

A POLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

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



30. GODINA

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU

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



APOLONOM LEKAROM I ESKULAPOM, HIGI-
JOM I PANAKEJOM SE ZAKLINJEM I POZIVAM ZA
SVEDOKE SVE BOGOVE I BOGINJE, DA ČU OVU
ZAKLETVU I OVO PRIZIVANJE, PREMA SVOJIM
MOĆIMA I SVOM RASUĐIVANJU, U POTPUNOSTI
OČUVATI...

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

Glavni i odgovorni urednik:

Milorad Pavlović

Urednici:

**Saša Grgov
Zoran Anđelković
Vladimir Marković
Miomir Prokopović**

Uređivački odbor:

**Dragan Stanković,
Dragan Jovanović,
Radimir Mitić,
Jasmina Zdravković,
Tomislav Tasić,
Đorđe Cekić,
Irena Ignjatović,
Suzana B. Mitić,
Vidica Popović-Cakić,
Marija Davidović,
Svetislav Krstić,
Zoran Janković,
Sekula Mitić,
Nenad Zdravković,
Goran Mladenov**

Redakcijski kolegijum:

**Dragan Krasić (Niš)
Dragan Zdravković (Beograd)
Slobodan Obradović (Kragujevac)
Dušan Jovanović (Novi Sad)
Dušan Mitrović (Beograd)
Milan Višnjic (Niš)
Milenko Uglješić (Beograd)
Stojanka Arsić (Niš)
Milorad Mitković (Niš)
Miodrag Damjanović (Niš)
Radmilo Janković (Niš)
Sanja Mitrović (Beograd)
Stojan Radić (Niš)
Desimir Mladenović (Niš)
Željko Miković (Beograd)
Jovica Hadži-Đokić (Beograd)
Sanja Milenković (Zemun)
Jovan Nedović (Niš)
Lana Mačukanović-Golubović (Niš)
Boris Kamenov (Niš)
Svetozar Krstić (Beograd)
Svetozar Damjanović (Beograd)
Vlada Kostić (Beograd)
Ivan Stefanović (Niš)**

Tehnički urednik:

Čedomir Đorđević

Lektori:

**Julijana Konić - srpski jezik
Milica Dosev - engleski jezik**

Tehnički sekretar:

Slavica Stamenković

Štampa: **SVEN - Niš**
Tiraž: **300 + 200 CD**

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

ADRESA UREDNIŠTVA: Leskovac, Svetozara Markovića 116

www.sld-leskovac.com

E-mail: sldle@ptt.rs

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

SADRŽAJ CONTENTS

ORIGINALNI RADOVI

ORIGINAL ARTICLES

1. Distribucija limfoidnih neoplazmi u Srbiji u skladu sa klasifikacijom Svetske zdravstvene organizacije

Distribution of lymphoid neoplasms in Serbia according to The World Health Organisation Classification

Maja Peruničić Jovanović, V. Čemerikić Martinović, T. Terzić, M. Krstić, D. Mihailović, S. Stojnev, Z. Nikin

6. Zamke u diferencijalnoj dijagnozi reaktivnih i malignih limfoplazmocitnih lezija

Pitfalls in the Differential Diagnosis of Reactive vs Malignant Lymphoid/Plasmacytic Lesions

Tatjana Terzić

11. MALT limfom tvrdog i mekog nepca sa progresijom bolesti u orbitama

MALF lymphoma of hard and soft palate with orbital disease progression

Zarev Miloš, D. Krasić, Z. Pešić, P. Radović, A. Ćosić, M. Mihajlović

16. Diferencijalna dijagnoza vulvarne Pagets bolesti-prikaz slučaja

Differential diagnosis of vulvar Paget's disease – case report

Biserka Vukomanović Đurđević, D. Nenadić, J. Trifunović, G. Stanojević, M. Pavlović

20. Osnovi rendgenografiranja paranazalnih šupljina

Basics radiography of paranasal sinuses

Rade R. Babić, S. Babić, A. Marjanović, D. M. Pavlović, D. Rančić, G. Stanković-Babić

25. Psiho-onkologija: Istorijat i najčešći psihički poremećaji onkoloških bolesnika

Psycho oncology: The history and the most frequent mental disorders of oncology patients

Miodrag Petković, D. Sapundžić

ODABRANE TEME

SELECTED TOPICS

32. Naučni članci i članci bliski naučnim: oruđe komunikacije u biomedicini

Scientific articles and articles close to scientific: a tool of communication in biomedicine

Milenković Sanja

Uputstvo autorima

Instructions to authors

ORIGINALNI RADOVI

DISTRIBUCIJA LIMFOIDNIH NEOPLAZMI U SRBIJI U SKLADU SA KLASIFIKACIJOM SVETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE

Maja Peruničić Jovanović¹, V. Čemerikić Martinović², T. Terzić³,
M. Krstić⁴, D. Mihailović⁴, S. Stojnev⁴, Z. Nikin⁵

1. Služba za patohistologiju, Klinički centar Srbije, Beograd
2. Beo-lab, Beograd
3. Institut za patologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
4. Klinika za patologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu
5. Odeljenje za patologiju i citodijagnostiku, Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Analizirana je distribucija limfoidnih neoplazmi u Srbiji u skladu sa klasifikacijom Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) u odnosu na podtip, starosnu dob, pol i lokalizaciju tumora u uzorcima biopsija 1999 limfoidnih neoplazmi dijagnostikovanih u periodu od januara 2011. do decembra 2012. godine, u 5 institucija.

Od 1999 pacijenata, zrele B ćelijske neoplazme su bile zastupljene sa 79,43%, Hodgkin-ov limfom sa 14,85%, a zrele T i NK-ćelijske neoplazme sa 4,3%. Najčešći tip je bio Difuzni B krupnoćelijski limfom (23,86%), zatim hronična limfocitna leukemija/limfom malih limfocita (22,6%), Hodgkin-ov limfom (14,85%), limfom marginalne zone (9,50%), folikularni limfom (8,35%), i mantle ćelijski limfom (5,90%).

Limfoidne neoplazme su bile češće zastupljene kod muškaraca (57,73%), u odnosu na žene (42,27%). Najčešća primarna lokalizacija su bili limfni čvorovi (44,07%), zatim kostna srž (32,66%), gastrointestinalni trakt (8,90%), i koža (3,5%).

Pacijenti su bili starosti od 7 do 90 godina, sa prosečnom starošću od 58 godina.

Naša studija je pokazala da su epidemiološke karakteristike limfoidnih neoplazmi u Srbiji slične onima iz zapadnih zemalja u mnogim aspektima, dok se neki podtipovi razlikuju. U našoj studiji je uočena veća zastupljenost Hodgkin-ovog limfoma kao i limfoma marginalne zone.

SUMMARY

The subtype distribution of lymphoid neoplasms in Serbia was analyzed according to WHO classifications. We conducted a comprehensive analysis, based on subtype, age, sex, and localisation of primary biopsy specimens of 1,999 lymphoid neoplasms diagnosed from January 2011 to December 2012 at 5 institutions.

Of the 1,999 patients, mature B-cell neoplasms accounted for 79,43% of all lymphoid neoplasms, Hodgkin lymphoma for 14,85%, and mature T and NK-cell neoplasms for 4,3%.

The most common subtype was diffuse large B-cell lymphoma (23,86%), followed by chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (22,6%), Hodgkin lymphoma (14,85%), marginal zone lymphoma (9,50%), follicular lymphoma (8,35%), and mantle cell lymphoma (5,90%).

Lymphoid neoplasm subtypes were seen more often in male subjects (57,73%), than in female subjects (42,27%). The common sites of primary diagnosis of lymphoid neoplasms diagnosis were lymph nodes (44,07%), bone marrow (32,66%), gastrointestinal tract (8,90%), and skin (3,5%).

The patients age ranged from 7 to 90 years, with a mean age of 58 years.

In summary, our study showed that the epidemiologic features of lymphoid neoplasms in Serbia are similar to those in Western countries in many ways, whereas some subtypes showed distinct features. Our study found a higher rate of Hodgkin lymphoma and marginal zone lymphoma.

Uvod

Limfoidne neoplazme su grupa blisko povezanih, ali i veoma heterogenih bolesti.¹ Kategorizacija limfoidnih neoplazmi je uvek bila veoma problematičan zadatak, koji je rezultovao evolucijom brojnih kliničkih i patoloških klasifikacija tokom poslednjih 50 godina.^{1,2}

Revolucionarnim napretkom imunologije, genetike i molekularne biologije, došlo je do velikih promena u klasifikaciji ovih tumora, pa je "International Lymphoma Study Group" 1994. godine objavila REAL klasifikaciju, koja je predstavljala "state of the art" prakse tog vremena.³ Vrlo brzo nakon toga, nastala je moderna klasifikacija Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO, engl. World Health Organization, WHO),

Adresa autora: dr Maja Peruničić Jovanović, Služba za patohistologiju, Klinički centar Srbije, Beograd. E-mail: majaperunicicjovanovic@yahoo.com

objavljena 2001. i revidirana 2008. godine.^{8,9} SZO klasifikacija, koju su kreirali hematopato- lozi u saradnji sa kliničkim hemato/onkolozima, prepoznaje brojne različite entitete, definisane na bazi histopatoloških, imunofenotipskih, molekularno/citogenetskih i kliničkih karakteristi- ka.¹⁻³ Klasifikacija zahteva upotrebu multipara- metarskog pristupa dijagnostici limfoma, iako se uglavnom oslanja na histopatologiju.

Limfoidne neoplazme predstavljaju šestu naj- češću grupu maligniteta kako kod muškaraca, tako i kod žena, ali su uočene značajne geografske varijacije u odnosu na učestalost pojedinih tipova limfoma.⁴⁻⁶ Na primer, Azijska populacija ima najveći procenat zrelih T i NK neoplazmi i ekstranodalnih limfoma marginalne zone, ali i niži procenat folikularnih limfoma i hronične limfocitne leukemije/limfoma malih limfocita od populacije zapadnih zemalja.⁴⁻⁶ Zrele B ćelijske neoplazme čine više od 90% limfoidnih neopla- zmi u zapadnim zemljama a najčešći tipovi su difuzni B krupnoćelijski limfom i folikularni limfom.

Do danas, u Srbiji nije urađena sveobuhvatna analiza limfoproliferativnih bolesti u skladu sa najnovijom klasifikacijom SZO, pa je ovo, po našem saznanju, prva studija te vrste.

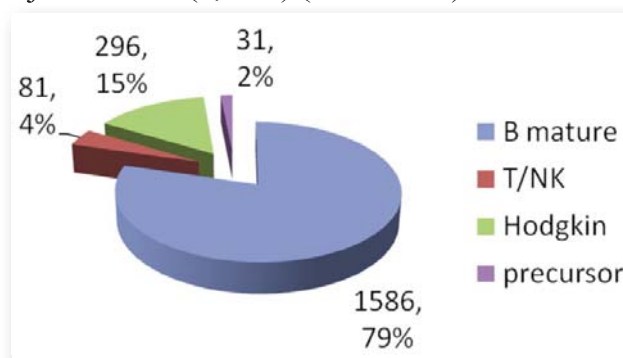
Materijal i metode

Urađena je distribucija limfoidnih neoplazmi, u odnosu na podtip, starosnu dob, pol i lokaliza- ciju primarne lezije analizom biopsijskih uzora- ka i kliničkih podataka 1999 limfoidnih neopla- zmi dijagnostikovanih od januara 2011. do dece- mbra 2012. godine, u 5 institucija u Srbiji: Služ- ba za patohistologiju, kabinet za Hematopatolo- giju, Kliničkog Centra Srbije, Beolab laboratorije, Institut za patologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Klinika za patologiju, Medicinskog fakulteta u Nišu, i Odeljenje za pa- tologiju i citodijagnostiku, Institut za onkologi- ju u Sremskoj Kamenici.

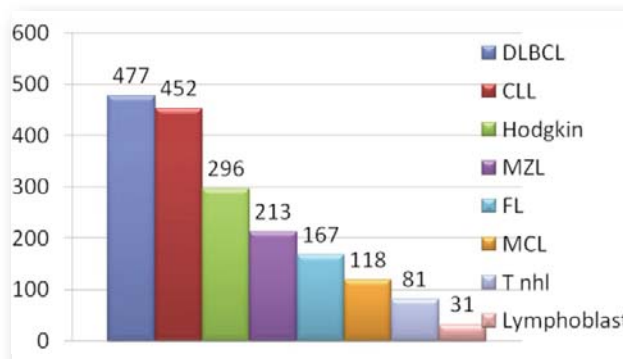
Dijagnoza je postavljena na osnovu morfolo- ške i imunohistohemijske analize biopsijskih uz- oraka primarne lokalizacije tumora.

Rezultati

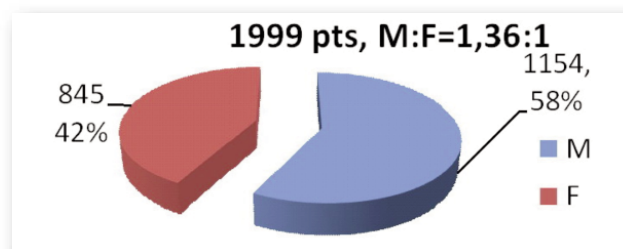
Od 1999 pacijenata, zrele B ćelijske neoplaz- me su bile zatupljene kod 79,43%, Hodgkin-ov limfom kod 14,85%, zrele T i NK-cell neoplaz- me kod 4,3% i prekursorske limfoidne neoplaz- me kod 2% pacijenata (Grafikon 1). Najčešći podtip bio je difuzni krupnoćelijski limfom, (23,86%), zatim hronična limfocitna leukemi- ja/limfom malih limfocita (22,6%), Hodgkin-ov limfom (14,85%), limfom marginalne zone (10%), folikularni limfom (8,35%), i mantle će- lijski limfom (5,90%) (Grafikon 2).



Grafikon 1. Distribucija po tipu limfoidnih neoplazmi



Grafikon 2. Distribucija po podtipu limfoidnih neoplazmi



Grafikon 3. Distribucija pacijenata po polu

Limfoidne neoplazme su češće dijagnostiko- vane kod muškaraca (57,73%), nego kod žena (42,27%) (grafikon 3). Najčešća primarna loka- lizacija bila je u limfnim čvorovima (44,07%), zatim u kostnoj srži (32,66%), gastrointestinal-

nom traktu (8,90%), i koži (3,5%). Pacijenti su bili starosti od 7 do 90 godina, sa prosečnom starošću od 58 godina.

Difuzni B krupnoćelijski limfom (DBKL) je najčešći limfoidni tumor i čini oko 30-40% svih non-Hodgkin limfoma kod odraslih, sa petogodišnjim preživljavanjem oko 50%.¹ U našoj studiji, DBKL je bio dijagnostikovano kod 477 pacijenata, najčešće u sedmoj i osmoj deceniji života, nešto češće kod muškaraca (56%) u odnosu na žene (44%). Oko 56% svih DBKL u našoj studiji je dijagnostikovano na ekстранodalnim lokalizacijama, najčešće u želucu (29%), zatim koži i kostnoj srži po 11%, tonzilama 9%, kostima i slezini po 7%, mozgu 6%, crevima 5%, medijastinumu i testisima 4%, pljuvačnim žlezdama 3%, bronhu 2%, štitastoj žlezdi i jetri po 1%.

Limfom marginalne zone je dijagnostikovano kod 213 (10%) pacijenata, najčešće u sedmoj deceniji života, nešto češće kod žena (53%) nego kod muškaraca (47%), starosti od 13 do 84 godine. Sedamdeset devet procenata svih limfoma marginalne zone u našoj studiji je prezentovano na ekстранodalnim lokalizacijama u momentu postavljanja dijagnoze, najčešće u kostnoj srži, želucu, zatim pljuvačnim žlezdama, crevima, koži itd.

Hodgkin-ov limfom je dijagnostikovano kod 18,50% slučajeva u našoj studiji, češće kod muškaraca (56%) nego kod žena (44%). Pacijenti su bili starosti od 12 do 83 godine, sa srednjom starosnom dobi od 42 godine. Nodularna skleroza je bila najčešći tip, kod 80% slučajeva, zatim mešovita celularnost kod 11%, limfocitima bogat klasičan Hodgkin-ov limfom kod 5% i limfocitna deplecija kod 1%. Tri procenta pacijenata u našoj studiji je imalo tip nodularne limfocitne predominacije. Velika većina pacijenata, oko 90%, je prezentovano kao nodalna lokalizacija bolesti. Ekстранodalna prezentacija Hodgkin-ovog limfoma bila je najčešća u kostnoj srži, zatim slezini, a javljala se i u plućima, bronhu, slezini, kičmenom pršljenju, epifarinksu i kostima.

T ćelijski limfomi su u našoj studiji činili 4% svih analiziranih slučajeva. Češće su bili prisutni kod muškaraca (57%). Oko 30% slučajeva je

dijagnostikovano u limfnim ćvorovima na prezentaciji, a 27% u koži. Najčešći tip je bio Periferi T ćelijski limfom NOS, zatim anaplastični T krupnoćelijski limfom i Mycosis fungoides. Najveći broj pacijenata je bio u osmoj deceniji života.

Diskusija

Distribucija limfoidnih neoplazmi pokazuje značajne varijacije u različitim delovima sveta, što je odraz etiološke heterogenosti kao i uticaja genetskih i faktora okoline na limfomagenezu.^{1-4,6} Da bi smo utvrdili distribuciju limfoidnih neoplazmi u Srbiji kao i razlike u odnosu na druge zemlje, analizirali smo biopsijske uzorke 1999 limfoidnih neoplazmi u odnosu na podtip, pol i starosnu dob u skladu sa najnovijom klasifikacijom limfoidnih neoplazmi Svetske zdravstvene organizacije iz 2008. godine.

Zrele B ćelijske neoplazme čine više od 90% limfoidnih neoplazmi u zapadnim zemljama.¹ Najčešći tipovi su folikularni limfom i difuzni B krupnoćelijski limfom. U našoj studiji zrele B ćelijske neoplazme su bile zastupljene sa 79,43%, što je nešto manji procenat u odnosu na zapadne zemlje, ali nešto više nego u Kini (64,3%).⁷ U Kineskoj studiji, bila je veća proporcija pacijenata sa T i NK ćelijskim neoplazmama i relativno mala proporcija pacijenata sa folikularnim limfomom (2,9%) i hroničnom limfocitnom leukemijom/limfomom malih limfocita u odnosu na zemlje zapadne Evrope i Sjedinjenih Američkih Država.⁷ Proporcija DBKL u našoj studiji je slična podacima prikazanim u literaturi koji se odnose na populaciju Zapadne Evrope i Amerike. Folikularni limfom je u našoj studiji bio zastupljen kod 8,3%, što je manje nego u zapadnim zemljama i Japanu, ali više nego u Kini i Koreji.⁸⁻¹¹

U našoj studiji je uočen nešto veći procenat limfoma marginalne zone (9,5%) u odnosu na podatke iz zapadnih zemalja Evrope i Amerike, ali i Kine, Koreje i Japana, što se povezuje sa većom učestalošću *Helicobacter pylori* infekcije.⁸⁻¹⁴

Hronična limfocitna leukemija je najčešći tip leukemije u zapadnim zemljama. U Sjedinjenim Američkim Državama, hronična limfocitna leu-

kemija/limfom malih limfocita čini 14,8% svih limfoidnih neoplazmi, dok je ovaj tip limfoidne neoplazme veoma redak u dalekoistočnim zemljama. U našoj studiji hronična limfocitna leukemija/limfom malih limfocita je drugi najčešći tip limfoidnih neoplazmi, sa 22,76% slučajeva. Svi slučajevi u našoj studiji su dijagnostikovani na tkivnim uzorcima, najčešće biopsijama kostne srži, za razliku od nekih studija u kojima je dijagnoza postavljena drugim metodama.

T i NK ćelijske neoplazme pokazuju značajne varijacije u učestalosti u različitim geografskim regionima. U studiji Kineskih autora, T/NK ćelijske neoplazme su bile zastupljene u 23,3% pacijenata što je sličan rezultat kao i u drugim Azijskim zemljama, uključujući Japan, Koreju i Indiju, što je mnogo više nego u Evropi i Severnoj Americi, gde NK i T ćelijski limfomi čine oko 1% svih limfoidnih neoplazmi.⁸⁻¹⁸ Rezultati naše studije pokazuju da je procenat T ćelijskih limfoma u Srbiji sličan rezultatima iz zapadnih zemalja.

Srednje životno doba za Hodgkin-ov limfom u studiji kineskih autora bilo je 32.9 godina, 54.4 za zrele B ćelijske neoplazme i 43.7 godina za T i NK-ćelijske neoplazme.⁷ U našoj studiji, srednje životno doba za pacijente sa DBKL bilo je 54.5 godina, za limfome marginalne zone 55,6 godina i hroničnu limfocitnu leukemiju/limfom malih limfocita 59,6 godina. Većina pacijenata u našoj studiji je bila u sedmoj i osmoj deceniji života, osim pacijenata sa Hodgkin-ovim limfomom, čija je prodečna starost bila 42 godine.

U skladu sa ostalim studijama, većina limfoma pokazuje veću učestalost kod muškaraca, osim limfoma marginalne zone koji je u našoj studiji bio učestaliji kod žena.

