgie* 1998; 2: 14-19
38. Shapiro M, Peters S, Spinelli Hm. Melkersson-Rosenthal Syndrome in the Periocular Area: A Review of the Literature and Case Report. *Ann Plast Surg* 2003; 50(6): 644-648
39. Kuffer R. Pathologie des muqueuses. In: Saurat H-J, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle J-M. eds. *Dermatologie and Venereologie*. 2iem edit. Masson, Paris 1990: 647-668
40. praessler J, Elsner P, Ziemer M. Persistent NonTender Swelling of the Upper Lip. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8(4): 251-253
41. Minor MW, Fow RW, Bukants SC et al. Melkersson-Rosenthal syndrome. *j Allergy Clin Immunol* 1987;80: 64-67
42. Tonkovic - Capin V, Galbraith SS, Rogers III RS, Binion DG, Yasey KB. Cutaneous Crohn's disease mimicking Melkersson Rosenthal syndrome: treatment with methotrexate. *JEADV* 2006; 20:449-452
43. Plauth M, Jenss H, Meyle J. Oral manifestations of Cron's disease, an analicys of 79 cases. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 29-37
44. Williams AJK, Wray D, Ferguson A. The clinical entity orofacial Cron's disease. *Q J Med* 1991; 79:451-458
45. Camacho F, Garcia-Bravo B, Carrizosa A. Treatment of Miescher's cheilitis granulomatosa in Melkersson-Rosenthal syndrome. *JEADV* 2001;15: 546-549
46. Oliver DW, Scott MJL. Lip reduction chelioplasty for Miescher's granulomatous marchocheilitis (Cheilitis granulomatosa) in childhood. *Clin Exsp Dermatol* 2002; 27: 129-1 31
47. Dummer W, Lurz C, Jeschke R et al. Granulomatous cheilitis and Cron's disease in a 3-year-old boy. *Pediatric Dermatol* 1999; 16: 39-42
48. Hornstein Op. Melkersson-Rosenthal Syndrome: a neuro-muco-cutaneous disease of complex origin, *Curr Probl Dermatol* 1973; 5: 117-156
49. Smeets E, Fryns JP, van den Bergh H. Melkersson-Rosenthal syndrome and de novo autosomal t (21) (p11, p11) translocation. *Clin Genet* 1994;45: 23-324
50. Ketabchi S, Massi D, Ficarra G et al. Expression of protease-activated receptor-1 and -2 in orofacial granulomatosis. *Oral Dis* 2007; 13(4):419-425
51. Handa S, Saraswat B, Radotra BD, Kumar B. Chronic macrocheilia: a clinico-pathological study. *Clin Exoer Dermatol* 2003; 28: 245-250
52. C Bacci, ML Valente, succesful treatment of cheilitis granulomatosa with interlesional injection of triamcinolone. *JEADV* 2010; march Vol 24, Issue 3, 363-4
53. Hernandez G, Hernandez F, Lucas M. Miescher's Granulomatous Cheilitis: Literature Review and Report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1986; 44: 474-478
54. Pigozzi B, Fortina AB, Peserico A. Successful treatment of Melkersson-Rosenthal Syndrome with lymecycline. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 166-167
55. Sobjanek M, Wlodarkiewicz A, Zelazni I, Nowicki R, Michajlowski i, Sokolowska-Wojdylo M. Successful treatment of melkesson-Rosenthal syndrome with dapson and triamcinolone injections. *J Eur Acad Dermatol Venereol (JEADV)* 2008;22(8): 1028-1029
56. Coskun b, Saral Y, Cicek D et al. Treatment and follow-up of persistent granulomatous cheilitis with interlesional steroid and metronidazole. *J Dermatolog Treat* 2004; 15(5): 333-335
57. Fdez-Freire LR, Serrano Gotarredona A, Bernabeu Wittel J, Pulpillo Ruiz A et al. Clofazamine as elective treatment for granulomatous cheilitis. *J Drugs Dermatol* 2005; 4(3): 374-377
58. Ellitsgaard N, Andersson A, Wrsaae N, Medgyesi S. Long-term Results after Surgical Reduction Chelioplasty in Patients with Malkersson-Rosenthal Syndrome and Cheilitis Granulomatosa. *Ann Plast Surg* 1993; 21(5): 413-420

SOCIO-DEMOGRAFSKE OSOBENOSTI ŽENSKOG I MUŠKOG STANOVNIŠTVA JABLANIČKOG OKRUGA, POČETKOM PRVE DECENIJE XXI VEKA

Dušan Mitrović¹, D. Anđelković², S. Kocić³, M. Dimitrijević¹, S. Krstić¹

¹Zavod za javno zdravlje Leskovac, ²Dom zdravlja Medveđa, ³Republička sanitarna inspekcija

SAŽETAK

Postojeće stanje rodne nejednakosti doveo je demografe da daju svoj doprinos u istraživanju odnosa ženske i muške populacije. Diferencijacije demografskih karakteristika je aspekt posmatranja socijalne strukture stanovništva oba pola i otkrivajući rodne razlike, kao posledica demografskih i socijalnih faktora. Socio-demografske strukture stanovništva, prema podacima iz popisa iz 2002 analizirane su iz rodne perspektive. Akcenat je stavljen na razlike između muškog i ženskog stanovništva u pogledu starosti, brak države, obrazovanja i ekonomskih aktivnosti. Rodnih nejednakosti smatraju se ne samo na nivou Jablaničkog okruga, ali na osnovu tipa naselja kao demografski i socijalno različitih konteksta.

Ključne reči: rodna neravnopravnost, demografske strukture, Jablanički okrug, tip naselja

SUMMARY

The existing state of gender inequalities has led demographers to give their contribution to the research of female and male population relations. Differentiation of demographic characteristics is an aspect of enlightening the social structure of population of both sexes and revealing gender differences as a consequence of demographic and social factors. Socio-demographic structures of population, according to data from the 2002 census were analyzed from the gender perspective. The accent was placed on the differences between male and female population in view of age, marriage state, education and economic activity. Gender inequalities were perceived not only on the level of Jablanica District but according to settlement type as demographically and socially different contexts.

Key words: gender inequality, demographic structures, Jablanica District, settlement type

Rodne različitosti struktura na području Jablaničkog okruga

Analiza socio-demografskih struktura iz perspektive rodosti omogućava upoznavanje karakteristika stanovnika oba pola i uočavanje međusobnih razlika.

Različitosti struktura ženskog i muškog stanovništva, posmatraju se kao posledice demografskih i socijalnih faktora, ali i kao pokazatelji neravnopravnog i nejednak položaja i statusa u društvu.

Po popisu iz 2002 godine žensko stanovništvo (120.940 lica) je nešto brojnije od muškog (119.983 lica) dok je procena stanovništva za 2008. godinu (RZZS Srbije) konstatovao da žensko stanovništvo (114.804 lica) je nešto ma-

nje od muškog (114.626 lica). Ukupan broj je sa 240.923 iz 2002. pao na 229.430 stanovnika (11.493 manje), i to 5.357 muškaraca manje odnosno 6.136 žena manje od popisa 2002. godine i čini 49,6% populacije Jablaničkog okruga. Polni debalans, izražen kroz stopu feminiteta, je 994 pripadnice ženskog pola na 1.000 stanovnika muškog pola.

Prema petogodišnjim starosnim grupama stanovnici muškog pola brojniji su u populaciji do 30 godina, a u ostalim starosnim grupama su brojnije žene.

Neujednačenost polnog sastava najizraženija je u populaciji starih, a stope feminiteta su najveće među stanovništvom starim 80 i više godina (1.623).

Sa prosečnom starošću od 41,5 godina i indeksom starenja 1,181 (odnos populacije do 20 godina prema populaciji starosti 60 i više godina),

Adresa autora: Prim. dr Dušan Mitrović, specijalista socijalne medicine, šef biostatistike i informatike u zdravstvu, Zavod za javno zdravlje Leskovac, Maksima Kovačevića 11, 16000 Leskovac, tel: 016/235-651; fax: 016/244-910; e-mail: dusan.mitrovic@zzjzle.org.yu; mob.064/233-05-05; e-mail: midusan@ptt.yu

žensko stanovništvo je starije nego muško. U muškoj populaciji je veći udeo starih do 20 godina (23,4%), nego u ženskoj (21,1%). Indeks starenja ukazuje na manji udeo muškog stanovništva starosti 60 i više u odnosu na populaciju starosti do 20 godina (0,886). Ipak, izuzev prosečne starosti (39,2 godine), prema ostalim pokazateljima i muška populacija se nalazi u fazi duboke demografske starosti.

Neujednačenost polnog sastava prema starosti i različitost starosne strukture uslovljeni su rodnim razlikama u broju rođenih dečaka i devojčica, u migracionim karakteristikama i u pogledu nivoa mortaliteta. S druge strane, rodna različitost u demografskoj starosti važna je sa stanovišta uticaja starosne strukture na uobličavanje demografskih karatkeristika ženskog i muškog stanovništva.

Zajedničko obeležje bračne strukture jeste preovlađujuća zastupljenost udatih (59,3%) i oženjenih (63,1%). Različitost se manifestuje u neujednačenoj zastupljenosti modaliteta bračnosti. U muškoj populaciji je veća ne samo zastupljenost lica u braku, nego i onih koji nisu sklapali brak (28,6%), u odnosu na njihov udeo u ženskoj populaciji (19,8%). Zastupljenost udovica (15,9%) i razvedenih žena (4,7%) je veća nego što je to slučaj sa zastupljenošću udovaca (4,9%) i razvedenih (2,9%) u muškoj populaciji. Dakle, manja zatupljenost lica koja su u braku u ženskoj populaciji uslovljena je tri puta većim udelom udovica i većom zastupljenošću razvedenih, u odnosu na muško stanovništvo.

Rodne osobenosti bračne strukture, jednim delom se mogu objasniti većim nivoom smrtnosti muškog stanovništva, ali da postoji i rodno različito ponašanje u pogledu sklapanja braka zapaža se kroz neujednačenost bračnosti po starosnim grupama. Više od polovine (52,0%) mlađe sredovečnih muškaraca (20-39) nije sklapalo brak, dok je to slučaj sa trećinom (34,2%) ženskog stanovništva te starosti. Udeo celibatera među starije sredovečnim muškarcima je niži (8,5%), ali je blizu dva puta veći nego u ženskoj populaciji (5,0%). Takođe, razlika u zastupljenosti **obuhvaćenih** među stanovništvom starosti 60 i više godina, može se dovesti u vezu ne sa-

mo sa razlikama u nivou mortaliteta, već i sa većom sklonošću muškaraca da stupaju u naredni brak nakon smrti supruge. Udeo udovica u ženskoj populaciji 60 i više godina (43,3%) je dva i po puta veći u odnosu na udeo udovaca među stanovnicima muškog pola (16,9%), dok muškarci koji su u braku čine 78,0%.

Među stanovnicima oba pola najzastupljenija su lica sa srednjim nivoom obrazovanja, ali je njihov udeo nešto veći u muškoj populaciji (44,5% u odnosu na 35,8%). Zastupljenost visoko obrazovanih veća je među muškim stanovništvom (više i visoko 13%, u odnosu na 10,3%), dok je udeo lica bez škole i sa nepotpunim osnovnim obrazovanjem veći u ženskoj populaciji (27,5%, u odnosu 16,5%). Rodna razlika u zastupljenosti lica sa najnižim nivoima obrazovanja ne samo da je posledica većeg udela starih u ženskoj populaciji, već i neujednačene zastupljenosti među stanovnicima ženskog i muškog pola starim 65 i više godina (72,7% kod žena i 51,3% kod muškaraca). Da su poboljšane pozicije ženskog stanovništva u pogledu obrazovanja vidi se kroz zastupljenost lica sa tercijskim nivoom obrazovanja među stanovnicima oba pola starosti do 60 godina. Udeo visoko obrazovanih u ženskoj populaciji starosti između 25 i 40 godina (17,1%) je veći nego u populaciji muškaraca (12,2%). Razlika u korist žena, je još naglašenija, u starosnoj grupi 25-29 godina. Gotovo dvostruko veći udeo visokoobrazovanih među ženama ove starosti nego u muškoj populaciji (15,1% u odnosu na 8,8%), može se tumačiti ne samo kao posledica veće brojnosti devojaka u studentskoj populaciji, već i kao posledica razlika u dužini studiranja. U generacijama rođenim krajem Drugog svetskog rata pa do početka 1960-ih rodna razlika u udelu lica sa tercijskim nivoom obrazovanja je u korist muške populacije. Ipak, veća zastupljenost visoko obrazovanih među starije sredovečnim (40-59 godina) muškarcima, nego ženama (17,7%, u odnosu na 14,2%) je manja nego u populaciji starih. U muškoj populaciji starosti 60 i više godina visoko obrazovani čine 15,6%, što je tri puta manje u odnosu na žensku populaciju (5,3%).

U pogledu ekonomske strukture, razlika je ispoljena ne samo kroz veću stopu aktivnosti stanovnika muškog pola (52,4% ekonomski aktivnih), već i u činjenici da je u ženskoj populaciji veći udeo onih koje pripadaju kategoriji izdržanih lica (40,9%), nego žena koje su ekonomski aktivne (38,9%). Ujednačen udeo lica sa ličnim prihodom (20,4% u muškoj populaciji i 20,0% u ženskoj), može se objasniti, zastupljenošću starijih žena koje ostvaruju pravo korišćenja penzije posle smrti supruga.

U svim starosnim grupama veća je ekonomska aktivnost muškog u odnosu na žensko stanovništvo. Najveće stope ekonomske aktivnosti su između 30 i 50 godina starosti, ali između polova postoje razlike. U muškoj populaciji udeo aktivnih se kreće od 92,0% među starima 45-49 godina, do 95,5% kod starih između 35 i 39 godina. Udeo ekonomski aktivnih u populaciji žena je najveći u starosnoj grupi 35-39 godina i iznosi 82,7%, dok među ženama starosti 45-49 godina iznosi 73,5%, što je za dvadeset procentnih poena manje nego u muškoj populaciji. Najizraženija rodna nejednačenost ekonomske aktivnosti je u starosnoj grupi 55-59 godina. Udeo ekonomski aktivnih u muškoj je više od dva i po puta veći nego u ženskoj populaciji (66,9% i 25,2%). Dvostruko niži udeo ekonomski aktivnih među ženama starim 60-64 godine (12,2%), nego u muškoj populaciji (26,6%), između ostalog, uslovljen je različitim starosnim granicama odlaska u penziju za žene i muškarace.

