impresum

Redakcioni odbor

Harun Drljević
glavni urednik

Članovi Redakcionog odbora

Besim Prnjavorac,
Opća bolnica Tešanj

Lejla Ibrahimagić – Šeper
Dom zdravlja Zenica

Selma Uzunović – Kamberović
Kantonalni zavod za javno zdravstvo Zenica

Belma Pojskić
Kantonalna bolnica Zenica

Slavica Milutinović,
Kantonalna bolnica Zenica

Enes Abdović,
Kantonalna bolnica Zenica

Nikica Radić,
Dom zdravlja Žepče

Dragoljub Brenjo,
Dom zdravlja Breza

Izdavač: Ljekarska komora ZDK
Adresa:
Bulevar kralja Tvrtka I, br.4/II,
Bosna i Hercegovina
Tel: ++ 387 444 270; fax: ++387 444 271
www.ljkzedo.com.ba
e-mail: ljkozedo@bih.net.ba

Sekretar redakcije: ***Tatjana Žilo***

Naslovna strana:
Ahmet Hundur, "Bihać"

Tiraž: 750 primjeraka

Štampa: **EG - Inžinjering** d.o.o. Zenica,
tel/fax: ++387 32 202 550, 202 555,
E-mail: eg.ing@bih.net.ba &
Graphic and design studio **"B Panel"** d.o.o. Zenica,
e-mail:info@bpanel.ba, www.bpanel.ba
tel/fax: ++387 32 441 291, 441 290

Riječ predsjednika

PISMO PREDSJEDNIKLA LJEKARSKE KOMORE ZDK UPUĆENO DIREKTORIMA ZDRAVSTVENIH USTANOVA SA TERITORIJE ZDK I LJEKARSKIM KOMORAMA NA TERITORIJI F BIH

Poštovani,

CCI sam doživljavao kao instituciju koja snažno upozorava na anomalije u bh društvu kojih, na žalost, imamo i previše. Ovo ne govorim kurtoazno, već ozbiljno, a borbu protiv korupcije kao sistemske bolesti cijelog bh društva, doživljavam kao prijeku potrebu.

Ipak, moram reagirati na posljednji trapav, nesmotren i nesretan potez CCI, koji predviđa da ljekari nose bedževe sa natpisom „Ne uzimam mito". Zašto su izabrani samo ljekari, ostaje nejasno. Slično, kao što su 1940. godine samo Jevreji u nacističkoj Njemačkoj nosili žutu traku oko ruke, tako sada CCI stigmatizira subpopulaciju ljekara kao najveće korupciono zlo u BiH. Ponižavajuće!

Bijeli manitl, koji simbolizira liječnički esnaf, nije niti smije biti propagandni pano za akcije CCI. CCI mora iznaći druge, originalnije metode kojima će se obračunavati sa korupcijom kao sistemskom bolešću društva, a ne koristiti metode koje vrijeđaju profesionalni i ljudski dignitet doktore medicine i stomatologije.

Autoritetom Predsjednika Ljekarske komore, kojeg na to mjesto nije birala politika nego esnaf, tražim od svih kolega koji pripadaju Ljekarskoj komori Zeničko-dobojskog kantona, da ni pod koju cijenu na svoje bijele mantile ne stavljaju bilo kakve bedževe koji kompromituju liječničku profesiju i odbace ovu nezrelu ideju CCI. Pozivam i sve druge Komore sa teritorije BiH da svom članstvu preporuče isto.

S poštovanjem,

Predsjednik Ljekarske komore

Ze – do kantona

Harun Drljević

Zenica ,23.02.2011.godine

SADRŽAJ

5 **DIFERENCIJALNO DIJAGNOSTIČKI PROBLEM UVEĆANOG LIMFNOG ČVORA NA VRATU**
Đenad Hodžić, Nermin Hrnčić, Hakija Bečulić

7 **MALIGNI MENINGEOM KLINIČKI MANIFESTIRAN KAO POLIPOZNA UPALA SREDNJEG UHA**
Đenad Hodžić, Hakija Bečulić, Nermin Hrnčić

9 **PATOLOŠKA FRAKTURA KIČME POVEZANA SA KARCINOMOM DOJKE**
Alma Mekić-Abazović, Hakija Bečulić, Senad Dervišević

13 **KARCINOM PLUĆA I KARCINOM UTERUSA KOD ISTE PACIJENTICE KAO ODVOJENI ENTITETI**
Alma Mekić-Abazović, Hakija Bečulić, Senad Dervišević

16 **KLINIČKA EVALUACIJA POVREDE VRATNE KIČME**
Hakija Bečulić, Rasim Skomorac, Aldin Jusić, Alma Mekić-Abazović, Đenad Hodžić, Senad Dervišević

25 **MOLEKULARNA BIOLOGIJA, SISTEMSKA I CILJANA TERAPIJA NERESEKTABILNIH INTRAKRANIJALNIH MENINGEOMA**
Hakija Bečulić, Rasim Skomorac, Aldin Jusić, Alma Mekić-Abazović, Đenad Hodžić , Senad Dervišević

32 **EXUALLY TRANSMITTED DISEASES (STD)HPV INFEKCIJE - I DIO**
Šestić M, Bajramović D

37 **PREVENTIVNI PROGRAM STOMATOLOŠKE ZAŠTITE DJECE DRUGIH RAZREDA OSNOVNIH ŠKOLA TEŠANJSKOG KRAJA**
Samir H. Hundur

40 **NOVA SLUŽBA U KANTONALNOJ BOLNICI ZENICA: SLUŽBA ZA BOLESTI DOJKE - "BREAST UNIT"**

40 **ODRŽANA IZVJEŠTAJNA SKUPŠTINA LJEKARSKE KOMORE ZDK**

42 **IZVJEŠTAJ SA ZEVA 17 SIMPOZIJA LJEKARSKIH KOMORA ISTOČNE I JUGOISTOČNE EVROPE**

44 **SASTANAK PODRUŽNICE PORODIČNE/OBITELJSKE MEDICINE**

45 **ULOGA CRIJEVNIH ANTIINFEKTIVA U LIJEČENJU AKUTNE DIJAREJE**

47 **DANI BHAAAS U ZENICI 12.-14.10. 2011.**

48 **EDUKACIJA LJEKARA**

48 **REGISTAR OBOLJELIH OD DIJABETESA**

48 **STRUČNI SASTANAK SPECIJALISTA I SPECIJALIZANATA OTORINOLARINGOLOGIJE**

50 **PISMA ČITATELJA**

DIFERENCIJALNO DIJAGNOSTIČKI PROBLEM UVEĆANOG LIMFNOG ČVORA NA VRATU
Prikaz slučaja

Đenad Hodžić[1], Nermin Hrnčić[1], Hakija Bečulić[2]

SAŽETAK

Cilj autora je da prikazom slučaja pacijentice sa metastatskim karcinomom na vratu ukažemo na učestalost i važnost ovog kliničkog entiteta kao i na postupke i procedure usmjerene uspostavljanju definitivne dijagnoze kako metastatskog tako i primarnog tumora. Iako pacijentici u početku nije pronađen primarni tumor, kontrolnim pregledima i praćenjem stanja pacijentice nakon 2 godine se pronađe primarni karcinom u ipsilateralnoj tonzili. Tumor se nakon tonzilektomije dokaže patohistološkom dijagnozom.
Ključne riječi: metastatski tumori, primarni tumor, tonzilektomija, PH dijagnoza

UVOD

Uvećan limfni čvor na vratu je vrlo čest problem na koji nailazimo u radu. Značaj ovog problema ogleda se pored ostalog i u tome što vrat sa svojih, po nekim autorima 100 limfonoda, predstavlja centralni položaj limfopoetskog aparata. Pored svima poznatog i očekivanog širenja patoloških procesa iz područja glave i vrata u limfne čvorove na vratu, dokazani su aferentni putevi širenja patoloških procesa iz abdomena limfnim sudovima preko duktus toracikusa u limfne čvorove vrata. Sve smo češće svjedoci biopsijom potvrdjenih metastaza na vratu od strane primarnih tumora abdominalnih organa npr. želudac, bubreg i sl..

Uzroci uvećanog limfnog čvora su mnogobrojni: infekcije, sistemske bolesti, maligne bolesti, alergijske bolesti, autoimune bolesti.

Regije vrata i porijeklo metastaza karcinoma po regijama (Sl. 1):

I - (**I A submentalna i I B submandibularna**): **I A**- Pod usta, prednji dio jezika, prednji mandibularni alveolarni greben i donja usna. (Križaju se) **I B**- usna šupljina, prednji dio nosne šupljine, submandibularna žlijezda.

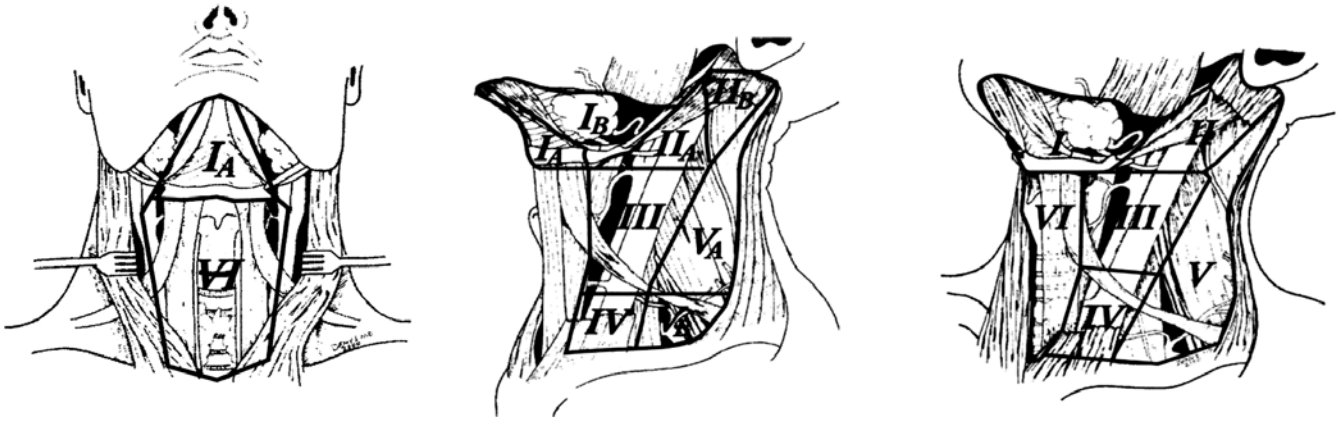
II - (**Gornja jugularna A i B**): Usna šupljina, nosna šupljina, nazo-, hypo- i oropharynx te parotidna žlijezda.

III - (**Srednja jugularna**): Usna šupljina, nazo-, hypo- i oropharynx i larynx.

IV - (**Donja jugularna**): Hypopharyx, vratni dio jednjaka, larynx, želudac (Virchow-ljev čvor)

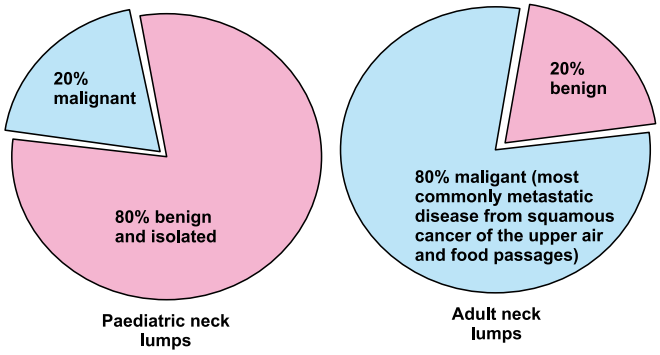
V - (**Stražnji trougao A i B**): nazo- oropharynx, Tireoidna žlijezda.

VI - (**Prednji odjeljak**): Tireoidna žlijezda, vrh pirformnog sinusa, vratni dio jednjaka (Delphian).



Sl. 1 Regije vrata i porijeklo metastaza karcinoma po regijama

Služba za bolesti uha, grla, nosa i maksilofacijalnu hirurgiju[1], Služba za neurohirurgiju[2]
Kantonalna bolnica Zenica, Crkvice 67, 72000 Zenica, Tel. 032 405 133; e-mail: esmasa2010@live.com



Sl. 2 Pravilo 20 : 80

Potrebno je voditi računa o *starosnoj dobi pacijenta*. U menadžmentu tumefakcija na vratu može nam pomoći **pravilo 20 : 80** koje kaže da je kod djece 20% šanse da se radi o malignitetu kao uzroku tumefakta na vratu dok je kod odraslih to 80% šanse.(3)

1. Takodje od pomoći može biti i **pravilo 20 : 40** prema kojem:

- za pacijente **do 20** godina starosti najčešći uzrok tumefakcije na vratu je inflamatorne prirode (npr. tonsillitis) ili kongenitalne ciste vrata ili limfomi.
- za pacijente dobi **od 20 do 40** godina najčešće se radi o patologiji pljuvačnih žlijezda (kalkuloze, infekcije ili tumori) zatim patologija štitne žlijezde ili hronične infekcije (TBC , HIV...), i na kraju
- za pacijente **starije od 40** godina najčešći su uzroci primarni ili sekundarni maligniteti.

2. Dalje u diferencijalno dijagnostičkom pogledu od velikog značaja su nam simptomi (bol, disfagija, disfonija, gubitak kilaže...), pregled glave i vrata (obavezno pregledati skalp), KKS, SE, RTG pulmo, UZ vrata, endoskopski pregled gornjih aerodigestivnih puteva, treba tražiti uvećane limfonode abdomena i medijestinuma te metastaze u jetri, slezeni i aksilama, od pomoći nam može biti i FNA (fine nidle aspiration), a najveću vrijednost ima **biopsija i PH verifikacija.**

Prikaz slučaja:

Pacijentica starosti 45 godina.

Operisana prvi put u Zenici u ETA . Operacija tumora na lijevoj strani vrata u opštoj anesteziji. Prvi znaci bolesti se javili nekoliko mjeseci ranije, nije imala nikakvih tegoba, indikacija za operaciju postavljena jedan mjesec prije op.

Operacija urađena 03. 12. 2007. god Op: *Extirpatio tm colli l. sin. in toto*. PH br. 5790/2007: Dg. *Carcinoma planocellulare metataicum lymphonodii*. Limfni čvor promjera 3,5 cm, ovalnog oblika. Regija 2; 3 vrata. Predložena tonzilektomija obostrano na što pacijentica nije pristala.

Dana17. 03. 2008 god. prvi put pregledana od strane onkologa kada se predloži/potvdi indikacija od strane ORL za endoskopju, MLS (mikrolaringoskopija), slijepa biopsija epifarinksa.

Sljedeća hospitalizacija na ORL Klinici u Sarajevu od 25. 03. 2008 do 08. 04. 2008 god. gdje se uradi panendoskopija /epi, mezo, hipofarinks i larinx, jednjak/. nalaz potpuno uredan te se ne uzme materijal za PH verifikaciju. U opštoj ETA se uradi gore navedno 03. 04. 2008. god. Rađene dodatne pretrage: CT vrata, ORL pregled, Mamografija, UZV abdomena i male zdjelice, UZV vrata, Ginekološki pregled, Ranije rađeni rtg pulmo, Pregledi interniste i anesteziologa.

31. 03. 2008 god. predloži se PKT i irradijaciona terapija po protokolu za nepoznate primarne tumore ali se odustane od predloženog radi vremenske distance od uspostavljanja dijagnoze. Kontrole za jedan mjesec, nakon toga za 2 mjeseca. Kontrolni nalazi UZV vrata, abdomena, dojki, aksila- uredni. Lab.nalazi u fiziološkim granicama. Od strane ORL predlaže se tonzilektomija.

Daljnje kontrole neredovne, ORL kontrola u nekoliko navrata te svaki put predložena tonzilektomija u opštoj anesteziji. Nije išla na onkološke kontrole. ORL pregledima ne nađe se signifikantnih promjena suspektna na malignu bolest.

Dana 12. 10. 2009 god. uradi se u K B Zenica u opštoj ETA op. : *Tonsillectomia bil*. PH verifikacija obje tonzile

PH preparat br 1/lijeva nepčana tonzila/ br 5566/2009 Dg: *Carcinoma planocellulare invasivum tonsillae palatinae.*

Postoperativni tok protekao uredno. Kontrole ORL jedanput mjesečno. Onkološka kontrola nije obavljena (iako je predložena).

Zaključak:

Čest diferecijalnodijagnostički problem u svakodvenoj kliničkoj praksi. Od velike važnosti može biti dob pacijenta jer su u dječijoj dobi najčešći uzroci upale bakterijske I virusne te kongenitalne ciste, dok u zreloj dobi to su najčešće malignomi a zatim promjene upalne I kongenitalne prirode.(1,2,3,5)

Priroda uzročnika oboljenja može biti povezana sa regijom u kojoj se javlja tumefakcija. U dječijoj dobi

tumorozne tvorbe regija 4 I 5 su u oko 60% slučajeva u dječijoj dobi uzrokovane malignim oboljenjima.(5)

U odrasloj dobi najčešći uzročnici su maligna oboljenja I to karcinomi (skvamocelularni, epiteloidni, adeno I sl.) zatim melanoma, limfomi I sl.(5). U slučaju potvrde metastatskih tumora na vratu i ako se ne pronađe primarni tumor potrebno uporno i strpljivo pratiti kliničko stanje pacijenta te ne odustajati od traganja za primarnim sijelom bolesti.

Literatura:

1. Revisions Proposed by the American Head and Neck SocietyNeck Dissection Classification Update and the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery
2. K. Thomas Robbins, MD; Garry Clayman, MD; Paul A. Levine, MD;et all *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:751-758
3. R.S.Dhillon,C.A.East,EAR,NOSE AND THROAT AND HEAD AND NECK SURGERY,second etition,CHURCILL LIVINGSTONE An imprint of Harcourt Publisher Limited,Head and neck neoplasia,Neck lumps-introduction,88-92
4. Pocket Guide To TNM STAGING OF HEAD AND NECK CANCER AND NECK DISSECTION CLASSIFICATION - Neck Dissection Classification Committee American Head and Neck Society
5. Cummings Otolaryngology—Head & Neck Surgery 3rd ed. c1998.;Copyright © 2005, Mosby, Inc. Chapter 112 - DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NECK MASSES 2640-2662
6. Ballenger's Manual of Otorhinolaryngology Head and Nec Surgery, James B. Snow Jr, MD; Ch 41,NEOPLASMS OF THE NASOPHARYNX Frank G. Ondrey, MD, PhD Simon

MALIGNI MENINGEOM KLINIČKI MANIFESTIRAN KAO POLIPOZNA UPALA SREDNJEG UHA
Prikaz slučaja

Đenad Hodžić[1], Hakija Bečulić[2], Nermin Hrnčić[1]

Sažetak:

Cilj rada je da ukaže na mogućnost atipične prezentacije, rijetkih i potencijalno opasnih kliničkih entiteta, koji se moraju rješavati multidisciplinarno. Početak puta do uspostavljanja definitvne dijagnoze je bio na Službi za ORL i MFH i klasičnih simptoma hronične upale srednjeg uha da bio završio sa premještajem na Službu za neurohirurgiju, zajedničkoj operaciji te potvrde prirode bolesti PH verifikacijom. Iako se nije moglo radikalno otkloniti malignom vrijeme proteklo od operacije bez izraženijih tegoba uz zadovoljavajući kvalitet života, daje nam za pravo da ne odustajemo od palijativnih operativnih zahvata.
Ključne riječi: maligni meningeom, multidisciplinarni pristup, palijativne operacije

Uvod

Meningeomi su najčešći primarni neneuroepitelijalni tumori mozga, koji se, u većini slučajeva, karakterišu sporim rastom i najčešće su kurabilni nakon kompletne resekcije. Međutim, u rijetkim slučajevima mogu poprimiti lokalno invazivan karakter ili dati metastaze. Tada je riječ o atipičnoj ili malignoj formi (1,2).

Meningeomi se javljaju sa inidencom oko šest na stotinu hiljada stanovnika. Prema WHO se klasificiraju u tri gupe: benigni (gradus I), atipični (gradus II) i maligni (gradus III).Čine 20% intrakranijalnih tumora. Oko 90-95% meningeoma su histološki benigni, 5-7 % atipični i 1-2.8% su maligni (3).

U etiologiju meningeoma uključeni su genetički faktori, hormoni, jonizirajuće zračenje, elektromagnetni talasi, hormoni, alergijska dijateza i trauma glave (9).

Klinička slika meningeoma je veoma raznolika i uglavnom je determinisana lokalizacijom tumora. Meningeomi su, uglavnom, spororastući tumori, koji dovode do postepenog povećanja intrakranijalnog pritiska, stoga je početna manifestacija obično parcijalna ili generalizirana tjelesna slabost, koja traje mjesecima ili godinama.

[1]Služba za bolesi uha, grla, nosa i maksilofacijalnu hirurgiju, [2]Služba za neurohirurgiju,
Kantonalna bolnica Zenica, Crkvice 67, 72000 Zenica, Tel. 032 405 133; e-mail: esmasa2010@live.com

Fokalni neurološki simptomi se razvijaju kasnije i ukazuju na anatomsku lokalizaciju procesa (21). Standardna dijagnostika meningeoma se bazira na kliničkom i neurološkom nalazu, kompjuterizovanoj tomografiji (CT) i magnetnoj rezonanci (MRI). Dijagnostika se dopunjuje sa nalazima hormona kod sekretonih tumora i tumorskim markerima (21).

Prikaz slučaja:

U junu 2009. god. pacijentica primljena na Službu za uho, grlo, nos i makslofacijalnu hirurgiju Kantonalne bolnice u Zenici zbog polipozne upale srednjeg uha. Unazad šest mjeseci postepeni gubitak sluha, bol u lijevom uhu, vrtoglavice, slabost na lijevoj strani lica.

CT snimak glave je pokazao ekspanzivni proces lijevo temporobazalno sa destrukcijom piramide temporalne kosti. MRI glave je pokazao veliki ekspanzivni proces koji u potpunosti razara piramidu temporalne kosti i ekstendira do kavernoznog sinusa. Drugi lateralni dio ekspanzivnog procesa zahvata temporalnu regiju srednjeg uha i dijelom pterigopalatinu jamu.

U dogovoru sa neurohirurzima pristupi se zajedničkom operativnom zahvatu

Urađena je radikalna timpanomastoidektomija, otvorena tehnika sa odstranjenjem patoloških promijena u mastoidu te srednjem uhu. Koštani labirint i kanal n. facialisa nepromijenjeni.

Otvorili smo duru odstranili temporobazalni intraduralni dio tumora, koji ima klivaž prema mozgu, ali je adherentan. Duru smo sa unutrašnje strane očistili od dijelova tkiva, a preostale dijelove, koagulisali.

Koliko je moguće uklonili smo ekstraduralni dio tumora, koagulisali vanjsku površinu dure.

PH nalaz je pokazao maligni meningeom.

Kontrolni CT snimak glave je pokazao kolekciju zraka u predjelu opisanog tumora, te manju tumorsku reziduu u predjelu stražnje lobanjske jame. .

Mjesec dana nakon operacije ponovno primljena na neurohirurški odjel zbog pojave supkutane gnojne kolekcije u predjelu operativnog reza, što se u cijelosti sanira.

Krajem 2009 godine i početkom 2010 godine pacijentica ležala na Klinici za Onkologiju UKC Sarajevo kad je provedena radio terapija

U sedmom mjesecu ove godine na našem odjelu u lokalnoj anesteziji urađena biopsija uvećanog limfnog čvora na vratu sa lijeve strane. PH nalaz iz Onkološkog instituta u Ljubljani sa Dg. Infiltrativni mioepitelni karcinom, niske stope maligniteta

Po treći put se prima na naš odjel radi planirane disekcije lijeve strane vrata. Dana 23.09.2010 godine uradi se modificirana radikalna disekcija lijeve strane vrata (uz poštedu unutrašnje jugularne vene).

Zaključak:

Prezentirani slučaj ukazuje na mogućnost atipične prezentacije, rijetkih i potencijalno opasnih kliničkih entiteta, koji se moraju rješavati multidisciplinarno. Ovo su rijetke kliničke kondicije, na koje ipak treba misliti u svakodnevnom kliničkom radu.

Iako se nekad zbog ekstenzije procesa ne može postići potpuno izliječenje niti radikalno odstraniti patološki proces, multidisciplinarnim pristupom i postoperativnim praćenjem pacijenta može se život značajno produžiti i postići zadovoljavajuća kvaliteta života.

Palijativne hirurške intervencije u hirurškoj praksi imaju opravdanje. Pri tome treba imati multidisciplinaran pristup problemu i uzeti u obzir lokalizaciju i ekstenziju maligne bolest, maligni potencijal, ranija iskustva u sličnim slučajevima, očekivanu dužinu i kvalitet života, etički i psihosocijani aspekt i sl.

Literatura

1. Üzum N, Gülen AÖA. Histopathological parameters with Ki-67 and bcl-2 in the prognosis of meningiomas according to WHO 2000 classification. Tumori, 2008; 94: 389-397.
2. Kayaselçuk F, Zorludemir S, Bal N et all. The expression of survivin and Ki-67 in meningiomas: correlation with grade and clinical outcome. Journal of Neuro-Oncology, 2004; 67: 209-214.
3. Sade B, Chahlavi A, Krishnaney A, et all. World Health Organisation Grades II and III Meningiomas Are Rare in the Cranial Base and Spine. Neurosurgery, 2007; 61: 1194-1197.