U našoj studiji, većinu su činili ekстранodalni limfomi, naročito u grupi limfoma marginalne zone i difuznih B krupnoćelijskih limfoma. Najčešća ekстранodalna lokalizacija bio je gastrointestinalni trakt. Slične rezultate su dobili autori iz azijskih zemalja.⁸⁻¹⁷

Epidemiološke karakteristike limfoidnih neoplazmi u Srbiji su slične u mnogim aspektima onim iz zemalja Evrope i Sjedinjenih Američkih

zemalja, dok neki podtipovi pokazuju sličnosti sa zemljama Azije. Naša studija je pokazala veću incidencu Hodgkin-ovog limfoma i limfoma marginalne zone, kao i veću učestalost ekстранodalnih limfoma u odnosu na zapadne zemlje. Ovi rezultati ukazuju na etiološku heterogenost limfoidnih neoplazmi, kao i uticaj genetskih i faktora okoline, na nastanak limfoma. Takođe, ova studija je ukazala na neophodnost analize i upotrebe aktuelne klasifikacije limfoproliferativnih bolesti u svakodnevnoj praksi, kako bi smo se razumeli međusobno, na relaciji patolog-onkolog, a u interesu pacijenta, što je naš zajednički i prevashodni cilj.

Literatura

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008.
2. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*.1994;84:1361-1392.
3. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al, eds. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001.
4. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al, eds; International Agency for Research on Cancer, International Association of Cancer Registries. Cancer Incidence in Five Continents, Vols I-VIII. Lyon, France: IARC Press; 2005.
5. Curado MP, Edwards MP, Shin B, et al, eds; International Agency for Research on Cancer, International Association of Cancer Registries. Cancer Incidence in Five Continents, Vol IX. Lyon, France: IARC Press; 2007.
6. Muller AM, Ihorst G, Mertelsmann R, et al. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol*. 2005;84:1-12.
7. Jian Sun, Qunpei Yang, Zhaohui Lu, et al. Distribution of Lymphoid Neoplasms in China Analysis of 4,638 Cases According to the World Health Organization Classification. *Am J Clin Pathol* 2012;138:429-434.
8. Kwong YL, Anderson BO, Advani R, Kim WS, Levine AM, Lim ST: Management of T-cell and natural-killer-cell neoplasms in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol* 2009, 10:1093-1101.
9. Ko OB, Lee DH, Kim SW, Lee JS, Kim S, Huh J, Suh C: Clinicopathologic characteristics of T-cell non-Hodgkin's lymphoma: a single institution experience. *Korean J Intern Med* 2009, 24:128-134.
10. Xu JX, Hoshida Y, Yang WI, et al: Life-style and environmental factors in the development of nasal NK/T-

- cell lymphoma: a case-control study in East Asia. *Int J Cancer* 2006, 120:406-410.
11. Aozasa K, Takakuwa T, Hongyo T, Yang W-I: Nasal NK/T-cell lymphoma: epidemiology and pathogenesis. *Int J Hematol* 2008, 87:110-117.
 12. Yoon S, Suh C, Lee D, et al: Distribution of lymphoid neoplasms in the Republic of Korea: Analysis of 5318 cases according to the World Health Organization classification. *Am J Hematol* 2010, 85:760-764.
 13. Sukpanichnant S: Analysis of 1983 cases of malignant lymphoma in Thailand according to the World Health Organization classification. *Hum Pathol* 2004, 35:224-230.
 14. Aoki R, Karube K, Sugita Y, et al: Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006. *Pathol Int* 2008, 58:174-182.
 15. Lee MY, Tan TD, Feng AC, Liu MC: Clinicopathological analysis of 598 malignant lymphomas in Taiwan: seven-year experience in a single institution. *Am J Hematol* 2006, 81:568-575.
 16. Chen W, Tsai W, Chao T: The clinicopathological analysis of 303 cases with malignant lymphoma classified according to the World Health Organization classification system in a single institute of Taiwan. *Ann Hematol* 2010, 89:553-562.
 17. Gross SA, Zhu X, Bao L, et al: A prospective study of 728 cases of non-Hodgkin lymphoma from a single laboratory in Shanghai, China. *Int J Hematol* 2008, 88:165-173.
 18. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS: Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006, 107:265-276.

ZAMKE U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI REAKTIVNIH I MALIGNIH LIMFOPLAZMOCITNIH LEZIJA

Tatjana Terzić

Institut za patologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

SAŽETAK

Morfološka i imunohistohemijska analiza limfnog čvora i drugih limfoidnih tkiva koja su suspektna na limfoproliferativno oboljenje je složena. Preduslovi pouzdane dijagnostike su kvalitetno uzeti i tehnički dobro obrađeni uzorci, detaljni klinički podaci, adekvatna imunohistohemijska analiza, uz molekularne testove. U ovom radu su istaknuti mogući propusti u diferencijalnoj dijagnozi reaktivnih i malignih limfoidnih/plazmocitnih lezija. Mnoge reaktivne lezije kao Kikuchi lymphadenitis, infektivna mononukleoza, autoimuni limfoproliferativni sindrom, sklerozirajuća bolest vezana za IgG4, hronična zapaljenja mogu biti pogrešno dijagnostikovani kao limfomi. Takođe, neki limfomi mogu biti neprepoznati zbog oskudnosti uzorka, incipijentne („in situ“) infiltracije ili imunohistohemijskog preklapanja sa reaktivnim lezijama. Saradnja kliničara i patologa je presudna za prevazilaženje moguće greške.

SUMMARY

Morphological and immunohistochemical analysis of the lymph nodes and other lymphoid tissues that are suspected to lymphoproliferative disease is complex. Prerequisites reliable diagnostics are well taken and technically processed samples, detailed clinical data, appropriate immunohistochemical analysis with molecular tests. In this paper we point out possible errors in the differential diagnosis of reactive and malignant lymphoid/plasmacytic lesions. Many such reactive lesions like Kikuchi lymphadenitis, infectious mononucleosis, autoimmune lymphoproliferative syndrome, disease-related sclerosing IgG4, chronic inflammation may be misdiagnosed as lymphomas. Also, some lymphomas may be unrecognized because of the small specimen size, initial infiltration ("in situ") or immunohistochemical overlap with reactive.

Uvod

Limfomi su vrlo heterogena grupa malignih neoplazmi, koja danas obuhvata preko pedeset različitih entiteta. Savremena dijagnostika limfoma se zasniva na koreliranju morfoloških, imunofenotipskih, molekularnih i kliničkih karakteristika.¹

Zadatak patologa je da na osnovu morfološke i imunohistohemijske analize utvrdi tačan podtip limfoma, od čega zavise i terapijski pristup i prognoza. Diferencijalna dijagnoza reaktivnih i neoplastičnih limfoidnih infiltrata, iako fundamentalna, nije uvek jednostavna. Morfološka analiza limfoidnog tkiva je najčešće dovoljna za razlikovanje reaktivnih i neoplastičnih lezija, ukoliko su uzorci kvalitetno uzeti i tehnički dobro obrađeni. Međutim, neke reaktivne promene sa parcijalno narušenom građom, većim brojem krupnih limfoidnih ćelija, plazmocitozom, nekrozom ili granulomatoznim reakcijama, mogu

biti slične limfomskoj infiltraciji, pa zahtevaju dodatnu imunohistohemijsku analizu. Nekada čak ni posle imunohistohemijske analize nije moguće utvrditi da li je limfoidna infiltracija reaktivna ili neoplastična, pa dodatne molekularne analize, uz kliničke podatke, mogu biti presudne za postavljanje tačne dijagnoze.

U evropskim zemljama², pa i kod nas, sve je naglašenija regionalna centralizacija u hematološkoj dijagnostici, pa je samo u tercijernim ustanovama obezbeđena specijalistička ekspertiza, sa čitavim nizom dodatnih patohistoloških dijagnostičkih metoda pored rutinskih bojenja. To ne umanjuje značaj patologa u manjim okružnim bolnicama, koji samo na osnovu morfološke analize treba da odluče da li materijal treba slati na dalju ekspertizu. Odgovornost tih patologa se ogleda i u mogućnosti da utiču na odluku koji materijal uzeti za patohistološku analizu, kao i da obezbede adekvatnu fiksaciju uzorka, koji će biti upotrebljiv za dalju dijagnostiku. Stalna edukacija mladih patologa u oblasti

Adresa autora: **Doc. dr Tatjana Terzić**, Institut za patologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. E-mail: tatjana.terzic@yahoo.com

hematopatologije je zato neophodna za unapređenje dijagnostike u ovoj oblasti.

Ovaj rad ukazuje na moguće greške u dijagnostici limfoma u rutinskoj praksi, a koje se svode na dve osnovne: precenjena ili potcenjena dijagnoza limfoma.

Reaktivne lezije u limfnom čvoru koje imitiraju limfomske (“overdiagnosis of malignancy”)

Poznavanje regularnih makroskopskih (veličina, konzistencija, očuvanost hilusa, intaktna kapsula), histoloških i imunohistohemijskih karakteristika limfnog čvora je preduslov za prepoznavanje limfoidne neoplazme. Međutim, svako odstupanje od normalne histologije ne znači obavezno limfomsku infiltraciju. Najčešće reaktivne lezije u limfnom čvoru koje imitiraju limfomske i zahtevaju dodatnu imunohistohemijsku analizu kao dopunu morfološkog nalaza su:

- Kikuchi-Fujimotova bolest – KFB (histiocitni nekrotizirajući limfadenitis)
- Infektivna mononukleoza i druge imunoblastne proliferacije
- Autoimuni limfoproliferativni sindrom (ALPS)
- Sklerozirajuća bolest vezana za IgG4
- Sistemski lupus eritematosus (SLE) limfadenitis
- Toxoplasma (Piringer-Kuchinka) limfadenitis
- Progresivna transformacija germinativnog centra (PTGC)
- Folikularna hiperplazija (FH)
- Castlemanova bolest (CB)- plazmocitni tip

Kikuchi limfadenitis je retko oboljenje, koje morfološki i klinički imitira limfom. KFB je benigna promena limfnog čvora, nepoznate etiologije, sa spontanom rezolucijom za 1-4 meseca. Klinički se prezentuje limfadenopatijom kod mladih žena, najčešće u zadnje cervikalnoj regiji, nekad udruženoj sa febrilnošću, neutropenijom, svrabom, znojenjem, respiratornim tegobama i gubitkom telesne težine. Patohistološki se

karakteriše apoptotskim fokusima u parakorteksu, “geografskom” fibrinoidnom nekrozom (koja može biti odsutna u ranim lezijama, tj. proliferativnoj fazi), obimnim ekstracelularnim kariorektnim debrijem, brojnim histiocitima polumesečastog (“crescentic”) jedra (CD68 + /MPO +/GranzymeB+)3, plazmocitoidnim dendritičnim ćelijama (CD68+/CD123+) i T-imunoblastima (CD45+, CD3+, CD7-, CD30+, CD15-).⁴ Po pravilu se nikad ne viđaju neutrofilni i eozinofilni granulociti, dok plazmociti mogu biti retki ili odsutni. U ranoj proliferativnoj fazi (bez nekroze) dominantnu limfoidnu populaciju čine CD3+ T-limfociti (tipa malih limfocita i imunoblasta), uglavnom citotoksičnog fenotipa (CD8+), visokog proliferativnog indeksa. U nekrotizirajućem stadijumu se pored atipičnih T-limfoidnih ćelija uočavaju i “geografske” nekroze, a u ksantomatoznom stadijumu i penasti makrofagi.⁵ Diferencijalno dijagnostički KFB treba razlikovati od limfadenitisa kod SLE, infarkta limfnog čvora, nekrotizirajućih granulomatoznih zapaljenja, perifernog T-ćelijskog limfoma, Hodgkinovog limfoma (HL) i difuznog B-krupnoćelijskog limfoma (DBKL).⁶

Infektivna mononukleoza je samoograničavajuća limfoidna proliferacija izazvana Epstein-Barr virusom (EBV). Morfološke i fenotipske karakteristike koje ukazuju na reaktivni proces su: očuvanost rezidualne arhitekture limfnog čvora, odsustvo atipije u krupnim ćelijama, B-fenotip imunoblasta (CD20+), koji su najčešće CD30+, ali bez aberantne ekspresije CD15, uz brojne male T-limfocite. Prisustvo velikog broja krupnih limfoidnih ćelija imunoblastne morfologije se može videti i kod infekcije limfnog čvora HSV i CMV, zatim kao postvakcinalna reakcija i reakcija preosetljivosti (uključujući reakciju na lekove).⁷ Ove imunoblastne proliferacije virusne etiologije, praćene parakortikalnom i interfolikularnom hiperplazijom, mogu se pogrešno dijagnostikovati kao klasični Hodgkinov limfom i difuzni B-krupnoćelijski limfom.⁸

Autoimuni limfoproliferativni sindrom (ALPS) je retko nasledno imunološko oboljenje koje nastaje kao posledica disfunkcionalne apoptoze limfocita, zbog mutacije na FAS, FASL i CAS-

PASE genima.⁹ Limfoidne ćelije nastavljaju da proliferišu i nakon prestanka antigene stimulacije, što dovodi do stalnog uvećanja retikuloendotelnog sistema, što se manifestuje hepatosplenomegalijom, generalizovanom limfadenopatijom i autoimunom citopenijom. Patohistološki se karakteriše naglašenim proširenjem parakorteksa limfnog čvora, gde se, pored plazmocitoze, uočavaju brojne atipične limfoidne ćelije srednje veličine i krupne, svetle citoplazme, koje je morfološki i imunohistohemijski teško razlikovati od limfomskih ćelija T-fenotipa.^{10,11}

Sklerozirajuća bolest vezana za IgG4 je kliničko patološki sindrom, koji se karakteriše zahvatanjem egzokrinih žlezda i ekstranodalnih lokalizacija, uz povećanu koncentraciju IgG4 u serumu. Patohistološka obeležja su: obimna limfoplazmocitna infiltracija, uz povećan broj IgG+/IgG4+ plazmocita u tkivu (preko 50 IgG4+ plazmocita/hpf, odnosno preko 40% od svih plazmocita), zatim skleroza i flebitis.^{12,13} Limfadenopatija je česta kod ove bolesti i obično zahvata više regija, i to uglavnom medijastinalnu, intra-abdominalnu i pazušnu regiju.¹⁴ Najčešće se patohistološki prezentuje folikularnom hiperplazijom i plazmocitozom. Međutim, nekad dominira parakortikalna hiperplazija sa limfoplazmocitnim infiltratima kada može biti pogrešno dijagnostikovana kao angioimunoblastni T-ćelijski limfom ili periferni T-ćelijski limfom, NOS.¹⁴

Sistemska lupus eritematosus (SLE) limfadenitis se javlja kod 2/3 obolelih od SLE. Karakteriše se folikularnom i parakortikalnom hiperplazijom, obimnom parakortikalnom nekrozom i karioreksom, odsustvom neutrofilnih i eozinofilnih granulocita, Azzopardi fenomenom (nuklearni materijal u zidu krvnog suda) i prisustvom hematoksilinskih talašaca.¹⁵ U diferencijalnoj dijagnozi treba isključiti Kikuchi limfadenitis, Castlemanovu bolest i limfom (pre svega angioimunoblastni T-ćelijski limfom), imajući u vidu i povećan rizik za nastanak Hodgkin i non-Hodgkin limfoma (NHL) kod ovih bolesnika.^{16,17}

Toxoplasma (Piringer-Kuchinka) limfadenitis je najčešće lokalizovana limfadenopatija, obično na zadnjoj strani vrata. Patohistološka

obeležja su: folikularna hiperplazija, proliferacija monocitoidnih B-ćelija i manji klasteri epitelioidnih histiocita, lokalizovanih intra- i inter-folikularno. Prisustvo epitelioidnih agregata može navesti na pogrešnu dijagnozu non-Hodgkin limfoma (npr. Lennertov limfom) i Hodgkinov limfom tipa nodularne limfocitne predominacije.¹⁸

Progresivna transformacija germinativnog centra (PTGC) se prezentuje asimptomatskim uvećanjem limfnog čvora vrata (retko pazuha i prepone) kod mladih osoba. Patohistološki, limfni čvor je parcijalno narušene građe, sa krupnim, jasno ograničenim nodularnim strukturama, 3-5 puta većim od okolnih reaktivnih limfnih folikula. Noduli sadrže dominantno populaciju malih B-limfocita, uz pojedinačne krupne B-limfoidne ćelije, koje su LCA+/CD20+/EMA-, bez rozetiranja CD57+/CD3+ T-limfocita oko njih. Retko se uočavaju epitelioidni histiociti, uglavnom lokalizovani oko PTGC. Morfološka sličnost sa Hodgkinovim limfomom tipa nodularne limfocitne predominacije (NLPHL) zahteva imunohistohemijsku analizu (L&H ćelije su LCA+/CD20+/EMA+, sa rozetama T-limfocita oko njih). Kada postoji patohistološki nalaz PTGC u limfnom čvoru kod dece diferencijalno dijagnostički razmotriti pedijatrijski nodalni limfom marginalne zone.¹⁹

Folikularna hiperplazija je najčešća reaktivna limfoidna proliferacija limfnog čvora. Morfološki se i u korteksu i u meduli limfnog čvora uočavaju krupni limfni folikuli iregularnog, "geografskog" oblika, naglašenih, proliferativno aktivnih germinativnih centara, sa brojnim pojedinačnim "tingible body" makrofagima, koji germinativnom centru daju "starry sky" morfologiju. Mantle zona je očuvana. Imunohistohemijski, germinativni centri su bcl-2 negativni, visokog proliferativnog indeksa (Ki-67+), sa polarizacijom, očuvane mreže folikulo-dendritičnih ćelija (CD21+/CD23+). Morfološki kod folikularnog limfoma (FL) limfni folikuli su u "back to back" aranžmanu, u germinativnom centru su retke mitoze, nema "starry sky" morfologije, mantle zona je istanjena. Imunohistohemijski, germinativni centri su kod 90% FL bcl-2+, iski-

dane mreže folikulo-dendritičnih ćelija, koje su potisnute ka periferiji folikula.²⁰

Plazmocitni tip Castlemanove bolesti treba razlikovati od plazmocitoma limfnog čvora (monoklonska plazmocitna proliferacija), ali i od drugih non-Hodgkin limfoma sa plazmocitnom poliklonskom proliferacijom (limfom marginalne zone, limfoplazmocitni limfom, Burkittov limfom sa plazmocitoidnom diferencijacijom, plazmablastni limfom, angioimunoblastna limfadenopatija sa disproteinemijom, Hodgkinov limfom), kao i reaktivnih plazmocitnih lezija (sklerozirajuća bolest vezana za IgG4, sifilitični limfadenitis). Kod obimne limfoplazmocitne infiltracije u ektranodalnim lokalizacijama pored hroničnog zapaljenja treba razmotriti i plazmocitni granulom (inflamatorni pseudotumor), kao i ekstramedularni plazmocitom i NHL sa plazmocitnom diferencijacijom. Imunohistohemijski, za diferencijalnu dijagnozu reaktivnih i neoplastičnih plazmocitnih proliferacija potrebno je ispitati klonalnost plazmocita primenom lakih lanaca imunoglobulina.

Pregled nekih reaktivnih limfoidnih i plazmocitnih lezija, sa odgovarajućim limfomskim proliferacijama koje imitiraju, prikazan je u tabeli 1.

Tabela 1. Reaktivne lezije u limfnom čvoru i limfomi koje imitiraju

Reaktivne lezije	Limfom
Kikuchi limfadenitis	Periferni T-ćelijski limfom, Hodgkinov limfom
Infektivna mononukleoza	cHL, DLBCL
ALPS	T-ćelijski limfom
PTGC	NLPHL, pedijatrijski MZL
Folikularna hiperplazija	Folikularni limfom
Castlemanova bolest	Plazmocitom, NHL sa plazmocitnom diferencijacijom

Limfomi koji se pogrešno dijagnostikuju kao reaktivne lezije (“under-diagnosis of malignancy”)

Razlozi zbog kojih limfomi mogu biti slični reaktivnim lezijama su sledeći:

- diskretna citološka atipija i odsustvo ćelijske monotonije (sitnoćelijska varijanta anaplastičnog krupnoćelijskog limfoma (ALCL), ektranodalni limfom marginalne zone);

- oskudnost neoplastičnih ćelija, uz obiman inflamatorni infiltrat (limfohistiocitna varijanta ALCL, limfomatoidna granulomatoza, neke varijante klasičnog Hodgkinovog limfoma sa supurativnom nekrozom, limfom sa infarktom limfnog čvora);
- sličnost u arhitekturi (Hodgkinov limfom sa supurativnom nekrozom može biti pogrešno dijagnostikovano kao “cat-scratch-disease”, folikularni limfom pogrešno dijagnostikovano kao folikularna hiperplazija, pedijatrijski limfom marginalne zone kao progresivna transformacija germinativnog centra, panikulitisu sličan T-ćelijski limfom kao panikulitis).

Ograničenja imunohistohemije u diferencijalnoj dijagnozi reaktivnih i malignih limfoidno/plazmocitnih lezija

Imunohistohemijska metoda (IHH) demonstrira membranske, citoplazmatske i nuklearne antigene na limfomskim ćelijama, uz uvid u citomorfologiju i topografiju tumorske infiltracije. Za većinu primenjenih monoklonskih antitela postoji unutrašnja pozitivna kontrola na osnovu koje procenjujemo kvalitet primenjene IHH. Kao primarni panel se predlaže LCA (pozitivan u limfoidnim, granulocitnim i monocitnim ćelijama), pan-B marker (Pax5, CD79 α , CD20) i pan-T marker (CD3), uz neki od najčešće aberantno eksprimiranih na B-limfomskoj ćeliji, kao npr. bcl-2 i CD5. Zavisno od tipa rasta limfoma, veličine limfomske ćelije, mitotskog i apoptotskog indeksa, uz uvid u kliničke podatke o pacijentu i lokalizaciji tumora, sekundarni panel je vrlo heterogen i diktiran IHH ekspresijom nakon primene primarnog panela.²¹

Za većinu limfoma imunohistohemijska analiza je dovoljna za definitivnu dijagnozu. Neoplastična priroda B-ćelije se dokazuje ispitivanjem aberantne ekspresije markera koji se ne nalaze na reaktivnoj B-ćeliji (bcl-2, CD5, CD43, CD21, CD23, CD15, cyclin D1). U slučaju da ni imunohistohemijska analiza nije dovoljna za definitivnu dijagnozu, potrebno je pacijenta sa parafinskim kalupom uputiti na dodatne dijagnostičke analize, kao što su PCR i FISH metoda.