Nepovoljnost ekonomske aktivnosti ženskog stanovništva očituje se i kroz neujednačenost izdržanih lica po starosnim grupama. Razlika postoji i kod mlađih generacija. Zastupljenost izdržanih, u starosnim grupama 15-19 godina (78,0% kod muškaraca i 84,3% kod žena) i 20-24 godine (32,1% kod muškaraca i 48,1% kod žena) u najvećoj meri je posledica produžetka školovanja, ali može da govori i o različitom ponašanju i pozicijama devojaka i mladića u pogledu traženja posla i spremnosti da postanu ekonomski aktivni, po sticanju osnovnog i srednjeg obrazovanja. Otuda se razlike u udelu izdržanih među ženama i muškarcima starosti 25-65 godina mogu tumačiti kao merodavniji pokazatelj

nepovoljnih ekonomskih pozicija. Pozicije ženskog stanovništva su ugroženije. Udeo izdržanih među ženama starim 30-34 godine je pet puta veći (17%), nego kod muškaraca iste starosti (3,4%). Razlika je još naglašenija između žena i muškaraca starosti 45 do 60 godina. Tako žene koje pripadaju kategoriji izdržanih lica čine 26,3% populacije starosti 55-59 godina, dok je njihov udeo u muškoj populaciji deset puta manji (2,4%).

Rodne različitosti prema tipu naselja

Gradska i ostala naselja nisu samo prostorno različiti konteksti, već su njihove socio-demografske specifičnosti relevantne za uobličavanje struktura i manifestaciju rodni razlika. Veća brojnost ženske u odnosu na mušku populaciju izraženija je u gradskim naseljima (stopa feminiteta je 1091,6), dok je u ostalim polni sastav gotovo ujednačen (1008,0). Polni debalans izražen kroz veću brojnost pripadnica ženskog pola u gradskim naseljima postoji već u starosnoj grupi 25-29 godina (stopa feminiteta 1054,8), dok su u ostalim naseljima stanovnici muškog pola brojniji sve do starosne grupe 55-59 godina (stopa feminiteta 1023,4). Objašnjenja se nalaze u specifičnostima migracija ženskog stanovništva koje se zapravo često završavaju prelaskom u gradska naselja: odlazak u gradove radi školovanja, zaposlenja, tzv. udadbene migracije, što najčešće znači trajni prelazak u gradska naselja.

Stanovništvo ostalih naselja je nešto starije u odnosu na gradska. Prosečna starost (kod žena 43,3 a kod muškaraca 40,8 godina), i indeksa starenja (1,440 i 1,091) su veći nego u gradskoj populaciji (40,2 i 38,0 godina, a indeks 0,988 i 0,732). Rodna razlika u pogledu demografske starosti naglašenija je u negradskim naseljima. Žene starosti 60 i više godina čine 30,2% ženske populacije ostalih naselja, a u gradskim 20,9%. Udeo mladih (do 20 godina) među ženskim stanovništvom ujednačen je u oba tipa naselja (21,1% i 21,0%), dok je u muškoj gradskoj populaciji nešto veći (24,2%), nego u ostalim naseljima (22,4%).

Neujednačenost bračnosti prema tipu naselja može se povezati ne samo demografskim karak-

teristikama, već i socio-kulturološkom različitošću gradskih i ostalih naselja i društvenim normama u pogledu odnosa prema braku i društveno očekivanog bračnog ponašanja. Kod oba pola zastupljenost celibatera je veća u gradskim, ali je rodna razlika veća u ostalim naseljima. Udeo celibatera u muškoj populaciji (26,2%) je za nešto više od deset procentnih poena veći u odnosu na populaciju žena (15,0% žena). Razlike u rasprostranjenosti celibaterstva po starosti upućuju na specifičnosti razloga celibaterstva muškog i ženskog stanovništva. U ženskoj sredovečnoj populaciji udeo lica koja nisu sklapala brak u svim starosnim grupama veći je u gradskim naseljima. U muškoj populaciji, udeo celibatera je veći u gradskim naseljima do 40 godina, a od te starosti veći je udeo celibatera u ostalim naseljima. Uzroci celibaterstva i različitosti između polova, kao i prema tipu naselja, moraju se empirijski istraživati. Ono se može posmatrati kao lična odluka i životni stil, ali i kao nužnost usled izraženosti polnih debalansa u pojedinim seoskim sredinama. Neujednačenost bračnosti prema tipu naselja izraženija je kod ženskog stanovništva. Žene su češće u braku u ostalim (63,7%), nego u gradskim naseljima (55,9%), dok je udeo razvedenih dva i po puta veći u ženskoj gradskoj populaciji (6,4%, u odnosu na 2,4%). Može se pretpostaviti da je bračnost ženske populacije više uslovljena različitim stavovima i ponašanjem u pogledu braka, što je uslovljilo i izraženiju različitost prema tipu naselja.

Kod oba pola znatno je nepovoljnija obrazovna struktura u negradskim naseljima, ali je to naglašenije u ženskoj populaciji. Ženska populacija ostalih naselja najvećim delom ili je bez škole ili ima nepotpuno osnovno obrazovanje (46,1%), dok je u ženskoj gradskoj populaciji najveći udeo žena sa srednjim nivoom obrazovanja (45,0%). Među stanovnicima muškog pola u oba tipa naselja najveći udeo čine oni sa srednjim nivoom obrazovanja, ali je njihova zastupljenost veća u gradskim (53,1%), nego ostalim naseljima (34%). Udeo visoko obrazovanih kod oba pola znatno je niži u ostalim (3,9% i 2,8%) nego u gradskim (20,5% i 15,9%) naseljima. Neujednačenost nivoa obrazovanja prema tipu

naselja uslovljena je socio-kulturološkim osobenostima gradskih i ostalih naselja, koje su uticale na školovanje stanovnika oba pola. Ipak, moguće je posebno istraživati razlike između gradskih i ostalih naselja u pogledu pozicija i mogućnosti školovanja i nastavka obrazovanja, kao i kako se manifestuju na žensku, a kako na mušku populaciju.

U pogledu ekonomske aktivnosti razlika po područjima je naglašenija kod ženske populacije, što se jednim delom, može povezati sa većom zastupljenošću poljoprivrednog stanovništva u negradskim naseljima. U muškoj populaciji najveći udeo čine ekonomski aktivni i njihova zastupljenost je veća u ostalim (54,8%), nego u gradskim naseljima (50,4%). Za razliku od ženske populacije gradskih naselja, među kojima prevladavaju ekonomski aktivne (41,4%), u ostalim naseljima je najveći udeo žena koje pripadaju kategoriji izdržavanih lica (46,5%). To je, između ostalog, posledica nepovoljne ekonomske strukture žena poljoprivrednica, gde one koje pripadaju kategoriji izdržavanih lica čine 39,8%. Različitosti socio-demografskih karakteristika muškog i ženskog stanovništva Jablaničkog Okruga posledica su demografskih faktora, ali i socijalnih normi koje su karakteristične za različita društvena razdoblja i socijalne kontekste. Posmatrajući dve populacije kao zasebne celine može se konstatovati nepovoljnija slika ženske populacije: veći broj starih, zastupljenost udovica, nepovoljnija ekonomska aktivnost, čak i u populaciji sredovečnih. Rodne razlike u nivou obrazovanja više su posledica neravnopravnih pozicija starijih generacija žena i muškaraca. U pojedinim generacijama rođenim posle Drugog svetskog rata zastupljenost visokoobrazovanih je veća u ženskoj populaciji. Uočene rodne različitosti demografskih struktura predstavljaju i smernicu za niz posebnih istraživanja koja bi doprinela rasvetljavanju društvenog odnosa između polova i uslovljenosti društvenog položaja i statusa ženskog i muškog stanovništva.

Zaključak

Pripadnice ženskog pola čine 49,6% populacije Jablaničkog Okruga. Demografska starost ženske populacije je naglašenija, usled većeg

udela starih (60 i više) nego mladih (do 20 godina), što nije slučaj u muškoj populaciji. Rodna razlika u zastupljenosti starih u ženskoj i muškoj populaciji jeste jedan od faktora neujednačenosti bračne, obrazovne i ekonomske strukture.

U ženskoj populaciji je veća zastupljenost udovica, lica bez škole i sa nižim nivoima obrazovanja, izdržavanih lica, kao posledica zatupljenosti starih žena.

Odnos prema braku i bračno ponašanje, mogućnosti obrazovanja, osobnosti ekonomske aktivnosti generacija žena rođenih u prvoj polovini 20. veka određene su čvrstim socijalnim normama izrazito patrijarhalnog društvenog okruženja. Međutim, nepovoljnije demografske osobnosti ženskog, u odnosu na muško stanovništvo, uslovljeno je i rodnim razlikama u bračnom ponašanju, obrazovanju i ekonomskoj aktivnosti sredovečnog stanovništva. U muškoj populaciji je veća zastupljenost celibatera, ali i uočljivija sklonost ka sklapanju ponovnog braka nakon razvoda ili smrti partnera. Nepovoljnija ekonomska struktura populacije žena očituje se u manjim stopama ekonomske aktivnosti, i većem udelu izdržavanih u odnosu na mušku populaciju. Među generacijama sredovečnih i mladih ublažen je rodni jaz u pogledu obrazovanja. Tako je udeo visoko obrazovanih među ženama starosti 25-40 godina veći nego u muškoj populaciji.

Različitost socio-demografskih karakteristika prema tipu naselja izraženija je u ženskoj populaciji, kroz nepovoljnije osobnosti starosne, obrazovne i ekonomske strukture u negradskim naseljima. Takođe, manji udeo udatih, a veći udeli razvedenih i onih koje još nisu sklapale brak u gradskoj, nego u seoskoj ženskoj populaciji, iz-

među ostalog, govore i o različitom odnosu prema braku.

Rodna različitost socio-demografskih karakteristika ženskog i muškog stanovništva na području Jablaničkog Okruga, početkom 21. veka, posledica je i demografskih i socijalnih faktora. Nepovoljnija je demografska slika ženske populacije, ali međugeneracijske razlike ukazuju na pozitivne promene obrazovnih i ekonomskih karakteristika. Primena rodnog aspekta doprinosi usmeravanju aktivnosti radi ublažavanja rodnog jaza i unapređenja socijalnih pozicija stanovnika oba pola. U naučnom smislu, produbljuje saznanja o uslovljenosti demografskih procesa i struktura.

Literatura

1. Goran Penev, Stanovništvo i domaćinstva Okruga prema popisu 2002. godine. Beograd: Republički zavod za statistiku; Institut društvenih nauka, Centar za demografska istraživanja.
2. Petrović, M. (2007). Bračnost stanovništva. Republički zavod za statistiku; Institut društvenih nauka, Centar za demografska istraživanja.
3. Radivojević, B. (2007). Ekonomske strukture stanovništva u Srbiji. Ekonomski fakultet Beograd, str. 151-218.
4. Goran Penev, ur., Stanovništvo i domaćinstva u Srbiji prema popisu 2002. godine. Beograd: Republički zavod za statistiku; Institut društvenih nauka, Centar za demografska istraživanja
5. Devedžić, M. (2006). Rodne (ne)jednakosti iz demografske perspektive. Stanovništvo, god. 2006.
6. Kuburović, A. (2006). Ekonomska aktivnost žena i muškaraca u u uslovima strukturnih promena društva.
7. Zoran Arandelović. Strukturne promene i demografska kretanja zemalja Južne Evrope. 11. Niš: Ekonomski fakultet, str. 361-368.
8. Kuburović, A. (2007). Rodna perspektiva ekonomske aktivnosti stanovništva Okruga u savremenim socio-ekonomskim procesima.
9. Zoran Arandelović Regionalni razvoj i demografski tokovi zemalja Jugoistočne Evrope. Niš: Ekonomski fakultet, str. 433-443.

EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE DIJABETES MELITUSA TIP 2 NA TERITORIJI TOPLIČKOG OKRUGA

Mirko V. Ilić¹, N. K. Rančić², Z. M. Deljanin², A. Ž. Stanojković³

Institut za javno zdravlje Niš¹, Medicinski fakultet Niš², Zdravstveni centar Surdulica³

SAŽETAK

Uvod. Dijabetes melitus tip 2 (DM tip 2) predstavlja značajan medicinski i društveni problem. Cilj rada bio je da prikaže osnovne epidemiološke karakteristike DM tip 2 u populaciji od 30 do 75+ godina starosti, na teritoriji Topličkog okruga u 2006 i 2007. godini. Metod. Primenjen je deskriptivno-epidemiološki metod. Kao izvor podataka korišćeni su publikovani podaci iz registra za dijabetes melitus Srbije. Izračunavane su sirove stope incidencije i mortaliteta na 100.000 stanovnika. Podaci o populaciji dobijeni su iz popisa 2002. godine. Rezultati. U dvogodišnjem periodu ukupno je registrovano 446 novoobolelih od DM tip 2 (195 muškaraca i 251 žena). Prosečna godišnja stopa incidencije za DM tip 2 u posmatranom dvogodišnjem periodu iznosila je 227.01. Više od polovine novoobolelih bile su žene (56% v s 44%). Žene su više obolevale od muškaraca u proseku 1,3 puta. Od ukupnog broja novoobolelih, 56.5% bilo je mlađe od 65 godina, a 43.5% bilo je starije od 65 godina. Od DM tip 2 ukupno je umrlo 35 (11 muškaraca 24 žena). Prosečna godišnja stopa mortaliteta iznosila je 15.27. U posmatranom dvogodišnjem periodu umrlo je više žena nego muškaraca (68.6% vs 31.4%). Zaključak. Obolevanje od DM tip 2 na teritoriji Topličkog okruga registruje se kod oba pola u svim dobnim grupama posle 30. godine. Stopa incidence povećavala se kontinuirano sa stošću kod oba pola. U posmatranom periodu žene su više obolevale i više umirale od DM tip 2 nego muškarci. U 2007. godini registrovan je dvostruko manji broj novoobolelih i umrlih od DM tip 2 u odnosu na 2006. godinu, što je najverovatnije posledica nedovoljnog prijavljivanja DM. Neophodno je da prijavljivanje bude bolje i da bude pravovremeno, kako bi se stekao pravi uvid u epidemiološku situaciju DM tip 2 na teritoriji Topličkog okruga.