PATOLOŠKA FRAKTURA KIČME POVEZANA SA KARCINOMOM DOJKE

Case report

Alma Mekić-Abazović[1], Hakija Bečulić[2], Senad Dervišević[3]

SAŽETAK

U radu je prezentiran slučaj karcinoma dojke kod mlade pacijentice koji je otkriven retrogradno, nakon frakture petog slabinskog kralješka. Bolest se manifestovala subjektivnim bolom u donjem dijelu leđa, bez drugih znakova. Ambulantno je urađen radiografski snimak torakalne i lumbalne kičme, te nativna kompjuterizirana tomografija koja je verifikovala patološku, kompresivnu frakturu petog slabinskog pršljena. Od strane neurohirurga pacijentica je upućena na Kliniku za ortopediju i traumatologiju Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu, gdje je konzervativno liječena. U toku hospitalizacije urađena je dodatna dijagnostika-mamografija i ultrazvuk dojki, koji su pokazali da se radi o karcinomu desne dojke sa metastazama u kostima. Konzilijarno smo se odlučili za neoadjuvantnu hemioterapiju i operativni tretman nakon postignutog *„down staging"*. Slijedila je postoperativna hemioterapija taksanima. Kontrolna dijagnostika je pokazala da nema znaka recidiva.
Ključne riječi: patološka fraktura, kompjuterizirana tomografija, karcinom dojke.

Pathological spine fracture associated with breast cancer

Alma Mekić-Abazović[1], Hakija Bečulić[2], Senad Dervišević[3]

ABSTRACT

In this paper we presented a case of breast cancer in young patient, which was discovered retroactively, after fracture of the fifth lumbar vertebra. The disease was manifested by with low back pain without other signs. In primary level was performed radiography of the thoracic and lumbar spine, and native abdominal computed tomography which were verified by pathological, compressive fracture of the fifth lumbar vertebra. From the neurosurgery patient was referred for examination to the Department of Orthopedic and Traumatology Clinical Center University in Sarajevo, which was treated conservatively. During the hospitalization, supplementary examination-mammography and breast ultrasound were performed, which were showed carcinoma on the right breast with bone metastasis. We decided to recommend neoadjuvant chemotherapy and surgical treatment after "down staging". It was followed postoperative chemotherapy with taxanes. The control procedures were showed that there was no sign of recurrence.
Key words: pathological fracture, computed tomography, breast cancer.

Corresponding author:
Alma Mekić-Abazović
Služba za onkologiju, hematologiju i radioterapiju
Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67, 72 000 Zenica, Bosna i Hercegovina
Phone: +387 32 405 133; +387 32 405 534;
E-mail: dralmaa@hotmail.com

Služba za onkologiju, hematologiju i radioterapiju[1], Služba za neurohirurgiju[2], Služba za hirurške bolesti[3]; Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina
Department of oncology, hemathology and radiotherapy[1], Department of neurosurgery[2], Department of surgery[3]; Cantonal Hospital Zenica, Zenica, Bosnia and Herzegovina
Adresa autora: J.U. Dom zdravlja "Izudin Mulabećirović Izo" Tešanj; O.Pobrića bb, 74 260 Tešanj; tel/fax: 032 650 677

UVOD

Rak dojke je na prvom mjestu obolijevanja od malignih bolesti kod žena i na njega otpada 32% svih malignoma (1). Godišnje se u svijetu registruje oko milion novooboljelih. Incidenca je veća u visokorazvijenim zemljama i iznosi ¼ novih slučajeva raka u žena (2-4). Mediteranske i istočne zemlje imaju manju incidencu raka dojke od zapadnih zemalja. Iako je identificiran niz riziko faktora, etiologija raka dojke nije još razjašnjena. Najčešći faktori rizika su: dob, pol, genetsko nasljeđe, rana menarha, kasna menopauza, povećan nivo holesterola, benigne promjene u dojci, supstituciona hormonalna terapija i nerađanje (1,5).

Najčešća mjesta metastaziranja su kosti, mozak, pluća, jetra, te kontralateralni karcinom. Prema istraživanjima nekoliko studija, kosti su najčešće sijelo metastaza karcinoma dojke –kod 70-80% bolesnica (**4,6,7**). Najveći broj bolesnica sa koštanim metastazama bio je tumorskog gradusa I i II (4). Analiza promjena u strukturi kostiju je pokazala da veći broj bolesnica ima osteolitički tip metastaza. Karlica je najčešće zahvaćena, kao i lumbosakralni kralješci. Takođe je veća učestalost koštanih metastaza u bolesnica sa visokopozitivnim estrogenim (ER) i progesteronskim (PR) receptorima (2).

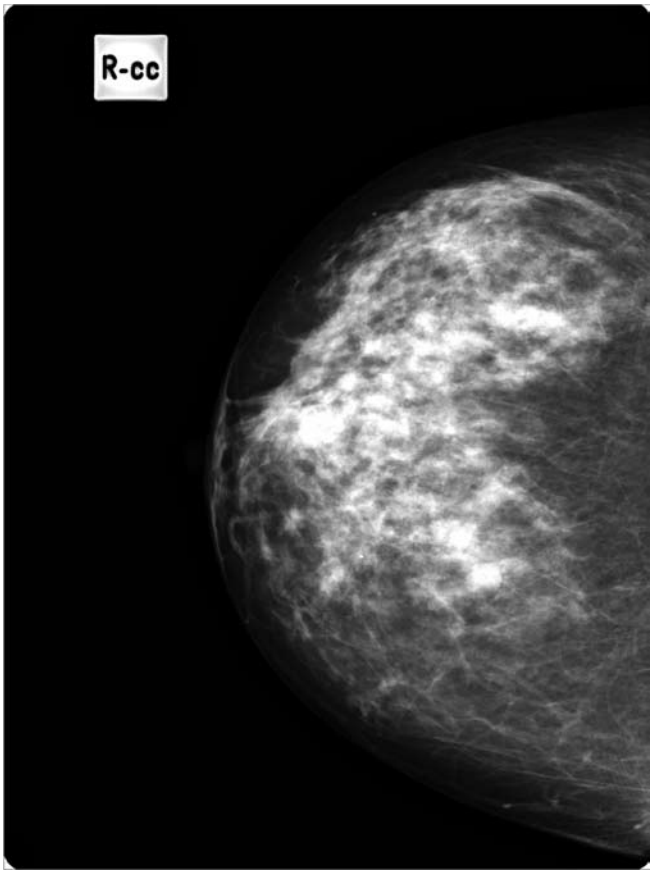
U ovom radu prezentirat ćemo slučaj mlade pacijentice kod koje je karcinom dojke otkriven nakon kompletne dijagnostičke obrade, a koja je inicijalno indicirana zbog subjektivnog osjećaja bola u donjem dijelu leđa, bez drugih simptoma i znakova bolesti.

Ovaj primjer, zasigurno, ima svoje mjesto u svakodnevnom radu kliničara.

Slika 1: metastatska promjena na trupu L5 kralješka.

PRIKAZ SLUČAJA

Tridesetdevetogodišnja pacijentica se prvi put javila onkologu na Službi za onkologiju Kantonalne bolnice Zenica u januaru, 2010.godine. Prvobitno je, polovinom novembra 2009.godine, zbog intenzivnog bola u donjem dijelu leđa ambulantno dijagnostički obrađena. Postavljena je indikacija za hitan snimak nativne kompjuterizirane tomografije torakolumbalne kičme (CT-SIEMENS System SOMATOM Definition AS Model No 08098027, Serial No 64383 2009) koji je pokazao da se radi o opsežnim promjenama po tipu koštanog razdora analizom obuhvaćenih koštanih elemenata od L3-S1 po tipu sekundarnih depozita uz patološku frak-



Slika 2: mamografija desne dojke.

turu petog slabinskog kralješka (slika 1).

U visini L5/S1 mekotkivna area prominirala je u spinalni kanal. Pacijentica je od strane neurohirurga upućena na konsultaciju vertebrologa na Kliniku za ortopediju i traumatologiju Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu. Konzilijarno je donijeta odluka o konzervativnom tretmanu patološke frakture petog slabinskog kralješka. U toku hospitalizacije su na Klinici urađene dodatne, proširene, dijagnostičke procedure uključujući mamografiju (Mamograf SENO 700T-8001, 2003.

200V/240V, 6 KVA, PH1-50/60 Hz) i ultrazvuk dojki (M2540A ULTRASOUND SYSTEM PHILLIPS ULTRASOUND 2005-05, Bothell, WA USA 98041-3003, 100-240V, 50-60 Hz) (3). Mamografija je pokazala mnogobrojne mikrokalcifikate malignog tipa (slika 2).

Takođe je urađena i punkciona biosija desne dojke, te je uzorak poslan na PH analizu. Citološki nalaz je potvrdio malignu prirodu punktata desne dojke, koji je citomorfološki karcinom duktalnog tipa. Pri prvom pregledu onkologa na Službi za onkologiju Kantonalne bolnice Zenica, u januaru 2010. godine, u lokalnom nalazu je nađena manja desna dojka u odnosu na lijevu. Koža desne dojke je u donjoj trećini bila hiperemična, palpatorno tvrđe konzistencije, bezbolna. Površno je palpirana tumefakcija veličine zrna prosa. Limfni čvor u desnoj aksili je bio palpabilan, bezbolan, fiksiran, veličine oko 0,5 cm. Tumorski markeri CA 15_3 je iznosio 971, CEA 7,54, a CA 19_9 59,14. Indicirana je scintigrafija skeleta. Konzilijarno je donijeta odluka da se pacijenti uradi biopsija desne dojke sa PH verifikacijom nakon čega je uslijedila odluka o daljem liječenju. PH nalaz je pokazao da se radilo o duktalnom, (kribriformnom), invazivnom karcinomu dojke gradus II. Slijedio je ponovni prikaz Konzilijumu za malignome dojke, koji se odlučio za neoadjuvantnu hemioterapiju antraciklinima šest ciklusa, bisfosfonate i palijativnu iradijaciju torakolumbalne kičme sa reevaluacijom nakon toga. Nakon provedenog prvog ciklusa hemioterapije pacijentica je upućena na palijativnu iradijaciju kičme na Kliniku za onkologiju Kliničkog centra u Sarajevu, gdje je, krajem januara, te početkom februara 2010.godine, palijativno iradirana na područje torakalne kičme i L1 kralješka TD 20 Gy/5f (u pet frakcija) jednim direktnim poljem, te na područje L2/L5 plus sakroilijačni zglobovi TD 20 Gy/5f. Iradijacija je protekla bez nusefekata. Slijedio je nastavak preostalih pet ciklusa hemioterapije koju je pacijentica podnijela bez tegoba. Na reevaluaciji u maju, 2010. godine scintigrafija skeleta (PRISM 2000 XP, Cleveland, USA) je pokazala difuzne metastatske promjene skeleta. Na ultrazvuku desne dojke (M2540A PHILLIPS, Bothell, USA 2005, 100-240 V, 50-60 Hz) su verificirani difuzni, a osobito na nivou gornjeg lateralnog kvadranta periareolarno, sitni mikrokalcifikati koji upućuju na karcinom, te dvije hipoehogene aree promjera 1,1 cm i 0,6 cm koje su u sklopu primarnog procesa. Signifikantni limfonodi u desnoj aksili su bili do 1,5 cm. Kontrolni tumorski marker CA 15_3 je iznosio 86,9 (prethodni 971). Radiografija (RTG) pluća je bila uredna. Alkalna fosfataza (ALP) je iznosila 52. Konzilijarno je odlučeno da se kod pacijentice nakon odličnog odgovora na hemioterapiju indicira operacija desne dojke iz komfora. U junu, 2010.godine urađena je mastektomija desne dojke sa disekcijom drugog nivoa desne pazušne jame. PH nalaz je pokazao da se radi o duktalnom (kribriformnom) invazivnom karcinomu dojke gradus II, veličine 5x4 cm. Od osam izvađenih limfnih čvorova, šest je bilo zamijenjeno tumorskim tkivom. Maligne ćelije su imunohistohemijski pokazivale ekpresiju ER (estrogenskih) receptora na više od 80% jakim intenzitetom, PR (progesteronskih) na oko 1% slabim intenzitetom, dok su HER -2/neu bile negativne. Postoperativno je pacijentica bila podvrgnuta hemioterapiji taksanima šest ciklusa bez nusefekata. Kontrolni pregled u januaru, 2011.godine, a koji je obuhvatao kontrolnu mamografiju lijeve dojke, ultrazvuk postoperativnog ožiljka, limfne drenaže, jetre, te RTG pluća je bio bez znaka recidiva. Tumorski marker CA 15-3 je bio 49,9. Scintigrafija skeleta je pokazala regresiju metastatskih promjena na kostima u odnosu na prošlogodišnju. Pacijentica je nastavila terapiju bisfosfonatima i hormonalnu terapiju lijekovima iz grupe aromataza inhibitora. Na redovnim je tromjesečnim kontrolama.

U prezentiranom slučaju CT dijagnostikom torakolumbalne kičme kod pacijentice je verifikovana patološka fraktura petog slabinskog kralješka. Ona je prethodno ambulantno liječena antireumaticima i analgeticima. To je bio samo prvi korak u detaljnoj dijagnostici koja je slijedila. Mamografija i ultrazvuk su postavili visoku sumnju na primarni karcinom desne dojke koji se potvrdi biopsijom i patohistološkom analizom. S obzirom da se kod pacijentice radilo o metastatskom tumoru, konzilijarno se odlučilo za neoadjuvantnu hemioterapiju (8-11). Postizanjem „*down staginga"* hemioterapijom, omogućen je operativni zahvat desne dojke kod pacijentice koja je primarno bila inoperabilna (9,11,12). Patohistološkom verifikacijom je dokazan duktalni, kribriformni, invazivni karcinom dojke gradus II. Od osam izvađenih limfnih čvorova iz desne aksile, šest je bilo zamijenjeno tumorskim tkivom što je bio, više no dovoljan dokaz o agresivnoj prirodi ovog tumora. Najčešća mjesta metastaziranja, prema dosadašnjim istraživanjima, su jetra, kosti, pluća, mozak (2,13). Naime, studije su pokazale da se karcinom dojke u velikom postotku otkrije u metastatskom stadiju (13).

U ovom slučaju pacijentica je ambulantno liječena antireumaticima i analgeticima oko godinu dana. Dakle,

bolest nije bila prepoznata na primarnom nivou, iako je bolesnica inicijalno imala subjektivni bol u donjem dijelu leđa koji nije bio kupiran propisanom terapijom. To je bio dovoljan pokazatelj da je trebalo uraditi dodatnu dijagnostiku još tada, a ne godinu dana kasnije, jer je bolest u startu bila metastatska. Sama životna dob pacijentice, tok bolesti i napredovanje simptoma bili su faktori rizika o kojima se moralo pozabaviti (1). Prvi tumorski markeri CA 15_3 koji je iznosio 971, te CA 19_9 koji je iznosio 59,14 su bili alarmantan znak. Kontrolni markeri nakon hemioterapije i operativnog zahvata na desnoj dojci su bili u referentnim vrijednostima. Prema podacima iz literature, evidentno je da je došlo do smanjenja stope mortaliteta za 25-30% zahvaljujući prevenciji (14) i Nacionalnim programima prevencije. Takođe, zahvaljujući prevenciji povećan je broj pacijenata sa ranim karcinomom dojke.

Iz prezentiranog slučaja se može zaključiti koliki je značaj ranog otkrivanja karcinoma dojke samopregledom i skriningom. Kod ranog karcinomna dojke prognoza je dobra, a kod metastatskog izuzetno loša. To su dvije krajnosti koje nam moraju stalno biti na umu kad insistiramo na prevenciji, bilo da radimo na primarnom, sekundarnom ili tercijernom nivou zdravstvene zaštite. Dosad navedeno argumentovano dokazuje koliko primarna zdravstvena zaštita mora biti primarna i sveobuhvatna, te posmatrati pacijenta u cjelini, a ne samo po izolovanoj simptomatologiji.

Ukoliko se ispoštuju ovi osnovni postulati medicine, tercijerni nivo zdravstvene zaštite će imati onkološkog pacijenta sa boljom prognozom, imajući u vidu da je izgubljeno vrijeme, u stvari, izgubljen pacijent.

LITERATURA

1. Lof M, Weiderpass E. Impact of diet on breast cancer risk. Curr Opin Obstet Gynecol 2009;21:80–85.
2. Lee JH, Rosen EL, Mankoff DA. The Role of Radiotracer Imaging in the Diagnosis and Management of Patients with Breast Cancer: Part 1—Overview, Detection, and Staging. J Nucl Med 2009;50:569–581.
3. Hogben RKF. Screening for breast cancer in England: a review. Curr Opin Obstet Gynecol 2008;20:545–549.
4. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. Br J Cancer 1987;55:61-66.
5. Paluch-Shimon S, Ben-Baruch N, Wolf I, Zach L, Kopolovic J, Kruglikova A, Modiano T, Yosepovich A, Catane R, Kaufman B. Hormone Receptor Expression Is Associated With a Unique Pattern of Metastatic Spread and Increased Survival Among HER2-Overexpressing Breast Cancer Patients. Am J Clin Oncol 2009;32: 504–508.
6. **Diel IJ, Kaufmann M, Goerner R, Costa SD, Kaul S, Bastert G.** Detection of tumor cells in bone marrow of patients with primary breast cancer: a prognostic factor for distant metastasis. Am J Clin Oncol 1992;10:1534-1539.
7. Diel IJ, Jaschke A, Solomayer EF, Gollan C, Bastert G, Sohn C, Schuetz F. Adjuvant oral clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to the bone marrow—a long-term follow-up. Annals of Oncology 2008;19: 2007–2011.
8. Jacot W, Bibeau F, Gourgou-Bourgade S, Gutowski M, Colombo PE, Bleuse JP, Kramar A, Romieu G. Phase II Trial of Dose Dense Docetaxel Followed by FEC100 as Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Operable Breast Cancer. Am J Clin Oncol 2010;33: 544–549.
9. Caudle AS, Hunt KK. The neoadjuvant approach in breast cancer treatment: it is not just about chemotherapy anymore. Curr Opin Obstet Gynecol 2011;23:31–36.
10. Tourneau CL, Dettwiler S, Beuzeboc P, Alran S, Laurence V, Pierga JY, Freneaux P, Sigal-Zafrani B, Dieras V, Vincent-Salomon A. Pathologic Response to Short Intensified Taxane-free Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Highly Proliferative Operable Breast Cancer. Am J Clin Oncol 2011;00:000–000.
11. Poncet B, Colin C, Bachelot T, Jaisson-Hot I, Derain L, Magaud L, Fournel-Federico C, Mousseau M, Tigaud JD, Jacquin JP, Trillet-Lenoir V. Treatment of Metastatic Breast Cancer: A Large Observational Study on Adherence to French Prescribing Guidelines and Financial Cost of the Anti-HER2 Antibody Trastuzumab. Am J Clin Oncol 2009;32:369–374.
12. McCloskey SA, Lee SP, Steinberg ML. Roles and types of radiation in breast cancer treatment: early breast cancer, locoregionally advanced, and metastatic disease. Curr Opin Obstet Gynecol 2011;23:51–57.
13. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, Dickler M, Overmoyer BA, Reimann JD, Sing AP, Langmuir V, Rugo HS. Randomized Phase III Trial of Capecitabine Compared With Bevacizumab Plus Capecitabine in Patients With Previously Treated Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 23:792-799.
14. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun JM. Cancer Statistics, 2008. Cancer J Clin 2008;58:71–96.

KARCINOM PLUĆA I KARCINOM UTERUSA KOD ISTE PACIJENTICE KAO ODVOJENI ENTITETI

Alma Mekić-Abazović[1], Hakija Bečulić[2], Senad Dervišević[3]

SAŽETAK

U radu je prikazan slučaj pacijentice sa nesitnoćelijskim karcinomom desnog pluća kod koje je nakon četiri godine dijagnosticiran i karcinom uterusa. Bolest se prvobitno manifestovala otežanim disanjem i to naročito u vrijeme vlažnih dana i suhim kašljem koji se nije smirivao na antibiotike. Urađena je kompletna dijagnostika, uključujući radiografiju pluća, bronhoskopiju sa transbronhalnom biopsijom, kompjuteriziranu tomografiju grudnog koša i abdomena, ezofagogastroduodenoskopiju, mamografiju, tumorske markere i ostalu laboratoriju.
Dijagnostičke analize su pokazale da se radilo o nesitnoćelijsakom karcinomu desnog pluća. Konzilijarno se odlučilo za dva ciklusa hemioterapije neoadjuvantno, te nakon toga operativni tretman desnog pluća. Postoperativno je urađena reevaluacija kod pacijentice i nakon toga su se sprovodile samo redovne kontrole onkologa. Četiri godine poslije kod iste pacijentice se dijagnositicirao i karcinom uterusa. Uradila se histerektomija sa adneksektomijom. Sprovedena je adjuvatna iradijaciona terapija. Pacijentica je od tada pod redovnom kontrolom ginekologa.
Ključne riječi: nesitnoćelijski karcinom pluća, adenokarcinom, karcinom uterusa

Corresponding author:
Alma Mekić-Abazović
Služba za onkologiju, hematologiju i radioterapiju
Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67, 72 000 Zenica, Bosna i Hercegovina
Phone: +387 32 405 133; +387 32 405 534;
E-mail: dr.alma.kbz@gmail.com

UVOD

Karcinom pluća predstavlja nekontrolisanu proliferaciju ćelija pluća, koje ne podliježu normalnim regulatornim mehanizmima rasta u organizmu sa infiltracijom i invazijom plućnog tkiva.

Na drugom je mjestu po obolijevanju, a na prvom po smrtnosti kod oba spola (1). Uzrokuje 6% svih smrti u SAD. U ženskoj populaciji na plućni karcinom otpada 6,5% novih slučajeva karcinoma, dok je kod muškaraca 15,4% (2). Karcinom pluća je ispred karcinoma dojke kao vodeći među uzrocima smrti od malignih bolesti kod žena. I u Evropi je karcinom pluća najčešća maligna bolest. Svake godine se na teritoriji Evrope registruje oko 400 000 novootkrivenih slučajeva (3.). Oko 85% karcinoma pluća otpada na adenokarcinom, kao histološku kategoriju.

Pušenje je odgovorno za 90% karcinoma pluća. Osoba koja puši jednu kutiju cigareta dnevno ima dvadeset puta veći rizik za obolijevanje u poređenju sa nepušačima. Rizik raste sa većim brojem popušenih cigareta i što je mlađa dob kad se počelo pušiti. Pušači lula i cigara imaju veći rizik nego nepušači. Prestankom pušenja rizik se drastično smanjuje. Petnaestak godina nakon prestanka pušenja rizik je sličan riziku kod nepušača, iako se rizik nikada potpuno ne smanji. Drugi faktori rizika su: pasivno pušenje, azbest, arsen, nikal, radioaktivna prašina urana, katranski produkti, radon, povećan nivo holesterola i unos masti. Dob, pol i genetsko naslijeđe takođe imaju veliku ulogu u nastanku ove bolesti (4). Kancerogeni izazivaju genetske promjene koje izazivaju aktivaciju protoonkogena, a inaktivaciju tumor–supresorskih gena.

Služba za onkologiju, hematologiju i radioterapiju[1], Služba za neurohirurgiju[2], Služba za hirurške bolesti[3]; Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Najčešće mutacije kod karcinoma pluća su na genima: p53 i p34 (familijarne forme kod nepušača). Najveći broj pacijenata sa ovim karcinomom imaju hromozomske abnormalnosti na lokusima tumor-supresorskih gena ili mutacije poznatih onkogena, uključujući gen za EGFR (epidermalni faktor rasta), erbB2, MYC i K-RAS. Prekomjerna ekspresija EGFR korelira sa lošijom prognozom (5-7).

Postoji korelacija između ekspresije HPV 16 i HPV 18 kod žena nepušača i pojave karcinoma pluća (4).

Endometrijalni karcinom je najčešći ginekološki tumor kod žena. Statistički jedna od 80 žena starosti preko 75 godina ima ovaj karcinom. Najznačajniji riziko faktori za nastanak ovog karcinoma su rana menarha (prije 12 godine), kasna menopauza, korištenje estrogena i tamoksifena, starost, dijabetes, hipertenzija, debljina itd. (8)

Kod endometrijalnog karcinoma postoji mutacija p53 i pojačana ekspresija ER (estrogeni receptori). Pozitivna ekspresija HPV 16 i HPV 18 virusa prisutna je i kod endometrijalnog karcinoma (9).

U ovom slučaju prikazat ćemo slučaj pacijentice kod koje je otkriven nesitnoćelijski karcinom pluća (NSCLC), koji je liječen neoadjuvantno sa dva ciklusa hemioterapije, te nakon toga zbrinut operativno. Nakon četiri godine se kod iste pacijentice dijagnosticirao karcinom uterusa. Urađena je histerektomija sa obostranom adneksektomijom i sprovedena iradijacija. Pacijentica je bila na redovnim kontrolama.

Ovo bi moglo poslužiti kao primjer kliničarima u svakodnevnom radu s obzirom na, ne tako čestu, dvojnu patologiju karcinoma i dužinu preživljavanja imajući u vidu histološki tip karcinoma.

PRIKAZ SLUČAJA

Šezdesetčetvorogodišnja pacijentica, hronični opstruktivni plućni bolesnik, pušač, prvi put se javlja onkologu Službe za onkologiju i hematologiju Kantonalne bolnice Zenica, aprila 2010.god. Pacijentici je 2004.god. dijagnosticiran nesitnoćelijski karcinom desnog pluća, stadij T1N0M0. Patohistološki nalaz je potvrdio da se radilo o adenokarcinomu. Konzilijarno je odlučeno da se sprovedu dva ciklusa hemioterapije neoadjuvantno (Carboplatina/Etoposid), te da se nakon *„down staginga"* uradi resekcija desnog pluća sa radikalnom limfadenektomijom. Nakon toga, uradila se reevaluacija i pacijentica se redovno kontrolira kod pulmologa i onkologa. Nakon četiri godine, maja 2008.god., pacijentica se javila ginekologu zbog neredovnog menstrualnog krvarenja. Urađena je kompletna dijagnostika, ginekološki pregled, test po Papanikolau, transvaginalni ultrazvučni pregled i kompjuterizirana tomografija abdomena koji su verificirali karcinom uterusa.