Zaključak

Preduslov pouzdane dijagnostike i interpretacije morfološkog i imunohistohemijskog nalaza u limfnom tkivu je adekvatno uzet i tehnički dobro obrađen uzorak, zatim uvid u kliničke i laboratorijske podatke, kao i poznavanje dijagnostičkih i diferencijalno-dijagnostičkih principa u hematopatologiji. Poznavanje zamki u diferencijalnoj dijagnozi reaktivnih i neoplastični limfoidnih proliferacija je od presudnog značaja za prevazilaženje moguće greške, koja bi imala kliničke implikacije.

Literatura

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC;2008.
2. Wilkins BS. Pitfalls in lymphoma pathology: avoiding errors in diagnosis of lymphoid tissues. *J Clin Pathol* 2011;64(6): 466-76.
3. Pileri SA, Facchetti F, Ascani S, et al. Myeloperoxidase expression by histiocytes in Kikuchi's and Kikuchi-like lymphadenopathy. *Am J Pathol* 2001; 159: 915-24.
4. Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: A comprehensive review. *Am J Clin Pathol* 2004;122: 141-52.
5. Kuo TT. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. *Am J SurgPathol* 1995;19: 798-809.
6. Dorfman RF, Berry GJ. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1985;5:329-45.
7. Chan JK, Kwong YL. Common misdiagnoses in lymphomas and avoidance strategies. *Lancet Oncol* 2010; 11(6): 579-88.
8. Childs CC, Parham DM, Berard CW. Infectious mononucleosis. The spectrum of morphologic changes simulating lymphoma in lymph nodes and tonsils. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 122-32.
9. Sneller MC, Wang J, Dale JK, et al. Clinical, immunologic, and genetic features of an autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with abnormal lymphocyte apoptosis. *Blood* 1997; 89: 1341-48.
10. Worth A, Thrasher AJ, Gaspar HB. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: molecular basis of disease and clinical phenotype. *Br J Haematol* 2006; 133: 124-40.
11. Holzelova E, Vonarbourg C, Stolzenberg MC, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with somatic Fas mutations. *N Engl J Med* 2004; 351: 1409-18.
12. Cheuk W, Chan JK. Autoimmune pancreatitis: Prototype of IgG4-related sclerosing disease. *Adv Anat Pathol* 2007; 14: 235-36.
13. Cheuk W, Chan AC, Lam WL, et al. IgG4-related sclerosing mastitis: description of a new member of the IgG4-related sclerosing diseases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1058-64.
14. Cheuk W, Yuen HK, Chu SY, Chiu EK, Lam LK, Chan JK. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 671-81.
15. Kojima M, Motoori T, Asano S, Nakamura S. Histological diversity of reactive and atypical proliferative lymph node lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Pathol Res Pract* 2007; 203:423-31.
16. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Rajan R, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1507-9.
17. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Isenberg D, et al. Hodgkin's Lymphoma in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2007; 46:830-2.
18. Miettinen M, Franssila K. Malignant lymphoma simulating lymph node toxoplasmosis. *Histopathology* 1982;6(2):129-40.
19. Van den Brand M, van Krieken JH. Recognizing nodal marginal zone lymphoma: recent advances and pitfalls. A systematic review. *Haematologica* 2013;98(7): 1003-13.
20. W. Klapper. Pathobiology and diagnosis of follicular lymphoma. *Semin Diagn Pathol* 2011;28:146-60.
21. Terzić T. Značaj imunohistohemije u dijagnostici limfoma. *Materia medica* 2007;23(3): 37-41.

MALT LIMFOM TVRDOG I MEKOG NEPCA SA PROGRESIJOM BOLESTI U ORBITAMA

Zarev Miloš, D. Krasić, Z. Pešić, P. Radović, A. Ćosić, M. Mihajlović

Služba za Maksilofacijalnu hirurgiju, Klinika za stomatologiju Niš

SAŽETAK

Isaacson i Wright su 1983. godine opisali posebnu vrstu ekstranodularnih non-Hodgkin limfoma B-ćelijskog tipa, tzv. MALT limfoma (Mucosa-associated lymphoid tissue) njihovih tipova i podtipova. Verifikacija je jedino moguća histohemijskim i imunohistohemiskim analizama.

Primarni maligni limfomi u oralnoj regiji su retki i čine 3,5% svih malignih bolesti te regije. U literaturi nema mnogo opisanih slučajeva MALT limfoma tvrdog i mekog nepca sa propagacijom u orbitu.

U ovom radu opisali smo tok bolesti, dijagnostičke procedure, hiruršku intervenciju i terapiju bolesnice stare 74. godine, sa recidivom bolesti i propagacijom iste u orbite, kao i dodatne hemijoterapije po CHOP protokolu posle čega je evidentirano kliničko poboljšanje.

Primarni MALT limfomi nepca su retka oboljenja. Dijagnoza se postavlja na osnovu radioloških snimanja i imunohistohemije. Lečenje zavisi od tipa limfoma i može podrazumevati hiruršku, zračnu i hemijoterapiju.

Ključne reči: tvrdo i meko nepce, MALT limfom, propagacija u orbite

SUMMARY

In 1983, Isaacson and Wright described a special type of extra nodular non-Hodgkin lymphoma with a B-cell type, the so called MALT lymphoma (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) of their types and subtypes. The verification is only possible with histochemical and immune histochemical analyses. The primary malignant lymphomas in oral area are rare and they make 3.5% of all malignant diseases of this area. In literature, there are not many illustrated cases of MALT lymphoma of the hard and soft palate with propagation in orbit. In this research, we have described only the course of disease, diagnostic procedures, surgical intervention, the therapy of a female patient, aged 74, with a relapse of a disease and its propagation in orbits, and additional chemotherapies as well, according to the CHOP protocol, after which the clinical improvement was noted. The primary MALT lymphomas of a palate are rare diseases. The diagnosis is set on the basis of an X-ray and immune histochemical analysis. The treatment depends on the lymphoma type and it can involve a surgical, radiative and chemotherapy.

Key words: the hard and soft palate, MALT lymphoma, propagation in orbits

Uvod

Maligni limfomi su neoplazme limfopoetske grane retikuloendotelne sistema.¹ One nastaju iz B- i T- limfocitnih ćelijskih linija koje, zavisno o njihovom stepenu razvoja i aktivacije, daju spektar tumora različitog maligniteta.² Limfomi se dele na Hodgkinove (HL) i non-Hodgkinove (NHL), a još specifičnija podela učinjena je na podtipove HL i NHL prema klasifikaciji SZO. HL se uglavnom javljaju u limfnim nodusima, a samo 5% se javljaju ekstranodalno, dok se NHL javlja u 30% slučajeva ekstranodalno.³

Isaacson i Wright su 1983. godine opisali posebnu vrstu ekstranodusnih non-Hodgkinovih limfoma B- ćelijskog tipa, tzv. MALT limfome -

Mucosa-associated lymphoid tissue.⁴ Karakteriše ih prisustvo neoplastičnih marginalnih ćelija koje pokazuju različiti stepen varijabilnosti u kolonizaciji germinativnih centara, centrocitoidnu, monocitoidnu i plazmocitoidnu diferencijaciju i destruktivnu epitelnu infiltraciju.^{5,6} Radiološkim snimanjima, uključujući MSCT i NMR, ne može se diferencirati HL od NHL, kao ni njihovi podtipovi, te je neophodna odgovarajuća patohistološka analiza.⁷ Primarni maligni limfomi u oralnoj regiji su retki i čine 3,5% svih malignih bolesti te regije^{8,9}, naročito limfnomi nepca.¹⁰ U postojećoj literaturi nema mnogo opisanih slučajeva MALT limfnoma tvrdog i mekog nepca, te smo mi ovde prikazali slučaj MALT limfoma tvrdog i mekog nepca sa progresijom u orbitama.

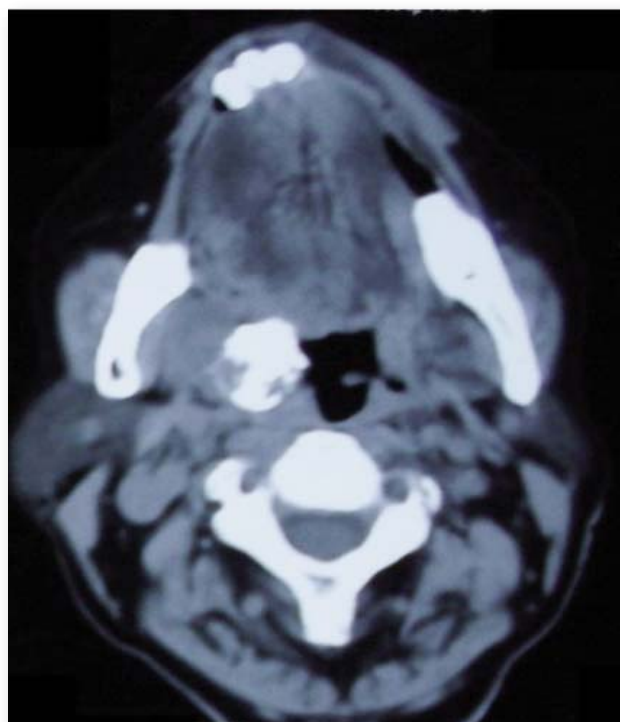
Kontakt adresa: **Prof. dr Dragan Krasić**, Služba za maksilofacijalnu hirurgiju, Klinika za stomatologiju Niš.
E-mail: drkrasic@yahoo.com

Prikaz bolesnika

U martu 2010. godine hospitalizovana je žena, starosne dobi 74 godine, a zbog hirurškog tretmana tumora tvrdog i mekog nepca. Isti je pacijentkinja primetila tri meseca ranije. Bolesnica boluje od hipertenzije regulisane lekovima ordiniranim od strane kardiologa.

Uvidom u istoriju bolesti, konstatovan je sledeći nalaz: ekstraoralnom palpacijom prisutno nekoliko uvećanih limfnih nodusa submandibularno obostrano, veličine do 15mm, tvrdo elastične konzistencije, polupokretnih i bolno osetljivih. Otvaranje usta i lateralne kretnje mandibule u fiziološkim granicama. Intraoralnom inspekcijom se konstatuje tumefakt u predelu tvrdog nepca, lokalizovan anteriorno od granice prednje i srednje trećine tvrdog nepca, posteriorno do granice sa mekim nepcem, koje delimično infiltriše. U laterolateralnom smeru tumefakt se pruža desno od alveolarnog nastavka do na 1cm od alveolarnog nastavka gornje vilice sa leve strane. Sluzokoža nad istim promenjena, prekrivena poljima nekroze i edematozna, sa hiperemijom okolne sluzokože u pojasu od 5mm. Prisutno nekoliko plitkih ulceracija veličine do 5mm, ovalnog oblika, sa izraženim vaskularnim crtežom oko istih. Tumefakt tvrde konzistencije, nepokretan, bezbolan. Po hospitalizaciji učinjena radiološka dijagnostika (MSCT), koji je prikazan na slici 1, na kome se konstatuje postojanje tumefakcije u predelu tvrdog i mekog nepca, a zatim i ekscizija tumora tvrdog i mekog nepca. U postoperativnom periodu izrađena je opturator proteza. HP: Lymphoma Non-Hogkin extranodale - MALT tip. Tumorske ćelije pozitivne na CD20, CD79a i CD43, a negativne na CD5, CD10, i CD23, kao i na CD3, TdT i CD34, cyclinD1. KI-67 indeks je oko 12%. Lezija u celini odstranjena. Na slici 2 prikazana je bolesnica nakon hirurške intervencije.

U daljem tretmanu sprovedena je postoperativna hemioterapija (CVP u VIII ciklusa) koja je završena novembra meseca 2010. godine. Lokalni nalaz je uredan do novembra 2012. godine kada je bolesnica primetila pojavu blagog otoka očnih kapaka u predelu desnog, a potom i levog oka.



Slika 1.



Slika 2.

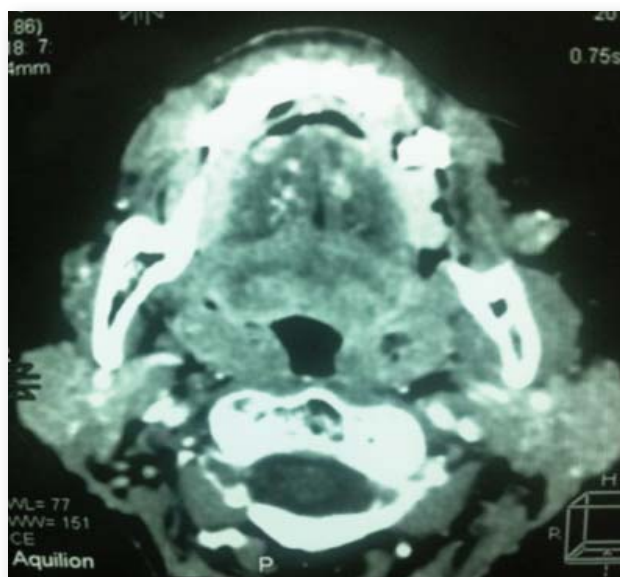
Učinjen je MSCT viscerokranijuma, koji ukazuje na uvećanje limfnog tkiva Valdejerovog prstena i adenoida kao i cervikalna limfadenopatija, a potom i PET/CT čiji nalaz može ukazivati na umereno aktivnu bolest. Bolesnica sagledana od strane oftalmologa koji je novembra 2013. godine uradio EHO orbita i konstatovao postojanje tumorskih masaperibulbarno. Pacijentkinja se opet javlja maksilofacijalnom hirurgu, koji u odnosu na prethodne nalaze i sumnje na recidiv i progresiju primarne bolesti indikuje hospitalizaciju. Uvidom u istoriju bolesti konstatovan je sledeći nalaz: ekstraoralnom inspekcijom prisu-

tne tumefakcije očnih kapaka oba oka, izražajnije na desnom oku, delimično zatvaraju rimu okuli, prikazano na slici 3. Koža nad pomenutim tumefakcijama zategnuta, sjajna, blago hipere-mična. Prisutan tumefakt čeone regije, neposredno iznad leve obrve, veličine 2x2,5cm, nad kojim je koža nepromenjenih karakteristika. Ekstraoralnom palpacijom opisane tumefakcije tvrdoelastične konzistencije, nepokretne, bezbolne. Regionalni limfni nodusi se ne palpiraju. Intra-oralnom inspekcijom prisutan defekt u predelu mekog nepca i distalnog dela tvrdog nepca, veličine 3x2cm, koje odgovara prethodno učinjenoj hirurškoj intervenciji. Defekt se nadoknađuje opturator protezom. Na ivicama defekta prisutna zadebljanja, klinički imponuju hipertrofičnom ožiljnom tkivu. Sluzokoža zadnjeg zida farinksa hiperemična sa naglašenim vaskularnim crtežom.

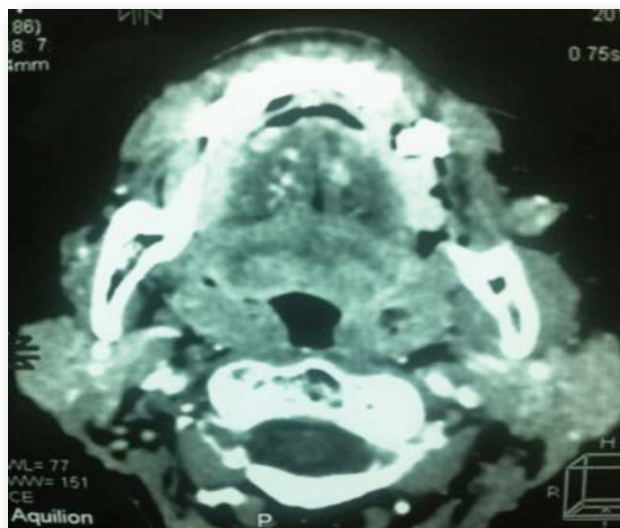


Slika 3.

Po prijemu učinjen NMR vicerokranijuma i orbita prikazan na slici 4-6, na kome se obostrano u orbitama detektuje prisustvo mekotkivnih promena lobuliranih kontura koje zavataju obe lakrimalne žlezde kao i orbitalne mišiće. U nazofarinksu i tonsilarnim regijama detektuje se prisustvo mekotkivnih promena koje homogeno kaptiraju kontrastno sredstvo i odgovaraju proliferaciji limfoidnog tkiva. Koštane strukture bez promena. Opisane promene odgovaraju promenama u sklopu primarne bolesti.



Slika 4.



Slika 5.



Slika 6.

Obzirom na nalaz započeta je hemioterapija po CHOP protokolu. Na slikama 7 i 8 prikazana je pacijentkinja nakon ordiniranog prvog ciklusa hemoterapije po CHOP protokolu uz evidentno kliničko poboljšanje.



Slika 7.

Diskusija

Prema rezultatima naše retrospektivne studije, MALT limfomi se javljaju u 13, 3% slučajeva u odnosu na ukupan broj limfoma. Najčešća lokalizacija MALT limfoma je u želucu, ali se van digestivnog trakta mogu naći na različitim mjestima među kojima je i tvrdo i meko nepce.¹¹⁻¹³ Primarni MALT limfomi su retki. Najčešće se javljaju kod pacijenata starosti preko 50 godina i to češće kod žena. Najčešće se povezuju sa postojanjem autoimunih oboljenja¹⁴, što nije slučaj kod naše bolesnice. MALT limfomi se često javljaju i u pozadini inflamatornih oboljenja.¹⁵ CT omogućava detektovanje koštane destrukcije, dok je za infiltraciju mekih tkiva neophodan NMR, kao i PET/CT. Definitivna dijagnoza se postavlja histopatološkom analizom. Lečenje se sprovodi, zavisno od tipa limfoma, hirurškom, zračnom i hemioterapijom.¹⁶ Prosečno preživljavanje bolesnika je 85-95% u narednih 5 godina.¹⁵ Kod naše pacijentkinje se nakon 3 godine javio lokalni recidiv pracen progresijom bolesti u orbitama obostrano, te je indicovana ponovna hemioterapija.

Zaključak

Primarni MALT limfomi nepca su retka oboljenja. Kada se pojave dijagnoza se postavlja na osnovu radioloških snimanja i histopatologije. Lečenje zavisi od tipa limfoma i može podrazumevati hiruršku, zračnu i hemioterapiju. Ukoliko dođe do relapsa bolesti, kao u našem slučaju, može se ponoviti terapija, uz adekvatnu objektivizaciju njenih rezultata.

Literatura

1. Griffin TJ, Hurst PS, Swanson J. Non-Hodgkin's lymphoma: a case involving four third molar extraction sites. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988;65(6):671-4.
2. Pazoki A, Jansisyanont P, Ord RA. Primarni non-Hodgkin's lymphoma of the jaws: Report of 4 cases and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(1):112-7.
3. Weber AL, Rahemtullah A, Ferry JA, Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma of the head and neck: clinical, pathologic, and imaging evaluation. *Neuroimaging Clin N Am.* 2003 Aug;13(3):371-92.
4. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosaassociated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52(8): 1410-6.
5. Isaacson PG. The MALT lymphoma concept updated. *Ann Oncol* 1995; 6(4): 319-20.
6. Slater DN. MALT and SALT: the clue to cutaneous B-cell lymphoproliferative disease. *Br J Dermatol* 1994; 131(4): 557-61.
7. Weber AL, Rahemtullah A, Ferry JA, Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma of the head and neck: clinical, pathologic, and imaging evaluation. *Neuroimaging Clin N Am.* 2003 Aug;13(3):371-92.
8. Sakuma H, Okabe M, Yokoi M, Eimoto T, Inagaki H. Spontaneous regression of intraoral mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: molecular study of a case. *Pathol Int.* 2006;56(6):331-5.
9. Stenson KM, Wolf GT, Urba S. Extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck: presentation in the facial bones. *Am J Otolaryngol.* 1996;17(4):276-80.
10. Stefan Tauber, Andreas Nerlich, Stephan Lang. MALT lymphoma of the paranasal sinuses and the hard palate: report of two cases and review of the literature. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck.* January 2006, Volume 263, Issue 1, pp 19-22
11. Katić V, Katić K, Vučić M, Gligorijević I, Dimov D, Zlatić a. The histopathology and immunohistology of gastric MALT lymphoma. *Archive of Onkology* 2004; 12: 5-6.
12. Isaacson PG. Gastric MALT lymphoma: from etiology to treatment. *Lancet Oncol* 2002; 3(2): 97-104.