Ključne reči: dijabetes melitus tip 2, incidencija, mortalitet, registar

SUMMARY

Introduction. Non-Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM) is a chronic, progressive disease which is an important medical and social problem. Objective. The objective of the paper was to show the basic epidemiological characteristics of NIDDM in the population aged 30 up to 75 years in the Toplica District in 2006 and 2007. Method. Descriptive epidemiological study was done. The published data from register of diabetes mellitus of Serbia were used. Crude incidence and mortality rates were calculated. The rates were calculated per 100.000 inhabitants. Data about the population was obtained from the Census 2002. Results. In two-year observed period a total of 446 newly diagnosed patients were registered (195 men and 251 women). The average crude incidence rate was 227.01. More than 50% from all registered patients were women (56% vs 44%). Women suffered from NIDDM more than men on average 1.3 times. From all the number of patients 56.5% were younger than 65 years and 43.5% were older than 65. A total of 35 (11 men and 24 women) patients died from the NIDDM. The average annual crude mortality rate was 15.27. In the observed period there were much more women who died from the NIDDM compared with men (68.6% vs 31.4%). Conclusion. NIDDM was registered both in men and in women after the age of 30. The incidence rate was increased continuously with the age in both sexes. There were much more women than men who suffered and who died of NIDDM in the observed period. In 2007 there were two times less registered patients of NIDDM compared with the 2006. which is probably a consequence of insufficient recording in the health institutions in the Toplica District. In order to know the real epidemiological situation of NIDDM in Toplica District, records of NIDDM have to be better completed and the recording of newly diagnosed patients have to be in time.

Key words: non-insulin dependent diabetes mellitus, incidence, mortality, register

Uvod

Po rasprostranjenosti i učestalosti, dužini lečenja, komplikacijama koje ga prate, posledicama koje ostavlja i visokom mortalitetu, dijabetes melitus (DM) predstavlja u zdravstvenom i so-

cio-ekonomskom pogledu, jedan od najtežih problema savremene medicine i zdravstvene zaštite.¹

DM je grupa metaboličkih bolesti koje se karakterišu hiperglikemijom nastalom usled defekta u sekreciji insulina ili zbog defekta u njihovom dejstvu ili usled postojanja oba ova poremećaja.²

Adresa autora: Dr Mirko V. Ilić, Centar za kontrolu i prevenciju bolesti, Institut za javno zdravlje u Nišu, Bulevar dr Zorana Đinđića 50, 18.000 Niš, E-mail: mirkoilic@medianis.net

U svetu od DM boluje oko 230 miliona ljudi, a Svetska zdravstvena organizacija (SZO) i Međunarodne federacije za dijabetes, procenjuju da će broj obolelih od DM do 2025. godine biti oko 350 miliona. Procenjuje se da je stopa prevalencije za sve oblike DM 1-2%.^{1,2}

Najviše stope incidencije registruju se u razvijenim zemljama gde se stopa prevalencije kreće i do 5%,³ ali se najveći porast obolelih očekuje u zemljama u razvoju, gde spada i Srbija.^{3,4}

Prema rezultatima populacionih studija, učestalost insulinske zavisne dijabetes melitusa je značajno manja i procenjuje se da je jedna desetina prevalencije insulinske zavisne DM, odnosno 10 do 15% od ukupnog broja obolelih od DM.⁵

Prema podacima iz nacionalnog registra za DM u Srbiji od svih oblika DM boluje najmanje 350.000 osoba ili 5% populacije.² Najviše oboljevaju Vojvođani, oko 7 % stanovnika, dok u ostalim delovima Republike oboleva oko 3 % populacije. DM je peti u svetu, a u Srbiji je šesti vodeći uzrok umiranja.²

Na godišnjem nivou, od DM u našoj zemlji umre približno 2.500 bolesnika. Pri tom treba imati u vidu da je broj umrlih daleko veći, zbog grešaka prilikom šifriranja uzroka smrti i "prelivanja" umrlih od dijabetesa u umrle od infarkta miokarda, cerebrovaskularnog insulta (CVI) i hronične bubrežne insuficijencije.²

Broj obolelih sa DM tipa 2 je mnogostruko veći (90%) u odnosu na obolele od DM tipa 1. Pri tom, najmanje polovina osoba sa DM tipa 2 nema postavljenu dijagnozu i ne zna za svoju bolest.³

Stopa prevalencije za DM tip 2 u svetu dosta je različita, a procenjuje se da iznosi 1-2%.^{3,4} Najviše stope prevalencije zabeležene su kod Pima Indijanaca (34,1%) i kod Nauru naroda u Mikroneziji (30,3%). Najniže stope prevalencije utvrđene su kod Eskima, manje od 2%, među stanovništvom na Aljasci, na Indijskom podkontinentu (1,2% do 2%) i na Dalekom istoku (Japan-1%, Kina-Šangaj-1,6%) u Australiji 2,3% i na Novom zelandu 2,8%. Smatra se da je kod Papua Indijanaca (Nova Gvineja) približno 0%.^{7,8}

U Evropi, stopa prevalencije za DM tip 2 kre-

će se u granicama od 0.5 do 3%, a od evropskih zemalja najveću stopu prevalencije ima Malta 3.9%.⁷

Preobilna i visokokalorična ishrana, smanjena fizička aktivnost i gojaznost kao njihova posledica, neke su od glavnih karakteristika života u najrazvijenijim zemljama sveta ali i glavni faktori rizika za nastanak DM tip 2.^{9,10}

Prevalencija DM tip 2 raste sa starošću, a približno polovina obolelih starija je od 65 godina.^{1,2,5-7}

Danas se sve češće ovaj DM tip 2 registruje kod mlađih od 40 godina, kod adolescenata i kod dece, što se povezuje sa velikom prevalencijom gojaznosti, visokokaloričnom ishranom, koja sadrži i dosta zasićenih masti.^{7,11-12}

Cilj rada

Rad je imao za cilj da prikaže najvažnije epidemiološke karakteristike DM tip 2 u stanovništvu uzrasta od 30 do 75 godina na teritoriji Topličkog okruga u dvogodišnjem periodu, na osnovu stopa incidencije i mortaliteta.

Metod

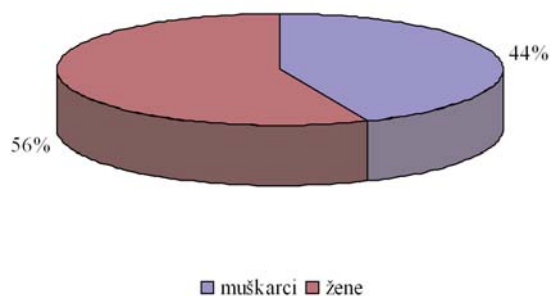
Primenjen je deskriptivno epidemiološki metod. Izvor podataka bili su publikovani podaci Republičkog registra za DM iz 2006 i 2007. godine. Izračunavane su sirove stope incidencije i mortaliteta na 100.000 stanovnika, a podaci o stanovništvu dobijeni su iz popisa 2002. godine.

Rezultati

U posmatranom periodu, na teritoriji Topličkog okruga ukupno je registrovano 446 novoobolelih od DM tip 2 (195 muškaraca i 251 žena). Prosečna godišnja sirova stopa incidencije za DM tip 2 iznosila je 227.01 na 100 000 stanovnika.

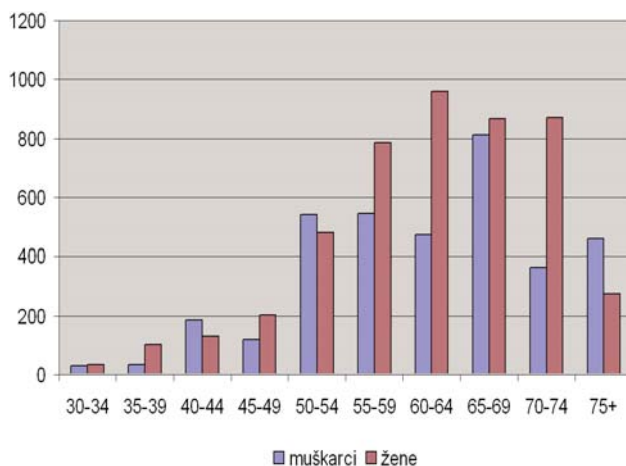
Na kružnom dijagramu 1 prikazana je distribucija obolelih prema polu (dijagram 1).

Među novoobolelima je 56.0% žena i 44.0% muškaraca.



Dijagram 1. Distribucija novoobolelih od DM tip 2 prema polu u periodu 2006-2007. godina

Na grafikonu 1. prikazano je obolevanje od DM tip 2 prema uzrastu.



Grafikon 1. Distribucija obolelih od DM tip 2 prema polu i dobnim grupama u 2006.

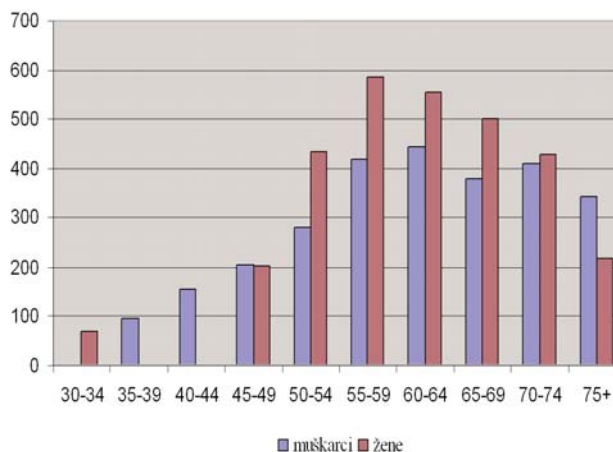
Prema podacima sa grafikona 1, obolevanje od DM tip 2 registruje se posle 30. godine. U svim dobnim grupama specifične stope incidencije bile su više kod žena nego kod muškaraca. U 2006. godini kod žena je uočeno da specifična stopa incidencije kontinuirano raste, dok je kod muškaraca imala više kolebanja.

Kod muškaraca najniža specifična stopa incidencije bila je u dobnj grupi 30-34 (31.2), a najviša u dobnj grupi 65-69 (766.0). Specifična stopa incidencije bila je viša kod muškaraca nego kod žena, u dobnj grupi 50-54 godine (538.9 vs 482.1) i kod starijih od 75 godina (462.2 vs 273.7).

Stope incidencije kod muškaraca i kod žena naglo se povećavaju posle 50. godine starosti.

Najniža specifična stopa kod žena bila je u dobnj grupi 30 do 34 (34.29) a najviša u dobnj grupi 60 do 64 godine (960.5).

Distribucija obolelih od DM tip 2 u 2007. godini prema polu i dobnim grupama prikazana je na grafikonu 2.



Grafikon 2. Distribucija obolelih prema polu i dobnim grupama u 2007. godini

Prema prikazanim podacim na grafikonu 2 uočava se nekonzistentnost podataka o obolevanju muškaraca i žena u 2007 u odnosu na 2006. godinu. U dobnj grupi 30 do 34 godine nije registrovan ni jedan novooboleli muškarac, a od 35 do 45 nije registrovana ni jedna obolela žena.

Obolevanje od DM tip 2 kod muškaraca beleži se od 35. godine. Specifične stope incidencije pokazuju veće kolebanje u odnosu na specifične stope kod žena. Najviša specifična stopa incidencije kod muškaraca zabeležena je kod starijih od 75 godina (342.0)

Specifične stope incidencije kontinuirano rastu sve do 75. godine a onda naglo padaju. Najniža specifična stopa incidencije zabeležena je kod žena u dobnj grupi 30 do 34 godine (69.8), a najviša u dobnj grupi 55 do 59 godina (586.6).

Diskusija

Rezultati epidemioloških istraživanja i zvanični statistički podaci pokazuju da DM tip 2 sve više učestvuje u morbiditetu i mortalitetu svetske i naše populacije.^{1,2}

U ovom radu utvrđeno je da su na teritoriji Topličkog okruga više obolele žene nego muškarci i to 1,3 puta više, a među registrovanim novoobolelim u posmatranom periodu bilo je više od 50% žena.

DM tip 2 se javlja u starijem životnom dobu, a stope incidencije i mortaliteta rastu sa starošću. Slični rezultati dobijeni su i u ovom radu.

Prema prikazanim rezultatima, obolevanje se kod muškaraca i žena registruje posle 30. godine, a naglo se povećava posle 50. godine života. Kod žena je registrovan kontinuiran porast stopa incidencije sa starošću. Porast stopa incidencije sa starošću postoji i kod muškaraca, ali je kolebanje stopa mnogo izraženije nego kod žena.

Od DM tip2 obolevali su više mlađi od 65 godina, nego stariji od 65. Prema podacima iz nacionalnog registra za DM, u Srbiji ima više obolelih od DM tipa 2 koji su stariji od 65 godina nego koji su mlađi.^{1,2,4}

Ovakvi rezultati mogu biti posledica nedovoljnog prijavljivanja obolelih sa teritorije Topličkog okruga. Nedovoljno podataka u prijavama o obolelima, u prvom redu nedostatak datuma rođenja, datuma obolenja i tipa DM, takođe mogu uticati na ovakve rezultate, koji se razlikuju od podataka iz registra DM za Srbiju.

Zaključak

Obolevanje od dijabetes melitusa na teritoriji Topličkog okruga registruje se kod oba pola, u svim dobnim grupama. Permanentan porast stope incidencije beleži se posle 30. godine, kod oba pola. U 2007. godini registrovan je dvostruko manji broj novoobolelih i umrlih od DM tip 2 u odnosu na 2006. godinu, što je najverovatnije posledica nedovoljnog prijavljivanja DM. Neophodno je da prijavljivanje bude bolje i da bude pravovremeno, kako bi se stekao pravi uvid u epidemiološku situaciju DM tip 2 na teritoriji Topličkog okruga.