Konzilijarno se odlučilo za radikalnu operaciju-histerektomiju sa obostranom adneksektomijom, te pelvičnom i paraaortalnom limfadenektomijom.

Patohistološki nalaz je pokazao da se radilo o adenokarcinomu uterusa, stadij pT2aN0M0. Maligne ćelije su imunohistohemijski pokazivale ekspresiju estrogenskih receptora (ER) i progesteronskih receptora (PR) na oko 50% ćelija u srednjem intenzitetu boje. Nakon toga, sprovedena je adjuvantna brahiterapija ostatka vagine. Pacijentica je bila na redovnim kontrolama ginekologa. Sa prvim dolaskom pacijentice na Službu za onkologiju i hematologiju Kantonalne bolnice Zenica indicira se kompletna dijagnostika koja uključuje: MRI abdomena i male zdjelice, CT toraksa, tumorske markere, scintigrafiju, EDGS, RTG pluća. Kompletna dijagnostika je bila uredna u decembru 2010.god., izuzev tumorskog markera CA 19-9, koji je iznosio 75,6, a prethodni iz aprila 2010.god. 30,1. Pacijentica je na redonim onkološkim kontrolama.

DISKUSIJA

U prezentiranom slučaju kod pacijentice koja je liječena od krcinoma pluća, histološki je potvrđen adenokarcinom, nakon četiri godine se dijagnosticirao karcinom uterusa istog histološkog tipa-adenokarcinom. U početku se mislilo da su to, doduše vrlo rijetko očekivane metastaze plućnog karcinoma, ali se histološki utvrdilo da je to drugi, *„de nuovo"* nastali karcinom uterusa. Prema literaturnim podacima, komorbiditet pacijentice (hronična opstruktivna plućna bolest) i pušački status preko 25 godina, prema literaturnim podacima povećavaju mogućnost pojave karcinoma pluća (1-3). Naime, istraživanja pokazuju da se karcinom pluća nalazi na drugom mjestu po obolijevanju, a na prvom mjestu po smrtnosti među malignim bolestima oba pola (2).

Nekoliko studija je istraživalo učestalost dvojne patologije karcinoma pluća i uterusa (4,5).

U praćenju i evaluaciji karcinoma pluća i uterusa veliku ulogu imaju turmoski markeri CEA, CA 19-9, CA 125, CYFRA 21-1/citokeratin fragment 19/ (10-12)

Kompjuterizirana tomografija (CT) je i dalje zlatni standard dijagnostike karcinoma pluća, a magnetna rezonanca (MRI) samo kod sumnje na zahvatanje vaskularnih i nervnih elemenata.

Nažalost, kod ove pacijentice nije rađen citogenetički profil, koji bi možda dao nove podatke o povezanosti dva potpuno odvojena „*de nuovo"* nastala karcinoma istog histološkog tipa.

Iz prezentiranog slučaja postavlja se pitanje da li je moguće preživljavanje od sedam godina kod adenokarcinoma pluća i koja je uloga genetike u dvojnoj patologiji karcinoma. Možda postoji dilema i u histologiji ova dva tumora-isti histološki tip, a odvojeni entiteti. Nadalje, ostaje nejasno da takva pacijentica, koja je genetski kodirana sa dva tumora tako dobro odgovori na radikalan operativni zahvat i na insuficijentnu hemioterapiju (samo dva ciklusa). Ovo još jednom potvrđuje kompleksnu prirodu maligne ćelije, koja udruženo sa greškama (mutacijama) na nivou gena i dalje ostaje izazov kako naučnicima, tako i onkolozima u njihovom svakodnevnom kiničkom radu.

LITERATURA

1. Maldonado F, Jett JR. Advances in the diagnosis of lung cancer: contribution of molecular biology to bronchoscopic diagnosis. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2010; 16:315–320.
2. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR, Bernatz PE, Payne WS, Pairolero PC, Bergstralh EJ. Screening for Lung Cancer A Critique of the Mayo Lung Project. Cancer 1991; 67: 1155-64.
3. Ginsberg RJ, Vokes EE, Raben A.(1997) Non small cell lung cancer in: Cancer Principles and Practice of Oncology. JR De Vita, S Hellman, SA Rosenberg. JB Lippincot Company, Philadelphia; pp858-911.
4. Cheng YW, Hui-Ling C, Gwo-Tarng S, Ling-Ling H, Jung-Ta C, Chih-Yi C, Jan-Ming S, Lee H. The Association of Human Papillomavirus 16/18 Infection with Lung Cancer among Nonsmoking Taiwanese Women. Cancer research. 2001; 61:2799–2803.
5. Nichols, K.E., et al., Germ-line p53 mutations predispose to a wide spectrum of early-onset cancers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001. 10(2): p. 83-7
6. Wikenheiser-Brokamp, K.A., Retinoblastoma regulatory pathway in lung cancer. Curr Mol Med, 2006. 6(7): p. 783-93
7. Matakidou, A., T. Eisen, and R.S. Houlston, Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. Br J Cancer, 2005. 93(7): p. 825-33.
8. Loerbroks ALJ. Schouten R, Goldbohm A, Van den Brandt PA. Alcohol consumption, cigarette smoking, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. Cancer Causes Control 2007; 18:551–560.
9. La Vecchia C, Bosetti C. Benefits and risks of oral contraceptives on cancer. European Journal of Cancer Prevention 2004; 13:467–470.
10. Charloux A, Hedelin G, Dietemann A et al.(1997) Prognostic value of histology in patients with non small cell lung cancer. Lung cancer,; 17: 123-134.
11. Colleoni M, Vicario G, Pancheri F, et al.(1997) A randomized phase II trial of cisplatinum plus mitomycin-C plus vinorelbine and carboplatin plus vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer. Int J Oncol;10:619–622.
12. Delbaldo C.(2003) Adding a second or a third drug to a chemotherapy regimen in patients with advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC): a meta-analysis of the lietrature. Proc Am Soc Clin Oncol;22:623.

KLINIČKA EVALUACIJA POVREDE VRATNE KIČME

Hakija Bečulić[1], Rasim Skomorac[1], Aldin Jusić[1], Alma Mekić-Abazović[2], Đenad Hodžić[3], Senad Dervišević[4]

SAŽETAK

Približno 5-10 % pacijenata bez svijesti koji se prime na odjel urgentne medicine, kao rezultat saobraćajnih nesreća ili padova, imaju značajnu povredu vratne kičme.
Jedna trećina povreda se pojavljuje na nivou C2 kralješka, jedna polovina na nivou C6 ili C7 kralježaka. Simptomi i znaci uključuju bol u vratu i ograničenost pokreta, neurološki deficit, radikulopatiju, paraplegiju ili kvadriplegiju. Rani tretman pacijenta sa povredom vratne kičme počinje na mjestu nesreće. Imobilizacija kičme smanjuje nepovoljno pomijeranje cervikalne kičme i smanjuje vjerovatnost neurološke deteriorizacije kod pacijenata sa nestabilnim povredama. U hospitalnim uslovima, menadžment povreda vratne kičme obuhvata radiološku evaluaciju, antiedematoznu terapiju, imobilizaciju ili operativnu stabilizaciju. Standardna radiografska evaluacija se sastoji od tri projekcije: profilna, anteroposteriorna i kroz otvorena usta. MRI ili CT su indicirani kod sumnje na povredu kičmene moždine.

Corresponding author:
Hakija Bečulić
Služba za neurohirurgiju
Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67, 72 000 Zenica, Bosna i Hercegovina
Phone: +387 32 405 133
E-mail: dr_beculichakija@hotmail.com

1. UVOD

Oko 5-10 % pacijenata primljenih na urgentni odjel iz saobraćajnih udesa ili zbog padova ima povredu vratne kičme. Frakture vratne kičme su predominatne na dva nivoa. Jedna trećina povreda je na nivou C2 kralješka, a jedna polovina na nivoima C6 i C7. Mnoge povrede su fatalne i uključuju druge nivoe, kao što su kranicervikalni prijelaz, C1 i C2. Najčešći akcidenti koji dovode do povrede vratne kičme su: saobraćajni udesi (50-70%), padovi (6-10%), pridružene povrede u sklopu kraniocerebralne traume (1). Učestalost povreda vratne kičme je 1-3 % u sklopu povreda glave kod odraslih i 0.5% kod djece. Oko 20-75% fraktura vratne kičme su nestabilne i 30-70% su udružene sa povredom kičmene moždine i neurodeficitom. Kod politraumatizovanih pacijenata u 3-25% slučajeva dolazi do povrede vratne kičme tokom stabilizacije, transporta i rane terapije (2).

Povrede vratne kičme uzrokuju oko 6000 smrti i 5000 novih slučajeva kvadriplegije svake godine u SAD. Odnos muškarci žene je 4:1. Oko 80 % pacijenata je u dobi od 18-25 godina.

Povreda vratne kičme spada u grupu rijetkih povreda sa visokim rizikom za smrtni ishod. Uključuje sve starosti i uzraste sa vrhuncem između 15 i 35 god i nakon 65 god. starosti (3).

2. PATOFIZIOLOGIJA POVREDE VRATNE KIČME

Prvi pristup pacijentu sa povredom vratne kičme je immobilizacija i stabilizacija vratne kičme, te prevencija sekundarne lezije i protekcija medule. Cirkulacija kičmene moždine jako je vulnerabilna i osjetljivija nego kod mozga. Poremećaji cirkulacije uzrokuju različita oštećenja kičmene moždine (2).

Hemoragija, kao posljedica povrijeđivanja može nastati u samoj meduli ili meningama. Trauma i kompresija hemoragijom pogađa sivu masu kičmene moždine. Zona hemoragije, edema i nekroze širi se od centra zahvaćenog područja povećavajući svoj dijametar u prvih 6-24 h. Oštećenje sive mase uključuje obično dva ili

[1]Služba za neurohirurgiju, [2]Služba za onkologiju, [3]Služba za bolesti uha, grla, nosa i maksilofacijalnu hirurgiju, [4]Služba za hirurške bolesti, Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

tri segmenta oko povrede. Dolazi do kompresije vlakana i posljedičnih neuroloških ispada. Ako postoji progresivni gubitak funkcije i nakon 6-24h od inicijalne traume, riječ je o sekundarnom oštećenju. Ukoliko se cirkulacija ponovno uspostavi i edem povuče, funkcija pojedinih segmenata se može uspostaviti, ali se rijetko u potpunosti oporavi.

Patofiziološki postoji akutna i hronična faza traume kičmene moždine (1,2,4).

Sekundarna lezija medule je obično posljedica neadekvatne imobilizacije povrijeđene vratne kičme. Razvija se progresivna neurološka deteriorizacija, koja je posljedica hipoksije, edema ili venske tromboze (1).

2.1. AKUTNA FAZA POVREDE VRATNE KIČME

Prvi odgovor na masivnu leziju kičmene moždine je simpatikusna hiperstimulacija i refleksna parasimpatikusna aktivnost, koja se obično gubi u prva 3-4 minuta i posredovana je alfa adrenergičkom aktivnošću. Hemodinamički efekti su hipertenzija i refleksna bradikardija ili tahiaritmija. Nakon inicijalnog odgovora nastaje gubitak neurološke funkcije ispod nivoa povrede, što se naziva spinalni šok. Radi se o flakcidnoj paralizi i slabosti mišića, arefleksiji, gubitku tonusa simpatikusa (hipotenzija i bradikardija kod visoke torakalne lezije, porast vaskularnog prostora), poikilotermija i flakcidnost gastrointestinalnog trakta i mokraćne bešike, što rezultira ileusom i urinarnom retencijom. Akutna faza traje 4-6 nedjelja (2).

2.2. HRONIČNA FAZA POVREDE VRATNE KIČME

Simpatikusni tonus se oporavlja za 4-7 dana. Krvni pritisak se oporavlja ili normalizira, a može postojati blagi hipertenzivni odgovor (autonomna hiperrefleksija) na različite stimulanse, kao što je bol ili distenzija mokraćnog mjehura ispod nivoa lezije. Refleksna aktivnost se oporavlja za 4-6 sedmica kada počinje hronična faza. Ona se karakteriše spastičnom motornom paralizom sa pojačanim tetivnim refleksima, uključujući autonomnu hiperrefleksiju i povremeno nevoljno puštanje mokraće. Pacijenti sa paralizom koji nemaju znakova distalnog odgovora vjerovatno imaju ireverzibilnu leziju medule (1,2,4).

U hroničnoj fazi postoji hipersenzitivnost holinergičkih receptora i autonomna hiperrefleksija (2).

2.2.1. HIPERSENZITIVNOST HOLINERGIČKIH RECEPTORA

Kao odgovor na traumu holinergički receptori proliferiraju na membrani mišićnih vlakana. Mišići postaju hipersenzitivni i maksimalno se kontrahuju u odgovoru na acetilholin, pri dozama koje su potrebne za normalnu mišićnu kontrakciju. Sukcinilholin inducira identičan odgovor i može biti udružen sa porastom serumskog kalcijuma. Unutar tri minute nakon aplikacije sukcinilholina, porast serumskog kalcijuma može uzrokovati ireverzibilnu ventrikularnu aritmiju i kardijalni arest. Zbog mišićne hipersenzitivnosti, neke od ovih reakcija se mogu javiti nezavisno od davanja sukcinilholina. Hipersenzitivnost je klinički signifikantna unutar sedmice nakon povrede medule i gubi se nakon 6 mjeseci do dvije godine (2).

2.2.2. AUTONOMNA HIPERREFLEKSIJA

Hronična faza u kojoj se spinalni refleksi oporavljaju karakteriše se autonomnom hiperrefleksijom kod velikog broja pacijenata. Kutani, proprioceptivni i visceralni stimulusi, kao i distenzija bešike, mogu uzrokovati snažne mišićne spazme i autonomnu disregulaciju. Simptomi autonomne disregulacije su nazalna opstrukcija, glavobolja, ubrzano disanje, mučnina, zamagljen vid. Znaci su hipertenzija, bradikardija, disritmija, kutana vazodilatacija iznad nivoa povrede, ponekad gubitak svijesti. Skok krvnog pritiska može dovesti do retinalne, intracerebralne, subarahnoidalne hemoragije, poremećaja rada srca i plućnog edema**.** Mehanizam nastanka disregulacije autonomnih vlakana je poznat dugo vremena. Aferentni impulsi ulaze u kičmenu moždinu i izazivaju refleksni autonomni odgovor simpatikusa ispod nivoa povrede, koji nije pod uticajem viših centara. To uzrokuje vazokonstrikciju ispod nivoa povrede i rezultira hipertenzijom, koja stimulira baroreceptore i može uzrokovati bradikardiju preko intaktnih vagalnih vlakana srca i vazodilataciju preko vagusnih vlakana iznad nivoa povrede. Gangliooblokatori, kateholaminski antagonisti, direktni vazodilatatori, opša i lokalna anestezija mogu se koristiti u prevenciji i tretmanu autonomne hiperrefleksije (1,2,4).

3. SINDROMI OŠTEĆENJA KIČMENE MOŽDINE

Spinalni šok može prikrivati skrivenu leziju kičmene moždine. Stoga, da bi se izvršila definitivna procjena pacijenta treba sačekati da prođe faza spinalnog šoka (5).

Nekompletni spinalni sindromi uključuju prednji i stražnji spinalni sindrom, Brown-Sequard-ov sindrom i manje učestale sindrome kod visokih cervikalnih lezija (Hornerov sindrom, sindrom posteroinferiorne cerebelarne arterije) (6,7,8).

Prognoza kod pacijenata sa kompletnom lezijom kičmene moždine, nakon faze spinalnog šoka je stalna paraplegija, odnosno kvadriplegija ovisno o nivou lezije (9).

Pacijenti sa nekompletnom lezijom (parcijalni ispadi motornih ili senzornih funkcija) mogu očekivati oporavak određenog stepena funkcija. Obim oporavka je determinisan vrstom i obimom lezije (10,11).

Prednji spinalni sindrom uključuje kompletnu motornu paralizu i gubitak osjeta bola i temperature ispod nivoa povrede. Ukoliko je očuvana stražnja kolumna dodir, vibracija i propriocepcija su očuvani. Ovaj sindrom je uzrokovan kompresijom prednje spinalne arterije, što rezultira ishemijom.Udružen je sa rasprskavajućim frakturama kralježaka (*burst fracture*), spinalnih kolumni i retropulzijom fragmenata, te posljedičnom aksijalnom kompresijom (5,8,11).

Centralni spinalni sindrom je uzrokovan oštećenjem kortikospinalnog puta. Karakteriše ga slabost, više u gornjim nego u donjim ekstremitetima i više izraženim u distalnim dijelovima ekstremiteta. Udružen je sa hiperekstenzionim povredama kod pacijenata sa spondilozom ili kompresivnom stenozom cervikalnog kanala. Ekstenzija uzrokuje zabacivanje flavuma i uštinuće kičmene moždine, za što se vjeruje da je uzrok ovog sindroma.

Brown-Sequardov sindrom uključuje povredu kičmene moždine samo na jednom mjestu.

Uzrokuje paralizu, gubitak vibracionog senzibiliteta, gubitak proprioceptivnih impulsa ipsilateralno, sa kontralateralnim gubitkom bola i temperature, zato što uključuje stražnju kolumnu i spinotalamični put.

Udružen je sa hemisekcijom medule penetrantnom povredom, ali i frakturom bočnih masa C1 (11).

High cervical spinal cord sindrome je udružen sa oštećenjem spinalnog dijela trigeminusa kod visokih cervikalnih lezija. Karakteriše se anestezijom kože zahvaćene strane.

Hornerov sindrom se manifestuje miozom, ptozom, enoftalmuson i anhidrozom. Uzrok je oštećenje vratnog simpatikusa. Kod povrede vratne kičme, najčešći uzrok Hornerovog sindroma je lezija *centrum ciliospinale Budge* na nivou C8-Th1 (7,8,9).

Sindrom posteroinferiorne cerebelarne arterije u različitim konstelacijama uključuje disfagiju, disfoniju, štucanje, vrtoglavicu, povraćanje, cerebelarnu ataksiju. Može biti rezultat visoke cervikalne lezije, a može biti uzrokovan i okluzijom vertebralne arterije sa dislokacijom i hiperekstenzijom cervikalne kičme (10).

4. MEHANIČKA NESTABILNOST

White i sar. su definisali mehaničku stabilnost kičme, kao sposobnost vršenja određenog pokreta unutar fizioloških granica, bez znakova oštećenja kičmene moždine ili nervnih vlakana. Narušavanje spomenute ravnoteže predstavlja nestabilnost (1). Disrupcija kolumni dovodi do mehaničke nestabilnosti kolumni. Frakture u jednoj kolumni se kompenzuju sa ostale dvije kolumne, dok se frakture u dvije kolumne smatraju nestabilnim (1,4). Oštećenje struktura prednje i srednje kolumne se dešava pri hiperekstenzionim povredama, dok stražnja kolumna biva ledirana pri hiperfleksionim povredama. Stepen nestabilnosti zavisi od nekoliko faktora koji se mogu prevesti kao neurološka nestabilnost i sekundarna kompresija medule. Čitav spektar povreda vratne kičme je različitog stepena kliničke važnosti, od klinički nesignifikantnih povreda do potencijalno razornih, smrtonosnih povreda. Oko 39% cervikalnih fraktura je udruženo sa neurološkim deficitom. Rizik od neurološke povrede, sekundarne povrede kičmene moždine, uključuje i degenerativne promjene ovisne o godinama starosti, kondiciju zglobova (reumatoidni artritis, ankilozirajući spondilitis), spinalnu stenozu, spinu bifidu, *os odontoideum*, kao i specifične mehanizme i lokalizaciju povrede. Traftoin je rangirao specifične povrede cervikalne kičme na osnovu stepena mehaničke nestabilnosti. Lista je klasirana prema nestabilnosti od više, ka manje nestabilnim:

- Ruptura poprečnog ligamenta na atlasu
- Frakture densa („*odontoid fracture"*)
- „*burst*" frakture sa disrupcijom stražnjeg ligamenta („*flexion teardrop fracture*")
- Bilateralna fasetna dislokacija
- „*burst*" frakture bez disrupcije stražnjeg ligamenta
- Hiperekstenzione frakture sa dislokacijom
- Hangman-ove frakture
- Ekstenzione „*teardrop*" frakture
- Jefferson-ova fraktura
- Unilateralna fasetna dislokacija

- Prednja subluksacija
- Proste klinaste frakture („*Wedge fracture*“)
- Pillar fracture
- Frakture stražnjeg luka C1
- Frakture spinoznog nastavka („*Clay shoveler fracture*“) (1).

5. NEUROLOŠKA EVALUACIJA PACIJENTA SA POVREDOM VRATNE KIČME

Američko udružene za povrede kičme je razvilo posebnu skalu (*ASIA scoring system*), koja služi za brzu neurološku procjenu povrede kičme.

Ona sadrži minimum elemenata za neurološku procjenu pacijenata sa povredom kičme.

Ova skala evaluira motornu snagu na deset glavnih mišićnih grupa (5 na gornjim, 5 na donjim ekstremitetima), dodir i bol (*pinprick*) na po 28 lokacija na obje strane tijela.

Senzibilitet se testira na po 28 tačaka na obje strane tijela, koje pripadaju određenim dermatomima. Svaki dermatom se testira dodirom i ubodom iglom (bol). Kvalitativno se procjenjuje bodovima od 0 do 2, na slijedeći način:

0 - odsutnost senzibiliteta,

1 - senzibilitet prisutan, ali reduciran i

2 - normalan senzibilitet.

Kada se uzmu u obzir obje strane tijela maksimalan skor po 112 bodova za oba testa (dodir i ubod iglom).

Motorika se evaluira na deset glavnih mišićnih grupa, i to pet na donjim, a pet na gornjim ekstremitetima.

Sama motorna snaga se boduje od 0 do 5, i to na slijedeći način:

0 - totalna paraliza,

1 - palpabilna ili vidljiva mišićna konstrakcija,

2 - aktivan pokret uz eliminaciju gravitacije,

3 - aktivan pokret uz savladavanje gravitacije,

4 - aktivan pokret uz savladavanje izvjesnog otpora i

5 - normalna pokretljivost.

Ukoliko se neki dio tijela, iz objektivnih razloga, ne može ispitati, npr. zbog plasirane immobilizacije, označava se kao NT (*not testable*).

Kada se uzmu u obzi obje polovine tijela testira se 20 mišića, što daje ukupan skor od 100 bodova, 50 za donje i 50 za gornje ekstremitete.

Kada se odredi motorni i senzibilni nivo, dobijene informacije se koriste za određivanje neurološkog nivoa. Ovo je veoma važno, jer nivo motorike i senzibiliteta mogu da budu različiti. Neurološki nivo je najniži segment gdje je motorna i senzorna funkcija normalna na obje strane.

Na osnovu spomenutih podataka lezija se označava kompletnom ili inkompletnom.

Povreda kičmene moždine je kompletna ukoliko:

- nema voljne analne kontrakcije

- S4 i S5 senzibilni skor je 0

- nema analnih senzacija

Ostale povrede se označavaju nekompletnim.

Detaljnija procjena se dobije na osnovu ***ASIA impairment scale***. Ona je u stvari adaptirana Frankelova klasifikacija. Unutar klasifikacije pojedini stepeni lezije se označavaju velikim štampanim slovima, kako slijedi:

A

Kompletna lezija. Sve motorne i senzorne funkcije ispod zone parcijalne prezervacije su odsutne (uključujući sakralne segmente S4-S5).

B

Nekompletna, održan samo osjet. Održan bilo kakav osjet koji se objektivno može dokazati osim fantomskog osjeta (i pruža se do sakralnih segmenata S4-S5). Voljna mišićna funkcija je odsutna.

C

Održana nekompletna motorna funkcija. Prezervacija voljne mišićne funkcije koja je minimalna i beskorisna. Minimalno je definirano kao očuvana voljna mišićna aktivnost ispod nivoa ozljede, gdje se većina ključnih mišića testira manje od tri.

D

Nekompletna, ali održana mišićna funkcija. Očuvana voljna mišićna funkcija koja se može funkcionalno iskoristiti. Definirana je kao očuvana voljna mišićna funkcija ispod nivoa ozljede gdje se većina ključnih mišića testira barem kao tri.

E

Kompletni povratak svih motornih i senzornih funkcija, ali mogu zaostati abnormalni refleksi (senzorne i motorne funkcije su uredne).

Podaci koji se dobiju spomenutim testiranjima unose se u odgovarajuće tabele, gdje se posebno evaluira svaki od testiranih elemenata (1).

6. PRISTUP PACIJENTU SA POVREDOM VRATNE KIČME

Urgentna intervencija na polju osiguranja disajnih puteva je najvažniji faktor u planiranju daljeg tretmana povrede vratne kičme (1). Drugi važni faktori su rizik od povrede kičmene moždine zbog pomijeranja glave i vrata, anatomija disajnih puteva i vještina ljekara. Ukoliko je pacijent respiratorno ugrožen mora se intubirati (2). Pri intubaciji minimalizirati pomijeranje vratne kičme, laganim pritiskom na krikoid i manuelnom imobilizacijom glave i vrata od strane asistenta. Asistent obuhvata mastoide i frontalnu regiju i nježno pridržava glavu. Lagano se skida okovratnik da bi se omogućilo otvaranje usta radi plasiranja laringoskopa. Ovaj postupak zahtijeva minimalno tri, a optimalno četiri osobe: jedna za oksigenaciju i intubaciju, druga vrši pritisak na krikoidni nastavak, treća vrši manuelnu imobilizaciju glave i vrata i četvrta daje i.v. terapiju i po potrebi asistira.