13. Tauber S, Nerlich A, Lang S. MALT lymphoma of the paranasal sinuses and the hard palate: report of two cases and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263(1): 19–22.
14. Movahed R, Weiss A, Velez I, Dym H. Submandibular gland MALT lymphoma associated with Sjögren's Syndrome: Case Report. *J Oral and Maxillofac Surg* 2011; 69: 2924-29.
15. Hakki Oguz Kazancioglu et al. Extranodal MALT lymphoma presenting with isolated hard palate involvement: A diagnostic challenge. *J Dent Fac Ataturk Uni* 2013; 23(2): 244-246.
16. Krsić D, Radović P, Burić N, Ćosić A, Katić V. MALT limfom parotidne pljuvačne žlezde. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64(1): 53–57.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA VULVARNE PAGETS BOLESTI - PRIKAZ SLUČAJA

Biserka Vukomanović Đurđević¹, D. Nenadić¹, J. Trifunović², G. Stanojević³, M. Pavlović³

1 Vojnomedicinska akademija

2 Kliničko-bolnički centar Bežanijska Kosa

3 Služba patologije OB Leskovac

SAŽETAK

Paget-ova bolest vulve je redak tumor sa učestalošću ispod 2% bolesti vulve. Ona je često udružena sa drugim malignitetima. U literaturi je objavljen mali broj radova vezan za recidivantne slučajeve mikroinvazivne Paget-ove bolesti vulve, udružene sa tumorima drugih organa, kod kojih je rađena šira imunohistohemijska analiza.

Pacijentkinja starosti 77 godina se javila zbog pruritusa i klinički verifikovane leukokeratoze vulve. Učinjena je biopsija. Nakon biopsije histopatološki je verifikovana mikroinvazivna Paget-ova bolest. Nakon učinjene ekscizije tumora sa resekcionim rubovima bez tumorskog tkiva, takođe je dijagnostikovana mikroinvazivna Paget-ova bolest. U materijalu su učinjene imunohistohemijske analize, kojima je pokazna imunoreaktivnost na CK20, CEA, p16, survivin. Tumorske ćelije nisu pokazivale imunoreaktivnost na CK7, S100, HMB45. Ovakav imunohistohemijski nalaz je indikovao kliničke pretrage. U toku kliničkih pregleda, kod pacijentkinje je na debelom crevu dijagnostikovana vilusni adenom sa visokim stepenom displazije. Nakon četiri godine pacijentkinji se u koži pubične regije javio recidiv bolesti, gde je histopatološki verifikovana intraepitelna Paget-ova bolest sa donekle sličnim imunohistohemijskim profilom, ali CK20 je bio negativan, CK7 koji je bio pozitivan. U tom periodu je, na sistematskom pregledu, kod pacijentkinje dijagnostikovana lobularni karcinom dojke, bez metastaza limfnim nodusima.

Primarna vulvarna mikroinvazivna Pagets bolest je ekstremno redak tumor. Imunohistohemijske analize su dragoceni faktor za određivanje primarnog ishodišta tumora i prognoze bolesti.

Ključne reči: vulva, Pagetova bolest, imunohistohemijske analize.

SUMMARY

Paget's disease of the vulva is a rare tumor with the incidence below 2% of vulva diseases. It is often combined with other malignancies. In literature, a small number of researches has been published related to the recurrent cases of micro invasive Paget's disease of the vulva, combined with the tumors of other organs where detailed immune histochemical analysis has been done. A female patient, aged 77, came because of pruritus and clinically verified leukoplakia of the vulva. The biopsy had been performed. After the biopsy, the micro invasive Paget's disease was histopathologically verified. After the excision of tumor with resection edges without the tumor tissue had been done, micro invasive Paget's disease was diagnosed. Immune histochemical analysis was performed in the material, which showed immune reactivity on CK20, CEA, p16, survivin. Tumor cells did not show immune reactivity on CK7, S100, and HMB45. This immune histochemical medical report indicated clinical searches. During the clinical examination, this patient was diagnosed with villus adenoma on colon with a high level of dysplasia. After 4 years, the relapse occurred in patient's skin of pubic area, where intraepithelial Paget's disease was histopathologically verified with partly similar immune

histochemical profile, but CK20 was negative, and CK7 was positive. In this period, lobular cancer of the breast without metastasis of lymphatic nodules was diagnosed in this patient during systematical examination.

Primary vulvar micro invasive Paget's disease is an extremely rare tumor. Immune histochemical analyses are valuable factors for defining the primary starting point of tumor and disease prognosis.

Key words: vulva, Paget's disease, immune histochemical analysis

Uvod

Extramamarna Paget-ova bolest je redak tumor sa učestalošću ispod 2% bolesti vulve. Najčešće se javlja kod starijih, posmenopauzalnih žena. Bolest može biti primarna, porekla kože i kao bolest porekla izvan kože vulve. Klasifikovana je u tri grupe. Tip I je primarna kožna bo-

lest i to Ia primarna vulvarna intraepitelna sa intraepitelnom proliferacijom atipičnih glandularnih ćelija (po tipu adeniokarcinoma in situ); tip Ib primarna vulvarna intraepitelna sa invazijom; tip Ic kao manifestacija drugog adenocarcinoma kožnih adneksa vulve. Ostale grupe čine Paget bolest porekla van kože: Tip II Paget bolesti je označen kao manifestacija pridruženih adenokarcinoma i to primarnog analnog, rektalnog, cer-

Adresa autora: dr Biserka Vukomanović Đurđević, Vojnomedicinska akademija. E-mail: biserkavukomanovic@yahoo.com

vikalnog ili drugih ne-kožnih adenokarcinoma. Tip III je udružen sa karcinomom bešike. Obzirom na embriološko poreklo vulve, Paget bolest može biti udružena i sa drugim malignitetima.¹⁻³

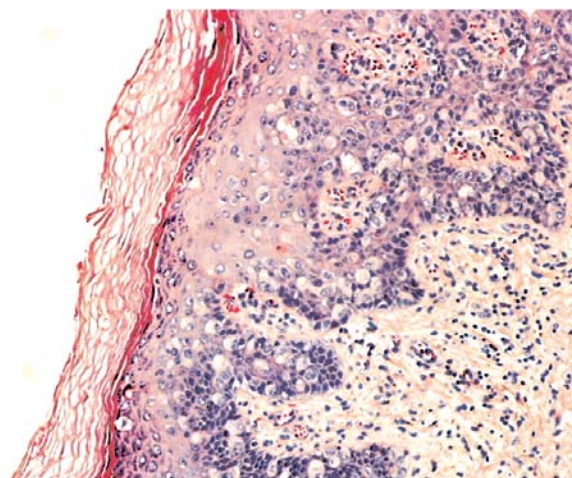
Prognoza bolesti je vezana primarno poreklo, za dubinu invazije, širinu horizontalnog širenja, prisustvo limfonodnih metastaza i stanje resekcionih margina. Patohistološka dijagnostika sa imunohistochemijskim analizama predstavlja prvu liniju u definisanju primarnog porekla bolesti, a šira paleta markera daje mogućnost i procene drugih prognostičkih faktora aktivacije ćelijskog ciklusa i inhibicije apoptoze.⁴⁻⁸

Prikaz slučaja

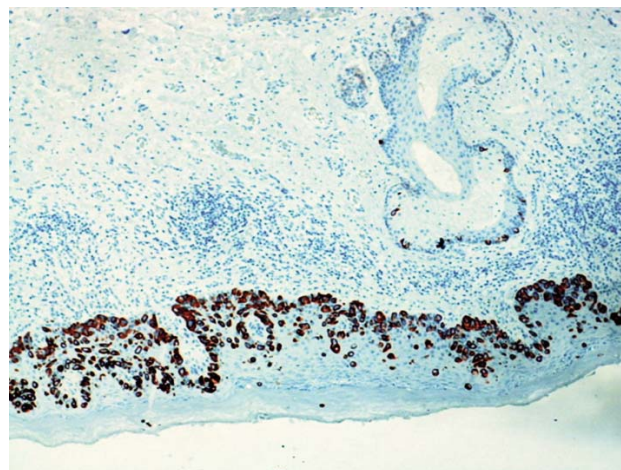
Pacijentkinja starosti 77 godina se javila zbog svraba i crvenila u dužem vremenskom periodu, rezistentnim na lokalnu terapiju. Klinički je verifikovana leukokeratoza vulve. Učinjena je biopsija. Nakon biopsije histopatološkom analizom standardnih H&E preparata je dokazano prisustvo Paget bolesti sa mikroinvazijom učinjena je kompletna ekscizija promene sa resekcionim rubovima bez tumorskog tkiva. U dobijenom tkivu takođe je bilo prisutno tumorsko tkivo sa mikroinvazijom. U seriji načinjenih preseka kože nije nađeno prisustvo adenokarcinoma porekla adneksa kože. Mikroskopski tumorske ćelije su bile krupnije od bazalnih i parabazalnih ćelija, sa krupnijim jedrima i sa prominentnim nukleolusima. Njihova citoplazma je bila vakuolizirana. Predominantna distribucija ovih ćelija bila je parabazalno i one su bile prisutne kao pojedinačne ili u grupicama (slika 1). Međutim, u nekoliko fokusa ovakve ćelije su bile prisutne ispod bazalne membrane u dubini do 1mm, bez zahvatanja limfnih i krvnih sudova. Histochemijski je dokazano prisustvo mucina u ćelijama.

U oba materijala su učinjenje imunohistochemijske analize, kojima je pokazna imunoreaktivnost na CK20, CEA, p16, survivin. Tumorske ćelije nisu pokazivale imunoreaktivnost na CK7, S100, HMB45, Melan A. Obzirom na odsustvo primarnog kožnog adenokarcinoma i pokazanu imunoreaktivnost tumorskih ćelija sugerisani su klinički pregledi. Nakon kolonoskopije, kod pacijentkinje je na debelom crevu dija-

gnostikovani vilusni adenom sa visokim stepenom displazije. Ostali organi po sistemima su bili bez maligniteta. Nakon četiri godine pacijentkinji se u koži pubične regije javio recidiv bolesti, gde je histopatološki verifikovana intraepitelna Paget-ova bolest sa sličnim imunohistochemijskim profilom, ali je CK20 je bio negativan, a CK7 je bio pozitivan (slika 2). U tom periodu je, na sistematskom pregledu, kod pacijentkinje dijagnostikovani lobularni karcinom dojke, bez metastaza limfnim nodusima.



Slika 1. H&E x5



Slika 2. CK7 x5

Diskusija

Primarna, extramamarna Pagetova bolest vulve nije česta u patologiji vulve. Iako je u manjem broju slučajeva bolest invazivna prognoza bolesti je vezana u prvom redu za stanje primarnog ishodišta, a potom za dubinu invazije, horizontalni dijametar, prisustvo limfonodnih metastaza i stanje resekcionih margina.^{1,2}

Histopatološka dijagnostika ovakvog tumora u prvom redu zahvata temeljnu histološku pretragu kože, radi isključivanja primarnog ishodišta unutar kožnih adneksa. Takođe je u tim presecima neophodno analizirati najveću dubinu invazije, obzirom da je u literaturi opisano da dubina invazije do 1mm ima sličnu prognozu kao neinvazivna bolest, a da pacijentkinje sa invazijom dubljom od 1mm i udruženim vankožnim malignim tumorom imaju veći rizik od metastaziranja kako lokalnih, tako i udaljenih. Takođe je bitno naglasiti da je Paget-ova bolest vulve udružena sa povećanom incidencijom maligniteta na drugim mestima uključujući dojku, rektum, cerviks, mokraćnu bešiku, žučnu kesu... Što se tiče karcinoma dojke u jednoj seriji pacijentkinja sa Paget-ovom bolešću, 18% pacijentkinja su imale karcinom dojke. Ovo je logično, obzirom na embriološki razvoj i da su oba na mestu duž mlečne linije.^{4,6}

Imunohistohemijske analize koje se najčešće primenjuju su bitne kako za dijagnostiku vulvarne bolesti, tako i kao način prepoznavanja prisustva pridruženog analnog, rektalnog, cervikalnog adenokarcinoma, tumora bešike ili drugih ne-kožnih adenokarcinoma.²⁻⁴

Pagetove ćelije kod primarne vulvarne bolesti su imunoreaktivne na CEA i CK7. Ove imunohistohemijske analize je potrebno raditi i u preparatima resekcionih rubova, radi isključivanja prisustva pojedinačnih tumorskih ćelija koje se u tumoru pagetoidno šire. Imunoreaktivnost na CK20 može upućivati na udruženost sa rektalnim adenokarcinomom.

Survivin pripada grupi inhibitora apoptoze i bitan je za proliferaciju kancerskih ćelija, i za duže ćelijsko preživljavanje, p16 predstavlja ciklin zavisni kinazni inhibitor, važan za proces proliferacije ćelija i prelazak ćelije iz G1 u S fazu ćelijskog ciklusa.^{7,8}

Iako nema radova koji istražuju primenu ovih markera kod mikroinvazivne forme Pagets bolesti sa recidivima i sa malignitetima drugih organa, imunoreaktivnost ovih markera u korelaciji sa ostalim imunohistohemijskim i morfološkim analizama može markirati deregulaciju ćelijskog ciklusa i inhibiciju apoptoze.⁶⁻⁸

Terapija Pagets bolesti je lokalna ekscizija sa 2cm makroskopski vidljivim tkivom bez tumora. U slučajevima invazije ili prisustva adenokarcinoma kožnih adneksa tretman podrazumeva ipsilateralnu ingvino-femoralnu limfadenektomiju. Ukoliko je tumor prisutan na resekcionim marginama potrebna je parcijalna ili totalna vulvektomija. U slučajevima da je Pagets bolest udružena sa ostalim adenokarcinomima nastavlja se sa njihovom terapijom uz lokalnu kontrolu bolesti.^{1,2} Terapijsko sredstvo se određuje na osnovu detaljnog patohistološkog izveštaja, koji uključuje i imunohistohemijske analize.

Zaključak

Postoje različiti modaliteti lečenja vulvarne Pagetove bolesti koji se primenjuju prema kliničkom i patohistološkom nalazu. Korelacija kliničkih nalaza uz adekvatnu histopatološku analizu i primenu imunohistohemijskih markera daje dragocenu informaciju vezanu za dalja klinička ispitivanja i lečenje pacijentkinja.

Literatura

1. Chute DJ, Cousar JB, Mills SE. Anorectal malignant melanoma: morphologic and immunohistochemical features. *Am J Clin Pathol.* 2006 Jul;126(1):93-100.
2. Shaco-Levy R, Bean SM, Vollmer RT, Papalas JA, Bentley RC, Selim MA, et al. Paget disease of the vulva: a histologic study of 56 cases correlating pathologic features and disease course. *Int J Gynecol Pathol.* 2010;29:69-78.
3. Parker LP, Parker JR, Bodurka-Bervers D, Deavers M, Bervers MW, Shen-Gunther J, et al. Paget's disease of the vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecol Oncol.* 2000;77:183-9.
3. Shaco-Levy R, Bean SM, Vollmer RT, Jewell E, Jones EL, Valdes CL, et al. Paget disease of the vulva: a study of 56 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;149:86-91.
4. Yanagi T, Kato N, Yamane N, Osawa R. Radiotherapy for extramammary Paget's disease: histopathological findings after radiotherapy. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:506-08.
5. Moreno-Arias GA, Conill C, Castells-Mas A, Arenas M, Grimalt R. Radiotherapy for genital extramammary Paget's disease in situ. *Dermatol Surg.* 2001;27:587-90.
6. Tanaka VD, Sanches JA, Torezan L, Niwa AB, Festa Neto C. Mammary and extramammary Paget's disease: a study of 14 cases and the associated therapeutic difficulties. *Clinics.* 2009;64:599-606.
7. Lesnikova I, Lidang M, Hamilton-Dutoit S, Koch J. p16 as a diagnostic marker of cervical neoplasia: a tis-

sue microarray study of 796 archival specimens.
Diagnostic Pathology. 2009; 4(22): 1-
8. Brennan D, Rexhepaj E, O'Brien S, Mc Sherry E,
O'Connor D, Fagan A. Altered cytoplasmic-to-nuclear

ratio of survivin is a prognostic indicator in breast cancer. Clin Cancer Res. 2008;14 (9): 2681-2689

OSNOVI RENDGENGRAFIRANJA PARANAZALNIH ŠUPLJINA

Rade R. Babić^{1,2}, S. Babić³, A. Marjanović³, D. M. Pavlović³, D. Rančić⁴, G. Stanković-Babić⁵

1 Centar za radiologiju KC Niš

2 Visoka zdravstvena škola strukovnih studija "Hipokrat" u Bujanovcu

3 Medicinski fakultet Niš, studenti

4 Klinika za ORL, KC Niš

5 Klinika za očne bolesti, KC Niš

SAŽETAK

Svojom objektivnošću i mogućnostima, radiološke metode pregleda našle su svoje mesto u dijagnostici patoloških stanja i oboljenja paranazalnih šupljina. Ovakvu poziciju među dijagnostičkim metodama pregleda, radiološke metode pregleda stekle su prikazom anatomske i morfološke stanja paranazalnih šupljina. U radu su date osnovne rendgenografirane paranazalnih šupljina. Zaključuje se da je od relevantnog značaja razlikovati činjenične informacije koje su dali rendgenogrami paranazalnih šupljina od mišljenja zasnovanog na međusobnom odnosu kliničkih i rendgenoloških nalaza.

Ključne reči: Rendgenografija, patološka stanja, oboljenja, paranazalne šupljine

SUMMARY

Radiological methods of examination have found their place in the diagnosis of pathologic conditions of the sinus with their objectivity and opportunities. Radiological examination methods have gained such a position among the diagnostic methods of examination depicting anatomical and morphological condition of the sinus. This paper presents the basis of radiography of paranasal sinuses. It is concluded that it is of relevant importance to distinguish factual information given by radiographs of the paranasal sinuses to opinions based on mutual respect and radiography clinical findings.

Key words: radiography, pathological conditions, diseases, paranasal sinuses

Uvod

Paranasalne šupljine (sinus paranasales) su parne šupljine smeštene unutar maksilarne, etmoidne, frontalne i sfenoidne kosti, ispunjene vazduhom. Čine ih čeonni sinus (sinus frontalis), vilični sinus (sinus maxilaris), sitasti sinus (sinus ethmoidalis) i klinasti sinus (sinus sphenoidalis).

Rendgenološki se dijagnostikuju kao parne ili pojedinačne transparentne simetrične formacije smeštene unutar frontalne, maksilarne, etmoidne i sfenoidalne kosti.

Rendgenološke metode pregleda paranazalnih šupljina su suverene i dominantne.¹⁻¹¹ Ovakvu poziciju one su stekle mogućnošću prikaza anatomske i morfološke stanja paranazalnih šupljina.

U primeni su analogna i digitalna tehnika rendgenografiranja paranazalnih šupljina:

1. Rendgenografija paranazalnih šupljina u posteroanteriornoj (PA) projekciji (frontalna rendgenografija paranazalnih šupljina, standardna rendgenografija paranazalnih šupljina);
2. Profilna rendgenografija paranazalnih šupljina (rendgenografija paranazalnih šupljina u laterolateralnoj projekciji, laterolateralna rendgenografija paranazalnih šupljina);
3. Rendgenografija frontalnih sinusa;
4. Rendgenografija maksilarnih sinusa;
5. Aksijalna rendgenografija sfenoidnih sinusa (verikosubmentalna rendgenografija po Schüller-u);
6. Rendgenografija sfenoidnih sinusa u transoralnoj projekciji;
7. Rendgenografija etmoidnih sinusa.

Naš rad

Naš rad ima za cilj da da odgovor i da prikaže osnove rendgenografiranja paranazalnih šupljina.

Rad se bazira na višegodišnjem materijalu, kojeg čini filmoteka rendgenograma paranazal-

Adresa autora: Prof. Rade R. Babić, radiolog, Centar za radiologiju KC Niš, Bulevar dr Zorana Đinđića br. 48. E-mail: gordanasb@open.telekom.rs

nih šupljina i podaci iz literature o primenjivanim rendgenološkim metodama pregleda paranasalnih šupljina.

Osnovi rendgenografiranja paranasalnih šupljina

Priprema bolesnika: Treba skinuti sve ukrasne predmete sa glave bolesnika koji bi mogli dati nepoželjne senke. Zaštita bolesnika je obavezna. Prilikom eksponiranja bolesnik ne diše, ne pomera se i ne guta.

Stav bolesnika: stojeći, sedeći i ležeći. Najčešći je ležeći. Stojeći ili sedeći stav primenjuje se kod bolesnika kod kojih treba prikazati tečni sadržaj u paranasalnim šupljinama ili iz nekog drugog razloga. Ruke bolesnika su fleksirane u laktovima i njima se bolesnik pridržava ili su opružene pored tela.

Osnovi rendgenografiranja. Paranasalne šupljine se rendgenografiraju pomoću rešetke. Fokus-film distanca: 100 cm. Koriste se rendgenske kasete formata 18x24 cm ili 24x30 cm. Rendgenska kasete se postavlja uzdužno, po visini. Prednja strana je okrenuta prema licu bolesnika tj. rendgenskoj cevi. Tokom rendgenografiranja obavezno se blendom (ručno ili automatski) suzi zračni snop. Oznakom L obeležava se leva strana, a sa D ili R desna strana bolesnika.

U primeni su analogna i digitalna tehnika rendgenografiranja paranasalnih šupljina.

Kod analogne tehnik koriste se rendgenske kasete sa folijama, dok se kod digitalne tehnike koriste rendgenske kasete sa fosfornom pločom.

Kod analogne tehnike razvijanje rendgenskog filma je mokro, dok je kod digitalne tehnike razvijanje rendgenskog filma suvo.