Literatura

1. Incidencija i mortalitet od dijabetes u Srbiji. Registar za dijabetes u Srbiji 2006. Izveštaj br. 1; Institut za javno zdravlje republike Srbije "Dr Milan Jovanović Batut"
2. Incidencija i mortalitet od dijabetes u Srbiji. Registar za dijabetes u Srbiji 2007. Izveštaj br. 2; Institut za javno zdravlje republike Srbije "Dr Milan Jovanović Batut"
3. Atlas of health in Europe. World Health Organization. Regional Office for Europe: Copenhagen, Denmark 2003
4. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, srpsko lekarsko društvo. Prevencija tipa 2 dijabetesa-nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. EAR, Beograd: Srpsko lekarsko društvo, 2005.
5. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27:1047-1053
6. Barendregt JJ, Baan AC, Booneux I. An indirect estimation of incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus. Epidemiology 2000; 11:274-279
7. Milošević N. Uticaj pojedinih faktora rizika na nastanak i tok insulin-nezavisni diabetes mellitus i njihov značaj. Magistarska teza 1996. Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet Niš.
8. Đorđević PB. Etiopatogeneza insulin-nezavisnog diabetes melitusa U: Interna medicina, Hadži-Pešić Lj isar. 1994.; Prosveta, Niš:551-557
9. Sekikawa A, Eguchi H, Tominaga M, Igarashi K, Abe T, Manaka H et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in a rural area of Japan: the Funagata Diabetes Study. J Diabetes Complications 14: 78-83, 2000
10. Green A, Vach W: Rising prevalence of diabetes: evidence from a Danish pharmaco-epidemiological database. Lancet 2003; 362:537-538
11. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, De Courten MP, Cameron AJ, Sicree RA et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study. Diabetes Care 2002; 25:829-834
12. Barcelo A, del Carmen Daroca M, Ribera R, Duarte E, Zapata A, Vohra M: Diabetes in Bolivia. Pan Am J Public Health 2001;10:318-322

INCIDENCIJA MALIGNIH NEOPLAZMI JABLANIČKOG OKRUGA U PERIODU OD 1970. DO 2003. GODINE

Svetlana Kocić¹, D. Anđelković², D. Mitrović³

¹Odeljenje za sanitarni nadzor jablaničkog okruga, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

²Dom zdravlja Medveđa, ³Zavod za javno zdravlje Leskovac

SAŽETAK

Poznavanje karakteristika kretanja malignih bolesti, omogućava kvalitetnije planiranje zdravstvene zaštite i preventivnih mera.

Cilj rada je epidemiološko sagledavanje masovnosti oboljevanja od malignih neoplazmi populacije Jablaničkog okruga i određivanje prognoze obima njihovog daljeg javljanja.

Metodološki, primenjen je statistički metod retrospektivne analize posmatranih obeležja, dobijenih iz izveštaja i prijava malignih neoplazmi pomenutog područja u vremenu od 1970. do 2003. godine. Praćena je pojava maligniteta sa epidemiološkog i socijalno medicinskog aspekta. Posmatrana obeležja iskazana su tabelarno i grafički apsolutnim i relativnim brojevima. Dat je linearni trend u cilju prognoze daljeg razvoja posmatrane pojave.

Rezultati rada ukazuju na to da su maligne neoplazme stalno prisutna pojava i da će i dalje predstavljati veliki socijalno medicinski problem ($Y=16154x+44,174$). Karakteristično je da je prosečna godišnja stopa incidencije za period 1980–1989. ($\delta_{si}=68,34\%000$) niža od prosečne godišnje stope incidencije iz prethodnog desetogodišnjeg perioda ($\delta_{si}=77,46\%000$) kao i narednog perioda ($\delta_{si}=199,1\%000$). Posmatrana prosečna godišnja incidencija za pomenute periode iznosila je 202,4%000; 177,3%000; 507,2%000.

U zaključku ističem, da je incidencija malignih bolesti na posmatranoj teritoriji u evidentnom porastu i da će ovaj problem i dalje biti prisutan (trend). U cilju što kvalitetnijeg praćenja pomenute grupe bolesti, neophodno je korektno vođenje medicinske evidencije i dokumentacije, kao i korektno izveštavanje nadležnih institucija, kako to zakonski propisi nalažu.

Ključne reči: incidencija, karcinom, standardizovana stopa incidencije, trend

Uvod

Detaljno upoznavanje sa osnovnim karakteristikama kretanja malignih bolesti na nekom području važan je preduslov za kvalitetno planiranje i primenu sva tri nivoa preventivnih mera i aktivnosti kod zdravstvene zaštite stanovništva od malignih neoplazmi.

SUMMARY

Knowledge in malignant diseases moving gives more quality planning in prevention and health care.

The aim of this paper is epidemiological inspection of malignant neoplasms spreading in population of Jablanica county and finding prognosis of their future presence.

Methodologically, statistical method of retrospective analysis was used, from register of malignant neoplasms in observed county for period 1970-2003. Malignant diseases were observed at epidemiologically and social-medical way. Results are shown by tables, and lineary trend in order of prognosis.

Results show that malignant neoplasms are always present and that they intend to be a great socially medical problem in future ($Y=16154x+44,174$). It is of great interest an average year incidence for period 1980-1989. ($\delta_{si}=68,34\%000$) which is lower than in the past decade ($\delta_{si}=77,46\%000$) and in the next decade ($\delta_{si}=199,1\%000$) average year incidence for that periode was 202,4%000; 177,3%000; 507,2%000.

In conclusion I notice that incidence of malignant diseases at observed territory is in evident growth, and will be present in future (trend). In order to monitor as better as possible the observed diseases, it is necessary to have proper medical evidence and documentation, and proper reporting of institutions on duty for this problem, as the law regulatives require.

Key words: incidence, cancer, standardized incidence rate, trend

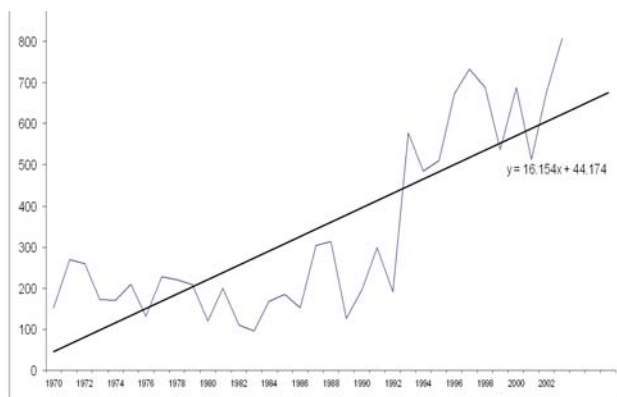
Cilj rada

Sagledavanje obima i dinamike oboljevanja od malignih neoplazmi od 1970. do 2003. g. na osnovu prijava, tj. incidencije ovih oboljenja od strane zdravstvenih ustanova Jablaničkog okruga, isticanje teritorijalnih specifičnosti incidencije ove grupe bolesti i pronalaženje najefikasnijeg načina njihovog daljeg praćenja.

Metodologija i materijal rada

U radu su korišćeni zvanični podaci iz dokumentacije Zavoda za zaštitu zdravlja Leskovac, zdravstvenih ustanova okruga i stručnih publikacija u vezi sa ovom problematikom za područje Jablaničkog okruga. Praćena je pojava maligniteta sa epidemiološkog i socijalno medicinskog aspekta. Pouzdaniji podaci o incidenciji od raka u našoj sredini postoje samo za period 1999-2005. godine i preuzeti su iz Registra za rak centralne Srbije.¹¹

Posmatrana obeležja iskazana su tabelarno i grafički apsolutnim i relativnim brojevima. Dat je linearni trend u cilju prognoze daljeg razvoja posmatrane pojave.



Grafikon 1.

Kretanje malignih neoplazmi na području Jablaničkog okruga u periodu 1970 - 1986. godine

Tabela 1

TERITORIJA	Godina prijavljivanja																
	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986
Bojnik	i	3	24	21	14	11	22	11	8	11	4	7	4	2	6	2	17
	q	3	27	48	62	73	95	106	114	125	129	136	140	142	148	150	167
Vlasotince	i	25	25	33	17	11	34	12	34	20	13	9	19	16	21	23	18
	q	25	50	83	100	111	145	157	191	211	224	233	252	268	289	312	330
Lebane	i	23	29	29	17	19	27	14	27	23	15	8	10	4	5	12	8
	q	23	52	81	98	117	144	158	185	208	223	231	241	245	250	262	270
Leskovac	i	89	166	153	108	110	115	93	151	156	136	91	151	75	56	127	138
	q	89	255	408	516	626	741	834	985	1141	1277	1368	1519	1594	1650	1777	1915
Medveda	i	5	18	17	6	13	10	1	7	8	33	3	8	9	8	3	1
	q	5	23	40	46	59	69	70	77	85	118	121	129	138	146	149	152
Crna Trava	i	7	9	7	11	6	2		2	2	7	2	8	5		1	3
	q	7	16	23	34	40	42	42	44	46	53	55	63	68	68	69	72
Jablanički okrug	i	152	271	260	173	170	210	131	229	220	208	120	200	111	96	168	184
	q	152	423	683	856	1026	1236	1367	1596	1816	2024	2144	2344	2455	2551	2719	2903

Kretanje malignih neoplazmi na području Jablaničkog okruga u periodu 1987 - 2003. godine

Tabela 2

TERITORIJA	Godina prijavljivanja																
	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Bojnik	i	25	18	9	16	24	6	33	35	33	49	46	39	21	52	17	43
	q	211	229	238	254	278	284	317	352	385	434	480	519	540	592	609	652
Vlasotince	i	24	19	12	15	42	15	48	49	57	88	89	90	55	81	58	70
	q	382	401	413	428	470	485	533	582	639	727	816	906	961	1042	1100	1170
Lebane	i	36	35	10	16	16	19	48	37	57	41	72	83	34	82	60	70
	q	320	355	365	381	397	416	464	501	558	599	671	754	788	870	930	1000
Leskovac	i	209	233	90	149	204	142	433	350	350	479	504	458	415	467	379	470
	q	2211	2444	2534	2683	2887	3029	3462	3812	4162	4641	5145	5603	6018	6485	6864	7334
Medveda	i	7	6	4	1	4	8	7	9	8	11	14	16	10	6		19
	q																25

- u opštini Leskovac od 35,09 - 311,14 prijavljenih - obolelih od malignih neoplazmi na 100.000 stanovnika (%000),
- u opštini Medveđa od 5,26 - 119,69 prijavljenih - obolelih od malignih neoplazmi na 100.000 stanovnika (%000),
- u opštini Crna Trava od 17,88 - 237,53 prijavljenih - obolelih od malignih neoplazmi na 100.000 stanovnika (%000), ili
- na nivou okruga od 36,78 - 287,83 prijavljenih - obolelih od malignih neoplazmi na 100.000 stanovnika (%000).

Stopa incidencije malignih neoplazmi u periodu 1970 - 1985. godine

Tabela 3

TERITORIJA	Stopa incidencije (l : 100 000)															
	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985
Bojnik	15.78	127.65	113.24	76.54	60.99	123.74	62.77	46.33	64.66	23.87	42.42	24.62	12.44	37.74	12.72	109.35
Vlasotince	69.51	69.44	91.7	47.26	30.59	94.59	33.4	95.66	55.7	36.22	25.09	52.98	44.81	59.07	64.98	51.08
Lebane	81.66	102.73	102.87	60.39	67.59	96.18	49.94	96.45	82.28	53.74	28.7	35.92	14.41	18.06	43.47	29.06
Leskovac	60.89	112.55	102.93	72.1	72.88	75.61	60.69	97.8	100.29	86.79	57.65	94.97	47.08	35.09	79.43	86.15
Medveđa	23.66	86.57	83.19	29.88	65.92	51.65	5.26	37.54	43.74	184.01	17.07	46.46	53.46	48.64	18.68	19.13
Crna Trava	70.45	93.05	74.94	122.08	69.12	23.95	0	26.01	27.18	99.61	29.87	125.67	81.86	0	17.88	0
Jablanicki okrug	58.38	103.84	99.56	66.21	65.02	80.27	50.05	87.43	83.95	79.32	45.74	76.18	42.4	36.78	64.55	70.9

Stopa incidencije malignih neoplazmi u periodu 1986-2003. godine

Tabela 4

TERITORIJA	Stopa prevalencije (%000)																	
	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Bojnik	123.6	164.5	119.82	60.62	109.05	165.54	41.39	227.62	241.41	227.62	337.98	317.28	269.00	144.85	358.67	572.49	786.31	1000.13
Vlasotince	79.81	68.72	54.64	34.67	43.53	122.44	43.73	139.93	142.85	166.17	256.54	259.46	262.38	160.34	236.14	311.94	387.74	463.54
Lebane	51	131.5	128.21	36.73	58.94	59.11	70.19	177.32	136.69	210.57	151.46	265.99	306.64	125.61	302.94	480.27	657.60	834.93
Leskovac	54.21	129.95	144.64	55.77	92.15	125.94	87.66	267.31	216.07	216.07	295.7	311.14	288.74	256.19	288.30	320.41	352.52	384.63
Medveđa	6.54	46.95	41.31	28.29	7.27	29.92	59.84	52.36	67.32	59.84	82.29	104.73	119.69	74.81	44.88	14.95	-14.98	-44.91
Crna Trava	59.08	41.5	43.84	23.23	24.71	237.53	26.39	237.53	105.57	184.75	158.35	237.53	52.78	79.18	26.39	-26.40	-79.19	-131.98
Jablanicki okrug	58.74	117.43	121.66	49.12	77.42	117.25	74.9	226.66	189.8	200.78	264.3	287.83	269.79	210.97	273.71	336.45	399.19	461.93

Stopa incidencije malignih neoplazmi u periodu 1970 - 1985. godine

Tabela 3

TERITORIJA	Stopa incidencije (l : 100 000)															
	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985
Bojnik	15.78	127.65	113.24	76.54	60.99	123.74	62.77	46.33	64.66	23.87	42.42	24.62	12.44	37.74	12.72	109.35
Vlasotince	69.51	69.44	91.7	47.26	30.59	94.59	33.4	95.66	55.7	36.22	25.09	52.98	44.81	59.07	64.98	51.08
Lebane	81.66	102.73	102.87	60.39	67.59	96.18	49.94	96.45	82.28	53.74	28.7	35.92	14.41	18.06	43.47	29.06
Leskovac	60.89	112.55	102.93	72.1	72.88	75.61	60.69	97.8	100.29	86.79	57.65	94.97	47.08	35.09	79.43	86.15
Medveđa	23.66	86.57	83.19	29.88	65.92	51.65	5.26	37.54	43.74	184.01	17.07	46.46	53.46	48.64	18.68	19.13
Crna Trava	70.45	93.05	74.94	122.08	69.12	23.95	0	26.01	27.18	99.61	29.87	125.67	81.86	0	17.88	0
Jablanicki okrug	58.38	103.84	99.56	66.21	65.02	80.27	50.05	87.43	83.95	79.32	45.74	76.18	42.4	36.78	64.55	70.9