Pacijenti sa povredom vratne kičme moraju biti adekvatno immobilisani, kako u toku transporta od mjesta nesreće do odgovarajuće zdravstvene ustanove, tako do dovršetka kompletne dijagnostičke evaluacije, dok se ne isključi povreda vratne kičme. Mehki okovratnik nema značaja kod imobilizacije vratne kičme, zato što dozvoljava pokretljivost i preko 75 %. Rigidni okovratnik reducira fleksiju i ekstenziju na oko 30 % normalne pokretljivosti, rotaciju i laterofleksiju na oko 50%. Najbolji i najsigurniji metod immobilizacije za pacijenta je čvrsta imobilizacija daskom, koja obuhvata glavu i trup, uz obaveznu aplikaciju rigidnog okovratnika. Ovo smanjuje pokretljivost vratne kičme za oko 95% (2,4).

Dakle, osiguravanje disajnog puta kod pacijenata sa povredom vratne kičme, koji su respiratorno ugroženi ili im prijeti takva mogućnost, uz adekvatnu immobilizaciju je preduslov za planiranje daljeg tretmana (1,2).

7. DIJAGNOSTIKA POVREDA VRATNE KIČME

Nakon što je adekvatno primarno zbrinuta, osigurani disajni putevi, adekvatno immobilisan, pacijent kod kojeg postoji sumnja na povredu vratne kičme, podvrgava se daljoj dijagnostičkoj evaluaciji. Postoje načini da se isključi teška povreda vratne kičme. Za isključivanje teške povrede vratne kičme postoje dvije vrste protokola: *Canadian C-spine Rouls* (CCR) i *National Emergency X-Radiography Utilization Study* (NEXUS) (1).

Da bi se klinčki primjenila isključivo kanadska pravila pacijent mora biti svjestan (budan), neintoksiciran, da nema drugih povreda (prijelomi dugih kostiju, velike laceracije). Pacijent se klinički evaluira na osnovu slijedećih elemenata:

- Pacijent nije u rizičnoj grupi (preko 65 god., nema opasan mehanizam povrede ili parestezije na ekstremitetima).
- Faktori niskog rizika koji dozvoljavaju procjenu obima postojeće pokretljivosti. To uključuje jednostavne sudare ozada, odgođeni bol u vratu, odsutnost središnje napetosti u vratnoj kičmi (1,4).
- Pacijenti koji mogu aktivno rotirati vrat za 45 stepeni lijevo i desno.

NEXUS kriteriji obuhvataju pacijente sa sumnjom na povredu vratne kičme, koji se mogu isključivati na slijedeći način:

- ne postoji središnja cervikalna napetost
- nema dokaza o intoksikaciji
- normalno stanje svijesti
- nema fokalnih neuroloških ispada
- nema bolnu pridruženu povredu (1,4).

Obje vrste kriterija su dovoljne za isključivanje klinički ozbiljnih povreda vratne kičme.

CCR pokazuje veću senzitivnost nego NEXUS (94.4% senzitivnosti CCR, naspram 90.7% NEXUS-a). Indikacija za radiološku obradu je bila pouzdanija kod CCR (55.9% v.s. 66.6).

Standardna RTG obrada traume vrata obuhvata: RTG AP, profil, kosi i RTG snimak kroz otvorena usta („*open mouth view*"). Uslov za tumačenje RTG vratne kičme je da se AP i proflnom snimku vidi svih sedam vratnih kralježaka, zato što 20-30 % svih povreda vratne kičme pogađa C7 kralježak. U situaciji kada cervikotorakalni

prijelaz nije vidljiv ili je prikaz neadekvatan na profilnom snimku potrebno je načiniti poseban RTG vratne kičme, tzv. snimak plivača („*Swimmer's view*") (1).

Radiografska evaluacija pacijenata sa povredama vratne kičme, obuhvata:

- pacijente sa neurološkim deficitom udruženim sa povredom vratne kičme
- pacijente sa poremećajem stanja svijesti kod povreda glave ili intoksikacije.
- Pacijente koji se žale na bol ili napetost u predjelu vrata
- Pacijente sa bolom u vratu , ali koji imaju i distrakcionu povredu

Oko 85-90 % povreda vratne kičme se vidi na profilnoj projekciji. Tehnički prihvatljiv snimak uključuje svih sedam cervikalnih kralježaka i cervikotorakalni prijelaz. Nepotpuna analiza može izostaviti bitnu patologiju.

Na profilnom snimku vratne kičme analiziraju se tri linije:

1. prva linija je spoj prednjih granica svih kralježaka (prednja kontura)
2. srednja linija povezuje stražnje aspekte svih kralježaka (srednja kontura)
3. treća linija obuhvata veze baza spinoznih nastavaka (spinolaminarna kontura)

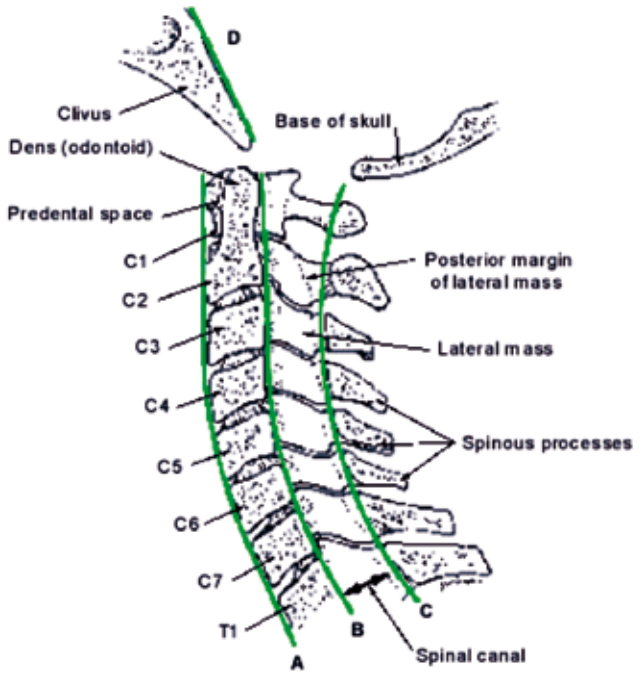
Kod male djece se događa da zbog nezrelosti muskulature imaju benignu subluksaciju u gornjoj cervikalnoj kičmi (1). Veoma je važna procjena subluksacija i luksacija.

Na snimcima se posmatra i zamišljena linija prolazi kroz tačke rascjepa baza šiljastih nastavaka C1, C2 i C3. Kod subluksacije ta imaginarna linija je pomjerene za više od 2 mm prema naprijed ili prema natrag. Polja gubitka koštanog denziteta se vide kod pacijenata sa osteporozom, osteomalacijom ili osteolitičkim procesom i može reprezentovati područja osjetljiva na povredu. Polja povećanog denziteta mogu se vidjeti kod osteoblastičnih lezija i mogu reprezentovati kompresivne prijelome akutne prirode.

Gledaju se i mehka tkiva u predentalnom i prevertebralnom prostoru. Predentalni prostor, poznat kao atlantodentalni interval je distanca između prednjeg aspekta odontoida i stražnjeg aspekta prednjeg luka atlasa. Taj prostor ne smije biti veći od 3 mm kod odraslih i 5 mm kod djece. Kod prekoračenja spomenutih granica postoji sumnja na disrupciju poprečnog ligamenta.

Prevertebralni prostor se proteže od prednje granice kralješka do stražnjeg zida farinksa u gornjem cervikalnom dijelu (C1 do C4) ili do traheje u donjem cervikalnom dijelu (C6).

Na nivou C2 prevertebralni prostor nije veći od 7 mm (1,4).



Slika 1.: shematski prikaz analize profilnog RTG snimka vratne kičme (slike preuzete sa www.aafp.org i www.trauma.org).

Na nivoima C3 i C4 ne prekoračuje 5 mm ili je manji od polovine širine odgovarajućeg kralješka.

Na nivou C6 prevertebralni prostor je širok zbog prikazivanja jednjaka i krikofaringealnih mišića. Na ovom nivou ne prekoračuje 22 mm kod odraslih ili 14 mm kod djece mlađe od 15 godina. Proširenje prevertebralnog prostora na bilo kojem nivou može govoriti u prilog rastućeg hematoma u sklopu frakture. Proširenje razmaka između dva šiljasta nastavka govori u prilog disrupcije stražnjeg ligamenta (1).

Kosi snimci omogućavaju bolji uvid u lamine. Normalne lamine se opisuju kao eliptične krivine poredane jedne spram druge kao crijepovi na krovu sa podjednakim interlaminarnim prostorima.

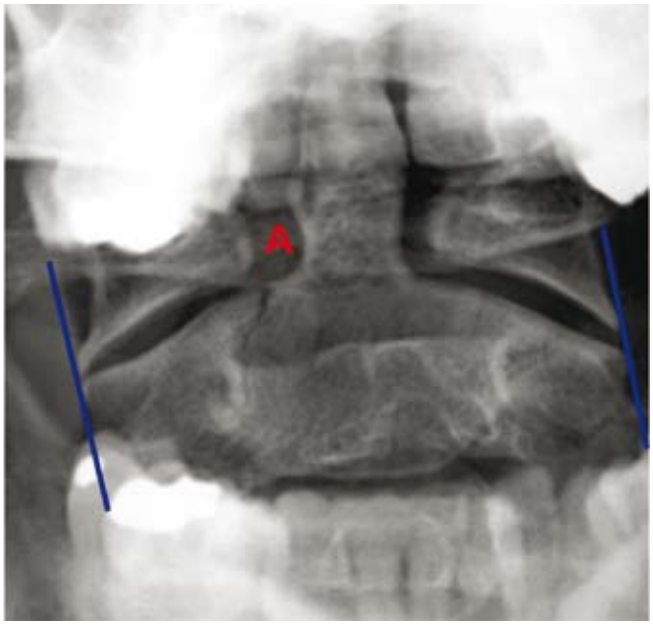
Slika 2. Kosi RTG snimak vratne kičme („oblique view") (slika preuzeta sa www.wikiradiography.com).

Ako je interlaminarni prostor između dvije uzastopne lamine povećan sumnja se na subluksaciju tih kralježaka.

Ukoliko je slijed lamina poremećen sumnja se na unilateralnu fasetnu dislokaciju. Frakture se vide kao disrupcija tijela ploče (1).

Na snimku odontoida posmatra se razmak između obje lateralne mase. Desna i lijevo razmak mora biti jednak (1,12).

Takođe se posmatra i međuprostor između C1 i C2.



Slika 3. Ciljani snimak C2 kroz otvorena usta („*Open mouth view*") (slika preuzeta sa www.feinberg.northwestern.edu)

Na AP projekciji se posmatra ravna linija koja povezuje rascjepe spinoznih nastavaka cervikalnih kralježaka. Ukoliko se ona ne vidi postoji sumnja na povredu (unilateralna fasetna dislokacija). Također, postoji mogućnost i *Clay shoveller fracture* ili vertikalnog rascjepa šiljastog nastavka (1,13).

Slika 4.: RTG vratne kičme („*AP view*").

Tzv. RTG snimak plivača („*Swimmer's view"*) se vrši transaksilarno i omogućava dobru vizualizaciju cervikotorakalnog prijelaza. Indiciran je kod nedovoljnog prikaza pomenute regije na profilnim snimcima.

Postoje i odgovarajući RTG parametri koji ukazuju na nestabilan prijelom, to su : angulacija između vertebralnih tijela za najmanje od 11 st. susjednih segmenata, prednji i stražnji pomak za više od 3.5 mm, subluksacija za više od 25% promjera tijela susjednog pršljena, redukcija visine tijela pršljena za 50% i više, proširenje interspinoznog prostora, proširenje zglobnog spoja i lateralni nagib zglobnih tijela.

U mnogim centrima koristi se CT u primarnoj dijagnostici.

Literatura podržava da je CT mnogo senzitivniji za detekciju povreda mehkih elemenata i skrivenih primarnih i sekundarnih povreda. Jedna studija je pokazala da 36% pacijenata sa jednom povredom detektovanom na RTG snimcima ima još jednu dodatnu na CT skenu. Ukoliko je RTG negativan, a postoji sumnja na frakturu vratne kičme treba napraviti CT. Povrede mehkih tkiva (nestabilne povrede ligamenata) se tradicionalno evaluiraju u fleksiji i ekstenziji. MR je daleko manje opasan i mnogo senzitivniji za detekciju mehkih tkiva od RTG i CT snimaka. Prednost MRI je mogućnost vizualizacije tkiva kičmene moždine i detekcije eventualnih kontuzija i krvarenja (14).

8. HOSPITALNI TRETMAN POVREDA CERVIKALNE KIČME

Tretman u hospitalnim uslovima podrazumjeva konzervativnu i operativnu terapiju. Kod konzervativnog tremana primjenjuje se odgovarajuća imobilizacija vratne kičme i antiedematozna terapija, naročito kod zatvorenih povreda.

Ukoliko nije indiciran operativni tretman primjenjuje se imobilizacija rigidnom cervikalnom ortozom, halo vest imobilizacija ili halo vest trakcija, ovisno o vrsti i lokalizaciji lezije (1).

Operativni tretman ovisi o vrsti povrede. U principu se najčešće primjenjuje prednja i stražnja stabilizacija, nakon toga imobilizacija od 6-8 nedjelja.

Kod atlantookcipitalne dislokacije savjetuje se rana stabilizacija atlantookcipitalnih zglobova, jer je većina ovih povreda nestabilna. Stabilizacija se sastoji u stražnjoj cervikalnoj artrodezi po Wertheim-u i Bohlam -u. Cervikalna trakcija je kontraindicirana.

Respiratorni i neurološki status se moraju pažjivo pratiti za vrijeme intervencije.

Većina prijeloma atlasa se može tretirati imobilizacijom sa rigidnom cervikalnom ortozom ili halo vest immobilizacijom (1,2).

Izolovane frakture stražnjeg luka mogu biti tretirane cervikalnim kolarom 8-12 sedmica. Kod nekih pacijenata se vrši stabilizacija od okcipitalne kosti do C2 kralješka, koja kasnije značajno limitira pokrete cervikalne kičme. Jeffersonova i frakture lateralne mase bez dislokacije mogu biti tretirane sa imobilizacijom kolarom radi prevencije dislokacije i omogućavanja cijeljenja fraktura. Frakture sa pomakom lateralnih masa i atlasa više od 7 mm artikularnih faseta aksisa mogu se stabilizirati halo trakcijom. Ista se drži oko 3-6 nedjelja, a nakon toga se plasira halo vest immobilizacija. Aksijalnu kompresiju C1/C2 kompleksa podupiru alarni ligameni, apikalni ligament i zglobna čahura (1,4,15).

Kod tipa I povreda poprečnog ligamenta operativna stabilizacija C1/C2 kompleksa je tretman izbora. Tip II povrede, ukoliko nije ledirana supstanca ligamenta, tretira se cervikalnom ortozom. Mogućnost da zacijele bez operacije je 74%.

Operativni tretman se primjenjuje kod pacijenata sa perzistirajućom nestabilnošću, sa imobilizacijom od 3-4 mjescea (4).

Kod rotatorne subluksacije C1 i C2, tip I i II zahtjevaju imobilizaciju rigidnom cervikalnom ortozom, dok se tip III tretira operativno (1,3).

Frakture densa se mogu tretirati halo vest imobilizacijom ili rigidnom cervikalnom ortozom samo ukoliko nema dislokacije. Kod postojanja dislokacije prema spinalnom kanalu indicirana je repozicija i nakon toga imobilizacija (1).

Kod tipa I Hangmanove frakture postoji minimalan pomak i rigidna cervikalna ortoza je dovoljna za imobilizaciju (1,8).

Kod tipa II postoji pomak prema naprijed za više od 3 mm i značajna angulacija. Halo vest immobilizacija se ne preporučuje, ali se može plasirati halo vest trakcija uz laganu ekstenziju u periodu od 3-6 sedmica. Nakon toga se plasira halo vest imobilizacija.

Tip III jedini zahtijeva operativni tretman i udružen je sa neurodeficitom. Radi se otvorena repozicija i unutrašnja fiksacija. Nakon toga se plasira halo vest imobilizacija u trajanju od tri mjeseca (1,14-15).

Kod zatvorenih povreda se operativno odstranjuju rastući hematomi praćeni progresivnim neurološki deficitom (1)

9. UMJESTO ZAKLJUČKA

U prehospitalnim uslovima adekvatno imobilisati svakog pacijenta sa sumnjom na povredu vratne kičme i svakog pacijenta bez svijesti, kod kojeg bi mogla postojati povreda vratne kičme. U hospitalnim uslovima načiniti minimalno tri RTG snimka vratne kičme: profilni, anteroposteriorni i snimak odontoida kroz otvorena usta („open mouth wiev").

Kod sumnje na frakturu kralješka ili leziju kičmene moždine načniti CT i/ili MRI.

Dokazana povreda vratne kičme se zbrinjava konzervativno ili operativno ovisno o vrsti povrede.

REFERENCE

1. Thomas E, Andreas S, Markus A et all. Injuries of the cervical spine in patients with ankylosing spondylitis: experience at two trauma centers. Journal of Neurosurgery, vol. 5., 2006.
2. Allerton EJ et all. Potential cervical spine injury and difficult airway management for emergency intubation of trauma adults in the emergency department—a systematic review. Emergency Medicine Journal 2006; 23:3-11.
3. Pickett GE, Campos-Benitez M et all. Epidemiology of Traumatic Spinal Cord Injury in Canada. Spine 2006; (31):799-805.
4. Edward CT. Airway Management in Adults after Cervical Spine Trauma. Anestesiology 2006; (104):1293-1318.
5. Cristian B, Johann R et Florian F. Predicting Neurological Recovery in Cervical Spinal Cord Injury with Postoperative MR Imaging, Emergency Medicine Journal. 2006; 23:3-11.
6. Xoan MV et all. Determining prognosis after spinal cord injury. Journal of Forensic and Legal Medicine 2008; 20-23.
7. Ben-Galim PJ, Tarek SA, John HA. International Decapitation: Survival after Head to Neck Dissociation Injuries. Spine 2008; (33): 1744-1749.
8. Michael AL, David DF, Todd EW. Respiratory neuroplasticity and cervical spinal cord injury: translational perspectives. Spine 2006; (1) 28-35.
9. Michael FG, Richard PG. The Timing of Surgical Intervention in the Treatment of Spinal Cord Injury: A Systematic review of Recent Clinical Evidence. Spine 2006; (31): 528-535.
10. Huang YH, Yang TM, Lin WC et all. The prognosis of Acute Blunt Cervical Spinal Cord Injury. The Journal of Trauma: Injury, Infection and Critical Care 2009; (66): 1441-1445.
11. Pablo M, Pedro G, Rafael A. Brown-Sequard syndrome alter blunt cervical spine trauma: Clinical and radiological correlations, Eur Spine J 2007; (16) 1165-1170, 2007.
12. Thomas F. et all. Odontoid Fractures in the Elderly: Dorsal C1/C2 Fusion is Superior to Halo-Vets Immobilisation, The Journal of Trauma: Injury, Infection and Critical Care 2007; (63) 83-89.
13. Neil D. et all. Hangman's Fracture: A Biomechanical Comparison of Stabilisation Techniques. Spine 2007; (32):182-187.
14. Sekavan SR et all. Intraoperative ISO-C3D navigation for pedicle screw instrumentation of Hangman's Fracture: a case report. Journal of Orthopedic Surgery 2007; (17):73-7.
15. Jose M, Neill WM. Techniques of posterior C1/C2 Stabilisation, Neurosurgery 2007; (60): 103-111.

MOLEKULARNA BIOLOGIJA, SISTEMSKA I CILJANA TERAPIJA NERESEKTABILNIH INTRAKRANIJALNIH MENINGEOMA

REVIEW

Hakija Bečulić[1], Rasim Skomorac[1], Aldin Jusić[1], Alma Mekić-Abazović[2], Đenad Hodžić[3] Senad Dervišević[4]

SAŽETAK

Meningeomi su relativno česti tumori centralnog nervnog sistema porijeklom iz ćelija arahnoideje. U posljednjim decenijama postignut je veliki napredak u istraživanju molekularne biologije i terapije meningeoma. Identificirane su promjene na genima odgovorne za maligno i invazivno ponašanje meningeoma. To je omogućilo uvođenje određenih genetičkih i imunohistohemijskih analiza u standardnoj patohistološkoj obradi tumorskog tkiva. Standardna hemoterapijska sredstva su dala različit efekat kod meningeoma.
Primjena sistemske i ciljane terapije, kao nadopune operativnom liječenju, omogućit će adekvatniji tretman neresektabilnih intrakranijalnih meningeoma i smanjiti stopu recidiva.
Ključne riječi: neresektabilni meningeomi, molekularna genetika, sistemska i ciljana terapija

MOLECULAR BIOLOGY, SYSTEMIC ANT TARGETED THERAPY OF UNRESECTABLE INTRACRANIAL MENINGIOMAS

ABSTRACT

Meningiomas are relatively common tumours of the central nervous system originating from arachnoidal cells. In recent decades, progress has been made in the study of molecular biology and therapy of meningiomas. The genetic changes that are responsible for malignant and invasive behaviour of meningiomas have been identified.
This enabled the introduction of specific genetic and immunohistochemical analysis in the pathohistological processing of the tumours. Standard chemotherapeutic agents were given a different effect in meningiomas. The application of systemic and targeted therapies, in addition to surgery, will provide adequate treatment of unresectable intracranial meningiomas and to reduce the rate of recurrence.
Key words: unresectable meningiomas, molecular genetics, systemic and target therapy

Corresponding author:
Hakija Bečulić
Služba za neurohirurgiju
Kantonalna bolnica Zenica
Crkvice 67, 72 000 Zenica, Bosna i Hercegovina
Phone: +387 32 405 133; +387 32 405 534;
E-mail: dr_beculichakija@hotmail.com

UVOD

Meningeomi su tumori porijeklom iz meningoendotelijalnih ćelija arahnoideje (1). Čine oko 20% intrakranijalnih tumora. Dva puta su češći u ženskoj populaciji, a najčešći u dobnoj skupini između 50 i 60. god. života. Klasificiraju se na benigne, atipične i maligne. Benigni čine 91%, atipični 5% i maligni ili anaplastični 4% intrakranijalnih meningeoma (2). Prevalenca asimptomatskih meningeoma, koji se slučajno otkriju na MRI glave iznosi 1.1 % (1). Petogodišnji recidiv kod benignih meningeoma iznosi 3%, atipičnih 38% i

[1] Služba za neurohirurgiju, [2]Služba za onkologiju i hematologiju; [3]Služba za bolesti uha, grla, nosa i maksilofacijalnu hirurgiju, [4]Služba za hirurške bolesti, Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina
[1] Department of Neurosurgery, [2]Department of Oncology and Haematology; Cantonal Hospital Zenica, Zenica, Bosnia and Herzegovina

malignih ili anaplastičnih 78% (3). Kompletna resekcija je tretman izbora kod intrakranijalnih meningeoma. Međutim, ona nije uvijek moguća, posebno kada tumor infiltrira važne vaskularne strukture kao što su venski sinusi, što je naročito izraženo kod atipičnih i malignih formi ili ukoliko je tumor nepristupačan. Oko 20% meningeoma se ne mogu u cijelosti odstraniti resekcijom, te je potrebno primijeniti neke dodatne terapijske metode. Radijaciona i stereotaksična adjuvantna terapija su dobre metode, ali su limitirane radijacijskom neurotoksičnošću, tumorskom veličinom, lezijom vaskularnih struktura i kranijalnih nerava (2).

Primjena sistemske i ciljane terapije, kao nadopune operativnom liječenju, omogućit će adekvatniji tretman neresektabilnih intrakranijalnih meningeoma i smanjiti stopu recidiva. Osim toga, korištenje bioloških markera daje nam uvid u biološko ponašanje tumora, te omogućava adekvatnije planiranje liječenja.

MOLEKULARNA GENETIKA INTRAKRANIJALNIH MENINGEOMA

Dominantna mutacija, koja je otkrivena kod svih vrsta intrakranijalnih meningeoma, zahvata gen neurofibromatoze II (NF2 gen), koji se nalazi na hromozomu 22 (genski lokus 22q12.1) (4,5). Mutacija NF2 gena obično nastaje delecijom hromozoma 22 ili potpunim gubitkom jednog od homologa. Ova mutacija je prisutna kod 47 do 72% sporadičnih meningeoma (1,6). NF2 gen kodira sintezu proteina koji se naziva merlin ili švanomin i koji pripada familiji 4.1 proteina. Merlin je citoskeletni protein uključen u proces ćelijskog rasta i proliferacije. Deficit merlina u *in vitro* uslovima dovodi do poremećaja ćelijskog rasta i motiliteta. Dokazano je da postoji interakcija između merlina i drugih ćelijskih proteina uključenih u proces ćelijskog rasta, uključujući protein koji reguliše izmjenu jona natrijuma i hidrogena na membrani (NHE-RF), beta II spektrina, hematocitnog faktora rasta, paraksilina i dr. Merlin je povezan sa nekoliko transmembranskih signalnih proteina, kao što su beta-1 integrin i CD 44. Vezivanje merlina za CD 44 dovodi do supresije ćelijskog rasta, što bi mogao biti jedan od mehanizama za kontrolu ćelijskog rasta i proliferacije (7).