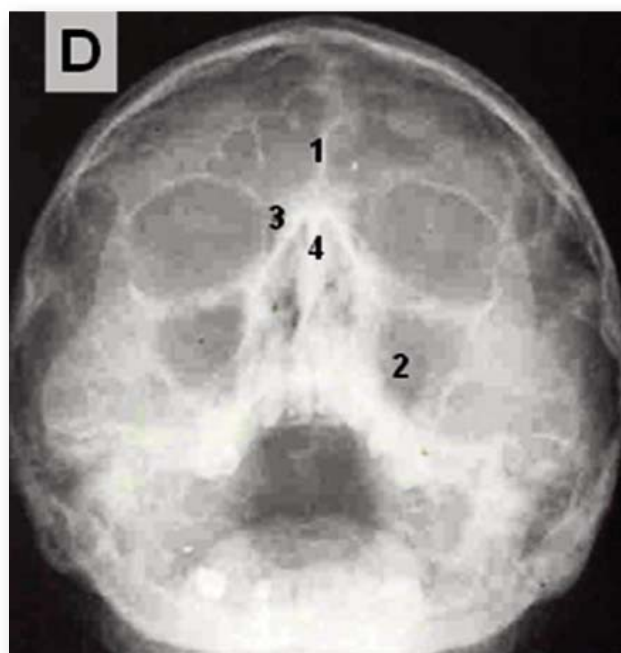
Digitalna tehnika ne zahteva stavljanje oznake na kaseti, već je potrebno samo pravilno postaviti rendgensku kasetu sa fosfornom pločom. U donjem desnom uglu, na prednjoj strani rendgenske kasete nalazi se crveni pravougaonik, što znači da je to desna strana kasete. Prednja strana kasete je okrenuta prema rendgenskoj cevi, tj licu bolesnika. Digitalni procesor očitava virtualnu rendgensku sliku sa fosforne ploče i postavlja nam rendgensku sliku na ekranu tako da je des-

na strana kasete sa naše leve strane, kao da interpretiramo rendgenogram paranasalnih šupljina. Zatim se kompjuterom, pomoću alata na ekranu odredi desna ili leva strana bolesnika na ekranu. Tako obradjena digitalna rendgenska slika se štampa putem lasera na rendgenskom filmu ili putem rezača kompjutera zapisuje na CD-u u vidu elektronskog zapisa (e-zapis).

Mogućnosti i prednosti pojedinih radioloških metoda pregleda pri dijagnostici paranasalnih šupljina su:

Rendgenografija paranasalnih šupljina u posteroanteriornoj (PA) projekciji (frontalna rendgenografija paranasalnih šupljina, standardna rendgenografija paranasalnih šupljina) je po ravilu prvi rendgenološki dijagnostički postupak u dijagnostici patoloških stanja i oboljenja paranasalnih šupljina. To je najjednostavnija, najjeftinija, najkraće traje, najčešće primenjvana metoda pregleda sinusa. Bolesnik je licem okrenut prema rendgenskoj kaseti. Usta su maksimalno otvorena. Glava se vrhom nosa i bradom oslanja na pacijent ploču. Centralni zrak je normalan (90°) ili za 15° ukošen kaudalno. Ulazno mesto centralnog zraka je 1-1,5 cm iznad protubelancije okcipitalis, a izlazno mesto je vrh nosa.

Od pomoći pri centriranju je vizir lampa.



Slika 1. Digitalni frontalni rendgenogram paranasalnih šupljina. Desnostrana devijacija septi nazalno

Rendgenogram paranazalnih šupljina u PA projekciji je ispravan ako su na njemu prikazani frontalni sinusi, maksilarni sinusi, etmoidni sinusi, sepum nazi, zigomatične kosti, orbite, maksile, labirinti etmoidne kosti, mandibula (slika 1).

Profilna rendgenografija paranazalnih šupljina (laterolateralna rendgenografija paranazalnih šupljina) retko je u primeni. Kod profilne projekcije glava bolesnika je okrenuta profilom, tj. nalazi se u lateralnoj projekciji. Sagitalna ravan glave je paralelna sa rendgenskom kasetom. Interpupilarna linija je normalna na rendgensku kasetu, dok je spoljašnji ugao očnih kapaka u sredini rendgenske kasete. Centralni zrak pada normalno (90°) na sredinu kasete. Ulazno mesto centralnog zraka je 2,5 cm posteriorno od spoljašnjeg očnog ugla.

Od pomoći pri centriranju je vizir lampa.

Profilni rendgenogram paranazalnih šupljina je ispravan ukoliko su prikazani frontalni sinusi, sfenoidalni sinusi, etmoidalni sinusi, maksilarni sinusi, sepum nazi, orbite, maksile, mandibula (slika 2).

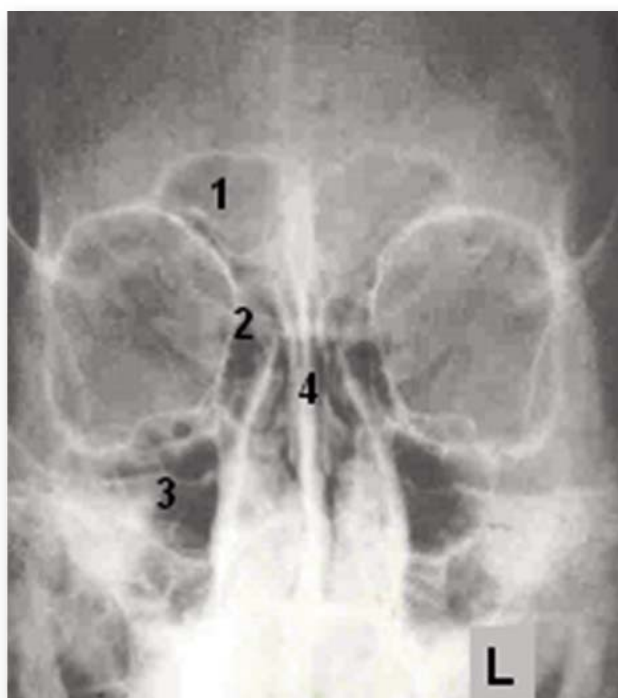


Slika 2. Analogni desni profilni rendgenogram paranazalnih šupljina. Hiperplazija desnog frontalnog sinusa. Anomalija razvoja desnog frontalnog sinusa koji se vizualizuje u vidu velike transparentne ćelije koja zauzima veći deo čelone kosti. Ipsilateralni maksilarni sinus, etmoidni i sfenoidalni sinusi uredne rendgenološke prezentacije.

Rendgenografija frontalnih sinusa. Lice bolesnika je okrenuto prema rendgenskoj kaseti. Usta su maksimalno otvorena. Glava se vrhom nosa i bradom oslanja na pacijent ploču. Smer centralnog zraka je normalan (90°), a sve ostalo je kao za snimanje etmoidnih sinusa.

Od pomoći pri centriranju je vizir lampa.

Rendgenogram frontalnih sinusa je korektan ako se na njemu prikazani frontalni sinusi, maksilarni sinusi, etmoidni sinusi, sepum nazi, zigomatične kosti, orbite, maksile (slika 3).



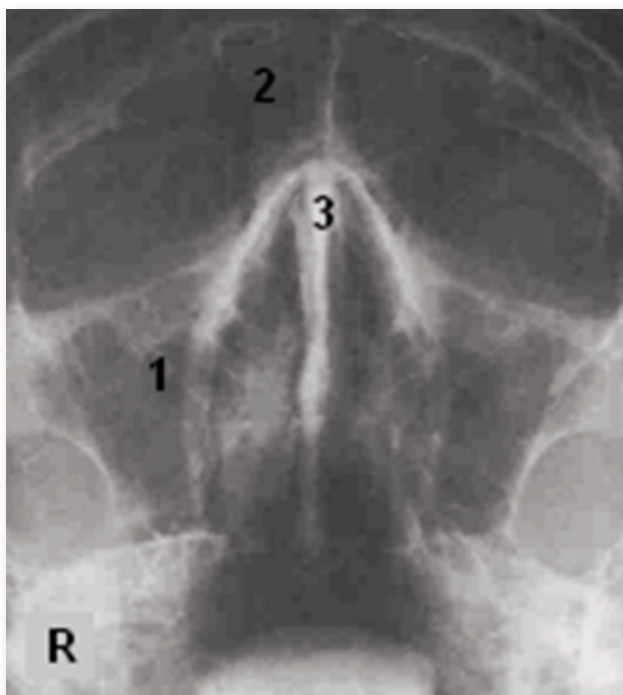
Slika 3. Digitalni rendgenogram frontalnih sinusa. Frontalni sinusi urednog položaja, simetrični, oštro ocratne konture, transparentni

Rendgenografija maksilarnih sinusa. Lice bolesnika je okrenuto prema rendgenskoj kaseti. Usta su zatvorena. Glava se bradom oslanja na pacijent ploču. Vrh nosa je od stola udaljen oko 0,5 do 1,5 cm. Linija baze lobanje s ravninom filma (analogna tehnika) tj fosforne ploče (digitalna tehnika) čini ugao od 37°. Centralni zrak pada normalno (90°) na rendgensku kasetu. Centralni zrak ulazi na vrh temena (verteks) prolazi kroz akantion i pada na sredinu filma.

Od pomoći pri centriranju je vizir lampa.

Ispravnost rendgenograma: na rendgenogramu se vide makilarni sinusi, orbite, septum nazi (slika 4).

Aksijalna rendgenografija sfenoidnih sinusa (verikosubmentalna rendgenografija po Schüller-u). Bolesnik leži potrbuške. Glava je položena kao za snimanje baze lobanje. Centralni zrak je usmeren kraniokaudalno, pada normalno na liniju baze lobanje, ulazi na teme glave, gde se presecaju mediosagitalna i koronarna ravan glave, prelazi kroz selu turciku, i izlazi na sredinu angulusa mandibule u medijalnoj ravni.



Slika 4. Digitalni rendgenogram maksilarnih sinusa. Maksilarni sinusi urednog položaja, oštro ocrtane konture, transparentni. Septum nazni urednog položaja, toka, oštro ocrtane konture

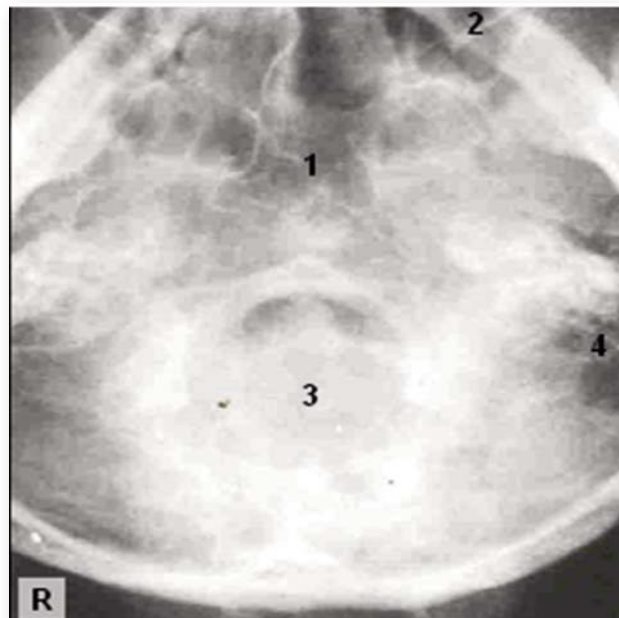
Od pomoći pri centriranju je vizir lampa.

Ispravnost rendgenograma: Na rendgenogramu se sfenoidni sinusi projektuju kroz otvorena usta. Vide se maksilarni sinusi i zigomatični lukovi (slika 5).

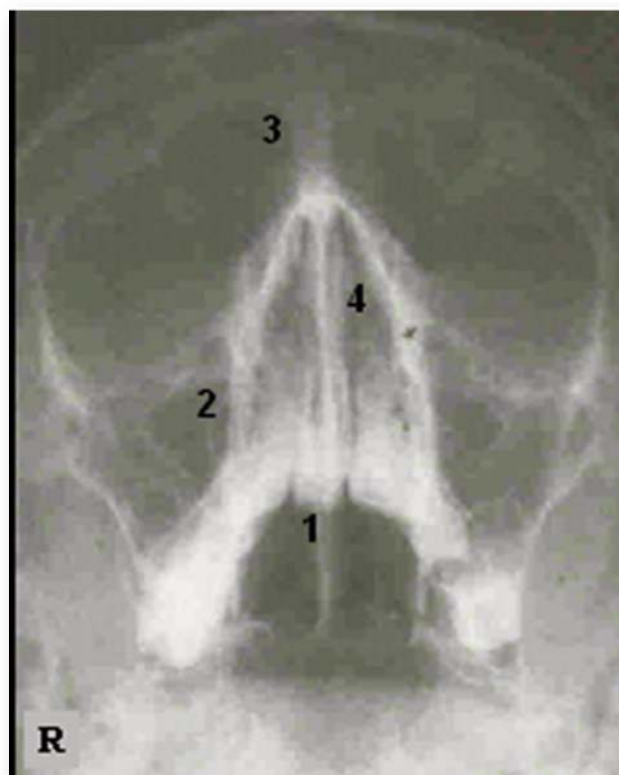
Rendgenografija sfenoidnih sinusa u transoralnoj projekciji. Glava se nalazi na podmetaču (pacijent jastuk) pod uglom od 15°. Deblji kraj jastuka je okrenut kranijalno. Medijalna ravan glave je normalna na ravan kasete. Usta bolesnika su maksimalno otvorena. Vrh nosa i brade su oslonjeni na sto. Centralni zrak ulazi na teme u medijalnoj ravni, prolazi kroz selu turciku, izlazi na sredinu otvoenih usta i pada na sredinu fosforne ploče (rendgenske kasete).

Od pomoći pri centriranju je vizir lampa.

Ispravnost rendgenograma: Sfenoidni sinusi projektuju se kroz otvorena usta. Vide se maksilarni sinusi i zigomatični lukovi (slika 6).



Slika 5. Aksijalni rendgenogram sfenoidnih sinusa. Sfenoidni sinusi urednog oblika, oštro ocrtane konture, transparentni



Slika 6. Rendgenografiram sfenoidnih sinusa u transoralnoj projekciji. Sfenoidni sinusi urednog položaja, oštro ocrtane konture, transparentni. Maksilarni i frontalni sinusi urednog rendgenološkog nalaza

Rendgenografija etmoidnih sinusa Lice bolesnika je okrenuto prema rendgenskoj kaseti. Usta

su maksimalno otvorena. Glava se vrhom nosa i bradom oslanja na pacijent ploču. Centralni zrak je za 10-15° ukošen kaudalno. Centralni zrak pada 4-5 cm (za tri poprečna prsta) iznad protubelancije okcipitalis, što je ujedno i ulazno mesto, a izlazi na koren nosa.

Od pomoći pri centriranju je vizir lampa.

Ispravnost rendgenograma: vizualizuju se etmoidni sinusi, frontalni sinusi, maksilarni sinusi, orbite, zigomatične kosti (slika 7).



Slika 7. Rendgenogram etmoidalnih sinusa. Etmoidni sinusi transparentni, urednog položaja, oštro ocrtani

Zaključak

U dijagnostici patoloških stanja i oboljenja paranazalnih šupljina rendgenološke metode pregleda paranazalnih šupljina su suverene i dominantne. Od relevantnog značaja je razlikovati činjenične informacije koje su dali rendgenogrami paranazalnih šupljina od mišljenja zasnovanog na međusobnom odnosu kliničkih i rendgenoloških nalaza. Praktično je to aksiom sveukupne rendgenološke dijagnostike paranazalnih šupljina, a tiče se bolesti sinusa. Ispravnost i preciznost rendgenološke dijagnostike uveliko zavisi od tehničkog kvaliteta rendgenograma i, u

razumnim granicama, o broju različitih projekcija koje su primenjene u pretrazi paranazalnih šupljina. U eri digitalizacije rendgenske slike, poslednje se svodi na minimum, a dobijene rendgenološke slike paranazalnih šupljina postaju relevantne u postavljanju konačne dijagnoze. Od značaja u postavljanju dijagnoze paranazalnih šupljina odlučujuće je znanje i iskustvo radiologa pri interpretaciji rendgenograma, zatim znanje i iskustvo otorinolaringologa i oftalmologa, kao i kompatibilnost nalaza radiologa, otorinolaringologa i oftalmologa.

Literatura

1. Babić RR, Stanković-Babić G, Rančić D: Radiološki aspekti patoloških stanja i oboljenja paranazalnih šupljina. *Apollinem Medicum et Aesculapium* 2013; 11 (1):30-36.
2. Babić RR, Živić M, Stanković-Babić G, Dinić Z, Dinić S: Algoritam radioloških metoda pregleda u dijagnostici patoloških stanja i oboljenja paranazalnih šupljina. *Acta Medica Medianae* 2006;45(3):56-58.
3. Babić RR, Radovanović Z, Živić M, Stanković-Babić G: Prilog poznavanju rendgenološke slike patoloških stanja i oboljenja paranazalnih šupljina. *Acta Medica Medianae* 2006;45(3):56-58.
4. Babić RR, Stanković-Babić G, Zlatanović G, Živić M, Višnjić Z, Djordjević-Jocić J, Tomašević B, Dinić Z, Dinić S: Dijagnostičke mogućnosti radioloških metoda pregleda u dijagnostici patoloških stanja i oboljenja oka. *Acta medica Medianae* 2006;45(4):46-49.
5. Babić RR, Stanković-Babić G, Zlatanović G, Višnjić Z, Djordjević-Jocić J, Tomašević B: Prilog poznavanju rendgenološke slike orbitalnih fraktura. *Acta medica Medianae* 2006;45(4):43-45.
6. Babić RR, Živić M, Stanković-Babić G, Krstić M: Osnovi rendgenografiranja mastoidnog nastavka temporalne kosti. *Acta medica Medianae* 2007;46(4):52-54.
7. Babić RR, Živić M, Stanković-Babić G, Koutsonanos D, Krstić M: Osnovi rendgenografiranja piramide temporalne kosti. *Acta medica Medianae* 2007;46(3):38-39.
8. Hodges JF, Lampe I, Holt FH: *Radiology for medical students*. Školska knjiga. Zagreb. 1976.
9. Bešnik N, Škegro N: *Radiografska tehnika skeleta*. Školska knjiga. Zagreb. 1987.
10. Babić S: *Zdravstveni informacijski sistem*. Seminarski rad. Medicinski fakultet Niš; 2012.
11. Marjanović A: *Zdravstveni informacijski sistem*. Seminarski rad. Medicinski fakultet Niš; 2012.

PSIHO-ONKOLOGIJA: ISTORIJAT I NAJČEŠĆI PSIHIČKI POREMEĆAJI ONKOLOŠKIH BOLESNIKA

Miodrag Petković, D. Sapundžić

Onkološko odeljenje, Opšta bolnica, Leskovac

SAŽETAK

Za mnoge ljude dijagnoza kancera je najveća emotivna katastrofa; za neke druge to je samo još jedna poteškoća koju je moguće prevazići. Reakcija svakog pojedinca na kancer zavisi, prvo, od specifičnih karakteristika određenog tipa kancera. Sposobnost da se podnese dijagnoza i tretman kancera se tipično menja tokom bolesti i zavisi od medicinskih, psiholoških i socijalnih faktora. Najčešći psihijatrijski poremećaji koji prate dijagnozu i tretman kancera su depresija, anksioznost, psihoza i delirijum. Veliki značaj psiho-onkologije leži upravo u mogućnosti da eliminiše ili olakša ovo breme pacijentima, uz pomoć pre svega komunikacije i spremnosti da se razgovara o psihosocijalnim pitanjima, a zatim i uz mnogo specifičniju, stručnu pomoć psihoterapije, kognitivno-bihejvioralne terapije i psihofarmakologije.

Ključne reči: kancer, depresija, anksioznost, psihoza

SUMMARY

For most people, the diagnosis of cancer is the biggest emotional catastrophe; for others it is just one difficulty more which is possible to overcome. The reaction to cancer of an each individual, first of all, depends on specific characteristics of a certain type of cancer. The ability to bear the cancer diagnosis and treatment is typically changing during the disease and it depends on medical, psychological and social factors. The most frequent psychiatric disorders that follow the cancer diagnosis and treatment are depression, anxiety, psychosis and delirium. The great significance of psycho oncology lies in the possibility to eliminate or to ease a burden for those patients, using communication and readiness to talk about psycho-social issues at first, and then using more specific and trained help of psychotherapy, cognitive-behavioral therapy and psychopharmacology.

Key words: cancer, depression, anxiety, psychosis

Definisanje psiho-onkologije

Psiho-onkologija se danas definiše kao sub-specijalistička oblast onkologije koja se bavi dvema psihološko-psihijatrijskim dimenzijama:

- 1) psihološke reakcije onkoloških pacijenata i njihovim porodica u svim stadijumima bolesti (u ove reakcije se naravno ubrajaju i psihijatrijski poremećaji o kojima će biti reči kasnije)
- 2) psihološki, socijalni, i bihejvioralni faktori koji doprinose razvoju kancera, ali i preživljavanju onkoloških pacijenata.^{1,3}

Ipak, jezgro psiho-onkologije se prevashodno fokusira na mentalne patnje pacijenta koje neminovno prate dijagnozu i tretman kancera. Psiho-onkologija inkorporira psihološke, psihijatrijske, egzistencijalističke i čak duhovne dimenzije, sa ciljem da pomogne pacijentu da pronadje podnošljivi smisao prisustva ovog nepoželjnog

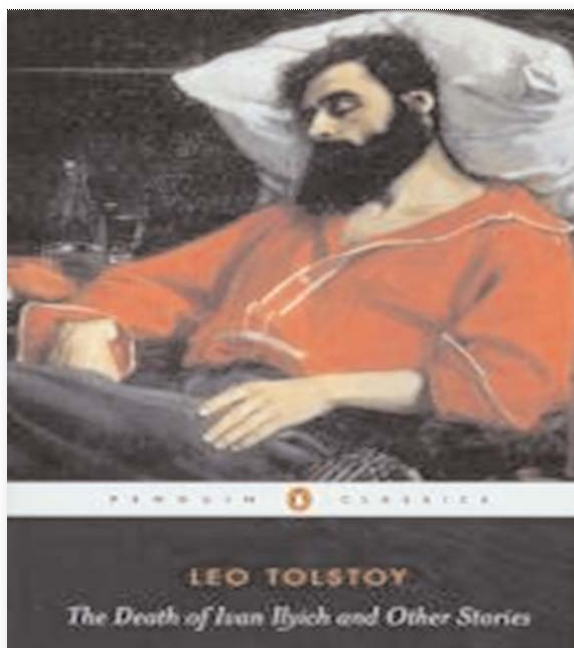
uljeza – kancera, koji je pretnja ne samo pacijentovoj budućnosti nego i samom životu.