Stopa incidencije malignih neoplazmi u periodu 1986-2003. godine

Tabela 4

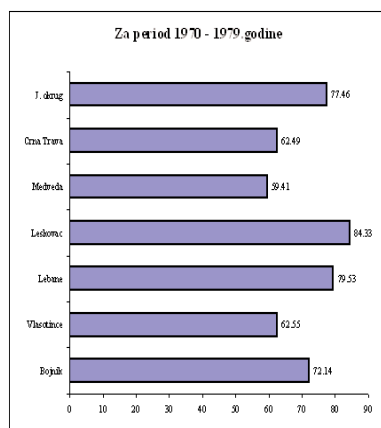
TERITORIJA	Stopa prevalencije (%000)																	
	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Bojnik	123.6	164.5	119.82	60.62	109.05	165.54	41.39	227.62	241.41	227.62	337.98	317.28	269.00	144.85	358.67	572.49	786.31	1000.13
Vlasotince	79.81	68.72	54.64	34.67	43.53	122.44	43.73	139.93	142.85	166.17	256.54	259.46	262.38	160.34	236.14	311.94	387.74	463.54
Lebane	51	131.5	128.21	36.73	58.94	59.11	70.19	177.32	136.69	210.57	151.46	265.99	306.64	125.61	302.94	480.27	657.60	834.93
Leskovac	54.21	129.95	144.64	55.77	92.15	125.94	87.66	267.31	216.07	216.07	295.7	311.14	288.74	256.19	288.30	320.41	352.52	384.63
Medveđa	6.54	46.95	41.31	28.29	7.27	29.92	59.84	52.36	67.32	59.84	82.29	104.73	119.69	74.81	44.88	14.95	-14.98	-44.91
Crna Trava	59.08	41.5	43.84	23.23	24.71	237.53	26.39	237.53	105.57	184.75	158.35	237.53	52.78	79.18	26.39	-26.40	-79.19	-131.98
Jablanicki okrug	58.74	117.43	121.66	49.12	77.42	117.25	74.9	226.66	189.8	200.78	264.3	287.83	269.79	210.97	273.71	336.45	399.19	461.93

Tabela 5

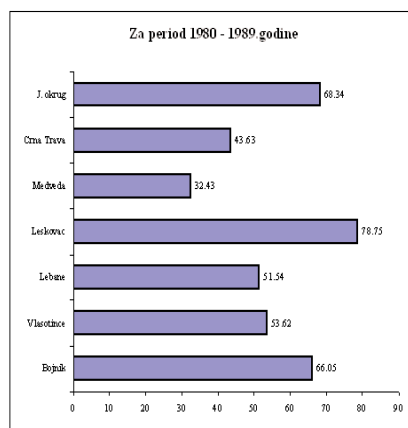
TERITORIJA	1970 - 1979		1980 - 1989		1990 - 2003	
	Xi	Xsi (‰000)	Xi	Xsi (‰000)	Xi	Xsi (‰000)
Bojnik	12.9	72.14	10.9	66.05	30.2	208.3
Vlasotince	22.4	62.55	18.9	53.62	57.2	166.75
Lebane	22.3	79.53	14.2	51.54	45.98	169.57
Leskovac	127.7	84.33	125.7	78.75	35.92	221.75
Medveda	11.8	59.41	5.2	32.43	8.5	63.58
Črna Trava	5.3	62.49	2.4	43.63	4.7	124.04
Jablanicki okrug	202.4	77.46	177.3	68.34	507.2	199.1

Prosečna stopa incidencije malignih neoplazmi

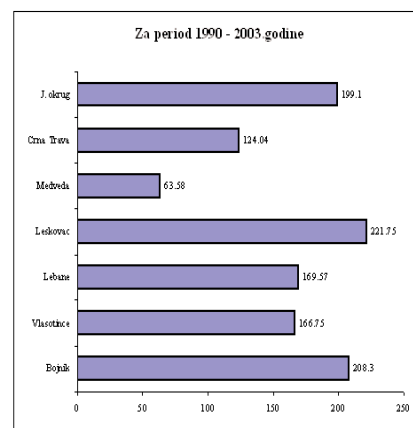
Grafikon 2



Grafikon 3



Grafikon 4



Posmatrajući prosečan broj novoregistrovanih obolelih i prosečnu stopu incidencije (‰000) za vremenske periode 1970-1979. godine, 1980-1989. godine i 1990-2003. godine (tabela 5, grafikon 2, 3, 4) uočava se podatak da je stanje najpovoljnije u periodu 1980-1989. godine, kada je prosečno na nivou okruga obolevalo od malignih neoplazmi 177,3 lica (prosečna stopa incidencije iznosila je 68,34 ‰000). U periodu 1990-2003. godine stanje je najnepovoljnije. Prosečan broj obolelih je 507,2 lica godišnje, sa prosečnom stopom incidencije od 199,10 ‰000. Kao što je već istaknuto, najnepovoljnije stanje je u opštini Leskovac, gde je prosečna stopa incidencije u periodu 1990-2000. godine iznosila 221,04 ‰000 i opštini Bojnik 208,30 ‰000. Najpovoljnije stanje se evidentira u opštini Medveda, gde je prosečna stopa incidencije iznosila 63,58 ‰000. Ukoliko bi se na osnovu iznetih podataka davala dugoročnija prognoza o daljem kretanju malignih neoplazmi, na osnovu linearnog trenda vremenskih serija ($y = 16.154x$

+ 44.174, grafikon 1) iznetih podataka, može se očekivati dalji rast broja evidentiranih obolelih od malignih neoplazmi, čemu će naročito doprijeti pogoršano stanje životne sredine, kvalitetnija dijagnostika i urednije prijavljivanje novo obolelih.

Kad je u pitanju opšti mortalitet, prema dosadašnjim istraživanjima, mortalitet od malignih neoplazmi zauzima značajno mesto u njegovoj strukturi (nalazi se na drugom mestu, odmah iza bolesti cirkulatornog sistema).^{1,8,11,17}

Trend obolevanja od karcinoma kod oba pola za period 1970-2003. je u porastu i beleži godišnji prirast koji je manji od 1/2 novoobolelih pacijenata sa ovom dijagnozom malignog procesa na 100.000 stanovnika. Krivulja kretanja stope obolevanja za naznačeni period je talasasta. Najniže stope incidencije registrovane su 1970 i 1989. godine (19,15;47,46) a najviše u periodu od 1999. do 2003. godine (359,55;399,10). Na osnovu iznetih podataka, mogu se uočiti određeni skokovi u broju evidentiranih malignih neo-

plazmi. Oni su više odraz kvalitetnijeg rada zdravstvenih službi, tj. dijagnostike i naročito, nakon inicijative Instituta za zaštitu zdravlja Srbije i Zavoda za zaštitu zdravlja Leskovac, kvalitetnijeg (zakonom predviđenog) prijavljivanja.

Zaključak i predlog mera

Ovakav, predviđeni, najverovatniji razvoj situacije, kada je u pitanju pomenuta grupa bolesti, nameće potrebu za određenom vrstom aktivnosti u cilju unapređenja onkološke zaštite stanovništva okruga. Ovo je naročito značajno kad se u vidu ima činjenica da je kod ljudi, obolelih od pomenute grupe bolesti zdravstvena zaštita veoma kompleksna.^{1,2,3}

Da bi se dalje nastavilo kvalitetno praćenje i proučavanje pomenute grupe bolesti, neophodno je da se i dalje nastavi sa korektnim prijavljivanjem, kako to zakon propisuje, kao i realizacija programa Canreg. Takođe je neophodna primena svih preventivnih mera tj. nivoa primarne, sekundarne i tercijalne prevencije, kako je to predviđeno zakonskim odredbama.^{4,5,6} Treba naznačiti podatak da je incidencija malignih bolesti na našoj teritoriji u evidentnom porastu i da će ovaj problem i dalje biti prisutan (trend).^{1,8,11,17} U cilju što kvalitetnijeg praćenja pomenute grupe bolesti, neophodno je korektno vođenje medicinske evidencije i dokumentacije, kao i korektno izveštavanje nadležnih institucija, kako to zakonski propisi nalažu.⁷⁻¹⁶

Literatura

1. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović-Batut", Centar za prevenciju i kontrolu nezaraznih oboljenja. Incidencija i mortalitet od raka u Centralnoj Srbiji 2002. Izveštaj br.1-5: Kompromis dizajn, Požarevac; 2005.
2. Kelley J, Duggan J. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *Journal of Clinical Epidemiology* 2003; 56:1-9.
3. Levi F, Lucchini F, Gonzalez JR, Fernandez E, Negri E, La Vecchia C. Monitoring falls in gastric cancer mortality in Europe. *Annals of Oncology* 2004; 15:338-45.
4. Terry P, Lagergren J, Wolk A, Steineck G, Nyren O. Dietary Intake of Heterocyclic Amines and Cancers Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2003; 12:940-4.
5. Botelho F, Lunet N, Barros H. Coffee and gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Cad. Saude Pública, Rio de Janeiro* 2006;22(5):889-900.
6. Raj A, Mayberry JF, Podas T. Occupation and cancer. *Postgraduate Medical Journal* 2003;79:252-8.
7. You WC, Li JY, Zhang L, Jin ML, Chang YS, Ma JL, et al. Etiology and prevention of cancer: a population study in a high risk area oh China. *Chinese Journal of Digestive Diseases* 2005;6:149-54.
8. Mikov MM, Burany B, Zdravković S. Epidemiological characteristics of cancer in Vojvodina. *European Journal of Epidemiology* 1997;13:523-5.
9. Chow WH, Blot WJ, Vaughan TL, Risch HA, Gammon MD, Stanford JL, et al. Body mass index and risk of adenocarcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* 1998;90:150-5.
10. Atanasković-Marković Z, Bjegović V, Janković S, Kocev N, Laaser U, Marinković J, et al. The Burden of Disease and Injury in Serbia. Ministry of Health of the Republic of Serbia, Belgrade; 2003.
11. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji - 1999-2005, Registar za rak centralne Srbije, Institut za javno zdravlje Srbije, Beograd, 2007
12. Parkin D. M., Whelan. S. L., Ferlay J., and Storm H. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. I to VIII. IARC CancerBase No. 7. Lyon. 2005.
13. Ferlay J. Autier P. Boniol M. Heanue M. Colombet M. Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*
14. WHO Statistical Information System (WHOSIS). Mortality Database.
15. Boyle P. d'Onofrio A. Maisonneuve P. et al. Measuring progress against cancer in Europe: has the 15% decline targeted for 2000 come about. *Annals Oncol* 2003;14:1312-1325.2007;18:581-592.
16. Blumenthal PD, McIntosh N. Cervical cancer prevention guidelines for low-resource settings. Baltimore JHPIEGO; 2005.
17. Institute of Public Health of Serbia, Attributable Causes of Cancer in Serbia, 2005, Belgrade, 2008.

ODABRANE TEME

HEPATITIS C VIRUSNA INFEKCIJA - DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI IZAZOV SAVREMENE MEDICINE

Saša Grgov, T. Tasić

Odeljenje za gastroenterologiju i hepatologiju Službe interne medicine, Opšta bolnica Leskovac

SAŽETAK

Hepatitis C virusna (HCV) infekcija je vodeći uzročnik hroničnog hepatitisa, ciroze i hepatocelularnog karcinoma, kao i glavna indikacija za transplantaciju jetre u svetu. HCV je jednolančani RNA virus, pripada familiji Flavivirida. Ustanovljeno je 6 genotipova ovog virusa i preko 80 podtipova. Do uvođenja rutinskih testova davanja krvi na HCV (1994. godine) transmisija virusa je bila najveća putem transfuzija krvi i krvnih derivata, dok je danas najveća među intravenuskim narkomanima, pacijentima na hemodijalizi, ređa seksualnim putem i perinatalno. Klinički najveći broj pacijenata je bez simptoma ili su prisutni nespecifični simptomi, kao i simptomi i znaci portne hipertenzije ukoliko je došlo do ciroze jetre. Biohumoralno postoji elevacija ili fluktuiranje nivoa ALT u serumu, ali u trećine pacijenata je ALT perzistentno normalan. Enzimskim imunoesejem (EIA) se može postaviti dijagnoza 8 nedelja od početka HCV infekcije. Za dijagnozu infekcije u prve dve nedelje i za potvrdu prisustva infekcije, kao i u proceni terapijskog odgovora koristi se PCR HCV RNA. Savremeni tretman za pacijente sa HCV infekcijom je kombinovana terapija pegilisanim interferonom alfa i ribavirinom u toku 24-48 nedelja. Ovaj terapijski pristup je veoma efikasan u pacijenata sa HCV genotipom 2 i 3 koji imaju visok stabilan virusološki odgovor, preko 80% dok je manje efikasan kod pacijenata koji su nosioci HCV genotipa 1 ili 4.

Ključne reči: hepatitis C virus, epidemiologija, kliničke manifestacije, dijagnostika, terapija.

SUMMARY

Hepatitis C virus (HCV) infection is the leading cause of chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma, and the main indication for liver transplantation in the world. Singlestranded the HCV RNA virus, belongs to the family Flavivirida. It was found 6 genotypes of this virus and over 80 subtypes. Until the introduction of routine testing of blood donors to HCV (1994th year) virus transmission was the largest by a blood transfusion and blood products, while still the largest among intravenous drug addicts, patients on hemodialysis, less frequently by sexual and perinatal. Clinically most patients without symptoms or nonspecific symptoms are present, as symptoms and signs of portal hypertension if there was liver cirrhosis. By laboratory studies there are fluctuation or elevation in serum ALT levels, but in the third of the patients was persistent normal ALT. Enzyme immunoassay (EIA) can diagnose 8 weeks from the beginning of HCV infection. For the diagnosis of infection in the first two weeks and to confirm the presence of infection, as well as assessment of therapeutic response using the PCR HCV RNA. Modern treatment for patients with HCV infection is combined therapy with pegylated interferon alpha and ribavirin during 24-48 weeks. This therapeutic approach is highly effective in patients with HCV genotype 2 and 3 which have a high sustained virological response (SVR), over 80% while less effective in patients who are carriers of HCV genotype 1 and 4.