Mutacija BAM 22 gena (genski lokus 22q12), dokazana je kod 12.7 % meningeoma. BAM 22 gen je član beta-adaptin genske familije i smatra se da njegov proteinski produkt učestvuje u transportu različitih produkata kroz trans Goldgi mrežu.

LARGE gen je lociran na 22q12.3-q13.1 lokusu. Po strukturi sliči familiji N-acetilglukozaminil transferaza. S obzirom da se radi o enzimima koji su uključeni u metabolizam gangliozida, vjerovatno imaju ulogu kao receptori za faktore rasta.

MN1 gen nalazi se na hromozomu 22 funkcioniše kao tumor supresor gen u regulaciji procesa transkripcije (4).

Mutacije na hromozomu 1p su sekunardna pojava kod meningeoma. Delicija 1p i 22q prisutna je kod 67 % humanih meningeoma. Delecija 1p je udružena sa atipijom ćelija i većim rizikom od rekurensa tumora (1). FISH studije su pokazale da se delecija 1p nalazi kod 70% atipičnih i 100% malignih ili anaplastičnih meningeoma. Rizik od rekurensa kod delecije 1p iznosi 30%, a bez nje rizik od rekurensa je 4.3 %. Ne zna se koji je gen na hromozomu 1p uključen u proces tumorogeneze, ali istraživanja su identificirala gen za alkalnu fosfatazu kao potencijalni tumor supresor (1p34-1p36.1). Gubitak funkcije ovog gena zabilježen je kod visokogradusnih meningeoma. Povišena vrijednost alkalne fosfataze u likvoru može ukazivati na histološki maligniju formu tumora (2,6).

Mutacije CDKN2A (p16 INK4a), p14ARF i CDKN2B (p16 INK4b) tumor supresor gena na hromozomu 9p21, udružene su sa malignim ponašanjem meningeoma u 2/3 ispitivanih slučajeva. Istraživanja su pokazala da pacijenti sa delecijom CDKN2A imaju kraće preživljavanje od pacijenata bez delecije (7). Delecija CDKN2A sa 9p21 delecijom je prediktor maligne progresije, lošijeg preživljavanja i porasta broja rekurensa (8,9).

Hromozomalni region 10q23-q25 posjeduje tumor supresor gene, koji su istraživani kao potencijalne mete delecije kod nebenignih meningeoma. U rijetkim slučajevima anaplastičnih i atipičnih formi menigeoma nađena je mutacija PTEN gena na lokusu 10q23.

Skraćivanje telomernih regiona je signal za izlazak ćelije iz diobe. Tumori nalaze način da zaobiđu ovaj mehanizam aktivacijom telomeraza reverzne trankriptaze, koja onemogućava skraćivanje telomera, tako da se ćelija nalazi u stalnoj diobi. Telomeraza sintetiše telomernu DNK. Njena aktivnost je dokazana kod većine malignih tumora, rijetko kod beningih. Povećana ekspresija se nalazi kod atipičnih i malignih meningeoma (10). Pedijatrijski i radijacijom inducirani meningeomi imaju kompleksinji kariotip i karakterišu se multiplim hromozomskim aberacijama. Abnormalnosti na hromozomima 1p, 6q,10p,10q, 14q i 18q su karakteristika malignog fenotipa kod meningeoma (4).

ZNAČAJ ODREĐIVANJA GENSKIH I HROMOZOMSKIH MUTACIJA U DIJAGNOSTICI I TRETMANU INTRAKRANIJALNIH MENINGEOMA

Primjena genske terapije se može očekivati u budućnosti. Za sada je ograničena na animalne studije uz aplikaciju pojedinih gena korištenjem virusnih vektora (11). Mnogo veći značaj ima identifikacija pojedinih mutacija u dijagnostičkoj evaluaciji meningeoma (10). Mutacija NF 2 gena je prisutna kod većine intrakranijalnih meningeoma i nema značaja kao prediktor ponašanja tumora ili njegovog rekurensa (4,5).

Mnogo je važnija detekcija mutacija vezanih za pojavu atipije i malignog ponašanja bolesti. Istraživanja pokazuju da agregacijom mutacija dolazi do progresije u malignu i atipičnu formu. Delecije 1p, 6q, 10 i 14q i 18q su udružene sa progresijom bolesti i ćelijskom atipijom (1). Delecija 9p, sa gubitkom CDKN2A, CDKN2B i p14ARF gena je povezana sa malignim ponašanjem meningeoma. Prisustvo ove mutacije indirektno ukazuje na lošu prognozu (9,8). Rezultati nekoliko studija ukazuju na značaj gubitka hromozoma 1p, 9p i 10q uz telomeraznu aktivnost, koji se mogu koristiti kao prediktori lošeg ishoda kod malignih i atipičnih meningeoma (10).

PROLIFERATIVNI POTENCIJAL I BIOLOŠKI MARKERI

U proučavanju brzine rasta tumora koristi se Ki 67 labeling index ili Ki 67 proliferativni indeks (Ki 67 Li), koji se određuje pomoću MIB-1 monoklonskog antitijela. Ki 67 je antigen koji se nalazi na ćelijskim jezgrama samo u aktivnim fazama ćelijskog ciklusa. Izražava se u procentima i njegova vrijednost je indirektan pokazatelj intenziteta ćelijske proliferacije, odnosno brzine rasta tumora (12). Istraživanja ukazuju da procenat Ki 67 Li kod benignih meningeoma iznosi 0.7-2.2 %, 2.1-9.3 % kod atipičnih i 11.0 do 16.3 % kod malignih formi. Sa porastom rekurensa raste Ki 67 LI, tako da kod prvog rekurensa iznosi 3.6 %, ako je ranije bio 1.6% (1). Kod meningeoma postoji značajna korelacija između histološkog gradusa tumora i ekspresije Ki 67 proliferativnog antigena određenog sa MIB-1 monoklonalnim antitijelom. Loša prognoza je udružena sa visokim Ki 67/MIB-1 labeling indeksom (MIB-1 LI) (8). Određivanje vrijednosti Ki 67 LI je postao dio standardne patohistološke obrade svakog tumorskog uzorka.

Primjenom imunohistohemijskih metoda u okviru standardne patohistološke obrade uzorka, kod meningeoma se mogu dokazati EMA (Epithelial Membrane Antigen), vimentin, fibronektin, S-100, laminin, CEA (karcinom embrionalni antigen), karbohidratni antigen CA 19-9, citokeratin, kao i hormonski receptori i receptori za faktore rasta (13,14). Navedeni markeri su korisni u histološkoj diferencijaciji meningeoma od metastatskog karcinoma (14).

U postoperativnom praćenju značajnim se pokazao S-100B antigen, čiji porast može ukazivati na postoperativnu deteorizaciju pacijenta (15). Specifičan je za moždano tkivo i visok porast bilježi i kod povrede mozga (13).

INVAZIVNO PONAŠANJE MENINGEOMA

Po definiciji benigni meningeomi se ne ponašaju invazivno na mozak, iako invadiraju duru i mogu razarati kost. Maligni meningeomi razaraju moždane ovojnice i invadiraju mozak, što značajno otežava njihovo operativno uklanjanje. Kod meningeoma je dokazana aktivnost urokinaze, tkivnog inhibitora plazminogena-1 i inhibitora matriks metaloproteinaze. Dokazano je da meningeomi produkuju mnogo više proteaza od švanoma, normalnih ćelija mozga i niskogradusnih glioma, ali mnogo manje od visokogradusnih glioma (16).

Invazivni potencijal meningeoma je uslovljen balansom između matriks metaloproteinaze (MMP) i tkivnih inhibitora matriks metaloproteinaze (TMMP). MMP su enzimi koji razaraju okolno tkivo. Kolagenaza tip IV, MMP-2 i MMP-9 razaraju strukture bazalne membrane i omogućavaju invaziju susjednih struktura. Spomenuti enzimi pokazuju visoku ekspresiju kod intrakranijalnih meningeoma sa porastom aktivnosti kod visokogradusnih. Jedan od tkivnih inhibitora, TIMMP-1 je prisutan kod 98% meningeoma, sa padom aktivnosti kod atipičnih i malignih formi (17,18). MMP 2 i 9 razaraju kolagen tip IV, imaju značajnu ulogu u nastanku periumoralnog edema (18).

HORMONSKI RECEPTORI

Učestalija pojava meningeoma u ženskoj populaciji, te intenzivniji rast za vrijeme trudnoće i luteinske faze menstruacionog ciklusa govore u prilog hormonalnom uticaju na rast meningeoma. Na ćelijama meningeoma otkriveni su receptori za steroidne i nesteroidne hormone: progeste-

ron (PR), estrogene (ER), androgene (AR), kortikosteroidne hormone, prolaktin, somatostatin, hormon rasta (7). Najbolje su proučeni receptori za spolne hormone.

Progesteronski receptori (PR) su otkriveni kod 70% meningeoma, dok su estrogeni receptori (ER) prisutni kod 30% ovih tumora **(**19**).** Prisustvo androgenih receptora (AR) je dokazano kod 50% meningeoma. Zastupljniji su na meningeomskim ćelijama kod žena, nego kod muškaraca. Nuklearna lokalizacija ovih receptora sugeriše njihovu funkcionalnost **(**2). Istraživanja ukazuju da postoji korelacija između pojave karcinoma dojke i meningeoma, što govori u prilog hormonalnom uticaju na rast meningeoma (21**).** Rizik od pojave meningeoma kod pacijentica sa karcinomom dojke je 1.57-1.90 puta **(**22**).** Meningeomi pokazuju tendencu intenzivnijeg rasta u vrijeme trudnoće. Često kod trudnica sa meningeomima dolazi do pogoršanja neurološkog statusa zbog intenzivnijeg rasta tumora (23). S druge strane, kod pacijentica u menopauzi ili kod kojih su operativno uklonjeni jajnici, meningeomi imaju sporiji rast. Isto tako, primjena oralnih kontraceptiva ili hormonalne supstitucione terapije povećava rizik od razvoja meningeoma (1,24**).**

Sve navedeno govori u prilog značajnom uticaju spolnih hormona na rast intrakranijalnih meningeoma. Ekspresija PR je značajna u procjeni ponašanja tumora. Povećana ekspresija PR kod meningeoma je klinički povoljniji znak. Suprotno tome, njhovo odsustvo je znak malignijeg ponašanja. Niska ekspresija PR povećava rizik od rekurensa meningeoma **(**20**)**.

Prvi opisi o mogućim efektima estrogena na rast meningeoma potiču iz 1979 godine, kada su Donnel i sar. dokazali prisustvo ER na ćelijama humanih meningeoma. Niska ekspresija estrogenih receptora uz izražene kvalitativne i kvantitativne abnormalnosti kariotipa, uključujući hromozome 14 i 22, ukazuje na porast agresivnog ponašanja, veći rizik od recidiva i lošiju prognozu tumora **(**24).

Prisustvo AR je dokazano kod 50% humanih meningeoma. Primjena androgena u kulturi ćelija meningeoma je stimulirala njihov rast, dok je primjena antagonista androgena dovela do inhibicije rasta (16).

Meningeomi posjeduju receptore za nesteroidne hormone, uključujući receptore za hormon rasta, somatostatin i receptore za dopamin. Nekoliko studija u in vitro uslovima demonstriralo je antiproliferativne efekte antagonista receptora hormona rasta (Pegvisomant), agonista somatostatina (Ocreotide) i agonista dopamina (Bromokriptin) kod intrakranijalnih meningeoma (25).

FAKTORI RASTA

Faktori rasta su polipeptidne molekule koje sintetišu i otpuštaju tumorske ćelije i koje stimuliraju rast tumora autokrinim i parakrinim mehanizmima. Faktori rasta su aktivni i kod zdravih individua u različitim fazama života, najviše u embrionalnom periodu. Autokrinim mehanizmom faktori rasta se vezuju za receptore na ćeliji koja ih je proizvela, te aktiviraju signalni put. Parakrinim mehanizmom se vezuju za receptore na susjednim ćelijama i dovode do aktivacije njihovih receptora (16). Kod menigeoma je dokazana povećana aktivnost slijedećih faktora rasta: vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGF), transformirajući faktor rasta (TGF), fibroblastni faktor rasta (PGF), trombocitni faktor rasta (PDGF), fibroblastni faktor rasta (PGF), insulinu sličan faktor rasta (IGF), hepatocitni faktor rasta (HGF/SF), leukemija inhibitorni faktor (LIF), interkleukin 6, onkostatin M (OSM) i epidermalni faktor rasta (EGF).

U daljem tekstu će biti razmotreni faktori rasta čija inhibicija ima potencijalno terapijsku primjenu u liječenju intrakranijalnih meningeoma.

Formiranje novih krvnih sudova je preduslov za rast tumora i metastaziranje. VEGF je dokazan kod mnogih solidnih tumora i povećana ekspresija njegovih receptora na ćelijama tumora govori u prilog veće agresivnosti, gubitku tumorske supresije i povećane onkogene aktivnosti. On je potentan antiapoptotički faktor za endotelne ćelije novoformiranih krvih sudova. Djeluje vezivanjem za VEGFR-2 receptor koji je ovisan o protein kinazi i koji djelovanje ispoljava intracelularnom fosforilacijom proteina. Blokada navedenog signalnog puta je dobar način za inhibiciju rasta tumora. Selektivnom inhibicijom VEGFR-2 pomoću preparata KRN633 inhibira se tumorska angiogeneza i rast tumora in vitro (26). Aktivnost VEGF i njegovih receptora je dokazana kod intrakranijalnih meningeoma. Ona je dva puta veća kod atipičnih i deset puta kod malignih u poređenju sa benignim meningeomima. VEGF povećava propusnost krvnih sudova i krvno-moždane barijere, a njegova ekspresija korelira sa veličinom peritumoralnog edema kod intrakranijalnih meningeoma (8,27). Osim toga, aktivnost VEGF korelira sa stepenom vaskularizacije tumora (28).

PDGF-B je kodiran sa onkogenom c-sis na hromozomu 22 i vrši autokrinu stimulaciju rasta i malignu transformaciju kod mnogih humanih tumora (25). Povećana aktivnost PDGF i njegovih receptora (PDGF-A i PDGF-B i PDGF-beta), je dokazana kod intrakranijalnih

meningeoma. Ekspresija PDGF-BB i PDGF-beta je izraženija kod malignih i atipičnih formi meningeoma u odnosu na benigne (8). PDGF je autokrini i parakrini stimulator rasta meningeomskih ćelija (29).

Normalne meninge sintetišu tri izoformna oblika transformirajućeg faktora rasta-beta (TGF-beta), u dovoljnoj količini da aktiviraju TGF receptore. TGF-beta 1 inhibira proliferaciju ćelija meninga i benignih meningeoma. Gubitak aktivnosti TGF-beta ili funkcije njegovih receptora može rezultirati malignom progresijom bolesti (9).

Signalni put epidermalnog faktora rasta je jedan od najvažnijih u regulaciji ćelijskog rasta i proferacije na ćelijama sisara. (30).

Receptori za epidermalni faktor rasta (Human Epidermal Growth Receptor-HER) su uključeni u regulaciju važnih ćelijskih procesa, kao što su mitoza i ćelijska diferencijacija. Postoje četiri tipa HER receptora, koji su označeni arapskim brojevima. Radi se o receptorima, čija se funkcija ispoljava aktivacijom tirozin kinaze, koji vrši fosforilaciju unutarćelijskih proteina, te tako utiče na intracelularne procese. Ovaj put prijenosa ćelijskog signala ili ćelijska transdukcija je važan proces kod humanih malignoma. Aktivnost HER je izraženija kod malignih meningeoma, nego kod benignih i atipičnih (10,30,31).

PROCJENA RIZIKA OD RECIDIVA

Histološki gradus je najbolji prediktor rekurensa meningeoma. Rizik od rekurensa kod anaplastičnog meningeoma je 50-94%, kod atipičnih 29-52% i kod benignih 7-25%. Anaplastični menigeomi u 19% slučajeva daju metastatske promjene. Veći rizik od rekurensa imaju tumori koji pokazuju više od 20 mitoza na 10 polja velikog uvećanja pod svjetlosnim mikroskopom, deleciju hromozoma 1p i Ki-67 Li preko 12%. Ki 67 se pokazao kao važan prediktor rekurensa, tako da meningeomi kod kojih je Ki 67 LI veći ili jedak 3% imaju veći rizik od rekurensa. Na rizik od rekurensa utiče i stepen resekcije tumora po Simpsonu (1). Histološka anaplazija, nekompletna resekcija, Ki 67 LI iznad 12 % i delecija 1p- su nezavisni prediktori rekurensa meningeoma (5). Delecija CDKN2A sa 9p21 delecijom je prediktor maligne progresije, lošijeg preživljavanja i porasta broja rekurensa. Porast Ki 67 LI korespondira sa porastom malignosti (8). U procjeni agresivnosti ponašanja tumora značajna je ekspresija PR i ER (20,24).

POTENCIJALNA SISTEMSKA TERAPIJA INTRAKRANIJALNIH MENINGEOMA

Primjena standardnih hemoterapijskih sredstava nije pokazala značajnijih rezultata, kada su u pitanju intrakranijalni meningeomi, iako kod glioma daje određen efekat. Jedna studija (faza II kliničkih ispitivanja), istraživala je efekte temozolamida na rast meningeoma i nije pokazala značajniji efekat u smislu inhibicije rasta tumora (2,17). U nekoliko studija ispitivan je uticaj hidroksiureje na rast meningeoma. Njena primjena nije dovela do značajnije regresije atipičnih i malignih intrakranijalnih meningeoma, ali je dovela do značajne redukcije u veličini benignih meningeoma. Ipak, njena primjena je dosta limitirana toksičnošću (32). Newton i sar. su proveli studiju sa primjenom hidroksiureje kod nepotpuno reseciranih atipičnih i malignih meningeoma. U istraživanje je uključen 21 pacijent. Kod 18 pacijenata bolest se stabilizirala u trajanju u prosjeku oko 80 sedmica, dok je kod pet pacijenata bolest pokazala znakove progresije nakon 20 sedmica (33). Dakle, hidroksiureja ne može biti alternativa operativnom i radijacijskom tretmanu, ali može biti korisna u adjuvantnoj terapiji nakon operativnog liječenja (8,32,33).

U jednoj od studija primjenjivani su ciklofosfamid, adriamicin i vinkristin u liječenju intrakranijalnih meningeoma. Kod 11 od 14 pacijenata nastala je redukcija veličine tumora. Mediana tumorske progresije je bila 4.8 godina (8).

Prisustvo estrogenih i progesteronskih receptora na ćelijama meningeoma otvara mogućnost primjene hormonskih preparata u terapiji. Primjena antagonista progesterona mifepristona (RU-486) i antiestrogena tamoxifena nisu rezltirali značajnijom regresijom tumora (10). Jedna od studija je pratila efekte mifepristona na rast meningeoma, čije su ćelije implantirane u miša. Primjena mifepristona je dovela do usporavanja rasta tumora, koji je za tri mjeseca porastao za 25%, naspram kontrolne grupe kojoj su implantirane ćelije istog tumora, a kojima nije apliciran lijek. Porast tumora u kontrolnoj grupi je bio oko 154%. (20). Grunberg i sar. su dobili negativne rezultate kliničke primjene mifepristona kod 193 pacijenta sa intrakranijalnim meningeomima (8). Slične rezultate je dala primjena antiestrogena tamoksifena (10). Medroksiprogesteron acetat (MPA) značajno reducira frakciju rasta kod meningeoma u in vitro uslovima, što stvara mogućnost ispitivanja potencijalno kliničke primjene u adjuvantnoj terapiji intrakranijalnih meningeoma (24). Analogno primjeni kod hormonalno ovisnih vrsta kance-

ra, korištenje gonadrotropin releasing hormona i inhibitora aromataze, mogla bi se izučavati i kod meningeoma, kao i inhibitora MMP (10).

Alfa interferon inhibira rast meningeoma u in vitro uslovima (13,34**)**. U maloj studiji od šest pacijenata sa rekurentnim neresektabilnim atipičnim i malignim meningeomima, primjena alfa interferona 2B je dovela do stabilizacije bolesti kod 5 pacijenata u trajanju od 6-14 mjeseci (8).

Retinoidi su derivati vitamina A i kod čovjeka su pokazali različite biološke efekte, među kojima je i inhibicija rasta malignih tumora. Direktno inhibiraju rast i ćelijsku proliferaciju malignih ćelija, a indirektno angiogenezu. Fenretinide je sintetski retinoid koji inhibira rast različitih vrsta malignih ćelija indukcijom apoptoze. U in vitro uslovima inducira apoptozu na dva načina, direktnim retinoid receptor zavisnim putem, i indirektno preko ceramidnskog puta. Istraživanja su pokazala da fenretinid uzrokuje značajnu inhibiciju rasta ćelija atipičnog i malignog meningeoma (35).

Činjenica da faktori rasta PDGF, FGF i EGF aktiviraju kalcijum zavisni put u ćeliji i preko njega ispoljavaju svoj uticaj na mitozu, stvara mogućnost za primjenu inhibitora voltažno ovisnih kalcijumovih kanala u terapiji meningeoma. Nifedipin, Verapamil i Dildiazem, skupa sa mifepristone i hidroksiureom, su u in vitro uslovima pokazali inhibitoran uticaj na rast ćelija meningeoma (36).

Spoznaja da je ciklooksigenaza-2 (COX-2) uključena procese ćelijske migracije, inflamacije, angiogeneze itd., te da ima značajnu ulogu u navedenim procesima kod intrakranijalnih meningeoma, stvara pretpostavke za njihovu terapijsku primjenu. Celecoxib je selektivni COX-2 inhibitor. Njegova primjena u in vitro uslovima rezultirala pojačanom apoptozom ćelija meningeoma (37**).**

Lovastatin je inhibitor hidroksimetilglutaril koenzima A i inhibira njegovu konverziju u mevalonat. Studija u fazi jedan kliničkih istraživanja je pokazala da Lovastatin inhibira rast gliomskih ćelija i da povećava njihovu senzitivnost na jonizirajuće zračenje. Isto tako, pokazao je inhibitoran uticaj na proliferaciju ćelija meningeoma, vjerovatno indukcijom apoptoze (29).

CILJANA TERAPIJA INTRAKRANIJALNIH MENINGEOMA

Inhibitori faktora rasta, EGF i PDGF, koriste se kod različitih vrsta kancera. Lijekovi iz ove grupe su Gefitinib, Erlotinib i Imatinib. Studije ukazuju da bi se u budućnosti mogli primjenjivati kod meningeoma (10). Istraživanja su pokazala da antagonist EGF receptora, Erlotinib, ima značajan inhibitoran uticaj na rast meningeoma. Primjena Imatiniba, antagonista PDGF, u terapiji intrakranijalnih meningeoma je u fazi jedan kliničkog ispitivanja (8). Erb-B2 receptor je ciljna meta terapije Herceptinom. Meningeomi pokazuju ekspresiju Erb-B2 receptora (8,10). Spoznaja o ulozi ovih receptora u patogenezi intrakranijalnih meningeoma stvara pretpostavku za korištenje njihovih inhibitora u liječenju meningeoma. Jedan od njih je trastuzumab (Herceptin), koji se za sada primjenjuje kod Ca dojke (31).

Genska terapija za sada dolazi u obzir u smislu aplikacije NF2 gena korištenjem virusnih vektora. Korištenje matičnih ćelija za sada se više ispituje kod glioma (38).

Histološka imunotipizacija i genotipizacija ima veliki značaj u dijagnostici i praćenju neresektabilnih intrakranijalnih meningeoma, te procjeni rizika od recidiva tumora. Sistemska i ciljana hemoterapija za sada nisu nikakva alternativa operativnom liječenju i iradijaciji neresektabilnih intrakranijalnih meningeoma, posebno sa malignim fenotipom. S obzirom na rezultate pojedinih kliničkih i eksperimentalnih studija u budućnosti se može očekivati šira primjena različitih hemoterapeutika i monoklonskih antitijela u okviru adjuvantne terapije.

REFERENCE

1. Campbell BA, Jhamb A, Maguire JA et all. Meningiomas in 2009 Controversies and Future Challenges. Am J Clin Oncol 2009; 32: 73–85.
2. Ragel BT, Jensen RL. Molecular genetics of meningiomas. Neurosurg Focus 2005; 19:E9.
3. Morokoff A, Zauberman J, Black PM et all. Surgery for Convexity Meningiomas. Neurosurgery 2008; 63: 427-434.
4. Amatya VJ, Takeshima Y, Inai K. Methylation of p14ARF gene in meningiomas and its correlation to the p53 expression and mutation. Modern Pathology 2004; 17: 705–710.
5. Kim NR, Cho SJ, Yeon-Lim S. Allelic loss on chromosomes 1p32, 9p21, 13q14, 16q22, 17p, and 22q12 in meningiomas associated with meningioangiomatosis and pure meningioangiomatosis. J Neurooncol 2009; 94:425–430.
6. Yoo-Jin K, Ketter R, Henn W et all. Histopathologic indicators of recurence in meningiomas: correlation with clinical and genetic parameters. Virchows Arch 2006; 449:529-538.
7. Perry A, Gutmann DH, Reifenberger G. Molecular pathogenesis of meningiomas. Journal of Neuro-Oncology 2004; 70: 183–202.