Istorija razvoja psiho-onkologije

Psiho-onkologija počinje da se razvija tek 70-ih godina prošlog veka, kada konačno pada barijera prema otkrivanju dijagnoze i prvi put u istoriji postaje moguće otvoreno razgovarati sa pacijentima o njihovoj onkološkoj dijagnozi i uticaju iste na njihove živote. Ovaj relativno kasni razvoj psihologije bio je uslovljen prvenstveno stigmom koja se u društvu dugo vezivala i za kancer i za mentalne bolesti.^{5,7,8}

Hiljadu osamstote, na primer, dijagnoza “kancer” je, baš kao i u prethodnim vekovima, bila sinonim za smrtnu presudu. Nije se znalo šta izaziva kancer, niti kako ga lečiti. Istovremeno, smatralo se da je surovo i nehumano otkriti dijagnozu pacijentu, jer bi on tada izgubio svaku nadu te da će se bolje osećati, ako ne zna od čega boluje. Ovo je bila sasvim prihvatljiva “nevina laž”, dok je porodici uvek saopštavana isti-

na. Tolstojeva priča „Smrt Ivana Iljiča“, na primer, vrlo ubedljivo opisuje izolaciju koju Iljič, onkološki bolesnik iz 19. veka, oseća dok se njegov lekar i cela porodica pretvaraju kako snažni bol u njegovom želucu nije ništa ozbiljno. Iljič se potpuno sam bori i sa bolom i sa svešću da je smrtno bolestan dok njegova porodica i njegov lekar saučestvuju u teoriji ćutanja, i u tome je on predstavnik svih onkoloških bolesnika sve do 20. veka. Strah od kancera je bio toliki da porodica, kojoj je saopštavana dijagnoza, nije htela da je otkrije drugima zbog žiga koji bi se u tom slučaju vezao i za porodicu i za bolesnika. Stid i krivica su bile dominantne emocije, u kombinaciji sa strahom da je kancer zarazna bolest.



Slika 1.

U 20.veku, međjutim, došlo je do tri velike novine u tretmanu kancera, koje su uticale na to da se fatalistički stavovi javnosti prema kanceru promene. U ranom 20.veku, sa poboljšanjem hirurgije i razvojem anestezije, postalo je moguće (mada i dalje neuobičajeno) izlečiti kancer ako se tumor pronadje rano i ako ga je moguće ukloniti pre no što se raširi.

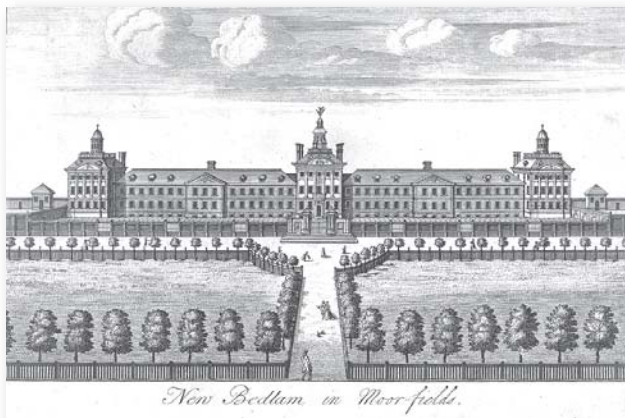
Zračenje se u prvoj četvrtini 20.veka priključuje hirurgiji kao opcija za tretiranje kancera, mada se nudila uglavnom kao palijativ, nakon neuspeha operacije, i pacijenti su je se bojali podjednako kao i operacije.

Farber je, 1948.godine, izvestio o prvim privremenim remisijama akutne dečije leukemije nakon tretmana aminopterinom, da bi ubrzo zatim usledili i izveštaji o pacijentima sa Hočkin limfomom koji dobro reaguju na jedinjenja nitrogena. Ovim je započela aktivna potraga za novim hemoterapijskim lekovima, i na taj način je hemoterapija dodata hirurgiji i zračenju kao još jedan vid borbe protiv kancera. Prvi hemoterapijski lek protiv kancera (horiokarcinoma) bio je metotreksat, i razvijen je u ranim 50-im godinama 20.veka. Uvodjenje hemoterapije ja dramatično promenilo prognozu za nekoliko do tada smrtonosnih tumora dece i mladih, prvenstveno akutne dečje limfocitne leukemije, kancera testisa i Hodžkinove bolesti. Ovi lekovi su, šezdesetih godina prošlog veka, mnogo doprineli redukciji pesimizma u vezi sa kancerom i istovremeno su stimulisali novo interesovanje za dugotrajne efekte lečenja kancera.

Konačno, pojava i razvoj psiho-onkologije 1970.-ih se poklapa sa nekoliko društvenih promena. Prvo, zbog povećanja broja preživelih onkoloških pacijenata (zahvaljujući gorespomenutom razvoju hirurgije, zračenja i hemoterapije), u javnosti se osećao veći optimizam u vezi sa kancerom, pojačan time što su preživeli pacijenti sada javno pričali o svojim uspešnim izlečenjima, nasuprot prošlim vremenima kada su ćutali zbog stigme vezane za bolest i straha za posao.

Zatim, slavne ličnosti su počele da dozvoljavaju medijima da prate tok njihove bolesti, otkrivajući tako i dijagnozu i odgovarajući tretman. Ovo je trend koji se nastavio do današnjih dana. Sasvim je uobičajeno da predstavnici za štampu holivudskih glumaca i glumica saopšte da njihovi poslodavci boluju od kancera. Najnoviji primeri su Patrik Svejzi (kancer pankreasa) i Fara Fosit (kancer kolona). Najpoznatiji primeri su Beti Ford i Hepi Rokfeler, koje su 1975. otkrile da boluju od kancera, kao i Bet Rolin koja je napisala knjigu Prvo, plačeš, u kojoj je opisala svoje iskustvo sa borbom protiv kancera dojke. Najzad, treba uzeti u obzir i da su sedam-

desete godine prošlog veka period koji su obeležili snažni društveni pokreti za zaštitu ljudskih prava, nasledje vijetnamske ere, te da se, kao rezultat, pažnja nacije okrenula ka do tada zanemarenim grupama: ženama, potrošačima, pacijentima. Kao rezultat svega ovoga, kancer se “pojavio u javnosti”, a vrata su se otvorila i za istraživanje psihološke dimenzije kancera. Međutim, kada je stigma skinuta sa kancera, pojavio se drugi problem, druga stigma koja je itekako doprinela kasnom razvoju psiho-onkologije: to je naravno negativan stav prema mentalnoj bolesti i psihološkim problemima uopšte, čak i u kontekstu medicinske, somatske bolesti, koji je nažalost i danas sveprisutan.



Slika 2.

Moguće je čak povući i paralele između stava društva prema kanceru i mentalnoj bolesti: mentalna bolest je, baš kao i kancer, imala nepoznat uzrok, i nije se znalo za lek. Ljudi su se mentalne bolesti plašili isto koliko i kancera. Često objašnjenje je bila opsjednutost demonima, a obolelu osobu su krivili i odstranjivali iz društva u najvećem broju slučajeva. Na početku 20. veka nije bilo mnogo bolje: mentalno oboleli pojedinci i njihovi lekari, tzv. “alijenisti”, su bili izolovani u posebnim mentalnim bolnicama, koje su bile locirane na velikoj udaljenosti od “običnih” bolnica, i trebalo je mnogo vremena da se uvedu psihijatrijska odeljenja u bolnicama. 1929. godine, D’ord` Henri, psihijatar je opisao svoja iskustva: „u jednoj bolnici, direktor je reagovao na predlog da se otvori psihijatrijsko ode-

ljenje rečima da je, po njegovom iskustvu LUDILO (sic!) neizlečiva i beznadežna bolest i da, štaviše, u njegovoj bolnici nema “ludih” pacijenata”. Srećom, i u psihijatriji je došlo do velikih pozitivnih promena, mada nisu svi problemi u potpunosti rešeni.

U gradiću San Antonio, u američkoj državi Teksas, održana je, 1975. godine, prva konferencija iz psiho-onkologije, te se ova godina uzima kao zvanični početak razvoja psiho-onkologije kao subspecijalističke grane onkologije (tzv. “prvi talas” istraživača). Ova konferencija je razmatrala prvi problem psiho-onkologije, a to je u ono vreme bio nedostatak instrumenata koji bi kvantitativno-objektivno merili subjektivne simptome kao što su bol, anksioznost, i depresija.

U kasnim 70-im godinama prošlog veka, pokret bihevioralne medicine je počeo da se razvija i upravo je on doneo “drugi talas” istraživača psihosocijalnih aspekata kancera. Oni su ovom istraživanju dodali novu i vrednu dimenziju, koncentrišući se pre svega na identifikaciju onih modela “hvatanja u koštac sa bolešću” koji su zaista efikasni. Razvijanje teoretskih modela na kojima se baziraju psihosocijalne i bihevioralne intervencije pokazalo se od kritičke važnosti, jer su bihevioralni psiholozi najviše doprineli prevenciji kancera svojim studijama o tome kako promeniti stil života da bi se smanjila incidenca bolesti. Od najvećeg značaja su istraživanja o pozitivnom uticaju prestanka pušenja, fizičke aktivnosti, i promena u ishrani i izlaganju suncu na smanjenje rizika od kancera.

Tek nedavno su priznati i prepoznati doprinosi psiho-onkologiji od strane sveštenika-savetnika, kao što je tek nedavno prihvaćena i činjenica da psihosocijalni aspekti suočavanja sa egzistencijalnom krizom koju izaziva potencijalno smrtonosno oboljenje itekako uključuju i duhovne i religiozne domene, što odražava pacijentovu potrebu da nadje nekakav podnošljiv smisao u datoj situaciji.

Psihijatrijski poremećaji onkoloških bolesnika

Reakcija svakog pojedinca na kancer zavisi, prvo, od specifičnih karakteristika određenog tipa kancera. Sposobnost da se podnese dijagnoza i tretman kancera se tipično menja tokom bolesti i zavisi od medicinskih, psiholoških i socijalnih faktora. Oni uključuju samu bolest (na primer, lokalizacija, stadijum, klinički tok, tretmani i komplikacije); ličnost pacijenta pre njegove bolesti, stil borbe sa bolešću, mentalno zdravlje, period života, društvenu podršku, kao i kulturnu i religioznu pozadinu.^{2,4}

Najčešći psihijatrijski poremećaji koji prate dijagnozu i tretman kancera su depresija, anksioznost, psihoza i delirijum. Najpre ćemo dati kratak pregled karakteristika ovih poremećaja, a onda ćemo se fokusirati na psihološke karakteristike nekoliko specifičnih vrsta kancera.



Slika 3.

Depresija

Kancer je povezan sa mnogo češćom pojavom depresije kod generalne populacije nego bilo koja druga ozbiljna bolest i može da predstavlja

- 1) normalnu reakciju
- 2) psihijatrijski poremećaj ili
- 3) somatsku posledicu kancera ili tretmana.

Tipovi kancera koji su posebno povezani sa depresijom su orofaringealni kancer, kancer dojke, pluća i pankreasa.

Upravo zato što sam kancer može da izazove anoreksiju, gubitak težine, zamor i druge vegetativne simptome, dijagnoza kliničke depresije ne sme da se oslanja na ove simptome već na psihološke simptome kao što su povlačenje iz društva, anhedonija, disfonično raspoloženje, osećanja bezvrednosti i krivice, nisko samopouzdanje, i suicidalne misli. Znači, kod onkoloških pacijenata postoji opasnost da se dijagnoza depresije ne shvati ozbiljno, odnosno da se uopšte ne postavi (tako što se simptomi depresije pogrešno pripisuju kanceru i tumače se kao normalna reakcija) ili da se shvati preozbiljno, odnosno da se depresija pronalazi tamo gde je nema (tako što se simptomi izazvani kancerom i normalna emotivna uznemirenost tumače kao klinička depresija). Takođe, kod onkoloških bolesnika povećan je i rizik od samoubistva, koji raste sa napredovanjem bolesti, lošom prognozom, delirijumom, nedovoljno kontrolisanim bolom, korišćenjem narkotika, ranijim pokušajima samoubistva, i društvenom izolacijom. Pasivne suicidalne misli su mnogo češće nego prava suicidalnost kod onkoloških bolesnika, ali ih je moguće detektovati u pacijentovoj nesaradnji ili odbijanju lečenja.

Anksioznost

Anksioznost na neke pacijente utiče tako da oni poriču ili ignorišu simptome i odlažu traženje medicinske pomoći. Simptomi anksioznosti su česti nakon inicijalne dijagnoze kancera, pri-

likom odlučivanja o lečenju, kao i kad se javi briga o ponovnom vraćanju bolesti ili o njenom napredovanju, ali stepen pravih anksioznih poremećaja verovatno nije mnogo veći u odnosu na generalnu populaciju. Specifični anksiozni sindromi mogu da utiču negativno na tretman kancera.

Pacijenti koji pate od klaustrofobije imaju teškoće da izdrže magnetnu rezonancu, zračnu terapiju ili izolaciju zbog neutropenije. Pacijenti koji imaju fobiju od igala teško podnose hemoterapiju, a strah od anestezije smeta obavljanju hirurških intervencija. Fobija od zračenja čini da pacijenti nerado prihvataju zračnu terapiju. Hemoterapija može da izazove uslovnu reakciju mučnine, povraćanja i intenzivnu anksioznost, ali ovo se redje javlja od kada su uvedeni antiemetici. Traumatična iskustva kancera i njegovog lečenja mogu da dovedu i do posttraumatskog poremećaja. Diferencijalna dijagnoza akutne anksioznosti onkoloških bolesnika uključuje nedovoljno lečen bol, plućnu emboliju i delirijum.

Psihoza i delirijum

Manija kod onkoloških bolesnika je obično uslovljena već postojećim bipolarnim poremećajem ili velikom dozom kortikosteroida, a vrlo retko i nekim drugim lekovima (na primer, interferonima) ili tumorima u mozgu. Delirijum je čest kod onkoloških bolesnika kao rezultat bolesti i njenog lečenja, a naročito u terminalnom stadijumu bolesti.

Specifični uzroci uključuju tumore u mozgu (metastaze ili primarne tumore), antineoplastične lekove (na primer, citarabin, metotreksat, ifosfamid, prokarbazin, fluorouracil), imunoterapeutske agense (na primer, interferon i interleukini), infekcije (naročito kod pacijenata na imunosupresivima), neke antimikrobne lekove (na primer, amfotericin), opijate, hiperkalcemiju, i redje, paraneoplastični sindrom, limbičku encefalopatiju.

Psihijatrijski aspekti specifičnih tipova kancera

Kancer dojke

Psihološke reakcije na kancer dojke i njegovo lečenje variraju u odnosu na žene godine, ličnost, i porodične okolnosti zbog različite relevantnosti za plodnost, sliku o telu, nus-pojave lečenja (kao što su alopecija, prerana menopauza sa valunzima, iritabilnost i depresija), i genetsko testiranje. Porodične okolnosti uključuju bračni status, ulogu partnera, porodični istorijat kancera, seksualnu istoriju, trudnoću i dojenje, i želju za još dece.

Genetsko testiranje danas može da identifikuje žene sa rizikom od naslednog kancera dojke/jajnika. Žene sa visokim rizikom se suočavaju sa odlučivanjem o profilaktičkoj mastektomiji i kako i kada da obaveste svoje majke, sestre, kćeri i unuke. Neke žene koje su izložene visokom riziku zahtevaju profilaktičku mastektomiju a da se nisu podvrgle genetskom testiranju, i u tim slučajevima neophodna je psihijatrijska evaluacija.⁴

Kancer pluća

Oko 90% svih kancera pluća moguće je pripisati pušenju. Dok mnogi pušači oboleli od kancera osećaju krivicu, mnogi nastavljaju da puše. Pušači su izloženi većem riziku da obole od depresije.

Neki pacijenti i njihovi lekari zauzimaju fatalistički stav i zaključuju da nema svrhe prestati sa pušenjem jednom kad se kancer pluća dijagnostizira. Ipak, nastavak pušenja se povezuje sa smanjenjem preživljavanja nakon dijagnoze kancera pluća, tako da je rana intervencija protiv pušenja obavezna. Kod terminalnog stadijuma kancera pluća, ako pacijent oseća zadovoljstvo prilikom pušenja, ne treba insistirati na prestanku.

Kancer pluća prati kognitivna disfunkcija, koja nastaje kao rezultat metastaza na mozgu, leukoencefalopatije koju izaziva hemoterapija i kranijalno zračenje, paraneoplastičnog sindroma kod mikrocelularnog kancera pluća i plućne embolije.

Kancer pankreasa

Za depresiju se dugo mislilo da je uobičajeni "glasnik" kancera pankreasa, pre no što se pojave bilo koji drugi fizički znaci. Nedavna epidemiološka studija je otkrila da je depresija prethodila kanceru pankreasa mnogo više nego bilo kojem drugom gastrointestinalnom malignitetu. Kod pacijenta sa depresijom, znaci da je u pitanju kancer pankreasa uključuju abdominalni bol i gubitak težine koji nije proporcionalan stepenu psihičkih problema.

Psihijatrijski aspekti tretmana kancera

Hemoterapija

Posledice hemoterapije na kogniciju još nisu jasno objašnjene. Postoji nekoliko klinički značajnih interakcija između lekova za kancer i većine psihotropnih lekova, sa izuzetkom prokarbazina, koji je inhibitor monoamin-oksidadze.

Zračna terapija

Radijacija mozga izaziva mnogo veći zamor nego tretman zračenjem bilo kog drugog dela bolesnikovog tela. Kasne posledice zračenja mozga mogu da uključe radijacijsku nekrozu fokalnih regija ili leukoencefalopatiju.

Transplatacija koštane srži

Pacijenti koji se podvrgnu transplataciji koštane srži dokazano imaju visoke nivoe depresivnih i anksioznih sindroma.

Najveća emotivna teskoba može da se desi nakon prijema u bolnicu i pre transplantacije. Ipak, dok primaju velike doze hemoterapije i zračenja, i dok su njihovi kontakti sa porodicom ograničeni (a često su i u izolaciji), pacijenti mogu da iskuse duboku mučninu, povraćanje i zamor, a psihijatrijski poremećaji ostaju uobičajeni, naročito poremećaj prilagodjavanja, praćen anksioznošću i depresijom. Čak 50% pacijenata koji su se podvrgli transplataciji koštane srži pati od delirijuma tokom perioda nakon transplatacije, a jedan od mogućih razloga je teška bolest odbacivanja transplataata (eng. graft vs. host disease). Dok su hronična anksioznost i

depresija najčešći psihijatrijski pratioci, dugogodišnji preživeli pacijenti transplantacije koštane srži ne pokazuju nikakvu razliku u psihološkom i socijalnom funkcionisanju u odnosu na one koji su primali standardnu hemoterapiju. Međutim, često je blago-do-umereno kognitivno oštećenje.

Psihijatrijski tretman onkoloških bolesnika

Psihoterapija

Psihoterapija može da pomogne pacijentima da se izbore sa dijagnozom i tretmanom kancera, da im smanji psihičku patnju i da im istovremeno podigne moral i podrži traganje za smislom i želju za dostojanstvom na kraju života. Većina studija grupne terapije kod onkoloških bolesnika je pokazala poboljšanja kad su u pitanju raspoloženje, bol, i kvalitet života. Vežbanje relaksacije i kognitivno-bihejvioralna terapija su takodje smanjile anksioznost i depresiju onkoloških bolesnika.

Psihofarmakologija

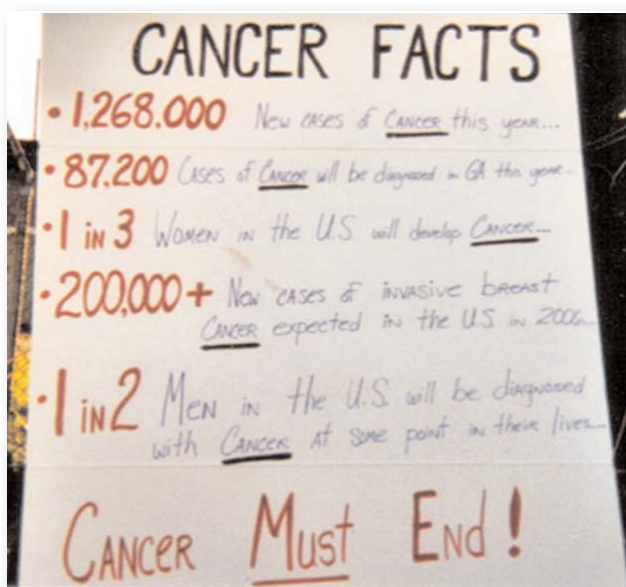
Selektivni inhibitori serotonina mogu da izazovu mučninu i gubitak težine kod nekih onkoloških bolesnika, naročito onih koji imaju anoreksiju ili kaheksiju uzrokovanu kancerom. Kod takvih pacijenata se bolje pokazuju mitrazapin i tradazon.