Key words: hepatitis C virus, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, therapy.

Uvod

Prema procenama Svetska zdravstvene organizacije 170 do 300 miliona ljudi u svetu je inficirano hepatitis C virusom (HCV). Međutim, prevalencija je jako varijabilna u pojedinim regionima sveta. Tako Frank i saradnici ukazuju da je

u Egiptu prevalencija HCV infekcije visoka (preko 10%) što se smatra posledicom primene kontaminirane parenteralne terapije šistozomijaze.¹ Visoka prevalencija je i u pojedinim zemljama Južne Amerike i Jugoistočne Azije, dok je u Severnoj Americi prevalencija niska i iznosi 0.4% do 1.1%. U našoj zemlji prevalencija HCV infekcije iznosi 1%-2.4% kakva je i u većini zemalja u svetu.

Adresa autora: Prim. dr sc. Saša Grgov, Odeljenje za gastroenterologiju i hepatologiju Službe Interne medicine, Opšta bolnica Leskovac, E-mail: grgov@nadlanu.com

HCV infekcija je češća u muškaraca (2.5%) nego kod žena (1.2%) i najčešća je u dobi od 30-49 godina. HCV je odgovoran za oko 20% akutnih hepatitisa, 80% hroničnih hepatitisa, 40% ciroza jetre i 60% hepatocelularnih karcinoma, kao i za najveći broj transplantacija jetre u svetu. Stoga, može se reći da HCV infekcija je najčešći uzročnik hroničnog oboljenja jetre.²

HCV je otkriven 1989. godine. Radi se o RNA virusu koji pripada grupi Flavivirida, težine 9.4 kb, dijametra 55 nm. Otporan je na niske temperature i opstaje na sobnoj temperaturi 2-3 dana. Dnevno se produkuje oko 10^{12} viriona. Virus pokazuje veliku genetsku varijabilnost te je poznato 6 glavnih tipova i preko 80 podtipova. Genotip 1 je najzastupljeniji, 40-80%. Genotip 1a je uglavnom zastupljen u USA, dok genotip 1b, pored USA zastupljen je i u Evropi, Japanu i Tajvanu. Uglavnom se prenosi transfuzijama krvi i karakteriše ga slabiji odgovor na antivirusnu terapiju. Genotip 2 je široko zastupljen, genotip 3 se uglavnom nalazi u Australiji, Indiji i Tajlandu a glavni put prenošenja je intravenozna narkomanija. Genotipovi 2 i 3 pokazuju dobar odgovor na antivirusnu terapiju. Genotipa 4 ima u Srednjem Istoku, pokazuje slabiji odgovor na antivirusnu terapiju slično genotipu 1. Genotipa 5 ima u Južnoj Africi, dok genotipa 6 u Jugoistočnoj Aziji. Pored genotipova, postoje i veliki broj mutanta virusa (quasispecies) koji uglavnom nastaju pri replikaciji virusa za koju je odgovorna RNA zavisna RNA polimeraza. Prisutvo velikog broja genotipova reprezentuje genetsku heterogenost virusa između pojedinih individua, dok prisustvo velikog broja mutanta reprezentuje genetsku heterogenost virusa unutar jedne osobe. Velika genetska varijabilnost HCV omogućava izmicanje virusa imunom sistemu domaćina što rezultira hronicitetu HCV infekcije i ujedno predstavlja barijeru proizvodnji vakcine.^{2,3}

Transmisija HCV infekcije

Do uvođenja rutinskog testiranja davaoca krvi na HCV 1990. godine, detekcijom anti HCV antitela, glavni put transmisije HCV infekcije su bile transfuzije krvi i derivata krvi (37-58% slu-

čajeve akutne HCV infekcije tada zvanog NANB virusa). Posle 1990. godine, odnosno 1994. godine u našoj zemlji, značajno je smanjena mogućnost transmisije HCV transfuzijama krvi, na 4% odnosno 1:103.000 transfuzija.

Za razliku od transfuzija, transmisija HCV infekcije putem intravenske primene narkotika nije u opadanju i populacija intravenoznih narkomana predstavlja glavni rezervoar infekcije. Smatra se da ovim putem transmisije nastaje 60% novih slučajeva HCV infekcije.⁴

U jedinicama hemodijalize prevalencija HCV infekcije iznosi 10-20% ukoliko se koristi test detekcije antitela na HCV (EIA). Međutim, smatra se da je stvarna prevalencija veća i da iznosi preko 45% ukoliko se HCV infekcije detektuje metodom PCR HCV RNA. Razlog za to je što je ova populacija pacijenata relativno imunokompromitovana te je produkcija antitela smanjena tako da serološki test (EIA) može biti neadekvatan za procenu prevalencije te se kod njih preporučuje virusološki test PCR HCV RNA za tačnu dijagnozu HCV infekcije.⁵

Profesionalni rizik vezan je za zdravstvene radnike i procenjuje se da putem uboda igle, kontaminiranih instrumenata, hirurških intervencija, akupunkture moguć je nastanak 4% novih HCV infekcija. Transmisija HCV infekcije od zdravstvenih radnika na pacijente je ekstremno retka.⁶

HCV infekcija se može preneti i tetoviranjem, pirsingom ili korišćenjem istog pribora za ličnu higijenu.

Prevalencija infekcije koja nastaje seksualnim kontaktom iznosi do 27% i veća je u slučaju HIV koinfekcije. Seksualni partneri osoba sa HCV infekcijom trebaju se testirati na HCV. Preporučuje se primena zaštite pri seksualnim odnosima pogotovo kod osoba koje menjaju seksualne partnere.

Perinatalna transmisija HCV nije velika. Oko 5% dece rođene od HCV pozitivnih majki je inficirano ovim virusom. Rizik je veći (oko 18%) u slučaju da majka ima koinfekciju sa HCV i HIV. Nema pouzdanih podataka o eventualnoj razlici u riziku od prenosa HCV infekcije sa majke na dete u zavisnosti od načina porođaja -

vaginalnim putem ili carskim rezom. Zbog niske stope transmisije ne treba savetovati prekid trudnoće HCV pozitivnih majki. Dete je moguće testirati na prisustvo HCV RNA, dok se detekcija antitela na HCV preporučuje tek nakon 18 meseci od rođenja jer je do tog perioda moguća pasivna transmisija antitela iz krvotoka majke. Indikovana je imunizacija majke protiv hepatitis B virusa zbog povećanog rizika od teže forme bolesti u slučaju koinfekcije.⁷

U oko 10% slučajeva HCV infekcija je sporadična sa nepoznatim rizičnim faktorom.

Koga testirati na HCV infekciju?

Poznavajući puteve transmisije HCV infekcije kandidati za testiranje na ovu infekciju bi bili primaoci transfuzija krvi i krvnih derivata pre 1994. godine, pacijenti sa hemofilijom, pacijenti na hemodijalizi, intravenozni narkomani, deca anti-HCV pozitivnih majki, donori tkiva i organa, seksualni partneri anti-HCV pozitivnih osoba i promiskuitetne osobe.^{8,9}

Kliničke manifestacije HCV infekcije

HCV je uzrok akutnog hepatitisa u 20% slučajeva. Inkubacioni period iznosi prosečno 8 nedelja. Akutna HCV infekcija se retko viđa u kliničkoj praksi jer je većina pacijenata asimptomatska. Žutica se javlja u 25% slučajeva. Nespecifični simptomi (malaksalost, nauzea, povraćanje) prisutni su u 10-20% slučajeva. HCV RNA u serumu je detektabilna 2 nedelje od ekspoziције. Kasnije dolazi do povišenja aminotransferaza, samo je u 20% pacijenata nivo veći od 1000 U/l, zatim dolazi do fluktuiranja nivoa. Kod prisustva žutice bilirubin je manji od 12 mg/dl i rezolucija nastupa za mesec dana. Fulminantni hepatitis je redak. U 15-20% slučajeva dolazi do samoizlečenja akutne HCV infekcije, tako da HCV RNA u serumu nije više detektabilna i nivo ALT se vraća u normalne vrednosti.¹⁰

U 80-85% slučajeva akutnog hepatitisa nije moguća eliminacija virusa te nastaje hronični C hepatitis. Većina pacijenata sa hroničnom HCV infekcijom je asimptomatska ili ima nespecifične simptome: malaksalost, nauzea, anoreksija, depresija, abdominalni diskomfor, nedovoljna

koncentracija. U većini slučajeva prisutna je elevacija ili fluktuiranje nivoa ALT, dok u trećine je perzistentno normalan ALT. Pacijenti sa normalnim ALT u serumu su ranije označavani kao „asimptomatski“ što je pogrešan termin jer sama HCV infekcija je uglavnom asimptomatska. Takođe, upotrebljavan je termin „zdravi nosioci“ virusa što je pogrešno jer trećina pacijenata sa perzistentno normalnim ALT u serumu ima oštećenje jetre.¹¹ Kod razvoja ciroze jetre prisutni su znaci portne hipertenzije: ascites, varicealno krvarenje, encefalopatija i drugo. Ikterus je redak pre dekompenzacije ciroze jetre.¹²

Ekstrahepatične manifestacije hronične HCV infekcije

Pacijenti sa hroničnim hepatitisom C su u riziku od razvoja ekstrahepatičnih manifestacija bolesti. Esencijalna mešovita krioglobulinemija nastaje zbog formiranja imunih kompleksa HCV, anti-HCV IgG antitela i reumatoidnog faktora. Depozicija imunih kompleksa može dovesti do oštećenja malih krvnih sudova. Kliničke manifestacije krioglobulinemije se razvijaju u 25% do 35% pacijenata u vidu febrilnosti, artralgijs, artritisa, purpure, vaskulitisa, Raynaudovog fenomena, periferne neuropatije i glomerulonefritisa. Druge ekstrahepatične manifestacije mogu biti fokalni limfocitni sijaladenitis, autoimuni tireoiditis, porphyria cutanea tarda, lichen planus i Mooren-ov kornealni ulkus (slike 1-3). Pojedini slučajevi non-Hodgkin limfoma se povezuju sa HCV infekcijom. Ekstrahepatične manifestacije se razvijaju u 1-2% pacijenata sa HCV infekcijom. Međutim, organ nespecifična antitela se nalaze češće: antinuklearna antitela i antiglatkomišićna antitela u 21% slučajeva, dok mikrozomalna antitela protiv jetre i bubrega se nalaze u 5% slučajeva. Titar antinuklearnih i antiglatkomišićnih antitela (>1:40) nikada nije visok kao kod autoimunog hepatitisa.^{2,10,12}

Ishod hronične HCV infekcije

Oko 20% pacijenata sa hroničnim C hepatitisom imaće progresiju u cirozu jetre za 10-40 godina, zavisno od različitih faktora. Pacijenti koji su dijagnostikovani u fazi dobro kompenzo-

vane ciroze jetre moraju biti svesni rizika od razvoja simptoma insuficijencije jetre ili dekompenzacije ciroze. Oko 30% pacijenata sa dobro kompenzovanom cirozom će razviti dekompenzaciju za period od 10 godina. Pacijenti sa cirozom uzrokovanom HCV su pod povećanim rizikom od razvoja hepatocelularnog karcinoma (HCC). Na godišnjem nivou dolazi u 2-6% slučajeva do nastanka HCC (slika 4). Rizik je još veći u slučaju koinfekcije sa hepatitis B virusom. Zbog toga se preporučuje rutinski skrining pacijenata sa cirozom uzrokovanom HCV primenom ultrasonografije jetre i alfa fetoproteina (AFP) svakih 6 meseci kako bi se HCC otkrio što ranije.^{13,14}



Slika 1. Krioglobulinemija sa promenama na akralnim delovima prstiju u pacijenta sa hroničnim C hepatitisom.



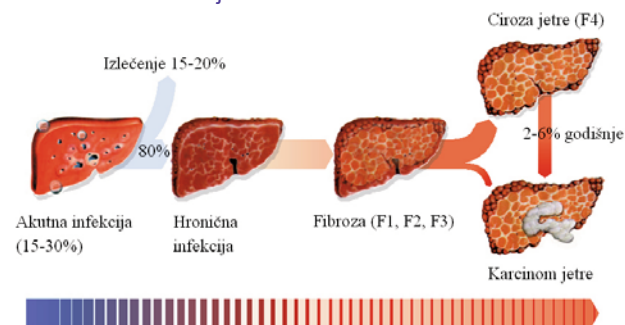
Slika 2. Krioglobulinemija sa purpurom i leukocitoklastičnim vaskulitisom na donjim ekstremitetima kod pacijenta sa hroničnim C hepatitisom.

Važno je identifikovati faktore koji doprinose histološkoj progresiji bolesti jetre i razvoju HCC kako bi se ovi pacijenti što pre podvrgli terapiji HCV infekcije. Faktori progresije hronične bolesti jetre su starost preko 40 godina, mu-

ški pol i konzumiranje alkohola preko 50 gr dnevno. Takođe, imunokompromitovani pacijenti su sa mnogo agresivnijom bolešću. To može biti deficit humoralnog imuniteta u hipogamaglobulinemiji ili pak deficit celularnog imuniteta nakon transplantacije jetre i bubrega ili deficit CD4 limfocita u koinfekciji sa HIV virusom. Manje dokumentovani faktori progresije hronične bolesti jetre kod HCV infekcije su način transmisije infekcije kao i koinfekcija sa hepatitis B virusom. Konflikti podaci u literaturi postoje o ulozi genotipa virusa ili mutanta virusa (quasi-species) u progresiji bolesti jetre.^{14,15}



Slika 3. Lichen ruber planus dlanova kod hronične hepatitis C virusne infekcije.



Slika 4. Prirodni tok hepatitis C virusne infekcije.

Dijagnoza HCV infekcije

Osim kliničke slike, znakova i simptoma bolesti, kao i vrednosti aminotransferaza, u dijagnostici HCV infekcije su važne serološko-imunološke metode.