8. Modha A, Gutin P. Diagnosis and Treatment of Atypical and Anaplastic Meningiomas: A Review. Neurosurgery, 2005; 57: 538-550.
9. **Carvalho** LH, **Smirnov** I, **Baia** GS et all. Molecular signatures define two main classes of meningiomas. *Molecular Cancer* 2007; **6: 1-10**.
10. Simon M, Boström JP, Hartmann C et all. Molecular Genetics of Meningiomas: From Basic Research to Potential Clinical Aplications. Neurosurgery, 2007; 60: 787-798.
11. Toda M, Martuza RL, Kojima H et all. Activity Induces Local and Systemic Antitumor Herpes Simplex Virus Combination Defective Vector/Replication-Competent In Situ Cancer Vaccination: An IL-12. J Immunol 1998;160: 4457-4464.
12. Kasuya H, Kubo O, Tanaka M et all. Clinical and radiological features related to the growth potential of meningioma. Neurosurg Rev 2006; 29: 293-297.
13. Rockhill J, Mrugala M, Chamberlain MC. Intracranial meningiomas: an overview of diagnosis and treatment. Neurosurg Focus 2007; 23:E1.
14. Liu Y, Sturgis CD, Bunker M et all. Expression of cytokeratin by malignant meningiomas: diagnostic pitfall of cytokeratin to separate malignant meningiomas from metastatic carcinoma. Modern Pathology 2004;17: 1129–1133.
15. Stranjalis G, Korfias S, Psachoulia C et all. Serum S-100B as an Indicator of Early Postoperative Deterioration after Meningioma Surgery. Clinical Chemistry 2005; 51: 202–207.
16. McCutcheon IE. The biology of meningiomas. Journal of Neuro-Oncology 1996; 29: 207-216.
17. Lusis E, Gutmann DH. Meningioma: an update. Curr Opin Neurol 2004; 17:687–692.
18. Sandberg ACN, Smurawa H, Mathiesen T. Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in meningiomas associated with different degrees of brain invasiveness and edema. J Neurosurg 2001; 95:839–844.
19. El-Shaer MA, El-Sharkawy SL, Hassan NS. Prognostic Significance of Steroid Hormone Receptors and DNA Content in Meningiomas. J Med Sci 2007; 7: 347-353.
20. Claus BE, Bondy ML, Schildraut JM et all. Epidemiology of Intracranial Meningiomas. Neurosurgery, 2005; 57: 1088-1095.
21. Carroll RS, Glowacka D, Dashner K, Black PM. Progesterone Receptor Expression inMeningiomas. Cancer Research 1993; 53:1312-1316.
22. Kubo M, Fukutomi T, Akashi-Tanaka S et all. Association of Breast Cancer with Meningioma: Report of a Case and Review of the Literature. Jpn Clin Oncol 2001; 31: 510-513.
23. Alluwimi I, Al-Anazi AR. Meningioma in Pregnancy. Bahrain Medical Bulletin 2004;26:1-8.
24. Chargari C, Ve´drine L, Bauduceau O, Le Moulec S. Reapprasial of the role of endocrine therapy in meningioma management. Endocrine-Related Cancer 2008; 15: 931–941.
25. Jagannathan J, Oskouian R , Hian KY et all. Molecular Biology of Unresectable Meningiomas: Implications for New Treatments and Review of the Literature. Skull Base 2008; 18: 173-178.
26. Nakamura K, Yamamoto A, Kamishohara M et all. KRN633: A selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase that suppresses tumor angiogenesis and growth. Mol Cancer Ther 2004;3:1639–49.
27. Provenzale JM, Mukundan S, Dewhirst M. The Role of Blood–Brain Barrier Permeability in Brain Tumor Imaging and Therapeutics. *AJR* 2005; 185:763–767.
28. Samoto K, Ikezaki K, Ono M. Expression of Vascular Endotheial Growth Factor and Its Possible Relation with Neovascularization in Human Brain Tumors. Cancer Research
1995; 55:1189-1193.
29. Johnson MD, Woodard A, Kim P, Frexes-Steed M. Evidence for mitogen-associated protein kinase activation and transduction of mitogenic signals by platelet-derived growth factor in human meningioma cells. J Neurosurg 2001; 94: 293–300.
30. Oda K, MatsuokaY, Funahashi A, Kitano H. A comprehensive pathway map of epidermal growth factor receptor signaling**.** Molecular Systems Biology 2005; 10: 1-17.
31. Laurendeau I., Ferrer M., Garrido D et all.: Gene Expression Profiling of ErbB Receptors and Ligands in Human Meningiomas. Cancer Investigation 2009; 27: 691-698.
32. Sioka C, Kyritsis AP. Chemotherapy, hormonal therapy, and immunotherapy for recurrent meningiomas. J Neurooncol 2009; 92:1–6.
33. Newton HB. Hydroxyurea chemotherapy in the treatment of meningiomas. Neurosurg
Focus 2007; 23; E11.
34. Muhr C, Gudjonsson O, Lilja A et all. Meningioma Treated with Interferon-_, Evaluated with [11C]-L-Methionine Positron Emission Tomography. Clinical Cancer Research 2001;7: 2269–2276.
35. Puduvalli VK, Li JT, Chen L, McCutcheon IE. Induction of Apoptosis in Primary Meningioma Cultures by Fenretinide. Cancer Res 2005; 65: 1547-1553.
36. Ragel BT, Couldwell WT, Wurster RD et all. Chronic suppressive therapy with calcium channel antagonists for refractory meningiomas. Neurosurg Focus 2007; 23:E10.
37. Ragel BT, Jensen RL, Gillespie DL. Ubiquitous expression of cyclooxygenase-2 in meningiomas and decrease in cell growth following in vitro treatment with the inhibitor celecoxib: potential therapeutic application. J Neurosurg 2005; 103:508–517.
38. Varghese M, Olstorn H, Sandberg C et all. A comparison between stem cells from the adult human brain and from brain tumors. Neurosurgery 2008; 63 :1022-33.

SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES (STD)HPV INFEKCIJE - I DIO

Šestić M[1], Bajramović D[1]

Sexuala transmitetd diseases(STD) *bolesti koje se prenose polnim putem.* Vremenom polne bolesti su se mijenjale, ali su se mijenjala i saznanja o njima. Postoje nove bolesti koje se prenose polnim kontaktom, a ne napadaju samo polne organe, kao i da postoje bolesti koje se prenose polnim kontaktom, a upošte se ne manifestiraju na polnim već na drugim organima ljudskog organizma, npr.hepatitis B, AIDS.

Klasifikacija bolesti koje se prenose polnim kontaktom prema vrsti uzročnika

Uzročnik	***Bolest***
Bakterija	
Neisseria gonorrhoeae	*infekcija genitourinarnog trakta*
Chlamydia trachomatis	*infekcija genitourinarnog trakta*
	lymphogranuloma venerum
Treponema pallidum	*sifilis*
Haemophilus ducreyi	*šankroid*
Calymmatobacterim grnulomatis	*granuloma ingvinale(donovanosis)*
Ureaplasma urealyticum	*uretritis non-gonorrhoica*
Gardnerella vaginalis	*bakteriska vaginoza*
Šigella spp.	*šigeloza kod homoseksualaca*
Campylobacter spp.	*enteritis kod homoseksualaca*
Grupa B streptokoka	*neonatalna sepsa*
Virusi	
Herpes simplex virusi	*genitalni herpes*
Humani papiloma virus	*condyloma acuminatum*
Poxvirus	*molluscum contagiosum*
Hepatits B Virus	*virusni hepatits*
Virus humane imunodeficijencije	*AIDS*
Protoze	
Trihomonas vaginalis	*trihomonijaza*
Giardia lamblia	*lamblijaza kod homoseksualaca*
Entameba histolytica	*amebiaza kod homoseksualaca*
Gljivice	
Candida albicans	*vulvovaginitis,balanitis*
Ektoparaziti	
Phthirius pubis	*pedikuloza*
Sarcoptes scabiei	*scabies*

[1]Služba za kožne i spolne bolesti Kantonalne bolonice Zenica, Kantonalna bolnica Zenica, Crkvice 67, 72000 Zenica, Tel. 032 405 133;

Faktori rizika za oboljevanje od polno prenosivi bolesti.

Dob	*adolesecenti*
	žene preko 25 godina
Zanimanje	*komercijalni seks radnici, zanimanje sa čestim putovanjima*
Mjesto rada	*daleko od kuće (studenti, biznismeni, turisti)*
Ponašanje	*česta promjena polnog partnera, slučajni polni partneri,homseksualni ili biseksulni muškarac, neredovna upotreba kondoma, zloupotreba lijekova*
Medicinski	*neželjena trudnoća, želja za prekidom trudnoće, kasna kontrola kod akušera*
Socijalni	*socijalno-ekonomska nesigurnost, siromaštvo*

Humani paplioma virus (HPV)

Humani papiloma virus (HPV) su ***dvolančani DNA virusi****, koji su svrstani u familiju* ***Papovaviride.*** Izazivaju infekciju keratinocita sa stvaranjem promjena na koži i sluzokožama izazivajući tumore-papilome. Infekcija nastaje prodorom virusa kroz oštecenja na koži i sluzokožama (trauma,seksualni kontakt). Čovjek je jedini rezrvoar HPV-a. *U razvoju HPV infekcije značajna je* ***depresija ćelijskog imuniteta.***

U etiološkom smislu treba napomenuti da je do danas utvrđeno oko 150 tipova HPV. Na temelju povezanosti prisustva pojedinog genotipa HPV-a na vratu maternice i pojave raka vrata maternice, standardno odredjuje onkogeni rizik tipova HPV-a.

- **HPV DNA tipovi niskog rizika:** (6,11,30,42,43,44 itd.)
- **HPV DNA tipovi visokog rizika:** (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 56 itd.)
- **Neki autori navode i HPV DNA tipove "srednjeg rizika":** (31,33,35,39,51,52,58,61 itd.).

Treba napomenuti da navedena podjela nije konačna, s obzirom da se otkrivaju i klasificiraju novi tipovi HPV-a, potrebno je ipak određeno vrijeme da se potvrdi onkogeno značenje svakog pojedinog tipa HPV-a .

Kliničke manifestacije HPV infekcije mogu se podjeliti na:

1. Kutane
2. Ekstrakutane

Kutane manifestacije
1. Verrucae vulgaris
2. Verrucae filiformis
3. Verrucae plane
4. Verrucae plantares
5. Verrucae anogenitales (condylomata acuminata, Busche - Loewenstein tumor)
6. Bowenoidna papuloza
7. Vulvarna papilomatoza
8. Epidermodysplasia verruciformis

Ekstrakutane manifestacije
1. Oralna condylomata acuminata
2. Fokalna epitelna hiperplazija (Heckova bolest)
3. Oralna floridna papilomatoza (Akermanovi tumori)
4. Laringealna papilomatoza
5. Cervicalni condylomi

Verrucae vulgaris (obične bradavice) su grube, keratotične papule koji se javljau pojedinačno ili u grupama, najčešće smještene na dorsalnoj površini šake. Izazivač oboljenja je **HPV tip 1, 2, 4**. Ponekad obična bradavica raste u obliku duge, končaste projekcije (*verruca filiformis*) ili se iznad nje razvije kožni rog (*cornu cutaneum*).

Verrucae plane su lagano idignute, glatke papule prečnika do 5mm, boje kože ili ružičaste. Najčešće se javljaju kao multiple lezije na licu, šakama i nogama. Često linijski raspoređene. Izazivač oboljenja su **HPV tip 3,10**.

Verrucae plantares (plantarne bradavice) najčešće imaju grubu, keratoznu površinu posutu sitnim tačkama, koji predstavljaju trombozirane kapilare. Myrmecia je vrsta plantarnih bradavica sa dubokim, enofitnim rastom. Izazivač oboljenja **HPV tip 1,4.** Kod bolesnika sa hiperhidrozom, često su jako rasprostranjene i veoma otporne na th.

Verrucae anogenitalis (anogenitalne bradavice) se mogu podjeliti na: hiperplazijske, karfiolaste (condylomata acuminata), sesilne i keratotične promjene.

Hiperplazijski tip se odlikuje mekim lezijama svjetloružičaste boje ili boje mesa koje se javljaju na vlažnim mjestima(glans penisa, unutrašnji list prepucijuma, meatus uretre, analna sluzokoža, perianalna zona i labija)

Sesilne i **keratozne** lezije vide se na korpusu penisa.

Condylomata acuminata se javljau u anogenitalnom predjelu u vidu vlažnih karfiolastih vegetacija. Izazivač je **HPV tip 6, 11, 16, 18, 31, 32, 33, 35.**

Džinovski condyloma acuminatum (*Buschke-Loewensten tumor*) je ogroman, karfiolasti izraštaj obično lokalizivan na glansu penisa. Pretpostavlja se da se radi o dobro diferenciranom karcinomatoznom procesu niskog stepena maligniteta. Izazivač oboljenja **HPV tip 6 i 11**.

Bowenoidna papuloza se sastoji od brojnih malih bradavičastih ili baršunastih, često pigmentovanih papula koji zahvataju anogenitalnu regiju. Izazivač oboljenja je je **HPV tip 16** (ovaj tip je povezan sa cervikalnom displazijom ili neoplazijom)

Vulvarna papilomataoza se javlja u vidu baršunaste, zrnaste ili površine izgleda „kaldrme" u predjelu vestibuloma vagine. Izazivač oboljenja je **HPV tip 1, 8**.

Obične oralne bradavice su ružičaste ili bijele papule koje se mogu naći na sluzokoži obraza, desni, usana ili tvrdom nepcu. Udružene su sa **12 tipova HPV**.

Fokalna epitelna hiperplazija (*Hecova bolest*),rijetko oboljenje(javlja se najčešće kod Eskima i Indijanaca) ,koje se manifestuje u vidu slivenih papula na sluzokoži usana,obraza,desni i jezika.

Oralna floridna papilomatoza (*Ackermanov tumor*) se javlja u vidu vegetatnih, bijelih, karfiolastih ploča na sluzokoži usne šupljine kod starijih osoba.

Laringealna papilomatoza javlja se osim u larinksu i u traheji, bronhama i plućnom eptelu.Uzrokuje promuklost, afoniju, i stridor koji može dovesti do respiratornog distresa. Izazivač oboljenja je **HPV tip 11,6**. Pošto se ovi tipovi HPV izoluju iz anogenitalnih bradavica,predpostavlja se da se djeca inficiraju tokom porođaja od majki koja imaju condyloma acuminata.

Cervicalni kondilomi upotrebom metode izbjeljivanja sirćetnom kisalinom i kolposkopskim pregledom su opisani kao ravni kondilomi koji se vide kao bijele mrlje.

HPV DNK nađena je i u klinički normalnoj koži u neposrednoj blizini genitalnih bradavica, ukazujući na prisustvo latentne papilomavirusne infekcije.

Dijagnosticiranje

1. Klinički izgled
2. Detekija virusnih čestica elektronskom mikroskopijom (nije adekvatna kod tipova bradavica koje imaju mali broj virusnih čestica, npr.genitalne bradavice)
3. Imunohisohemijska detekcija strukturnih proteina papiloma virusa
4. DNK hibridizacija na tkivnim ekstraktima ili in situ.
5. PCR (polymeraza chain reaction)

HPV i rak grlića maternice

Rak grlića maternice važan je javno zdravstveni problem kod žena. Više razloga za zabrinutost za žene u cijelom svijetu, tako i u Bosni i Hercegovini predstavlja činjenica da ne postoji dobna granica za infekciju sa HPV-om, čega treba biti svjesna svaka žena.

Do 50% svih spolno aktivnih žena tijekom života zarazit će se onkogenim HPV, a **u Europi svakih 18 minuta od raka vrata maternice umre jedna žena**.

U Europskoj uniji 60.000 žena svake godine oboli od raka vrata maternice, a 30.000 ih umre od te bolesti.

Ono što bi svaka žena trebala da uradi za sebe, a sa ciljem prevencije HPV infekcije i mogućeg razvoja karcinoma grlića maternice jeste da uradi PAPA-test.

Papa test je test probiranja (screening test) kojim se uzima obrisak rodničkog dijela vrata maternice, rodnice i kanala vrata maternice, a služi za otkrivanje upale, uzročnika infekcije, abnormalnosti stanica i zloćudnih promjena. Test se još naziva i **VCE obrisak** (*vagina-cervix-endometrij*).

Papa test radi se ženama koje nemaju simptoma karcinoma niti nalaze koje ukazuju na njegovo postojanje. Test se preporučuje ženama koje su **seksualno aktivne** ili **su dosegle dob od 18 godina**.

Ukoliko se PAPA kontrola obavlja jednom godišnje smanjuje se rizik umiranja od raka vrata maternice za 90 posto. Optimalna je PAPA-kontrola na 6 mjeseci, obavezna jednom godišnje.Točnost PAPA testa je oko 75 do 80 posto, u kombinaciji s drugim metodama (kolposkopija i histologija) točnost raste do 95 posto.

Kolposkopija, uz nanošenje 3-5% sirćetne kisaline na genitalne bradavice, nije dovoljno za dijagnosticiranje HPV infekcije, jer može predstavljati lažno pozitivan nalaz.

Papilomi koji su izazvani HPV su većinom dobroćudni, ali u malom postotku mogu napredovati u displaziju ili neoplaziju.

Cervikalna intraepitalna neoplazija(CIN) i invazivni karcinom su epidemiološki udruženi sa seksualnom aktivnošću, brojnim partnerima i predhodnim oboljenjima koja se prenose polnim kontaktom.

Liječenje HPV infekcija

Izbor terapijskog dejstva zavisi

1. Uzrasta oboljelog
2. Dužine trajanja promjena
3. Lokalizacije promjena
4. Proširenosti promjena
5. Kliničkog tipa bradavica
6. Imunski status pacijenta
7. Drugi poremećaji(npr.Darijerova bolest, intolerancja na hladnoću)
8. Prag podnošenja bola
9. Rizik od nastajanja ožiljaka
10. Nepraktičnost medota koje zahtijevaju višekratnu primjenu
11. Lično iskustvo ljekara sa pojedinim modalitetima liječenja

Glavni ciljevi liječenja

1. Produženje klinički zdravog intervala
2. Smanjenje količine izmjenjenog tkiva
3. Smanjenje prenošenja HPV na okolna ili udaljena mjesta ili na druge osobe
4. Izbjegavati agresivne metode lječenja koje mogu dovesti do stvaranja ožiljaka

Metode liječenja virusnih bradavica

1. Konzervativno
2. Hirurški
3. Drugim modalitetima

Konzervatini načni liječenja

1. **Kaustici/kisaline** (*za vulagarne i plantarne veruke*)
   Salicilna kisalina(16%) u kombinaciji sa mlječnom kisalinom (16%) u collodijumu elasticumu omogu omogućavaju striktnu lokalizaciju lijeka na veruku, bez oštećenja okolne kože.
   Komercijalno proizvedeni flasteri sa 40% salicilnom kisalinom.
   Dihlorsirćetna kisalina, trihlorsirćetna kisalina, azotna kisalina.
   Ovi lijekovi se ne primjenjuju kod condylomata acuminata.
2. **Kantaridin**
3. **Podofilin** (*za condylomata acuminata i anogenitalnig condyloma*)
   U koncentraciji od 10-25% sa bazom od ethanola, tincture benzoe ili oll.parafini, sa zaštitom okolne kože zaštitnim talkom.
   Aplicira se 2 sedmično,drži se na promjenama 2-4 sata, potom se saperu.
   Ne treba nanositi više od 0,5 ml podofilina po seansi, kao i na površinu veću od 8-10 cm zbog toksičnosti.
   Kontraindikovana je primjena u trudnoći.Aplicira ga samo stručno lice.
   Ako podofilin se ne pokaže efikasnim, treba primjeniti trihlorsirćetnu kisalinu u koncentraciji od 50-100%.
   Podofilotoksin je aktivni ekstrakt podofilina u koncentaciji od 0,5% u etanolu i može ga upotrbljavati sam pacijent.Nije mutagen, nema lokalnih niti opštih simptoma.
4. **Tretionin**
5. **Bleomicin**
6. **Fluorouracil** (*za multiple condilome kada se i dalje javljaju nove promjene*)
   5% 5 flurouracil u vidu masti ili alkohonom rastvoru aplicira se 1 sedmično.
   Za sperčavanje recidiva treba ga nanositi svake dvije nedjelje.
   Nanosi se u vidu masti ili krema,tako što se nanese uveče, a ujutro se opere.
   5%5 fluorouracil je lijek izbora za intavaginalnu, intrauterinu i inraanalnu primjenu zbog toksičnih i lokalni iritirajućih dejstava podofilina.

Krioterapija ili terapia podhlađivanjem (za veruke vulgaris i plane, condylomata acuminata)

Sa ugljičnim dioksidom koji nananesen na kožu hladi -78 stepeni celzijusa i tekući azot koji razvija temperaturu do -178 stepeni celzijusa. Vrijeme aplikacije zavisi od veličine i samog mjesta promjene,kao i dobne uzrasti pacijenta. Aplicira se od 30-60 sekundi, jedanput ili dva puta sedmično, nakon dan dva se javlja mjehur, a potom i krionekroza. Krioterapija može da se kombinuje sa ekskohleacijom.

Krioterapija vrata maternice

Bezbolan i kratkotrajan postupak prilikom kojeg dolazi do smrzavanja i ljuštenja površinskih slojeva cervikalnog epitela. Postupak ne utječe na plodnost. Ukoliko se radi o lezijama manjeg stupnja, uspjeh liječenja je odličan.

Nezgodna strana je što se dubina smrzavanja može teško ili

gotovo nikako kontrolirati, te nedostupnost endocervikalnog područja (kontraindikacija za krioterapiju!).

Podaci o uspješnosti krioterapije u liječenju cervikalne displazije nisu konzistentni i kreću se u rasponu od 40 - 98%.

Dosta rijetko se primjenju terapija veruka sa
1. Etretinat ili vitamina A oralno
2. X zraci
3. toplota i okluzija sa trakom

Hirurško liječenje

1. Elektrodisekcija
2. Ekscizaja CO_2 laserom
3. Hirurško uklanjanje (ekscijzija i ekskohelacija dosta rijetko se primjenjuje)

Drugi modalietiti liječenja veruka

1. Fotodinamska terapija
2. Laseri koji su usmjereni na vaskularnu komponentus bradavice(Pulsed dye,Qswitched,coper vapor)
3. Izazivači kasne preosjetljivosti(DNCB)
4. Kolhicin, cimetidin
5. Interferon alfa intralezijski ili intamuskularno

Drugi modaliteti liječenja condyloma acuminata

1. Intaleziona ili intamuskularna primjena h**umanog leukocitarno inetrferona**, polupročišćenog i prećišćenog 3mil.jedinica dnevno, 3 puta nedjeljno, 12 nedjelja.

2. **imiquimod** (*Aldara*) koji se ubraja u **imunomodulirajuće tvari**, dok točan mehanizam djelovanja ovog lijeka nije poznat.

Posjeduje **antiviralno** kao i **antitumorsko** djelovanje pri čemu je značajna stimulacija celularnog odjeljka imunološkog sustava.

Primjenjuje se u vidu kreme koja se nanosi na promjene 3xsedmično, a za razliku od hiruškog odstranjenja ili krioterapije kondiloma gdje je recidiv i do 75%, recidiva kod primjene imiquimoda je manji od 20%.

Brojna znanstvena istraživanja upućuju na povezanost niske razine antioksidativnih vitamina A (beta-karoten), E i C, kao i vitamina B kompleksa (osobito folne kiseline) s cervikalnom displazijom kod HPV infekcije.

Iz istog razloga se savjetuje povećati unos antioksidativnih vitamina (*Carotenoid Complex, Flavonoid Complex, Betaguard*) i folne kiseline (*Folacin*) u prehrani.

HPV cjepivo

Na tržištu postoji četverovalentno rekombinirano cjepivo protiv HPV-a (**tipovi virusa 6, 11, 16, 18**), pod nazivom **GARDASIL**. Dolazi kao otopina za injekciju, a aplicira se u nadlakticu intramuskularno.To cjepivo sprečava teške displazije vrata maternice (CIN II, CIN III), rak vrata maternice, teške displazije na stidnici (VIN II, VIN III) te nastanak vanjskih genitalnih bradavica.

Dokazana je zaštitna učinkovitost cjepiva u **odraslih žena između 16 i 26 godina**. Također je dokazana imunogenost cjepiva u **djece i adolescenata u dobi od 9 do 15 godina**. Zaštitna učinkovitost cjepiva nije ispitivana u muškaraca. Prva serija cijepljenja sastoji se od tri zasebne doze od 0,5 ml, koje se daju prema sljedećem rasporedu: 0/2/6 mjeseci. Ako je iz nekog razloga potrebno promijeniti raspored cijepljenja, onda se primjenjuje po izmijenjenom rasporedu: 0/1/3 mjeseca. Sve tri doze valja primijeniti unutar godine dana.

Ne preporuča se cjepivo primjenjivati kod djece mlađe od 9 godina, zbog nedostatka podataka o njegovoj imunogenosti, neškodljivosti i zaštitnoj učinkovitosti u toj populaciji. Zbog rijetkih, ali mogućih slučajeva anafilaktičkih reakcija, valja osigurati liječničku pomoć propisanu za takve slučajeve. Valja znati da cjepivo ne štiti nužno sve osobe koje su ga primile (važi i kod svih ostalih vrsta cjepiva).

Pruža isključivo zaštitu od onih bolesti koje su uzrokovane **HPV-om tipa 6, 11, 16, 18**. Stoga i dalje valja primjenjivati zaštitu od spolno prenosivih bolesti.

Osobe s **oštećenim imunim odgovorom** najvjerojatnije neće niti razviti obranu, neće reagirati pozitivno na cijepljenje.Kod bolesnica s **poremećenim zgrušavanjem krvi** cjepivo treba primjenjivati s oprezom. Zasad nije točno poznato koliko zaštita cjepiva traje.

Zna se da je nesmanjena učinkovitost 4,5 godine nakon treće doze, a u tijeku je praćenje dugoročnijeg djelovanja cjepiva.Zbog nedovoljne ispitanosti utjecaja cjepiva, njegovu primjenu valja odgoditi do dovršetka trudnoće.Može se davati dojiljama.