Fluoksetin se sporo razgrađuje pa može da bude koristan pacijentima koji ne mogu da uzimaju lekove oralno (na primer, somatitis zbog hemoterapije). Benzodiazepini (najčešće lorazepam) se prepisuju da bi pojačali dejstvo lekova protiv mučnine tokom hemoterapije, a ne samo zbog svojih antianksioznih delovanja. Male doze neuroleptika se koriste za tretiranje delirijuma kod onkoloških bolesnika.

Psihostimulansi se koriste za lečenje depresije kod terminalno bolesnih onkoloških pacijenata zato što oni odmah počinju da deluju i zato što, uopšteno, mogu da deluju palijativno na zamor i da pojačaju analgeziju koju izazivaju opijati, ali bez sedacije.

Zaključak

Za mnoge ljude dijagnoza kancera je najveća emotivna katastrofa; za neke druge to je samo još jedna poteškoća koju je moguće prevazići. Neki mogu posmatrati kancer kao izazov, koji im nudi priliku da potpuno re-evaluiraju svoje odnose sa drugima, posao, i sam život. Mnogi ljudi pokažu neverovatnu hrabrost, otpornost i snagu tokom bolesti, dok drugi otkrivaju da ih ova bolest dovodi do krajnjih granica izdržljivosti. Koji god stav da pacijenti zauzmu, jedno je sigurno: dijagnoza kancera sa sobom povlači čitavu grupu pitanja i problema, na primer, kako se nositi sa fizičkim simptomima, uključujući i one koje rezultiraju iz lečenja; kako shvatiti egzistencijalnu dimenziju bolesti; kako se boriti sa zabrinutošću za porodicu; kako pronaći utešnu filozofsku, duhovnu ili čak religioznu strukturu ili vrednosti koje daju smisao životu i smrti. Veliki značaj psiho-onkologije leži upravo u mogućnosti da eliminiše ili olakša ovo breme pacijentima, uz pomoć pre svega komunikacije i spremnosti da se razgovara o psihosocijalnim pitanjima, a zatim i uz mnogo specifičniju, stručnu pomoć psihoterapije, kognitivno-bihevioralne terapije i psihofarmakologije.



Slika 4.

Kompleksna pitanja kojima se psiho-onkologija bavi upućuju istovremeno i na probleme sa kojima se suočava ali i na pravce njenog budu-

ćeg razvoja. Naime, zbog širine pitanja povezanih sa razumevanjem i tretiranjem psihosocijalnih problema onkoloških bolesnika i njihovih porodica, neophodno je izgraditi integrativni model koji bi se koristio da adekvatno objasni sa čime se sve pacijenti suočavaju dok se hvataju u koštac sa fizičkim simptomima bolesti ali i sa psihološkim, socijalnim, duhovnim i egzistencijalnim krizama koje ona proizvodi. Dakle, dalji razvoj psiho-onkologije treba očekivati u pravcu razvoja integrativnog modela, a zarad veće efikasnosti u pružanju preko potrebne psihijatrijske pomoći onkološkim bolesnicima.

Literatura

1. Cassidy, Jim, Bissett, Donald and Spence, Roy A.J. Oxford Textbook of Oncology. New York: Oxford University Press, 2002
2. Holland, Jimmie C., History of Psycho-Oncology: Overcoming Attitudinal and Conceptual Barriers. Psychosomatic Medicine, 64:206-221, 2002
3. Levenson, James L., Psychiatric Issues in Oncology. Primary Psychiatry, 13 (9):31-34, 2006
4. Kay, Jerald and Tasman, Allan. Essentials of Psychiatry. John Wiley & Sons, Ltd., 2006
5. Edward, Shorter. A Historical Dictionary of Psychiatry. New York: Oxford University press, 2006
6. Chabner, Bruce A., Lynch, Thomas J., Longo, Dan L. Harrison's Manual. McGraw-Hill Medical e-books, 2008
7. Strang, Peter. Qualitative Research Methods in Palliative Medicine and Palliative Oncology, Acta Oncologica Vol. 39, No. 8, pp. 911-917, 2000
8. Lichtenthal, Wendy G., Nilsson, Matthew, Zhang, Baohui, Trice, Elizabeth D., Kissane, David W., Breitbart, William and Prigerson, Holly G. Do rates of mental disorders and existential distress among advanced stage cancer patients increase as death approaches? Psycho-Oncology 18: 50-61, 2009

ODABRANE TEME

NAUČNI ČLANCI I ČLANCI BLISKI NAUČNIM: ORUĐE KOMUNIKACIJE U BIOMEDICINI

Milenković Sanja

Služba kliničke patologije, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd

SAŽETAK

Cilj ovog revijalnog prikaza je da se na kratak i koncizan način osvetlile pojedine faze pisanja naučnih članaka, kao i specifičnosti publikovanja u biomedicini. Osnovni i najvažniji put kojim se objavljuje i širi stručna i naučna informacija dobijena u svakodnevnom i istraživačkom radu je naučna publikacija. Autorstvo u publikovanom radu ima poseban značaj pri zapošljavanju, sticanju zvanja, unapređenju, dobijanju finansijske pomoci za projekte kao i za druge akademske promocije.

Ključne reči: publikovanje, naučni članak, autorstvo

SUMMARY

The aim of this review is to enlighten in brief and concise manner the individual stages of writing scientific articles as well as the specifics of publishing in biomedicine. It is a basic and fundamental way in which practical and scientific information, obtained in daily work and research, is published and disseminated. Authors of the published articles have special significance for employing, obtaining the position, promotion, obtaining financial assistance for projects as well as for other academic promotion.

Keywords: publishing, scientific article, authorship.

Uvod

Osnovni put širenja naučne informacije je naučna publikacija. Tokom vremena naučna publikacija je od uobičajene forme kojom se nauka objedinjuje i saopštava postala i način vrednovanja nauke jedne sredine i osnov vrednovanja naučnog doprinosa pojedinaca, naučnih organizacije, regiona, nacija.^{2,3}

U poslednjoj deceniji je uočen dramatičan porast broja biomedicinskih časopisa. Samo 15% članaka publikovanih u tim časopisima ispunjava aktuelnost i primenljivost zbog kojih su publikovani. Čak i radovi publikovani u prestižnim časopisima su daleko od perfektnih.⁴

Mnogi autori u našoj zemlji, koji podnose rukopise za objavljivanje u časopisima, nisu imali prilike da saznaju, ni tokom redovnih, ni tokom poslediplomskih studija, o tome kako se priprema rukopis za objavljivanje rezultata istraživanja. Za razliku od razvijenijih naučnih sredina, u našoj naučnoj javnosti su se tek odskora pojavile knjige⁵ i veći broj seminara⁶⁻⁸ namenjenih osvetljavanju pojedinih faze pisanja naučnih članaka i specifičnosti publikovanja u biomedicini.

Cilj našeg članka je da sistematizovanjem osnovnih tipova naučnih članaka i kratkim pregledom pojedinih doprinesemo povećanju stope publikovanja, pre svega, u domaćim biomedicinskim časopisima.

Unapređenje i očuvanje zdravlja, lečenje obolelih osoba, pružanje dostojanstva bolesnim ljudima i produžavanje životnog veka su osnovni zadaci zdravstvenih radnika. U tom cilju lekari moraju kontinuirano da se usavršavaju i publikuju rezultate svog rada i istraživanja. Prema etičkim principima dobre naučničke i kliničke prakse propisani su ne samo standardi za istraživanje, nego i obaveze za publikovanje rezultata rada.

U zemljama tzv. naučne periferije, kakva je naša, zainteresovanost za publikovanje u biomedicinskim časopisima je na vrlo niskom nivou. Reč je o nedostatku adekvatnih radova, što je posledica smanjenog interesa autora da publikuju rezultate sopstvenog rada i istraživanja. Napredak medicinske nauke i tehnologije je stvorio nesagledive mogućnosti istraživanja. Novostena saznanja se moraju prikazati stručnoj i naučnoj javnosti. Najveću vrednost saopštavanja ima članak objavljen u naučnom časopisu sa recenzijom (engl. "Peer reviewed journal"). Ako

Adresa autora: **dr Sanja M Milenković**, Kliničko bolnički centar Zemun-Beograd, Služba kliničke patologije, Vukova 9, 11070 Zemun. E-mail: sanjamilenkovic3@gmail.com

se ne objave nova saznanja jednostavno ne postoje. Istraživači u biomedicinskim naukama ali i kompletna medicinska profesija moraju publikovati iz dva razloga: napretka medicinske nauke i profesionalne karijere. Etički principi Dobre naučne i Dobre kliničke prakse propisuju ne samo standarde za istraživanje, nego i obaveze za publikovanje rezultata rada. Autorstvo u publikovanom radu ima poseban značaj pri zapošljavanju, sticanju zvanja, unapređenju, dobijanju finansijske pomoći za projekte kao i za druge akademske promocije.

Osnovni i najvažniji put kojim se objavljuje i širi naučna informacija dobijena u istraživačkom radu je naučna publikacija.

Naučni članci

Osnovni tipovi naučnih članaka su: Originalni naučni članak (Original scientific article), Pregledni članak (Review article), Pismo uredništvu (Letter to editor), Prethodno saopštenje (Preliminary communications), Teze (Thesis) i Izlaganje na naučnim skupovima (Conference paper).

Originalni naučni članak (Original scientific article)

Originalan naučni članak je krajni rezultat određenog istraživačkog rada, naučnika ili kliničara, njegova obaveza i osnov dokazivanja profesorskog rada na unapređenju medicinske nauke i prakse.⁹ Jako je bitno da se prilikom pisanja članka to radi, na takav način da se informiše čitaoca, a ne da se udovoljite uredniku.¹⁰ Ukoliko posedujete značajne rezultate i literaturu napišite jasan, precizan i originalan rad i publikujte ga. Da bi ste to ostvarili, pored rezultata dobijenih iz vašeg istraživanja, neophodni su vam želja i motivacija.¹¹⁻¹³

Originalan članak treba pisati po IMRAD formulu. IMRAD su početna slova engleskih reči:

- I - Introduction (uvod),
- M - Method (metod),
- R - Results (rezultati), A - and (i)
- D - Discussion (diskusija)^{11,14}

Pored akronima IMRAD postoji i drugi, pomoćni akronim TAKAR, koji vam pomaže da

kompletirate svoj originalni članak. TAKAR su početna slova engleskih reči:

- T - Title (naslov),
- A - Abstract (apstrakt),
- K - Keywords (Ključne reči),
- A - Acknowledgements (Zahvalnica),
- R - References (Reference).⁴

UVOD - Kada čitalac pretražuje literaturu on prvo pročita naslov koji ga privuče. On dalje čita, ukoliko je apstrakt dobar. Uvod je poslednja šansa da "privežete" neodlučne čitaoca.¹⁴ Vaš cilj je da uvodom navedete čitaoca na svoj tok misli i ako ste u tome uspeli čitalac će pročitati vaš rad, a to je razlog vašeg publikovanja. Uvod treba da posluži da se čitaocima saopšte razlozi zbog kojih je sprovedeno istraživanje. Dobar uvod bi trebalo da stane na jednu stranicu A4 formata, veličine slova font 12 i 1,5 proreda.¹¹ On predstavlja kratku priču u prosečno tri paragrafa. Prvim paragrafom ("background") treba objasniti aktuelna znanja iz polja vašeg istraživanja. Odgovor na pitanje "Šta mi znamo" je prvi paragraf vašeg rada.¹⁵ Poželjno je ovaj deo potkrepiti sa 1-2 reference, ne više od 5, a najbolje je da to budu poglavlja iz udžbenika ili revijalni radovi. Sada ste čitaoca direktno uveli u drugi paragraf kojim dajete odgovor na pitanje "Šta mi ne znamo". Polako ste sa polja istraživanja (opisanog u prvom paragrafu) prešli na problem istraživanja. Vi ćete čitaoca upoznati sa postojećim podacima (tuđim i sopstvenim) o problemu koji istražujete, o ograničenjima da se taj problem reši i o pitanjima na koja odgovori još nisu dati.¹⁶ Poželjno je istaći razloge zbog koji je istraživanje započeto i citirati samo one reference koje se neposredno odnose na istraživanje istog predmeta i koja su prethodila vašem istraživanju. Drugi paragraf vašeg uvoda je vaš "vodič" kroz rad. U njemu definišete problem (jedan ili više). Svaki taj problem je pitanje (nepoznati detalj koji istražujete) na koje vi dajete odgovor. Upravo ta pitanja ili nepoznati detalji su vaš "vodič" kroz rad. Kako? Za svako pitanje će te odrediti jednu ili više metoda kojom ćete ta pitanja analizirati. Svaka ta metoda će dati najmanje jedan rezultat. U poglavlju materijal i metode, metode ćete pisati onim redom kako su

postavljena pitanja. Taj red će pratiti i poglavlje rezultati i poglavlje diskusija. Ostvarili ste horizontalni ritam rada.¹⁷ Treći paragraf je cilj vašeg istraživanja. Poslednji pasus je takođe dobro mesto da svojim budućim čitaocima objasnite u nekoliko reči dizajn vaše studije koju ste koristili da testirate hipotezu.¹¹ Konkretan cilj se obično navodi u jednoj rečenici (poslednjoj rečenici uvoda) koja postavlja očekivanja zbog kojih je istraživanje započeto i zbog kojeg se članak piše. Cilj je prva rečenica struktuiranog apstrakta i poslednja rečenica uvoda. Poželjno je ne napraviti sledeće greške: ako pišete od "Kulina bana"¹⁸ pokazaćete da ste načitani, a to nije cilj publikovanja vašeg originalnog rada, ako preterate sa referencama u uvodu izgubićete "blago" za diskusiju i opteretice spisak literature (većina časopisa dozvoljavaju najviše 25-30 referenci) i u uvodu nikada ne iznositi rezultate studije čije rezultate objavljujete člankom koji pišete.

MATERIJAL I METODE - Ovo poglavlje, bar u osnovnim crtama, treba "staviti na papir" pre početka istraživanja, sistematizovati osnovnu zamisao i tek potom započeti istraživanje. Iako mnogi autori smatraju ovo poglavlje vrlo dosadnim, ono je veoma važno. Mora biti napisano tačno, precizno i jasno, kako bi drugim autorima omogućili da ponove vaš postupak.¹⁴ Svrha ovog poglavlja je da opišete kako ste dobili rezultate. Ovo je jedini deo rada u kome je dozvoljena opširnost, kako bi se opisali svi bitni detalji.¹¹ Čitalac će ovo poglavlje čitati kritički, a recenzent vam propust ili grešku u njemu neće oprostiti. Greška u ovom poglavlju je više nego dovoljan razlog da recenzent predloži uredniku da odbije vaš članak. Zbog zaštite ispitanika ukoliko je vaša studija klinička ili sa eksperimentalnim životinjama, morate posedovati dozvole etičkih komiteta za obavljanje vaše studije.¹⁹ Ne koristite bilo kakav materijal (tekst, tabelu, fotografiju) koja može ugroziti privatnost ispitanika. Potrebno je napisati gde je studija izvedena, ali vodite računa da ne pišete turistički vodič. Dizajn studije nazovite jasnim nazivom jer iz njega proizilazi i metoda i statistički test koji ćete koristiti.^{11,14} Jasno treba opisati kriterijume koje ste koristili pri izboru uzorka. Opišite uzorak studije tj. odgovorite na pitanje: "Koga ste analizirali

i po kojim kriterijumima ste ih svrstavali u grupe?" Neki autori u okviru ovog poglavlja opisuju veličinu uzorka, a neki sa tim podacima započinju poglavlje rezultati. Epidemiolozi su jasno zainteresovani da utvrde kako ste definisali karakteristike uzorka, a kliničari da otkriju sličnost sa sopstvenim pacijentima. Sa aspekta značaja statističkog rezultata i naučne važnosti vaše studije broj uzoraka po grupi ne bi trebalo da bude manji od 30.¹¹ Zapazićete da veliki broj studija sa negativnim rezultatima ima mali broj uzoraka i u tim studijama je retko uočena statistički značajna razlika.²⁰ Korišćene nazive hemijskih supstanci treba pisati u generičkom nazivu, a pored u zagradi komercijalni naziv i proizvođača. Laboratorijski metod ili metod lečenja se mora detaljno opisati kako bi bio ponovljiv. Ukoliko ste koristili već jasno definisan metod ili postupak možete se pozvati na lako dostupnu opšte prihvaćenu referencu. Ukoliko ste modifikovali opšte prihvaćenu metodu ili postupak pored pozivanja na referencu morate modifikaciju detaljno opisati. Korišćeni statistički test treba jasno navesti i ponekad je dobro napisati i zašto je izabran baš taj test. Takođe ukoliko koristite manje poznat statistički test potrebno je za njega citirati referencu.¹¹ Ovo poglavlje se piše u prošlom vremenu, jer je postupak završen.

Tabela 1. Zlatna pravila za prikazivanje brojeva¹¹

Zlatno pravilo	Primer
Brojeve manje od 10 se pišu rečima	U analiziranoj grupi osam ispitanika je podvrgnuto intervenciji.
Brojeve veće od 10 se pišu ciframa	U studiji je analizirano 120 ispitanika.
Rečenice počinjite rečima ne brojevima	Dvadeset pet procenata analiziranih ispitanika je bolovalo od gripa.
Skladno unosite brojeve	U analiziranom uzorku 15 dečaka i 4 devojčice su bolovali od dijabetesa.
Brojeve manje od 1 počinjite nulom	P vrednost je 0.013.
Ne koristite prazan prostor između broja i znaka za procenat	Ukupno je 35% ispitanika imalo dijabetes.
Koristite jedan prazan prostor između vrednosti i merne jedinice	Srednja visina ispitanika je bila 170cm.
Vrednosti izražene u procentima izražavajte jednom decimalom samo ukoliko je uzorak veći od 100	U našem uzorku od 212 dece, 10,4% je imalo dijabetes.
Vrednosti izražene u procentima ne izražavajte decimalnim mestima ukoliko je uzorak manji od 100	U našem uzorku od 44 dece, 10% je imalo dijabetes.
Ne koristite vrednosti izražene u procentima ukoliko je uzorak manji od 20	U našem uzorku od 18 dece dvoje je imalo dijabetes.
Ne unosite veću preciznost u rezultate nego što je preciznost vašeg instrumenta	Koristite samo jedno decimalno mesto više od osnovne jedinice vašeg mernog instrumenta

Tabela 2. Zlatno pravilo za pisanje starosnih grupa (Age group recommended by MEDLINE, as of January 2002) ¹⁰

Zlatno pravilo	Starosne grupe
Sva novorođenčad (All Newborn)	Od rođenja do 23 meseca (birth-23 months)
Sva deca (All Children)	0-18 godina (0-18 years)
Svi odrasli (All Adults)	19+ godina (19+ years)
Novorođenče (Newborn)	Od rođenja do 1 meseca (birth-1 month)
Deca (Infant)	1-23 meseca (1-23 month)
Predškolsko dete (Prescholl child)	2-5 godina (2-5 years)
Dete (Child)	6-12 godina (6-12 years)
Adolescent (Adolescent))	13-18 godina (13-18 years)
Odrastao čovek (Adult))	19-44 godine (19-44 years)
Srednjih godina (Middle aged)	45-64 godine (45-64 years)
Star čovek (Aged)	65-79 godina (65-79 years)
80 i više (80 and over)	80+ godina (80- years)
Osobe ispod adultnih godina se mogu nazvati dečaci i devojčice	Girls and boys
Za odrasle osobe je korektno reći muškarac i žena	Women and men

REZULTATI - Ovim najkreativnijim poglavljem članka vi dajete odgovor na cilj koji ste postavili u uvodu. Ne smete biti preopširni i ne smete se ponavljati jer i najzagriženiji naučnik će odustati od čitanja dosadnog teksta. Ne ponavljajte brojeve ako ste ih napisali u tabeli ili dijagramu.¹¹ Pokušajte da čitaocu kažete samo ono što on želi da zna. Vi treba samo da iznesete rezultate vezane za vaš cilj. Vrlo često smo u dilemi kako napisati brojeve ili starost bolesnika. Na Tabeli br. 1 se nalazi mali vodič koji sadrži "zlatna" pravila za pisanje brojeva, a na Tabeli br. 2. mali vodič za pisanje starosnih grupa.

DISKUSIJA - je deo rada u kome se komentarišu dobijeni rezultati istraživanju i porede sa postojećim saznanjima. Sopstvene rezultate ne bi trebalo ponavljati, nego ih treba tumačiti u sklopu postojećih saznanja drugih autora.¹⁴ Ovo poglavlje je proizvod logičkog razmišljanja i gotovo da je nemoguće dati opšti savet kako se ona piše.²¹ Diskusiju treba u prvom pisanju pisati slobodno i bez ograničenja. Prilikom ponovnih iščitavanja tekst treba skraćivati, sređivati i na kraju poglavlje diskusija bi trebalo da iznosi 1/3 obima rada.²² Ukoliko ste zaključili da je "sve na svom mestu", ne treba pokušavati uklapanje obi-

ma poglavlja diskusije po svaku cenu. U diskusiji odgovarate na pitanje: "Kakva je veza između ishoda i onoga što objašnjava varijabla?" Diskusija se ne sme završiti iznošenjem potrebe o daljem istraživanju ili postavljanjem neke nedoumice i neophodno je reći šta vaši rezultati znače, a ne šta biste Vi želeli da znače.²³ Dobar trik za pisanje diskusije je da napišete taksativno svoje rezultate, da čitate i beležite odgovarajuću literaturu za svaki pojedinačni rezultat.¹¹ Važno je da odgovorite na pitanje: "Da li je i šta uticalo na vašu studiju, kako je uticalo i šta ste uradili da taj uticaj eliminišete?" Na taj način ste omogućili sebi da sistematično diskutujete rezultate sopstvenog istraživanja i olakšate sebi posao oko spiska literature koju pišete prema Vankuverskim pravilima i uputstvu za autore časopisa koji ste izabrali.