Serološkim testovima dokazuje se prisustvo anti HCV antitela, bez diferencijacije da li se radi o akutnoj, hroničnoj ili prohujaloj infekciji. Za razliku od serologije, molekularnim ili virusološkim esejima se otkriva specifična virusna sekvenca RNA, što ukazuje na perzistenciju vi-

rusa. Serološki eseji se koriste za skrining u dijagnostici prve linije, dok se virusološki eseji koriste za potvrdu aktivne infekcije i u nadzoru i praćenju terapijskog uspeha.¹²

Serološki testovi

Postoje dva osnovna tipa anti-HCV eseja: enzimski imunoesej (EIA) i rekombinantni imunoblot esej (RIBA). Oba testa otkrivaju antitela na različite HCV antigene iz jezgra virusne partikule i nestrukturalnih proteina. Razvijeni su koristeći rekombinantne antigene izvedene iz kloniranih HCV transkripata. Serološki eseji su uobičajeno korišćeni za skrining u dijagnostici prve linije. S vremenom u upotrebu su uvedene sve specifičnije i sve osjetljivije molekularne tehnike. Novije generacije EIA su sve senzitivnije, uz progresivno postizanje smanjenja tzv. dijagnostičkog prozora. Ipak, u populaciji sa niskim rizikom pouzdaniji testovi za potvrđivanje HCV infekcije su još uvek neophodni.^{12,16}

Za RIBA testove koriste se isti antigeni kao za EIA testove ali u formi imunoblot eseja. Njihova senzitivnost je uglavnom manja od senzitivnosti EIA testova ali je specifičnost jako veća. Četiri-antigenski RIBA-2 test je odobren od strane FDA 1993. godine. Sa ovim esejem uzorak se smatra pozitivnim ako se prikažu dve ili više traka koje predstavljaju najmanje dva proizvoda različitih gena. Ako je pacijent reaktivan RIBA-2 testom HCV se detektuje u 72% do 100% slučajeva.¹²

Odsustvo detektabilne HVC RNA u uzorku koji je pozitivan RIBA-2 testom može biti posledica sledećih situacija:

1. nepravilnog rukovanja uzorkom sa degradacijom virusne RNA;
2. intermitentne viremije sa nivoima koji su povremeno ispod nivoa koji je detektabilan standardnim esejima;
3. virusne heterogenosti koja onemogućava prepoznavanje virusa standardnim esejima;
4. lažno negativnih seroloških reakcija. RIBA testovi su komplikovaniji za izvođenje i skuplji nego EIA testovi te je njihova klinička upotreba jako ograničena.

Virusološki testovi

S obzirom na to da nije razvijena metoda za kultivisanje samog HCV, detekcija virusne RNA je iskorišćena kao marker prisutva virusa. Koristi se metoda amplifikacija kao što je PCR kvantitativni i bDNA (razgranata DNK) amplifikujući esej. Kvalitativni PCR testovi na HCV RNA su veoma osjetljivi i mogu otkriti vrednosti koje se kreću oko 10-50 kopija/ml i to unutar jedne nedelje od izlaganja virusu. Da bi se ovi rezultati postigli i bili precizni neophodno je pažljivo i pravilno rukovanje uzorkom uključujući odvajanje plazme ili seruma od pune krvi unutar 4 h od uzimanja uzorka i čuvanje uzorka plazme na -70°C. Kvalitativni HCV RNA testovi su indikovani u slučajevima potrebe za evaluacijom seronegativnog akutnog ili hroničnog hepatitisa nepoznatog uzroka, hronične bolesti jetre sa nekoliko potencijalnih uzroka, uključujući i prisustvo anti HCV antitela, hroničnog hepatitisa C sa ponavljanim normalnim vrednostima aminotransferaza, kod beba majki inficiranih HCV, kod imunosuprimiranih pacijenata sa mogućim hepatitisom C i radi monitiranja antivirusne terapije.^{12,16}

Kvantitativni testovi omogućavaju merenje HCV RNA nivoa u serumu, mogu biti korisni u određivanju efektivnosti antivirusne terapije, kao i u evaluaciji izgleda za terapijski odgovor. Najnoviji kvantitativni eseji kao što su Abbott Real Time, kao i Cobas TaqMan real-time PCR assay (Roche) imaju "cutt off" granicu detekcije od samo 10 IU/ml, a Cobas amplicor Monitor v2.0 (Roche) oko 600 IU/ml.¹⁶ Vrednosti dobijene jednim od primenjenih testova ne moraju biti u apsolutnoj korelaciji sa nalazima druge metode kvantifikacije. Standardi WHO propisuju tzv. International Standard for HCV quantification. Liofilizovani uzorak HCV RNA genotipa 1 je prihvaćen kao kandidat za standard i to u titru od 105 IU/ml u verziji Cobas Amplicor HCV Monitor assay version (Cobas v2.0). Iako se primenjeni testovi u istog pacijenta ne mogu menjati, promene u broju virusnih partikula koje se vremenom javljaju u istog pacijenta mogu biti izmerene dosta pouzdano istim tipom eseja.

Određivanje genotipova

Visoka stopa spontanih mutacija je odlika mnogih RNA virusa i rezultira značajnom heterogenošću unutar HCV genoma. Najočuvanije regije genoma virusa su 5' i 3' UTR, dok su najvarijabilnije regije omotača (E1 i E2). Heterogenost virusa reprezentovana je prisustvom genotipova i mutanta virusa (quasispecies).¹² Diferencijacija genotipova se postiže direktnim sekvenciranjem, upotrebom diferencijalnih tip specifičnih PCR, detekcijom PCR proizvoda tip specifičnim sondama (The Line Probe Assay), analizom polimorfizma dužine fragmenata restrikcije (RFLP), ili serotipiziranjem tip specifičnim antitelima. Ove metode pokazuju međusobnu saglasnost od preko 90%. Određivanje genotipa je neophodan korak u predikciji terapijskog uspeha, radi doziranja Ribavirina i određivanja dužine lečenja.¹⁷

Izbor seroloških i virusoloških testova

Inicijalna dijagnostika svakako podrazumeva upotrebu EIA testova, koji se smatraju dovoljnim za populaciju pacijenata sa niskim rizikom za HCV infekciju. Kod visokorizičnih ili imunokompromitovanih pacijenata kao što su pacijenti na hemodijalizi, sa HIV infekcijom ili nakon transplantacije organa zbog primene imunosupresiva, kao i kod nedavno izloženih virusu, preporučuje se RIBA test ili pogodniji PCR HCV RNA test. Danas je takođe obavezan skrining na HCV davanja krvi, najčešće novijim generacijama EIA i RIBA testova. Ipak, ostaje problem tzv. dijagnostičkog "prozora", koji je sada manji od 7-8 nedelja. Iz tih razloga u nekim slučajevima testiranje davanja krvi se vrši kvalitativnim PCR esejima.

Biopsija jetre

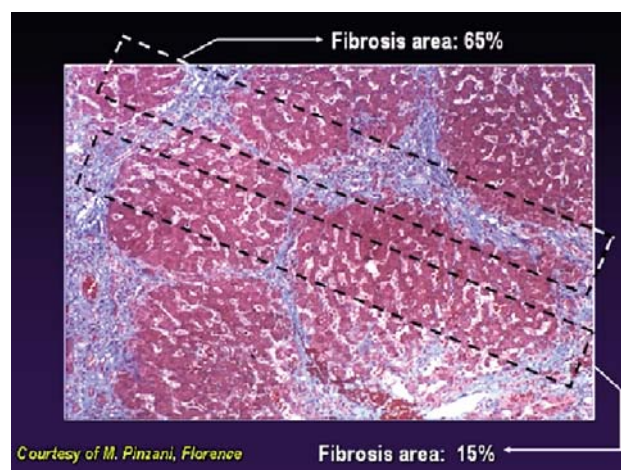
Biopsija jetre je važan dijagnostički postupak kod slučajeva hroničnog hepatitisa C. Biopsija može pomoći u potvrđivanju dijagnoze hepatitisa C i isključivanju drugih oboljenja koja mogu imati uticaja na antivirusnu terapiju, kao što je autoimuni hepatitis i hemohromatoza. Takođe, biopsijom se najpouzdanije procenjuje težina bolesti jetre. Pacijentima sa minimalnom fibro-

zom i inflamacijom na uzorku biopsije se uglavnom ne preporučuje da prime antivirusnu terapiju. Takvim pacijentima se savetuje rebiopsija jetre za 3-4 godine. Biopsija jetre se ne smatra obaveznim dijagnostičkim postupkom pre primene antivirusne terapije, ali se smatra korisnom za procenu stepena težine i aktivnosti C virusnog hepatitisa.

Neki eksperti preporučuju biopsiju jetre samo u sledećim situacijama:

1. kad je dijagnoza nesigurna;
2. moguće prisustvo drugih koinfekcija;
3. pacijent kod koga razmatramo uključivanje u terapiju ima normalne vrednosti aminotransferaza i nema ekstrahepatičke manifestacije HCV infekcije;
4. pacijent je imunokompromitovan.

Ograničavajući faktori biopsije jetre su mogućnost komplikacija kao što je krvarenje (1:1000 pacijenata), zatim postojanje tzv. greške uzorka zbog neuniformnog oštećenja jetre što upućuje na varijabilnost histološkog nalaza u proceni fibroze (slika 5). Takođe, histološki se ne može proceniti progresija hroničnog hepatitisa C.



Slika 5. Varijabilnost histološkog nalaza

Histološki, zapažaju se limfocitna infiltracija, umereni stepen inflamacije i nekroze, portna i bridžing fibroza. Mogu se videti i regeneratorni nodusi kod pacijenata sa cirozom, a kod nekih i fokusi HCC. Patolozi opisuju aktivnost bolesti u stepenima i fibrozu u stadijumima. Ishak skala je sa 6 stadijuma a Knodell index histološke aktivnosti sa 18 stadijuma. Metavir skor iz 1996.

podrazumeva skalu aktivnosti sa tri stepena i skor fibroze sa 4 stepena. Opisuju se sledeći histološki stadijumi: I stadijum portne fibroze; II stadijum periportne fibroze; III stadijum septalne fibroze i IV stadijum ciroze.

Diferencijalno dijagnostički kad je reč o hepatitisu C treba isključiti autoimuni hepatitis, lekovima izazvani hepatitis, holangitis i druge virusne hepatitise.

Terapija HCV infekcije

Cilj terapije je dugotrajna eliminacija virusa ili stabilan virusološki odgovor koji se definiše kao negativna HCV RNA u serumu osetljivom PCR reakcijom 24 nedelje posle sprovedene terapije. Upotreba antivirusnih lekova se trenutno preporučuje za pacijente sa povišenim vrednostima ALT, koji su stariji od 18 godina, imaju pozitivna anti HCV antitela u serumu ili HCV RNA, imaju nalaz biopsije jetre koji je u skladu sa dijagnozom hroničnog hepatitisa mada biopsija nije apsolutno neophodna za odluku o terapiji i nemaju kontraindikacija za lečenje. I pacijenti sa normalnim vrednostima ALT mogu biti uključeni u terapiju. Peginterferon i ribavirin su kontraindikovani tokom trudnoće. Kontracepcija mora biti primenjivana tokom trajanja terapije i 6 meseci posle terapije. Interferon je takođe kontraindikovan posle transplantacije, zbog rizika od odbacivanja transplantata zbog povećanja osetljivosti HLA sistema. U pacijenata sa terminalnom bubrežnom slabošću ribavirin je kontraindikovan a monoterapija interferonom je nedovoljno efikasna. Mogući neželjeni efekti terapije su alopecija, ospa, svrab, tiroidna disfunkcija, mučnina, leukopenija, trombocitopenija i anemija. Eritropoetin i faktor stimulacije granulocita se koriste radi korekcije neželjenih hematoloških efekata interferona i ribavirina.

Trenutni terapijski standard u prethodno netretiranih pacijenata sa hroničnim hepatitisom C je kombinacija pegilovanog interferona alfa primenjenog jednom nedeljno u vidu subkutanih injekcija i ribavirina oralno dva puta dnevno. U pacijenata sa genotipom 2 i 3 preporučuje se pegilovani interferon alfa 2a u dozi od 180 mcg nedeljno i Ribavirin 1000-1200 mg dnevno u

trajanju od 48 nedelje. U pacijenata sa genotipom 2 i 3 primenjuje se ista doza interferona i Ribavirin 800 mg dnevno a trajanje terapije iznosi 24 nedelje. Interferoni su grupa prirodnih citokina sa imunomodulatornim, antiproliferativnim i antivirusnim efektima. Standardni interferon ima poluživot od 6 do 8 h, dok pegilovane forme imaju unapredjenu farmakokinetiku. Ribavirin je analog purinskog nukleozida sa snažnim antivirusnim dejstvom kad se kombinuje sa interferonom alfa. Pegilovani interferon i ribavirin su uspešni odnosno daju stabilan virusološki odgovor u oko 66% svih pacijenata sa HCV infekcijom. Terapijski uspeh je veći kod genotipa 2 i 3 (84-86%) u odnosu na genotip 1 (52%).^{18,19}

Postoje više prediktivnih faktora stabilnog virusološkog odgovora. Smatra se da faktori koji su povezani sa osobenostima domaćina, kao što je muški pol, gojaznost, dijabetes tipa 2, starije životno doba i crna rasa su udruženi sa manjom stopom stabilnog virusološkog odgovora. Faktori osobenosti samog virusa kao što je HCV genotip 2 i 3, kao i manji broj virusnih partikula su povezani sa boljim stabilnim virusološkim odgovorom, za razliku od prisustva većeg broja mutanta virusa.