Gardasil cjepivo (farmaceutska tvrtka Mark)

Cjepivo Cervarix indicirano je za prevenciju cervikalne intraepitelne neoplazije visokog stupnja (**CIN 2. i 3. stupnja**) te raka vrata maternice, uzročno povezanog sa humanim papiloma **virusom tipa 16 i 18**.

Posljednje kliničke studije pokazale su da Cervarix osigurava stopostotnu zaštitu od dva tipa virusa HPV-a koji uzrokuju 70 posto karcinoma vrata maternice, zabilježenih u žena diljem svijeta.

Cjepivo sadrži inovativni adjuvantni sustav AS04, osmišljen na način da potakne imunološki odgovor domaćina i produlji trajanje zaštite od infekcije tipovima virusa koji uzrokuju rak.

Studije su pokazale da je cjepivo imunogeno bez obzira na životnu dob, te se njime postižu visoke razine protutijela u žena širokog dobnog raspona od 10 do 55 godina.

Cervarix cjepivo (*farmaceutska tvrtka GlaxoSmith-Klin*)

Literatura:

1. Dermatovenerologija sa propeuditikom, Bosiljka M.Lalević-Vasić,Ljiljana M.Medenica,
2. Miloš M.Nikolić, Beograd 2008
3. Dermatovenerologija, Prof. Dr. Ivan Dobrić i suradnici, 2005
4. Dermatoligija, Prof.dr. Đorđije Karadaglić, 2000
5. /www.javno.com/hr.
6. /www.gyn.hr./
7. /www.hzjz.hr./školska/hpv.htm.
8. /www.stamper.hr./
9. */www.cybermed.hr*

PREVENTIVNI PROGRAM STOMATOLOŠKE ZAŠTITE DJECE DRUGIH RAZREDA OSNOVNIH ŠKOLA TEŠANJSKOG KRAJA

Samir H. Hundur

Dom zdravlja Tešanj utemeljen je davne 1955 godine, a 2002 godine prerasta u JU Dom zdravlja sa poliklinikom "Izudin Mulabećirović-Izo" Tešanj.

Danas Ustanova broji 150 uposlenika od kojih je u Stomatološkoj službi njih 12,od toga jedan specijalista Preventivne i dječije stomatologije,četiri doktora stomatologije,pet stomatoloških sestara,jedan zubni tehničar i jedna spremačica.

UVOD

U općini Tešanj danas egzistira devet osnovnih škola, od kojih su dvije centralne /gradske/ i sedam područnih/seoskih /.Najudaljenija škola je oko 25 kilometara od centra grada.

CILJ RADA

- Uraditi sistematski pregled djeci drugih razreda svih devet osnovnih škola.
- Ukazati na probleme odnosno predložiti rješenja u prevazilaženju tih problema.
- Upoznati roditelje djece o stanju oralnog zdravlja putem roditeljskih sastanaka.
- Dijeljenjem promotivnog materijala motivirati djecu na što je moguće bolju, češću i efikasniju/pravilniju/higijenu usta i zuba.
- Interaktivnim razgovorom sa djecom riješiti eventualne dileme oko oralne higijene.

REZULTATI RADA

Sistematskim pregledom obuhvaćeno je 556 djece drugih razreda devet osnovnih škola tešanjskog kraja, odnosno 301 učenik muške populacije i 255 učenika ženske populacije. Sistematskim pregledom obuhvaćeno je 27 odjeljenja.

JU Dom zdravlja „Izudin Mulabećirović Izo", Tešanj; Tel. 032 650 677

MUŠKA POPULACIJA DJECE						ŽENSKA POPULACIJA DJECE					
Mliječni zubi			Stalni zubi			Mliječni zubi			Stalni zubi		
K	E	P	K	E	P	K	E	P	K	E	P
1954	319	2	192	11	27	1709	335	3	230	15	37

- **301**.dijete muške populacije ukupno je imalo **1954** kariozna mliječna zuba štopo jednom djetetu iznosi **6,49** karioznih zuba.
- **319** mliječnih zuba kod djece muške populacije je izvađeno/ekstrahirano/ što po jednom djetetu iznosi **1,05** ekstrahiranih zuba.
- Samo **2** mliječna zuba kod muške populacije su plombirana.
- Što se tiče stalnih zuba **192** su kariozna, što po jednom djetetu iznosi **0,63** karioznih zuba.
- Ekstrahirano je njih **11,** što po jednom djetetu iznosi **0,03** ekstrahirana zuba.
- Plombirano je njih **27,** što po jednom djetetu iznosi **0,08** plombiranih zuba.

- **255**.djece ženske populacije je ukupno imalo **1709** karioznih mliječnih zuba što po jednom djetetu iznosi **6,70** karioznih zuba.
- **335** mliječnih zuba kod ženske populacije je ekstrahirano što po jednom djetetu iznosi **1,39** ekstrahiranih mliječnih zuba.
- Samo **3** mliječna zuba su plombirana.
- Što se tiče stalnih zuba kod ženske populacije njih **230** je karioznih što po jednom djetetu iznosi **0,90** karioznih zuba.
- Ekstrahirano je njih **15** što po jednom djetetu iznosi **0,05** ekstrahiranih stalnih zuba.
- Plombirano je njih **37** što po jednom djetetu iznosi **0,14** plombiranih zuba.

OSNOVNA ŠKOLA	BROJ DRUGIH RAZREDA	BROJ UČENIKA	Učenici sa zdravim i mliječnim i stalnim zubima
O.Š.”Huso Hodžić” Tešanj	4	98	9
O.Š.”Mustafa Mulić”	2	44	7
O.Š.”9.septembar” Medakovo	3	62	3
O.Š.”Kulin Ban” Tešanjka	3	53	4
O.Š.”Rešad Kadić” Tešanj	3	65	8
O.Š.”Džemal Bijedić”	3	63	8
O.Š.”Abdul Vehab lhamija”Kalošević	3	43	6
O.Š.”1. Mart” Jelah	4	86	6
O.Š.”Gazi Ferhat beg”Jablanica	2	42	3

Od 556 učenika u devet osnovnih škola tešanjskog kraja, 54 su imala u potpunosti zdravu usnu šupljinu, odnosno nisu imali karioznih, mliječnih niti stalnih zuba.

Ako ta 54 učenika izdvojimo i uporedimo sa brojem drugih razreda osnovnih škola tešanjskog kraja, vidjet ćemo da u prosjeku u razredu imamo 2 učenika sa potpuno zdravom usnom šupljinom odnosno bez karioznih mliječnih i stalnih zuba.

DISKUSIJA

Sistematski pregledi djece po školama obavljeni u periodu od 11.10.2010.-21.10.2010.godine. S obzirom da je sistematskim pregledom bilo obuhvaćeno 27 odjeljenja drugih razreda svih devet osnovnih škola tešanjskog kraja, u toku jednog dana bila su pregledana **3 razreda** ili u prosjeku **62 učenika**. Učenici su bez straha, panike, plača prihvatili naš dolazak, čak šta više, bili su oduševljeni našim dolaskom. Dodatnu radost činili su pokloni, odnosno promotivni materijal koji im je dijeljen prilikom obavljanja sistematskih pregleda.

ZAKLJUČAK

Sistematski pregledi djece drugih razreda osnovnih škola tešanjskog kraja obavljeni profesionalno od strane stomatološkog tima.

S obzirom na populaciju djece kojoj je obavljen sistematski pregled ne može se biti zadovoljno sa stanjem oralnog zdravlja iz nekoliko aspekta:

- higijena usta i zuba nije zadovoljavajuća;
- jako puno karioznih mliječnih zuba;
- gotovo da nema plombiranih mliječnih zuba;
- veliki broj karioznih stalnih zuba;
- ekstrahirano dosta stalnih molara/šestica/;

Iz svega navedenog predloženo je nastavnom osoblju da stomatološki tim bude prisutan na roditeljskim sastancima sa roditeljima kako bi ukazao na probleme vezane za oralno zdravlje i predložio rješenja prevazilaženja tih problema.

Predložena je edukacija oralnog zdravlja kako roditelja, djece tako i nastavnog osoblja putem predavanja,praktičnog prikaza četkanja i panja zuba i oralne higijene.

U cilju motivacije za oralnim zdravljem predloženo je takmičenje u pisanju i nagrađivanju najboljeg literarnog rada na temu oralnog zdravlja.

Predložene su razredne posjete učenika stomatološkom timu u ustanovi.

Ukazano je na vrlo malu angažovanost općinskih struktura u realizaciji ovakvih i sličnih projekata.

Podrška Direktora Ustanove na ovom i sličnim projektima edukacije djece osnovnih škola ni ovoga puta nije izostala, što nam daje dodatni motiv za dalji rad

Na kraju ovog preventivno-promotivnog programa odaslana je poruka svoj djeci osnovnih škola:

NE KLONITE DUHOM NIKAD, NE GUBITE NADU U BOLJE,

JER ZNAJTE DA SREĆA ŽIVOTA ZAVISI SAMO OD VOLJE.

Volja i želja za boljim uvijek pobjeđuju. Zato, da bi imali zdrave i lijepe zube vodite računa o oralnoj higijeni, posjećujte stomatologa i ne plašite se.

NOVA SLUŽBA U KANTONALNOJ BOLNICI ZENICA: SLUŽBA ZA BOLESTI DOJKE - "BREAST UNIT"

Dana 02.12.2010 godine u Kantonalnoj bolnici Zenica otvorena je nova služba – Služba za bolesti dojke – "Breast Unit". Razlog uspostavljanja ovakvog organizacijskog modela (po preporuci EUSOMA-e) je taj što karcinom dojke predstavlja jedan od vodećih zloćudnih tumora i predstavlja ogroman maligno-epidemiološki i javno-medicinski problem u svijetu. "Brest Unit" predstavlja poseban i neovisan organizacijiski model sa ciljem da se unaprijedi borba protiv ovog oboljenja i koncentiše sve što je vezano za menadžment kacinoma dojke u kadrovskom, dijagnostičkom i terapeutskom smislu. Tako se pacijentu pruža mogućnost najidealnijeg i najoprimalnijeg multidisciplinarnog dijagnostičko – terapeutskog tretmana, što garantuje dobar ishod liječenja. Ovo je prva ovakva organizacijska jedinica u Federaciji BiH.

Služba za bolesti dojke - "Breast Unit" u Kantonalnoj bolnici Zenica ima 3 dijela:

1. Vanjski dio (soba za ljekarske sastanke/ konzilij, ambulanta za dojku sa vanjskim previjalištem, ambulanta za liječenje limfedema, savjetovalište za dojku (i kontakte za antikancerloškim NVO), mamografski kabinet, dijagnostičko-radiolološka ambulanta (ultazvuk sa punkcionom biopsijom) i kancelacija Službe (administrativni dio)).
2. Unutrašnji dio (dvije bolesničke sobe sa kupno 8 kreveta, operaciona sala sa aparatom za opću anaesteziju i instrumentarijem).
3. Informatički dio (naručivanje pacijenata putem telefona, faksa i E-mail-a (slanje med. dokumentacije ovim putem), link Službe na WEB SITE-U Kantonalne bolnice Zenica, povezanost sa Breast Unitom bolnice Molinette u Torinu i ONKO- rete Regio Piemonte,u vezanost sa ostalim dijelovima bolnice (posebno sa radiologijom, patolologijom i onkologijom)).

Sav stručni kadar potreban za rad ove Službe već postoji u Kantonalnoj bolnici Zenica. U Službi su stalno zaposlena 2 opća hirurga, 3 medicinska tehničara i 1 administrativni radnik. Ostali (onkolog, radioterapeut, radiolog, patolog, pl. hirurg, fizijatar, psiholog, internista-endokrinolog i ginekolog) dolaze u multidisciplinarni konzilij sa dugih odjela, aIi i sve druge specijanosti mogu biti povremeno angažovane u radu Breast Unita-a, ovisno o potrebi.

Sva oboljenja dojke dolaze sada na ovu Službu: dobroćude bolesti, zloćudne bolesti, funkcionalne bolesti, upalne bolesti, problemi sa dojkama u trudnoći i dojenju, i sva druga stanja vezana za dojku, osim primarno estetskih i korektivnih operatvnih zahvata koji su vezani za Službu za plastičnu hirurgiju, tj. dojke koje su bez patoloških stanja.

Stvoren je najoptimalniji model kada je karcinom dojke u pitanju, a onkološki tim kasnije prihavata pacijenta tretiranog najoptimalnijim dijagnostičko-terapetskim hirurškim pristupom i dobiva veliki broj informacija iz dobro definisanog pre- i intraoperativnog staging-a potrebnih za što uspiješniji daljnji onkološki tretman.

Harun Drljević

ODRŽANA IZVJEŠTAJNA SKUPŠTINA LJEKARSKE KOMORE ZDK

S obzirom da je za sjednicu bio osiguran kvorum – kvalificirana većina za donošenje odluka, Izvještajna skupština Ljekarske komore Zeničko – dobojskog kantona održana je 16.4.2011. godine, uz natpolovičnu većinu ukupnog broja delegata (32 delegata od 62 pozvana). U posljednje dvije godine uočljivo je odsustvo delegata koji su izabrani iz Kantonalne bolnice Zenica, a koji obično imaju neke druge prioritete i često se opravdavaju da ne mogu sudjelovati u radu Skupštine. S obzirom da je 2012. godine Izborna skupština, svakako će se zahtjevati od općinskih povjerenstava da prilikom izbora delegata predlažu one doktore medicine/stomatologije koji će biti zainteresovaniji za rad u Komori.

Nakon izbora Radnog predsjedništva Predsjednik Komore je podnio uvodni referat ističući da se nesređeno stanje u Državi reflektuje i na zdravstvo, sa akcentom na tradicionalnu nezainteresovanost doktora medicine/stomatologije kada su društveni tokovi u pitanju, tako da nerijetko promaknu i ona zbivanja koja su direktno u vezi sa sudbinom struke. Isti je obrazložio da je Sindikat, prilikom potpisivanja Kolektivnog ugovora oštetio doktore medicine/stomatologije, te da je socijalni status

istih veoma loš i da su razlike u platama između srednjeg medicinskog kadra i doktora medicine vrlo male. Iz tog razloga Predsjednik je ponovo pokrenuo inicijativu za osnivanje Strukovnog sindikata doktora medicine/stomatologije, odnosno da Komora bude inicijator za osnivanje istog, a koji će dostojno prezentirati esnaf. Predsjednik je naveo da su ove aktivnosti ranije poduzimane, ali bez efekta.

Prim.dr Harun Drljević se u daljem izlaganju osvrnuo na aktivnosti Centra civilnih inicijativa. Isti je naveo da borbu protiv korupcije doživljava kao sistemsku bolest cijelog društva, ali je reagovao na inicijativu CCI, a koja predviđa da samo ljekari nose bedževe koji diskredituju dignitet ličnosti ljekara. U daljem izlaganju je obrazložio da bijeli mantil, kao sinonim esnafa, ne smije poslužiti kao propagandni pano CCI, te je kao predsjednik Ljekarske komore ZDK-a reagovao i uputio dopis svim komorama, kao i zdravstvenim ustanovama ZDK-a, i dobio podršku od Ljekarskih komora Sarajeva, Tuzle, Mostara i dr. Predsjednik Komore ja izjavio da ne može ljekarski esnaf biti instrument za popravljanje anomalija društva. Kao dio društva ljekari trebaju da se bore protiv svih anomalija, ali na način koji ne vrijeđa dostojanstvo ljekara.

Predsjednik je naveo da je nezadovoljan novim Zakonom o zdravstvenoj zaštiti, kojim su, iako je Ljekarska komora ZDK-a dostavila blagovremeno primjedbe na prednacrt Zakona, sa vrlo konkretnim porijedlozima kada su u pitanju članovi koji se tiču rada Komore, kao i neke prijedloge u vezi rada privatne prakse, Komore svedene na nivo „lovačkog društva“. Isti je naveo da je razgovarao sa Federalnim ministrom zdravstva-prof.dr.Rusmirom Mesihovićem, prilikom njegove posjete ZDK-u, koji je obećao da će putem amandmana na novi Zakon, svakako uzeti u obzir dostavljene prijedloge Komora. U budućnosti Komora mora biti spremna da se uključi u sva društvena zbivanja, naročito vezanim za zdravstvo. Na kraju se prim. dr. H.Drljević zahvalio svim doktorima medicine/stomatologije, uključenim u rad Komore putem organa i Komisije, te izrazio zadovoljstvo izborom nove ministrice prim.mr.sc.dr Senke Imamović-Balorda, koja je dokazani ljekar, involvirana u rad Komore i osoba koja čvrsto stoji na nogama, sposobna i za koju vjeruje da neće zaboraviti „esnaf“. Posebno priznanje je Predsjednik odao predsjednici i članovima Izvršnog odbora, na trudu i vremenu i istakao da su isti moralno i etički donosili mudre odluke.

Prisutne je pozdravila Ministrica zdravstva – prim. mr.sc.dr Senka Imamović-Balorda , koja je u daljem izlaganju navela aktivnosti koje je poduzela u prvih 45 dana , koliko je prošlo od njenog imenovanja na mjesto ministra, kao i koji su planovi Ministarstva zdravstva ZDK-a u narednom periodu:

1. Od aktivnosti koje su se dešavale Ministrica je istakla posjet Federalnog ministra zdravstva prof. dr Rusmira Mesihovića Zeničko – dobojskom kantonu, koji je ocijenio da se u Zenici dosta toga uradilo, te je izrazio zadovoljstvo u razgovorima sa čelnim ljudima zdravstva ZDK-a, kao i predsjednikom Ljekarske komore ZDK-a.;
2. Prim.mr.sc.dr Senka Imamović-Balorda je obrazložila da u zdravstvu ZDK- a postoje mnogobrojni problemi, u što se uvjerila kroz posjete zdravstvenim ustanovama ZDK-a;
3. Izvještaj Kantonalnog zavoda zdravstvenog osiguranja inicirao je tematsku sjednicu Vlade ZDK-a o razvoju, prioritetima, gradovima, domovima zdravlja, privatnoj praksi;
4. Drugi dio razvoja PM/OM počinje krajem godine u smislu edukacije nove grupe ljekara od 150 specijalista i 200 timova. Ovaj dio bi podrazumijevao edukativni dio, a istovremeno je pokrenut pilot projekat (približno 10 mil.$) , a u kojem su učestvovali samo Sarajevo, Tuzla i Mostar, ali na insistiranje Ministarstva zdravstva ZDK-a, uključena je i Zenica u navedeni projekat, a projekat podrazumijeva informatizaciju kompletne porodične/obiteljske medicine, edukaciju ljekara porodične medicine u smislu provođenja i praćenja doktrine, koja bi na kraju svake godine bila finansijski nagrađena. Najveći problemi PM/OM su sistem naručivanja i pisanje recepata pacijenata koji su završili specijalistički pregled, s obzirom da ponovo moraju da se naručuju i da čekaju na specijalističke preglede;
5. Kada je Kantonalna bolnica Zenica u pitanju, intenzivno se radi na radioterapiji, odnosno da u budućnosti ZDK bude prepoznat po radioterapiji, i da pacijent koji ima karcinom može u Zenici završiti sve.
6. Formirana je grupa biohemičara i laboranata, koji će posjetiti sve zdravstvene ustanove u Kantonu, a u cilju pravljenja kadrovske liste i liste aparata, zato što postoji nepovjerenje prema labarotorijama, te su se navedene aktivnosti poduzele da bi nalaz iz bilo koje ustanove bio prihvaćen. Strategija Fede-

ralnog ministarstva zdravstva, a i kantoalnih ministara, jeste u prvih 100 dana primicanje zdravstvene zaštite pacijentu. Jedan od načina jeste savremena laboratorija, koja će omogućiti da se pacijentu koji ne živi u Zenici, a treba da radi neke sofisticiranije pretrage (tumorske markere, hepatitis markere ...), uzorke šalje u Zenicu i dobije samo nalaz.

7. Kada je u pitanju specijalističko –konsusltativna služba, Ministrica je navela da Kantonalna bolnica predstavlja lidera, te da će se prema potrebama gradova u Kantonu , posjete specijalista povećati.
8. Vezano za novu esencijalnu listu, Ministrica je navela da je relativno dobra, kao i da su se na istoj pojavili problemi u smislu lijekova koji nisu registrovani, te je upućen zahtjev na Vladu da se upotreba istih obustavi, ali se istovremeno traži i lijekovi koji nisu zastupljeni na listi (antituberkolotici, neke vrste inzulina ...). Federalni ministar je tražio da se nova esencijalna lista dopuni, te je i ZDK dao svoje prijedloge i primjedbe, ali sve to se neće desiti baš brzo.

Na kraju svog izlaganja Ministrica je izrazila želju da razgovara i sarađuje sa svim doktorima medicine/stomatologije, o medicini rada u ZDK-U, kao jednom velikom problemu, o dobnoj skupini o kojoj niko ne govori, a to su školska djeca u dobi do 18 godina, kao i o svim drugim problemima, te izjavila da očekuje sugestije i ideje, naročito od mlađih kolega.

Ispred Opće bolnice Tešanj prisutne je pozdravio prim. mr.sci.dr H.Škiljo, zamjenik direktora OB Tešanj i zaželio uspješan rad i da rad rezultira donošenjem najboljih odluka za ljekarski korpus.

Dr Omer Hadžiradončić je kao Predsjednik Nezavisnog strukovnosg sindikata radnika zaposlenih u zdravstvu ZDk-a, izjavio da je inicijativa za osnivanje sindikata ljekara pokrenuta još prije dvije godine, ali da nije imala rezultate, da su u postojećem Sindikatu, ljekari u manjini, te da su sve odluke preglasane, (Federalno predsjedništvo sindikata broji 32 člana, od kojih je 8 ljekara). Prim.mr.sc.dr Adnan Brčić je pozdravio aktivnosti Ministrice zdravstva, kao neophodne i na koje je pokušao uticati dok je radio kao pomoćnik Ministra zdravstva.

Dr A.Hodžić predsjednik Podružnice PM/OM Kantona, pozdravio je prisutne. Isti je osudio inertnost članova Komore, koji ne reaguju blagovremeno na dešavanja u zdravstvu, te izjavio da ljekari moraju biti jedinstveniji, agilniji kada su upitanju zajednički interesi, te nesebičniji u izdvajanju slobodnog vremena

Delegati Skupštine su usvojili Izvještaj o radu Komore i Izvještaj o finansijskom poslovanju za period 1.1.2010.-31.12.2010.godine.

Usvojen je i Prijedlog programa rada i finansijskog plana Komore za 2011.godinu.

Pažnju je izazvala i Odluka o izmjenama i dopunama Statuta Ljekarske komore Ze – do kantona, a koju je obrazložio Predsjednik Komore. S obzirom da je Izvršni odbor Ljekarske komore Zeničko – dobojskog kantona na sjednici održanoj dana 29.3.2011. godine utvrdio prijedlog Odluke o izmjenama Statuta Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona, te da je ranijim članom 55. stav 3. Statuta Ljekarske komore Zeničko – dobojskog kantona bilo predviđeno, da se licenca može može izdavati članu Komore do navršenih 75.godina života. Kako su licencu tražila i lica sa navršenih preko 75. godina života, to je IO predložio da se izmjenama člana 55. stav 3. precizira jedan realniji termin za izdavanje licence.

IZVJEŠTAJ SA ZEVA 17 SIMPOZIJA LJEKARSKIH KOMORA ISTOČNE I JUGOISTOČNE EVROPE

U Skoplju/Makedonija/ je od 30 septembra-2 oktobra 2010.godine održan ZEVA 17 Simpozij ljekarskih komora Istočne i Jugoistočne Evrope. Otvaranje Simpozija i njegove sesije su se odvijale u Milenijum dvorani hotela Holliday Inn. Simpozijem su predsjedavali Dr Vladimir Borozanov, Predsjednik Makedonske ljekarske komore, Dr Otmar Kloiber,Generalni sekretar svjetske medicinske asocijacije i Dr Dana Hanson.

U radu samog Simpozija učestvovalo je 14 ljekarskih komora među kojima je bila i komora doktora medicine i stomatologije ZE-DO kantona koju su na ovom Simpoziju predstavljali Dr Elvira Ljevaković, predsjednica IO komore i Prim.dr Samir Hundur, član IO komore.

Na samom Simpoziju učešće su uzeli:

- Dr Cornelia Goesmann-zamjenica predsjednika Njemačke medicinske asocijacije,

- Dr Reiner Brettenthaler-ispred Austrijske ljekarske komore,
- Dr Weber Jozef-ispred Slovačke ljekarske komore,
- Dr Tica Vlad-ispred Rumunske ljekarske komore,
- Dr Tatjana Radosavljević- ispred ljekarske komore Srbije,
- Dr Ramin Parsi – ispred Njemačke medicinske asocijacije,
- Dr Fahrudin Kulenović-ispred komore kantona Sarajevo,
- Dr Konstantin Radziwill-predsjednik CPME,
- Dr Klaus Dieter Wurche i
- Dr Ljubica Georgievska-Ismail-ispred Makedonske ljekarske komore.

Dr Reiner Brettenthaler ispred Austrijske ljekarske komore govorio je o sigurnosti pacijenata kao primarnoj brizi austrijske ljekarske komore, o uslovima rada ljekara, nadgledanja radnog vremena i vođenju računa o propisivanju lijekova odnosno izbjegavanju dupliranja recepata.

Prof. Vladimir Borozanov, Predsjednik Makedonske ljekarske komore je izlagao na temu: Sigurnost pacijenata i kvalitetnija zdravstvena zaštita u Makedoniji.

Izlaganje je bazirao na zakonima koji kvalitetno reguliraju sigurnost pacijenata u Makedoniji, zatim implementaciji zakona koji štite prava pacijenata, na šta se to pacijenti u Makedoniji žale, šta je to potrebno za sigurnost pacijenata i kvalitetnu zdravstvenu njegu.Govorio je o parametrima koji se uzimaju kao mjerodavni za sigurnost pacijenata.

Dr Tatjana Radosavljević, ispred Ljekarske komore Srbije, prezentirala je temu: Medicinsko etički aspekti u kontekstu sučeljavanja doktora sa problemima nepotpune i neažurirane legislative i mogućnost države da provjere kvalitetu javnog zdravstva, kao i ko ima pravo propisivati recepte.

Dr Weber Jozef, ispred Ljekarske komore Slovačke govorio je o područjima zdravstvene zaštite od javnog značaja, zatim o trouglu doktor-pacijent-zdravstvene institucije.

Dr Otmar Kloiber, ispred Svjetske medicinske asocijacije, govorio je o modelu samoregulacije/modelu zdravstvene zaštite/, dužnostima, pravima i privilegijama u zdravstvenoj zaštiti.

Svi učesnici su naglasili da još uvijek, i među najrazvijenim zemljama regiona, u pogledu rada ljekarskih komora, prava pacijenata i odnosa pacijent-ljekar ima dosta neriješenih problema.

Iz svega navedenog položaj Ljekarske komore ZE-DO kantona, u pogledu svega što se čulo na ovom simpoziju, je na jednoj visokoj razini, kako samog rada, tako i propisa koji regulišu pomenuto.

Što se tiče samog prijema i boravka naše delegacije na ovom simpoziju, imamo samo riječi hvale za organizatora, od svečanog otvaranja, samog rada i svečane večere do samog zatvaranja simpozija.

Naredni ZEVA simpozij održat će se u Poljskoj gdje je delegacija Komore ljekara ZE-DO kantona dobila i zvaničan poziv od strane poljske delegacije za učešće na istom.

Izvještaj pripremio:HUNDUR H.SAMIR,

Član IO Komore ljekara ZE-DO kantona

SASTANAK PODRUŽNICE PORODIČNE/OBITELJSKE MEDICINE

Gajanović Branka[1], Gavran Larisa[1]

U skladu sa dogovorom na Izvještajnoj skupštini, a na inicijativu Podružnice ljekara/liječnika porodične/obiteljske medicine, 20.04.2011. godine u prostorijama Ljekarske komore ZDK-a, održan je sastanak na kojem se razmatrala problematika vezana za rad ljekara P/O medicine.

Sastanku su pored Ministrice zdravstva ZDK-a – Prim. mr.sc.dr Senka Imamović-Balorda, Predsjednica Kantonalne farmaceutske komore – mr.ph. Halida Smailagić i Predsjednika Komore, prisustvovali i ljekari porodične medicine ZDK-a: Mr.sc.dr Alma Alić, Dr Branka Gajanović, Prim.mr.sc.dr Larisa Gavran, Dr Selvedina Sarajlić-Spahić, Dr Omer Hadžiradončić, Prim.mr.sc. dr Esad Hasaničević, dr.Saliha Smajlbegović, Prim.dr Anto Jelić, Dr Edin Avdić, Dr Jasna Obralija,

Povod sastanka je bio upit Podružnice ljekara P/OM direktorici Zavoda zdravstvenog osiguranja ZDK-a gđe Mirzete Subašić, te reakcija na njen odgovor. Naime, dana 24.02.2011. godine Podružnica ljekara/liječnika porodične/obiteljske medicine ZDK-a dostavila je svoj zahtjev za pojašnjavanjem nekih pitanja, koja su prvenstveno vezana za puštanje u promet nove esencijalne liste i niz nedoumica i problema u propisivanju lijekova.

Predstavnici Podruznice ljekara P/OM iz Tešnja, Kaknja, Breze,Vareša i Zenice, tom prilikom iznijeli su svoje nezadovoljstvo stavom direktorice ZZO, a najviše povodom odgovora na četvrto pitanje koje je glasilo: „Smatrate li da i ljekari specijalisti POM u ZDK, sa vec 10 godina staža, trebaju raditi u potpunosti prema legendi za propisivanje lijekova donesenoj u listi? Da li ste svjesno ili slučajno izostavili mogućnost specijalistima porodične medicine da propisuju određene lijekove, o čijoj upotrebi u liječenju su i više nego edukovani da odluče i procjene? Odnosno, molimo Vas da nam pojasnite za koju su medicinsku oblast nadležni specijalisti POM?“ Pojedinačno su se svi predstavnici Podružnice složili da je u odgovoru direktorica FZZO iskazala neprihvatljivo i ponižavajuće nepoznavanje principa i djelokruga rada specijalista P/OM o kojima je barem od svojih suradnika morala biti obaviještena.

U diskusiji u kojoj su učestvovali svi prisutni razgovaralo se o sljedećem:

- već 10 godina nakon specijalizacije nema ugovorenih liječnika P/OM koji su trebali biti plaćeni po glavi pacijenta (per capita), te nestimuliranost da se radi kvalitetnija praksa;
- nedostatku kadra zbog nepoticanja mlađih kolega za izbor specijalizacije POM od strane federalnog i kantonalnih ministarstava zdravstva do sada;
- slabe plaće u odnosu na plaće i mogućnost dodatne zarade kolega u SZZ i TZZ;
- nedostatak kompjuterske uvezanosti unutar ambulani sa apotekama, FZZ i sa SZZ i TZZ;
- ograničavanje rada, tj. nemogućnost korištenja dijagnostičkih procedura i tehnologija bez pregleda (preporuka) specijalista i subspecijalalista, dok su iste dostupne doktorima na stažu i na specijalizaciji, a koji rade u bolnici;
- nenapredovanje u struci tj. nemogućnost subspecijalizacije ...

Najveći problemi PM/OM iz perspektive pacijenata su: sistem naručivanja i pisanje recepata pacijenata koji su završili specijalistički pregled, s obzirom da ponovo moraju da se naručuju i da čekaju na specijalističke preglede.

Ministrica zdravstva je ponovila da drugi dio razvoja PM/OM počinje krajem godine te da bi podrazumijevao edukativni dio, a istovremeno je pokrenut pilot projekat koji podrazumijeva informatizaciju kompletne porodične/obiteljske medicine, edukaciju ljekara porodične medicine u smislu provođenja i praćenja doktrine, koja bi na kraju svake godine bila finansijski nagrađena. Ujedno je navela da će domovi zdravlja, tačnije ambulante P/OM, ubuduće raditi veći broj laboratorijskih pretraga (transaminaze, željezo idr) i slati na dalje pretrage, kao i da će glavne sestre domova zdravlja dogovarati sa glavnom sestrom Službe za radiologiju Kantonalne bolnice Zenica termine za radiodijagnostiku za pacijente, što će biti olakšica za pacijente. Ministrica je navela da će specijalističko – konsultivna služba raditi puno radno vrijeme, te da treba razmisliti i dogovoriti sa P/OM o tome da li specijalističko – konsultativna treba dobiti šifre od ZZO i propisivati lijekove. Što se tiče informatizacije domova zdravlja i uvezivanja , formirana je komisija na nivou Federacije koja će utvrditi na koji način će se ista provesti.

Nakon iznošenja problematike, predsjednik Ljekarske komore je iskazao iznenađenost, zabrinutost i izrazio

[1]JU Dom zdravlja Zenica, tel.032 403 418

volju i želju za postupno rješavanje problema po prioritetima. Isti je naveo da se Država mora izjasniti da li želi ili ne koncept PM/OM, jer ovakav „maćehinski odnos“ prema PM/OM je neodrživ. Specijalisti porodične medicine ne mogu biti puki prepisivači recepture predviđene nalazom specijalista i subspecijalista drugih grana. U projektu PM/OM predviđeno je da 80% zdravstvenih usluga obavi ovaj nivo zdravstvene zaštite , a 20% sekundarni i tercijarni nivo, ali se čini da je situacija obrnuta, istakao je Predsjednik Komore.

Takodje, ministrica je izrazila svoju zainteresiranost, čvrst stav u namjeru da se aktivnom uključi i sudjeluje u poboljšanju rada u PZZ, te je i sama predložila neke aktivnosti zajedničkog djelovanja.

Nakon diskusije doneseni su sljedeći zaključci:

1. potreba za promjenom legende esencijalne liste u smislu ovlasti P/OM ljekara
2. uključivanje Ljekarske komore u reformu primarne zdravstvene zaštite
3. uključivanje specijalista P/OM u sve aktivnosti Ministarstva zdravstva ZDK-a i Kantonalnog zavoda zdravstvenog osiguranja kod donošenja odluka, inicijativa i prijedloga u svezi sa radom P/OM ljekara na našem kantonu.

Sastanak je završio uz obećanje Ministrice da će se o navedenoj problematici i dalje pregovarati i dogovarati sa ljekarima P/OM, a Predsjednik Komore je obećao da će i sam koordinirati i nadzirati sprovedbu iznijete problematike.

ULOGA CRIJEVNIH ANTIINFEKTIVA U LIJEČENJU AKUTNE DIJAREJE

Dijareja se definiše kao povećanje broja ili volumena stolica u odnosu na uobičajen način pražnjenja crijeva. Prema kliničkoj slici može biti: akutna ili akutni dijarealni sindrom (nastaje naglo i traje do 2-3 sedmice) i hronična (traje duže od 3 sedmice). Akutni dijarealni sindrom je na 2.mjestu na Listi vodećih uzroka smrti u svijetu (odmah iza kardiovaskularnih bolesti). Teški oblici dijareje, često sa hipovolemijskim šokom i smrtnim ishodom češće se javljaju u nerazvijenim zemljama, područjima lošeg socio-ekonomskog statusa te ruralnim sredinama trećeg svijeta. Osnovni uzroci akutne dijareje su: infekcije (uključujući i tzv. putničku dijareju), lijekovi, fekalna impakcija, upalni procesi u maloj zdjelici te unošenje sa hranom veće količine rastvorljivih šećera.

Infektivni uzročnici akutne dijareje	
Bakterije	Salmonella spp.; Shigella spp.; Campylobacter jejuni, E. Coli, Yersinia enterocolitica, Clostridium difficile
Virusi	Rotavirusi, Norwalk virus, Adenovirus, Corona virus, Humani astrovirus
Paraziti	Entamoeba hystolitica, Giardia lamblia intestinalis, Isospora belli
Bakterijski toksini	Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Clostridium perfringens, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus

Na kliničku sliku akutnog dijarealnog sindroma direktno utiče stepen invazivnosti mikroorganizama.

Klinička slika	Neinvazivni mikroorganizmi	Invazivni mikroorganizmi (invazivni i invazivno-penetrantni)
Inkubacija	Kratka (nekoliko sati)	Duža (obično 12 do 48 sati)
Početak	Nagao bez prethodne simptomatologije	Postepen uz pojavu opštih simptoma: malaksalost, gubitak apetita, mučnina
Temperatura	Odsutna ili kratkotrajno povišena	Visoka u trajanju od nekoliko dana
Tok bolesti	Obično kratak i benigan (simptomi počinju i prestaju za 24h)	Duži (nekoliko dana) uz mogućnost nastanka bakterijemije i sepse (koje uzrokuju invazivno - penetrantni mikroroganizmi)
Stolica	Obilne, vodene, ne zaudaraju, volumen im se ne smanjuje tokom bolesti, često sadrže primjese nesvarene hrane	Obilne, kašaste, zaudaraju

Osnovno pravilo terapije akutnog dijarealnog sindroma je nadoknada vode i elektrolita u svrhu sprečavanja hipovolemijskog šoka. Crijevni antiseptici (Enterofuryl) ordiniraju se kod infekcija uzrokovanih neinvazivnim mikroorganizmima. Antibiotici kao što su trimetoprim+sulfometoksazol i metronidazol (Metrozol) ordiniraju se kod svih infekcija uzrokovanih neinvazivnim mikroorganizmima i to kod osoba starijih od 60 godina, imunodeficijentnih osoba, a kod ostalih zavisno od težine kliničke slike i to nakon korektno obavljenje rehidracije.

Enterofuryl (nifuroksazid) spada u grupu crijevnih antiinfektiva čije antiinfektivne osobine potiču od NO2 grupe koja posjeduje izraženu elektroprivlačnu snagu što je važan preduslov za baktericidnu aktivnost. Nakon penetracije u bakterijsku ćeliju, stupa u interakciju sa bakterijskim enzimima, narušava aktivnost specifičnih dehidrogenaza, te inhibicijom sinteze proteina u bakterijskoj ćeliji inhibira njihov rast. U propisanim terapijskim dozama ne narušava ravnotežu saprofitne flore domaćina. Svi farmakoinetički parametri ovog lijeka uslovljeni su činjenicom što izostaje apsorpcija iz gastrointestinalnog trakta te što antibakterijsko djelovanje ispoljava isključivo u lumenu crijeva. Brojne studije pokazale i potvrdile odličnu opštu i lokalnu podnošljivost uz naglašavanje izostanka znakova intolerancije te pojave neželjenih efekata. Kao upozorenje u primjeni ističe se izbjegavanje istovremene konzumacije alkohola zbog induciranja disulfiramskog sindroma. Nifuroksazid je već dugi niz godina u primjeni u mnogim dijelovima svijeta uključujući i regiju Balkana. Efikasnost je ispitivana u brojnim studijama na velikom broju pacijenata sa dijarejom uključujući i osobe sa putničkom dijarejom. Enterofuryl (nifuroksazid) je siguran za primjenu kod trudnica zahvaljujući dokazanoj netoksičnosti u praktičnoj primjeni bez podataka o malformacijama ploda. Također se može primjenjivati u toku dojenja obzirom da se ne apsorbuje u sistemsku cirkulaciju, te zbog nepostojanja mogućnosti izlučivanja u majčino mlijeko. Zahvaljujući postojanju farmaceutskog oblika - suspenzije, Enterofuryl je uz obaveznu rehidracijsku terapiju, našao svoju primjenu u terapiji i pokazao odlične terapijske rezultate u tretiranju akutne dijareje kod djece, uključujući i dojenčad.

Bosnalijek d.d.
Domaći marketing i prodaja
Stručni tim za medicinsku podršku

DANI BHAAAS U ZENICI 12.-14.10. 2011.

Belma Pojskić

Sa zadovoljstvom Vas obavještavamo da će se dani Bosanskohercegovačko Američke akademija znanosti i umjetnosti- BHAAAS ove godine održati u Zenici, u periodu od 12. do 14.10.2011. Bliže informacije o ovoj instituciji koja okuplja naše građane koji žive u SAD a koji su dostigli zavidan akademski nivo, mogu se naći na stranici www.bhaaas.org. Svrha i cilj Bosanskohercegovačko-američke Akademije nauka i umjetnosti su širenje i razvoj nauke i umjetnosti u bosanskohercegovačkoj dijaspori u Americi i Kanadi. Akademija nastoji da poveže bosanskohercegovačke naučnike, umjetnike i druge osobe istaknute u svojim profesionalnim oblastima i da razvija svestranu saradnju sa domovinom, promovirajući intelektualnu raznolikost i slobodnu razmjenu ideja.

Prethodnih godina ovi susreti su održavani u Sarajevu i Tuzli, a sljedeće godine je predvidjen skup u Banja Luci. Skup BHAAAS dani u Zenici će obuhvatiti nekoliko oblasti: medicinske nauke , informatičko-tehničke, humanističko-literarnu oblast, umjetničku. Umjetnički dio susreta je tradicionalno pod odredjenim pokroviteljstvom američke ambasade, kada dolaze renomirani muzičari iz SAD i zajedno sa domaćim umjetnicima prirede koncert za pamćenje. S obzirom da će učestvovati ugledni stručnjaci iz različitih oblasti a koji su dostigli vrlo visok rejting u naučnim krugovima SAD ovaj skup može biti jako dobra osnova za uspostavljanje dugoročne saradnje našeg univerziteta sa nekim od univerziteta u SAD. Univerzitet u Zenici i Kantonalna Bolnica Zenica su izrazili poseban interes za aktivnim učešćem u ovom skupu (izlaganja, radionice, medicinski kursevi i dr.) a očekuje se dolazak i učešće i većeg broja stručnjaka sa drugih univerziteta u Bosni i Hercegovini i stručnih institucija (univerzitetske klinike, instituti, obrazovne,istraživačke i umjetničke institucije i dr.). Poziv za učešće u ovim susretima uputićemo svim liječničkim komorama u BiH i kolegama u regionu.

Navedena manifestacija je posebno značajna za medicinsku djelatnost i obuhvatiće više seminara-workshop-ova iz različitih i vrlo aktuelnih oblasti, a na kojima će učestvovati ugledni predavači iz SAD koji će pokušati prenijeti i razmijeniti sa nama svoja znanja i iskustva. Prema do sada raspoloživim informacijama biće zastupljene sljedeći medicinski seminari/kursevi/workshop-ovi : Onkologija, Patologija, Neurohirurgija i spinalna hirurgija, Kurs intenzivne/urgentne medicine uz učešće liječnika iz Francuske, a koji će zbog velikog interesa možda biti i dvodnevan. Inače svi su kursevi besplatni-bez kotizacije.

Skup će biti otvoren plenarnom sjednicom, sa više tematskih oblasti iz medicine, a koje će fokusirati najbitnije trendove i informacije iz pojedinih oblasti. Nastavak rada će se odvijati po pojedinim sekcijama, nakon kojih će učesnici dobiti certifikate o pohadjanju odgovarajućih edukacija.

Koristimo ovu priliku da pozovemo poštovane kolege liječnike sa područja Ze Do kantona kao i iz ostalih dijelova Bosne i Hercegovine da se na neki od načina uključe u rad ovog skupa, odnosno sekcija, prema svojim vlastitim usmjerenjima i interesovanjima. Mislimo da ovakvu priliku za razmjenu znanja, iskustava, informacija bi, u svakom slučaju, trebalo iskoristiti u punom obimu. Posebno napominjemo da će svi seminari, odnosno edukacioni oblici biti realizirani u saradnji sa Liječničkom komorom Ze-Do kantona i liječnicima iz našeg kantona, a koristeći kao edukacionu bazu naše zdravstvene i nastavne institucije (Univerzitet u Zenici, Kantonalna Bolnica Zenica i dr).U skladu sa takvim konceptom, izvršiće se i bodovanje svakog učesnika prema važećem Pravilniku o bodovanju. Radujemo se Vašem prisustvu i kolegijalnom druženju!

EDUKACIJA LJEKARA

Primjećuje se da se na edukativnim sastancima koje organizuju farmaceutske kuće sa Ljekarskom komorom ZDK-a najčešće pojavljuju teme koje su vezane za distribuciju lijekova tih farmaceutskih kuća, a što je opet vezano za pojedine internističke grabne u medicini. Zato postoji značajan disbalans tzv. hirurških tema, kao i tema iz preventivne medicine i stomatologije, što svakako treba kompenzirati. Zbog toga pozivam kolege iz ovih oblasti koje su bile manje zastupljene, da kao predavači odaberu teme koje bi bile interesantne, inovativne i korisne za ljekare hirurških i drugih disciplina i da ih prijave na adresu Ljekarske komnore. Nakon opservacija ovih tema od strane Komisije za edukaciju Ljekarske komore, ovakva poredavanja će biti organizovana i plaćena prema postojećoj odluci Komore za ovakvu vrstu edukacije.

Predsjednik Ljekarske komore ZDK
Harun Drljević

REGISTAR OBOLJELIH OD DIJABETESA

Dana 09.05.2011. godine na inicijativu Ministrice zdravlja ZDK Mr.sci.dr. Senke Balorde u prostorijama ovog Ministarstva održan je sastanak koji je imao za cilj da se otpočne sa izradom Registra oboljelih od dijabetesa. Uz aktuelnu Ministricu zdravstva i predstavnika Novo Nordisk-a, farmaceutske tvrtke koja je pokretač i inicijalni finansijer ovog važnog projekta, sastanku su prisustvovali predstavnici Kantonalnog Zavoda zdravstvenog osiguranja, Ljekarske komore ZDK, Kantonalne bolnice Zenica iz oblasti dijabetologije, Kantonalnog zavoda za javno zdravstvo i NVO pacijenata oboljelih od šećerne bolesti.

Svi pisutni subjekti su dali punu podršku ovom projetu i obećali pomoć pri realizaciji ovakvog Registra svako u u domenu svojih ingerencija, te je formiran Inicijalni tim koji će provoditi dalje korake u realizaciji ovog projekta. Obzirom da se borba protiv dijabetesa odigrava prvenstveno na nivou primarne zdravstvene zaštite, biće korišteni resursi porodične/obiteljske medicine i Javnog zdravstva u realizaciji ovog Registra, ali je naglašena i vrlo važna uloga antidijabetoloških društava u realizaciji istog.

Kolege iz primarne zdravstvene zaštite, specijaliste porodične/obiteljske medicine i subspecijalisti dijabetolozi biće blagovremeno informisani i educurani prije implementacije ovog projekta. Logično je očekivati, da će sektor Javnog zdravstva u budućnosti preuzeti lidersku ulogu kada je ovaj Registar u pitanju...

STRUČNI SASTANAK SPECIJALISTA I SPECIJALIZANATA OTORINOLARINGOLOGIJE

Hotel „Pahuljica“ , Vlašić, 1.-2. oktobar/listopad 2010

U prelijepoj atmosferi atraktivne planine Vlašić, u hotelu „Pahuljica“, dana 1. i 2.10. 2010.godine, održan je Stručni sastanak specijalista i specijalizanata otorinolariongologije. Organizatori sastanka su bili: farmaceutska kompanija GlaxoSmithKline kao generalni sponzor, Udruženje otorinolaringologa i cervikofacijalnih hirurga Federacije Bosne i Hercegovine i Udruženje otorinolaringologa Republike Srpske. Treba istaći da je ovo bila izuzetna prilika sresti okupljene na jednom mjestu specijaliste i specijalizante otorinolaringologije i cervikofacijalne hirurgije iz cijele Bosne i Hercegovine.

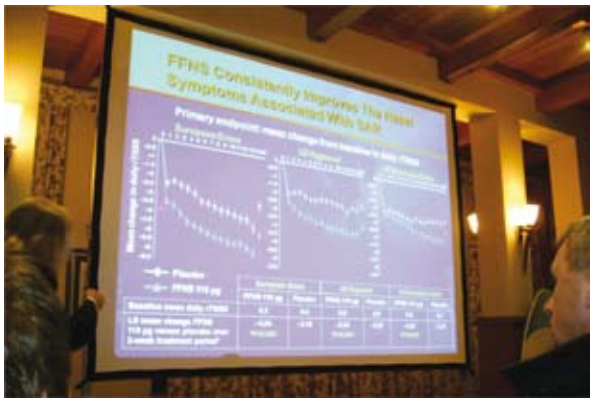
Centralna tema ovog Stručnog sastanka bila je alergijski rinitis o kojoj su nam govorili eminentni predavači iz zemlje i inostranstva. U okviru slobodnih stručnih tema obrađene su i prezentovane i druge teme od strane većeg broja učesnika iz oba udruženja. U prezentaciji slobodnih tema, ORL odjel Kantonalne bolnice Zenica je uzeo značajno i vrlo zapaženo aktivno učešće svoje dvije prezentacije.

Posebna čast i zadovoljstvo nam je bilo prisustvovati više nego zanimljivim i dinamičnim predavanjima specijalnog gosta skupa, Prof. Dr Adnana Čustovića iz Mančestera, koji nam je govorio kako o samom alergijskom rinitisu i astmi tako i o mjestu flutikazon furoata (Avamis) u njihovom liječenju te svojim dosadašnjim pozitivnim iskustvima vezanim za sami lijek i njegovu upotrebu.

Na kraju drugog dana Stručnog sastanka održan je i redovni sastanak Udruženja otorinolaringologa i cervikofacijalnih hirurga Federacije Bosne i Hercegovine na kome se govorilo o organizaciji predstojećeg Kongresa otorinolaringologa planiranog za oktobar 2010.godine u Konjicu.

Na kraju treba reći da je organizacija ovog i više nego uspješnog skupa te kvalitet predavanja i prezentacija dostigao visok stručni nivo, te da smo sa Vlašića otišli puni pozitivnih utisaka i novih informacija za koje se nadamo da će naći mjesta u našoj svakodnevnoj praksi.

Marijana Filipovska-Musanovic;
JU Dom zdravlja sa poliklinikom Kakanj
Zeničkog partizanskog odreda 50
tel. 032 553 111



PISMA ČITATELJA

U ovim teškim vremenima kad niko nikom ne vjeruje želim iz vlastitog iskustva posvjedočiti da u našem društvu još uvijek ima sasvim suprotnih i lijepih primjera.

Naime, 14. jula 2010. u noći oko 3 sata bio sam prinuđen kao težak srčani bolesnik zatražiti hitnu medicinsku pomoć u Domu zdravlja Vareš. Poslije ukazane (i to brze) pomoći, odmah su me uputili kolima hitne pomoći u Kantonalnu bolnicu Zenica. Zahvaljujući prisebnosti vozača i brzoj vožnji te brizi medicinskog osoblja iz pratnje na vrijeme sam stigao u bolnicu u Zenici. Tu su me primili po svim pravilima medicinske etike i službe. Pružili su mi sve ono čime bolnica raspolaže. Punih pet dana proveo sam u koronarnoj jedinici i sedam dana na odjelu kardiologije. Imponovala mi je čistoća, red, disciplina i stručna uigranost osoblja. Posebno sam bio oduševljen pažljivim i ljudskim odnosom prema meni.

Ovakav odnos medicinskog osoblja Kantonalne bolnice Zenica vraća nam vjeru i, ponekad poljuljano, povjerenje u zdravstvene radnike ove naše domovine.

Dušan Stojić, Vareš