Što ranije virus postane nedetektabilan u smislu adekvatnog smanjenja HCV RNA koncentracije, biće bolji izgledi za stabilan virusološki odgovor. Studije pokazuju da se rani odgovor na terapiju najbolje ustanovljava nivoom HCV RNA u serumu posle 4 i 12 nedelja od početka terapije. Brzi virusološki odgovor podrazumeva nedetektovanje virusa 4 nedelje posle početka primene terapije i ima preko 90% pozitivnu prediktivnu vrednost za postizanje stabilnog virusološkog odgovora.¹⁸ Rani virusološki odgovor se ustanovljava posle 12 nedelja od početka terapije i predstavlja smanjenje broja virusnih kopija odnosno HCV RNA za najmanje 100 puta u odnosu na početnu vrednost. Preko 92% pacijenata koji ne postignu rani virusološki odgovor neće postići ni stabilan virusološki odgovor. Stoga se terapija prekida posle 12 nedelja ukoliko nema stabilnog virusološkog odgovora.^{19,20}

Od novijih terapijskih agenasa u lečenju HCV infekcije u ispitivanju je Taribavirin, pre-

parat iz grupe analoga nukleozida. Od lekova koji deluju na virusne enzime pominje se Telaprevir kao inhibitor virusne serin proteaze, kao i Boceprevir.²¹

Zaključak

HCV infekcija je vodeći uzročnik hroničnog oboljenja jetre sa mogućim fatalnim ishodom usled razvoja komplikacija ciroze jetre ili karcinoma jetre. Akutna hepatitis C virusna infekcija zbog najčešće asimptomatskog toka često prođe nezapaženo i nedijagnostikovana. U preko 80% pacijenata sa akutnih hepatitisom razvija se hronično oboljenje jetre koje je sve do pojave znakovna dekompenzacije ciroze takođe asimptomatskog toka ili sa nespecifičnom simptomatologijom. Ukoliko se bolest otkrije pre odmaklog stadijuma sadašnja kombinovana terapija sa PEG-IFN-alfa 2a i Ribavirinom u trajanju od 24-48 nedelja u zavisnosti od genotipa HCV je sa visokim uspehom u lečenju ovih pacijenata. Stoga, svakog pacijenta koji pripada rizičnoj grupi (primaoci transfuzija krvi i krvnih derivata pre 1994. godine, pacijenti sa hemofilijom, pacijenti na hemodijalizi, intravenozni narkomani, deca anti-HCV pozitivnih majki, donori tkiva i organa, seksualni partneri anti-HCV pozitivnih osoba i promiskuitetne osobe) treba testirati na HCV infekciju. Takođe, pacijente koji imaju simptome i znake bolesti uključujući i ekstrahepatične manifestacije, kao i pacijente sa povišenim vrednostima aminotransferaza otkrivenih pri rutinskom ispitivanju treba testirati na HCV infekciju.

Literatura

- Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 2000; 355: 887-91.
- Mukherjee S, Dhawan VK. Hepatitis C. *Medscape Gastroenterology*, updated jun 18, 2009.
- Kim WR. The burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl 1): 30-4.
- Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, Strong DM, Caglioti S, Wright DJ, et al. Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing. *N Engl J Med* 2004; 351 (8): 760-8.
- Sikole A, Dzekova P, Asani A, et al. New approaches in the therapy of hepatitis C in dialysis patients. *Prilozi* 2009; 29 (2):155-66.
- Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (suppl 1): 62-65.
- Dienstag JL. Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26 (3 suppl 1): 66-70.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, for the American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD practice guideline. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49 (4): 1335-74.
- Murakami Y, Noguchi K, Yamagoe S, et al. Identification of bisindolylmaleimides and indolocarbazoles as inhibitors of HCV replication by tube-capture-RT-PCR. *Antiviral Res* 2009; 83 (2): 112-7.
- Wolf DC. Hepatitis, Viral, *Medscape Gastroenterology*, updated jul 2009.
- Zeuzem S, Alberti A, Rosenberg W, Marcellin P, Diago M, Negro F. Review article: management of patients with chronic hepatitis C virus infection and "normal" alanine aminotransferase activity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24 (8): 1133-49.
- Berenguer M, Wright T. Viral hepatitis. In: Sleisenger&Fordtran's. *Gastrointestinal and Liver Disease*, 7th Edition. Elsevier Science 2002.
- Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M, Hurter D, et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998; 28 (6): 1687-95.
- Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Crocè LS, Mazzoran L, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999; 44 (6): 874-80.
- Gigi E, Raptopoulou-Gigi M, Kalogeridis A, Masiou S, Orphanou E, Vrettou E, et al. Cytokine mRNA expression in hepatitis C virus infection: TH1 predominance in patients with chronic hepatitis C and TH1-TH2 cytokine profile in subjects with self-limited disease. *J Viral Hepat.* 2008; 15 (2): 145-54.
- Zeuzem S, Berg T, Moeller B, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, et al. Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2009;16 (2):75-90.
- Jensen DM, Marcellin P, Freillich B, Andreone P, Di Bisceglie A, Brandão-Mello CE, et al. Re-treatment of Patients With Chronic Hepatitis C Who Do Not Respond to Peginterferon Alpha 2b: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150 (8): 528-540.
- Poordad F, Landaverde C. Rapid Virological Response to Peginterferon Alfa and Ribavirin Treatment of Chronic Hepatitis C Predicts Sustained Virological Response and Relapse in Genotype 1 Patients. *Ther Adv Gastroenterol* 2009; 2 (2): 91-97.
- Catherine F, Sandrine C, Gilles D, Dominique C, Nguyen-Khac E. Optimizing The Treatment of Chronic Viral Hepatitis C. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3 (6): 607-613.
- Gonzales SA, Keeffe EB. Chronic Hepatitis B and C: Update on Therapy. *Future virusology* 2009; 4 (5): 437-452.
- Schinazi RF, Bassit L, Gavegnano C. HCV Drug Discovery Aimed at Viral Eradication. *J Viral Hepat* 2010; 17 (2): 77-90.

AKTIVNOSTI PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU U 2009. GODINI

Stručni sastanak

9. 4. 2009.

Dom zdravlja Leskovac

Organizator farmaceutska kuća PFIZER

- Kalcijum antagonisti i statini u prevenciji aterosleroze - mit ili stvarnost

Prof. dr Stevan Ilić, Medicinski fakultet Niš

Sastanak psihijatrijske sekcije

10. 4. 2009.

Organizator Psihijatrijska sekcija i podružnica SLD Leskovac, u saradnji sa kompanijom Actavis

- Evolucija antidepressivne terapije

Prof. dr Stevan Ilić, Medicinski fakultet Niš;

- Savremeni algoritmi lečenja depresije

Doc. dr Aleksandar Damjanović;

- Teraporezistentne depresije

Ass. dr Maja Ivković

Stručni sastanak

19. 4. 2009.

Organizator Okružna podružnica SLD Leskovac i farmaceutska kuća GALENIKA

Sala Doma zdravlja Leskovac

- Brendovi kojima verujete

Stručni sastanak

22. aprila 2009.

Organizator Okružna podružnica SLD Leskovac i farmaceutska kuća BAYER pharma

- The Evolution of ICDs

Prof. dr Zoran Perišić, Klinika za KVB, KC Niš;

- Fibrinoliza u STEMI: Da li je sledeća šansa u olakšanoj PCI?

Doc. Svetlana Apostolović, Klinika za KVB, KC Niš;

- Stratifikacija rizika u akutnom koronarnom sindromu bez perzistentne ST segment elevacije

Dr sc. med. Sonja Šalinger-Martinović, Klinika za KVB Niš;

- Antikoagulantna terapija u akutnom koronarnom sindromu bez ST elevacije

Prim. dr sci. med. Miodrag R. Damjanović, Klinika za KVB, KC Niš;

- Privremeni pejsmejker i njegova primena u akutnom infarktu miokarda

Dr Tomislav Kostić, Klinika za KVB, KC Niš.

Stručni sastanak

13. 5. 2009.

Organizator Kompanija Actavis

Sala Opšte bolnice Leskovac

- Ateroskleroza i aterotromboza - Clopidogrel u fokusu

Prof. dr Stevan Ilić, IKVB Niška Banja;

- Prikaz slučaja

dr Gabrijela Stojković, OB Leskovac;

Kurs

14. 5. 2009.

Organizatori lekari Službe hitne medicinske pomoći

Sala Doma zdravlja Leskovac

- Osnovni obavezni tretman akutno povređenih i obolelih sa posebnim akcentom na reanimaciji i traumi

Redovni gastroenterološki sastanak

28. 5. 2009.

Organizator Gastroenterološka sekcija, Gastroenterološko odeljenje Interne Klinike KC Kragujevac i Gastroenterološko odeljenje Internističke službe Opšte bolnice Leskovac

KC Kragujevac, sala Interne klinike

- Endoskopska terapija gastroezofagusnih variksa - 15 godina iskustva

dr. Saša Grgov, P. Stamenković, T. Tasić, M. Stojanović

- Endoskopske i mikromorfološke karakteristike hamartomatoznih (cističnih) polipa želuca

Vuka Katić, Saša Grgov;

- Funkcija fagocita kod kolorektalnog karcinoma u zavisnosti od intestinalne opstrukcije

B. Veljković, Lj. Aćimović;

- Argon plazma koagulacija kao primarni terapijski postupak u tretmanu flat adenoma duodenuma - prikaz slučaja

S. Knežević, M. Uglješć, M. Micev, M. Krsitić.

Peti stručni sastanak pedijataru južne Srbije

11. 12. 2009.

Organizator Okružna podružnica SLD i Aktiv pedijataru u saradnji sa Aktivom pedijataru Niša

Sala Doma zdravlja Leskovac

- Pristup i terapijski postupci kod dece sa hipertenzijom

Ass. Dr sci Bojko Bjelaković

- Metabolizam gvožđa i sideropenijske anemije dece

dr Danijela Jovančić

- Diferencijalna dijagnoza i terapija šoknija stanja dece

Dr Jelana Vučić

- Dijagnoza i terapija dijabetesne ketoacidoze dece

Prof. Dr sci Saša Živić

- Deset godina aktiva pedijataru i 30 godina rada u novoj zgradi dečjeg dispanzera u Leskovcu

Dr Goran Mladenov, Prim. dr Bratislav Nikolić

Lekarska slava

14. 11. 2009.

U sali Doma zdravlja Leskovac, održan je svečani čin proslave lekarske slave, Sveti vrači - Kuzman i Damnjan. Domaćin slave je bio dr Miodir Kačarević, ortoped.

IN MEMORIAM

Dr Aleksandar Janković (1925-2009)

Doktor Aleksandar Janković rođen je 2. 11. 1925. godine u selu Dadincu kraj Vlasotinca. Osnovnu školu završio je u mestu rođenja a gimnaziju u Leskovcu. Medicinski fakultet upisao je 1948. u Sarajevu, a 1949. studije je nastavio na Medicinskom fakultetu u Beogradu gde je i diplomirao 1955. godine. Lekarski staž i specijalizaciju završio je na infektivnom odeljenju Opšte Bolnice u Leskovcu. Specijalistički ispit iz infektivnih bolesti položio je 1962. na Institutu za Infektivne i tropske bolesti u Beogradu. Funkciju Načelnika Infektološke službe Zdravstvenog Centra u Leskovcu obavljao je od 1965-1989. a dužnost asistenta na katedri za zarazne bolesti Medicinskog fakulteta u Nišu obavljao je od 1972-1973. godine. Bio je dugogodišnji predavač predmeta Infektivnih bolesti u Srednjoj medicinskoj školi u Leskovcu. Tokom celog radnog staža bio je aktivni član predsedništva Infektološke sekcije Jugoslavije, član Pedsedništva Saveza za borbu protiv alkoholizma, narkomanije i pušenja Jugoslavije i njen predsednik saveza za Južnomoravski region. U toku svog rada objavio je veći broj stručnih radova i održao više predavanja u podružnici SLD u Leskovcu, posebno iz oblasti teških infekcija CNS-a čijom se je patologijom aktivno bavio. Posebnu pažnju je privukao prikaz slučaja obolele osobe od besnila kao raritet našeg područja 1975. Značajan doprinos dao je i u lečenju pacijenata obolelih od teških oblika tetanusa.

Za svoje zalaganje, stručnost i rad, Dr Janković odlikovan je 1971. Ordenom rada sa zlatnim vencem, Ordenom rada sa srebrnim vencem 1975. i poveljom Podružnice SLD u Leskovcu 1975. godine. Za uspešno organizovanu borbu protiv velikih boginja u epidemiji 1972. dobio je Oktobarsku nagradu grada Leskovca. U svojoj stručnoj karijeri svojom humanošću i predanošću u profesiji stekao je veliko poverenje i poštovanje svojih pacijenata, a znanje i iskustvo, koje je posedovao, nesebično je prenosio na mlađe lekare. Penzionisan je 1990. godine.

Premинуo je 31. oktobra 2009. godine u Beogradu.

Dr D. Živković, spec. infektolog

Prim. Dr Vitomir A. Rangelov (1937-2009)

Rođen je 1937. godine u Klisuri, planinskom selu, u kraju radnih i čestitih ljudi. Od malena je gledao muke naroda udaljenog od blagodeti civilizacije. U njemu se rodila želja da pomaže čoveku u nevolji, a bolest je najgora od svih. Zaista je divno vratiti čoveku zdravlje. Teško je bilo školovanje u vremenu posleratnom, bez knjiga, često bez svezaka i olovaka, u opštoj nemaštini, ali sa velikim entuzijazmom. Sve prepreke na put behu cilju dospe velikome. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1964. godine. Specijalistički ispit iz pedijatrije položio je 1974. u Beogradu. Iz Dečjeg dispanzera prelazi 1976. godine u Pedijatrijsku službu leskovačke bolnice. Dužnost načelnika obavljao je 20 godina, od 1980. do 2000. godine. U radu je bio stručan, human i odgovoran. Kao rukovodilac nenametljiv. Njegove kritike su bile umesne, dobronamerne, uvek u četiri oka, u prijateljskoj atmosferi. Mlađim kolegama nesebično je prenosio svoje znanje, koje je prevazilazilo formalna stručna zvanja koja je nosio. Autor je više stručnih radova. Primarius je postao 1982. godine.

Neka od priznanja koja je dobio su: Zahvalnica Srpskog lekarskog društva (Beograd, 1984), Plaketa Podružnice SLD u Leskovcu (1987), Povelja SLD (Beograd, 1994), a Ukazom Predsedništva SFRJ 1987. je odlikovan Ordenom rada sa srebrnim vencem. Njemu lično, najvrednija priznanja su bila dečji osmeh i sreća. U zasluženu penziju odlazi 2002. godine, na žalost već osećajući simptome teške bolesti, sa kojom se dostojanstveno borio, uz iskreni trud i saosećanja svoje porodice. Svet je ovaj nepravedan. Mnogima je pomogao, a medicina, kojoj je posvetio život, nije imala leka za njega. U ranu jesen 2009. otišao je u večnost, ali ne u zaborav. Ostaće u divnoj uspomeni svih koji su imali zadovoljstvo da sarađuju sa njim.

Svetozar Krstić, pedijatar

*Moja slatka
ravnoteža*



Limeral®
glimepirid



Actavis Trading Ltd.
Đorđa Stanojevića 12, 11070 Novi Beograd
tel. 011/ 20-99-300; fax 011/ 20-99-390
www.actavis.rs

actavis
creating value in pharmaceuticals