Akronim TAKAR nam omogućava da kompletiramo rad.

Naslov (Title) - Prvi kontakt sa bilo kojim člankom ostvarujemo čitanjem naslova. Da li će se interesovanje za daljim čitanjem članka nastaviti u velikoj meri zavisi upravo od kvaliteta naslova. Naslov naučnog članka treba da bude jasan, kratak, sažet i informativan, ali nikako senzacionalan ili dosadan. Kada korisnik časopisa pročita naslov, on bi već trebao da ima neku osnovnu predstavu o elementarnom sadržaju članka. Naslov je sažetak rada u malom, a daleko šire i brojnije informacije o radu dobijamo čitanjem apstrakta, koji najčešće sledi posle naslova.¹⁵ Ne postoje kriterijumi za pisanje naslova, ali se određena načela i smernice mogu nalaziti u uputstvima za autore. Postoje dve vrste naslova²⁴: indikativan naslov ("Angina pectoris i beta blokatori" je primer indikativnog naslova. Dobjijamo informaciju da će se u radu pisati o koronarnom sindromu i lekovima koji se koriste u njegovom lečenju, ali ne znamo kakva će interakcija biti) i informativan naslov ("Angina pectoris i dugoročni terapijski aspekti primene beta blokatora u sprečavanju destabilizacije", je primer informativnog naslova koji daje podatak o primeni beta blokatora u tretmanu stabilne angine pectoris, ali i pozitivnom efektu primene beta blokatora u sprečavanju pogoršanja stabilne pe-

ktoralne angine u nestabilnu. Takođe, dobijamo informaciju o dugoročnoj primeni lekova, što ide u prilog bezbednosti njihove primene i dobrog učinka). Kada se formira naslov, treba se držati određenih postulata, koji nisu pravila, ali su od velike koristi²⁴: naslov treba da bude kratak, najbolje je do 12 reči ili 100 slovnih mesta sa preordima, formirati ga na kraju pisanja rada, ne treba biti senzacionalan jer to često ima kontra efekat, ne upotrebljavati skraćenicu i uvek treba upotrebljavati generička imena lekova, bez hemijskih formula i imena proizvođača, izbegavati uopštavanja i opšte poznata znanja i principe (npr. "Doprinos ispitivanju...", "Neke karakteristike...", "Naša iskustva...") i ne podvlačiti ga. Većina časopisa zahteva i tzv. kratki naslov (short title) koji ne sme preći 30-40 slovnih mesta (uključujući i prazan prostor) i obično se ispisuje na vrhu desne strane teksta na kojoj se ne nalazi pravi naslov.¹¹

Apstrakt (Abstract) naučnog članka je pored naslova najčitaniji deo članka. Važnost ovog dela članka je mnogostruka 24 jer urednici časopisa i organizatori naučnih skupova na osnovu njega najčešće odlučuju da li će rukopis biti prihvaćen za štampu, odnosno za prezentaciju, čitalac naučnog časopisa na osnovu sažetka odlučuje da li će neki članak pročitati, a sažetak u bibliografskim bazama (PubMed, MEDLINE itd.) jedini predstavlja vaš članak. Ukoliko se vaš sažetak nađe u čitatnim bazama on će se distribuirati širom sveta i biće više čitan nego članak. Sažetak je najinteresantniji i najvažniji deo vašeg članka. Terminološki, u engleskom jeziku se može praviti razlika između Summary i Abstract.²⁵ Kratak sadržaj (Summary) bi trebalo da sadrži samo zaključke za čitaocima koji su pročitali članak, a sažetak (Abstract) sažeti prikaz članka i nezavisno od članka može da se objavi u sekundarnim publikacijama. Naučna javnost na našim prostorima je mišljenja da mi naziv sažetak možemo koristiti za oba termina. Sažetak je kratak napis o važnom u naučnom članku. Piše se ispod naslova i autora članka, na zasebnoj stranici teksta, zajedno sa ključnim rečima i adresom autora za korespondenciju. Ukoliko se sažetak piše za konferencijsko saopštenje on sadrži naslov, imena autora i imena radnih organiza-

cija gde rade (Affiliation) i tekst sažetka. Sažetak se piše u prošlom vremenu, u trećem licu i uvek prema uputstvima za autore.¹⁵ U njemu se ne pišu skraćenicu i ne citira literatura. Mora sadržati isključivo informacije iz članka i ne sme ponavljati sadržaj naslova. Uobičajeno je da tekst sažetka koji se publikuje u naučnom časopisu sadrži 100-250 reči (uputstva za autore u naučnim časopisima to jasno navode) ili 3-5% dužine rada²⁶, a za konferencijska saopštenja do 400 reči. Pojedini sažeci za konferencijska saopštenja mogu sadržati do 1000 reči (konferencijski odbor posebno naglašava tu mogućnost u uputstvima za autore) i tada se rezultati mogu prikazati slikom, tabelom ili grafikonom, a navode se i ključne reference. Takav sažetak se zove Prošireni sažetak (Extended abstract, Sinopsis) i predstavlja skraćeni članak.²⁶ Sažetak se piše²⁴ u: originalnom naučnom radu, preglednom članku, prikazu slučaja/eva i konferencijskim saopštenjima, a ne piše se u: uvodnicima i pismima uredništvu. Po strukturi sažetak može biti²⁶: deskriptivan (opisan ili indikativan) sažetak govori o sadržaju članka i informativan koji predstavlja sadržaj celokupnog članka i svaki deo članka je prikazan sa 1-2 rečenice. Razlikujemo:

- nestruktuiran apstrakt kod koga su podaci nedovoljni za kliničku primenu jer su metode, rezultati kratko napisani, a zaključak uopšten. Ovakav vid sažetka se smatra konvencionalnim i pogodan je za prikaze slučajeva i kratka saopštenja¹⁰;
- struktuiran apstrakt koji se primenjuje za originalne i pregledne članke, meta analize i konferencijska saopštenja, ali ne za prikaze slučajeva i preliminarna saopštenja. Struktuirani sažetak originalnog rada sadrži sve delove kao i originalni rad poređanih sledećim redom: cilj, metod, rezultati i zaključak. Ovakav vid sažetka se najčešće primenjuje za časopise koji objavljuju članke i iz laboratorijskih i iz kliničkih grana medicine¹⁰;
- struktuiran sažetak o kliničkom ispitivanju predstavlja struktuirani sažetak koji ima sedam celina: Cilj (Objective), Dizajn studije (Design), Mesto studije (Settings), Pacijenti/Učesnici (Patients), Intervencije (Interven-

tions) i Merenja i glavni rezultati (Measurements and main results).

Sažetak mora biti interesantan, kratak, jasan, objektivan i saglasan sa člankom.²⁴ Ponekad je autoru teško da napiše vrlo kratak sadržaj sopstvenog rada pa preporučujemo da tada zamolite nekog kolegu da to uradi umesto vas, i videćete, uspeh je zagarantovan.¹¹

Ključne reči - deskriptori (Key words) ili kratke fraze se nalaze na kraju apstrakta i najvernije odražavaju pojmove o kojima je pisano u radu. Obično ima 3-10 reči napisanih po alfabetskom redu. Prilikom obrade članaka za bibliografske apstraktne baze podataka broj upotrebljenih ključnih reči definiše dubinu indeksiranja. Koliko će ključnih reči biti zavisi od teme rada, značaja, kvaliteta, kao i zaključaka. Značaj ključnih reči je kako u štednji vremena prilikom traženja određenih članaka od strane autora ili pretraživanja bibliografskih baza podataka od strane bibliotekara, tako i za sprovođenje različitih scientometrijskih analiza i istraživanja. Preporučuje se da ključne reči formiramo na kraju pisanja rada^{27*}. Za izbor ključnih reči koristimo MeSH listu koja se može naći na web sajtu www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html ili kao posebno štampana sveska Index Medicus. Kod biomedicinskih članaka pisanih po Van-kuverskim pravilima^{27*} pojam ključna reč podrazumeva deskriptor po MeSH-u. MeSH (Medical Subject Headings) je tezaurus Američke nacionalne biblioteke za medicinu pomoću kojeg se indeksiraju radovi publikovani u najpoznatijim svetskim biomedicinskim časopisima koje ova biblioteka obrađuje. "Tezaurus" je normirani dinamički rečnik semantički i generički povezanih termina koji sveobuhvatno prekrivaju neku naučnu oblast. Uloga mu je dvojaka: predstavlja pomoćno sredstvo koje se koristi pri indeksiranju naučnih dokumenata, s druge strane služi prilikom postavljanja zahteva za pretraživanje odgovarajućih baza podataka. Ukoliko želimo ključnu reč (deskriptor) koju ne možemo naći u Tezaurusu, može se upotrebiti "viša" reč koja označava širi pojam, ili se mogu koristiti dve ili više ključnih reči, kojima bliže opisujemo željenu ključnu reč. Takođe, možemo koristiti i

našu željenu ključnu reč, ali se tada mora napisati da je u pitanju ne-MESH deskriptor (Non MeSH). Ključne reči su uvek na engleskom jeziku, jer još uvek ne postoji Tezaurus ključnih reči na srpskom jeziku.'

Zahvalnica (Acknowledgment) može pratiti vaš članak i namenjena je pojedincima ili organizacijama koje su pomogle finansijski ili na drugi način realizaciju istraživanja.

References (Reference - spisak literature) se pišu prema Van-kuverskim pravilima i uputstvu za autore časopisa koji ste izabrali. Značaj preciznog i tačnog citiranja referenci je dvojak:

- a) omogućava čitaocu da lakše dođe do primarne literature
- b) korišćenje referenci za vrednovanje naučnika pri čemu se bibliometrijski parametri (reference npr.) koriste na taj način što se polazi od dva osnoa –broja objavljenih radova (engl. Publication count) i broja citata koje su ti radovi stekli.

Kada napišete članak, savet je da par dana zaboravite na njega. Zatim ga zajedno sa koautorima (poželjno je naglas) čitajte i sređujte. Pošaljite ga redakciji časopisa i uživajte u neodoljivoj lepoti iščekivanja. U Pismo sa rukopisom (Submission letter) se stavlja original rukopisa i odgovarajući broj kopija, a prema zahtevima časopisa. Prpratno pismo (Covering letter) uvek se šalje uz rukopis jer se tek iz njega realno uočava kom časopisu je rukopis sa određenim naslovom upućen. Prpratno pismo mora biti potpisano od svih autora i mora da sadrži: podatke da je rukopis podnet za objavljivanje isključivo tom časopisu i da ranije nije objavljivao u bilo kom vidu, a ako jeste podneti podatke o prethodnom publikovanju ili slanju drugom časopisu), izjave da nema novčanih i drugih zahteva, pismenu potvrdu svih autora da su rukopis pročitali i u potpunosti odobrili, izjavu o eventualnom sukobu interesa i ime i adresu autora koji je odgovoran za korespondenciju sa časopisom.

Pismo može da sadrži i druge podatke koji bi bili od pomoći uredništvu kao što su sugestija autora kojoj kategoriji u konkretnom časopisu podneti rukopis pripada i da li autori žele da podnesu troškove reprodukcije slika u boji. Ruko-

pisu se moraju priložiti kopije dozvola za reprodukciju već objavljanog materijala, za korišćenje ilustracija ili saopštenja o osetljivom ličnom podatku (ime, lik) na osnovu koga bi se mogle osobe identifikovati, ili za navođenje imena osoba kojima se zahvaljuje za doprinos uobličenju rukopisa. Rukopisi u kojima se iznose rezultati kontrolisane kliničke studije na ljudima ili eksperimentata na životinjama moraju imati izričitu izjavu o pridržavanju uputstava o radu na eksperimentalnim životinjama, kao i saglasnost odgovarajućeg etičkog komiteta. Podnošenje rukopisa za objavljivanje podrazumeva da urednik ili uređivački odbor, sem prava na recenziju, imaju i pravo da prave ispravke rukopisa usklađujući ga sa uputstvima časopisa i preporukama recenzentata. Uobičajeno je da se obaveštenje o prijemu rukopisa dostavi brzo (dve do tri nedelje), a odluka o prihvatanju (neprihvatanju) rukopisa u roku od dva do tri meseca. Ako odgovor ne dobijete u roku, onda se treba pismeno obratiti uredniku i pokušati da sazna sudbina rukopisa. Tokom dopisivanja sa urednikom uvek treba biti ljubazan i zainteresovan, konkretan, argumentovan i koncizan. Moralni principi su važni u publikovanju, posebno u nauci zbog očuvanja originalnosti naučnih rezultata, ideja i mišljenja. Kako je kršenje standardnih etičkih normi publikovanja učestalo, originalnost naučnog rada (autorska prava) morala je biti zaštićena zakonom (Copyright transfer form). Slučajevi raznih nesporazuma autora i administracije časopisa mogu da nastanu u toku višekratnog dopisivanja sa uredništvom. Ukoliko Vam odbiju rad ne očajavajte. Razlog odbijanja koji urednik mora da Vam dostavi sadrži primedbe recenzentata a one su pravo blago čak i kada je reč o najmalicioznijim recenzentima²⁸, a da autor ostaje nezadovoljan sa prvim odgovorom časopisa na kritiku, on se može, odnedavno, obratiti "narodnom advokatu" ili ombudsmanu časopisa. Njegov zadatak je da beleži, ispituje i rešava prijavljene pojave loše administracije uredništva.²⁷

Pregledni članak (Review article)

Pregledni članak je iscrpan prikaz objavljenih članaka o nekoj specifičnoj temi (Review of the Literature).²⁹ Pored pregleda literature pre-

gledni članak sadrži i kritičku analizu objavljenih rezultata, ponekad i neobjavljene rezultate, ali i perspektive daljih istraživanja. Pregledne članke po pravilu pišu iskusni naučni radnici nesumnjivog ugleda. Stepenn originalnosti preglednog članka zavisi od mere zastupljenosti kritičke analize, sinteze i ocene publikovanih istraživanja, ali oni sadrže i logiku kritičkog naučnog razmišljanja što im daje neprocenjiv značaj.²⁹ Da bi pregledni članak zadovoljio čitalačku publiku on mora biti aktuelan, autoritativan, merodavan, provokativan i lako čitljiv.¹¹ Ukoliko pišete pregledni članak vodite računa o dužini rada i aktuelnosti onoga što pišete. Pregledni članak mora biti krajnje informativan, jasan, savremen i precizan. Ukoliko to niste u mogućnosti da ostvarite, odustanite poštujući svoju reputaciju. Mnogi klasične pregledne članke kritikuju i smatraju ih zastarelim - "de mode" (old fashioned), zato šte ne nude strategiju i dalje pravce u istraživanju, ne poseduju kriterijume za uključivanje i isključivanje relevantnih studija u citiranju.^{28,30} Na taj način bivaju preskočene studije koje nisu publikovane i članci na stranim jezicima. Najčešće su isključene i studije sa negativnim rezultatima i mnogi autori preferiraju studije sa čijim su autorima familijarni. Ovo su glavni razlozi zbog koji mnogi časopisi zahtevaju u klasičnom preglednom članku jasno definisanu strategiju istraživanja i kriterijume za isključenje odnosno uključivanje studija. Za pisanje preglednog članka predložimo sledeći način³¹: napravite sažetak o novim idejama ili novim iskustvima oko koji će se pregledni rad centrirati; izaberite strategiju za pregled literature, sakupite relevantnu literature; angažujte koautore ako je neophodno, unesite citate u elektronske baze, organizujte podnaslove vašeg preglednog članka. Iako organizacija preglednog rada nije stroga oni ipak poseduju svoju unutrašnju organizaciju. Dobra organizacija se postiže pravljenjem skice (outline) koja se pretvara u sadržaj, a sastavni delovi slede logičan red.¹¹ Urednici ponekad pre pisanja preglednog članka žele da im autori dostave skicu i na osnovu nje procenjuju da li će ili ne prihvatiti takav pregledni rad. Ovakvi zahtevi urednika biomedicinskih časopisa nisu kapric već su zasnovani na potrebama i zahtevima korisnika časopi-

sa koje urednici dobro poznaju. Pregledni rad se razlikuje od originalnog. On je opširniji je i nema posebno propisanu organizaciju rada već je ona prepuštena svakom autoru. Pregledni članak se svrstava u naučne članke zbog svoje originalnosti koja se ogleda u: autorovom odabiru literature, originalnoj analizi i sintezi publikovanih rezultata, oceni trenutnog stanja i predlozima za buduća istraživanja. Postoji nekoliko vrsta preglednih radova:

1. Pravi pregledni rad (Review of the literature, Narrative reviews) rad je iscrpan prikaz literature, često hronološkog reda i predstavlja sistematizaciju objavljenih radova sa anotacijama i obično dugim spiskom referenci. U osnovi ovog rada je kompletnost bibliografije bez detaljne kritičke analize citiranih referenci te se sve manje koristi za publikovanje.²⁸ Ovaj tip preglednog članka je poželjan u situacijama kada tema preglednog rada nije ranije objavljivana i kada se o nekoj temi razvilo pogrešno shvatanje ili polemika.
2. "Up date" predstavlja nastavak već jednom objavljenog članka na istu temu i pri tom sistematizacija naučnih dostignuća počinje od tog prethodnog članka -"update" (tj. počinje njegovim citiranjem.³² Obično se prikazuju novine ili sumira literaturu na zahtev kliničara ili istraživača. Uobičajeno je da za takve pregledne članke urednici angažuju eksperte iz određene oblasti za koje su čitaoci zainteresovani. Iako je uobičajeno da se za takve članke daju honorari besplatni članci se takođe prihvataju.
3. Stanje područja ili oblasti (State of the art) (pruža nova shvatanja u oblastima koje brzo napreduju, najnovija literatura). Ovaj tip preglednog članka se koristi za teme vezane za naučnu oblast koja brzo napreduje. Razmatra samo najnoviju literaturu. Najpoznatiji je svakako Cochrane-ov pregled. Cochrane-ova kolaboracija (može se naći na web sajtu <http://www.cochrane.org>) se sastoji od grupe eksperata iz preko 40 kliničkih grana koji autoritativno pregledaju stotine studija o temama iz njihovih specijalizacija. Oni primenjuju potom meta analize svaki put, kada to

mogu, se za sve uključene studije. Na taj način je omogućeno kliničarima da brzo dobiju odgovore na najčešća pitanja i pri tome su odgovori bazirani na ekspertskoj analizi.

4. Meta-analiza (opšti pregled - Overview) ili kvantitativna sinteza (Quantitative synthesis). nastaje kada se svi podaci, objavljeni u različito vreme i na različitim mestima, integrišu i kombinuju, pa posebnim postupkom detaljno analiziraju, iz njih može da proistekne nova naučna informacija, u novoj vrsti naučnog rada - meta analizi. Razlikuje se od tradicionalnog pregleda literature. Meta analiza pokušava da odgovori na ciljano kliničko pitanje i pri tome koristi ozbiljne i stroge statističke analize brojnih istraživačkih studija.²⁹ Ovaj tip preglednog rada predstavlja vodič za pisanje nekvantitativnih sistematizovanih pregleda. Predstavlja kvalifikovanu verziju preglednog rada koja manje zavisi od subjektivnosti autora.

Pisma uredništvu (Letters to the Editor) su kratki napisi u kojima se komentarišu prethodno objavljeni radovi. Štampaju se u posebnim odeljcima časopisa i u njima se prvenstveno komentarišu, najčešće kritikuju, a ređe pohvaljuju, radovi objavljeni u tom istom časopisu. Komentari nisu uopšteni, niti zlonamerni, a kritike moraju biti argumentovane ili podacima iz literature ili rezultatima sopstvenih istraživanja i saopštene u učtivoj formi. Autor se u pismu obraća uredniku časopisa, kao nepristrasnom posredniku. U mnogim časopisima ovaj vid napisa predstavlja prestižan oblik komunikacije i može se citirati ukoliko ima preko 5 referenci. Pismo uredništvu treba da bude što kraće (obično svaki časopis ograničava dužinu pisama što je istaknuto i u upustvima autorima) i veoma je važno da se sopstvena iskustva navedena u ovoj vrsti napisa ne mogu kasnije, u produženoj formi, koristiti za pisanje originalnog naučnog rada zato što se to smatra višestrukim publikovanjem.¹⁴

Prethodno saopštenje (Preliminary Reports - Short Communication) predstavlja prvo, kraće obaveštenje o rezultatima nekog istraživanja. U okviru prethodnog saopštenja mogu se objaviti: interesantni naučni rezultati, provokativne pret-

postavke i rezultati uočeni empirijski, bez kontrolisane studije, koja se planira. Najvažnija razlika u odnosu na originalni naučni rad je u tome što ne sadrži sve detalje (najčešće opisan metod istraživanja) koji su potrebni da bi se istraživanje moglo reprodukovati.¹⁴

Brza komunikacija (Rapid or fast communication) predstavlja originalan rad koji se brzo prihvata, a jedan od preduslova je da mora biti napisan tako da ne zahteva ozbiljne ispravke teksta.

Disertacija (Dissertation) i Teza (Thesis) su samostalna i originalna naučna dela kojima kandidat dokazuje svoju sposobnost za samostalno istraživanje. To su naučni radovi neophodni za sticanje stepena doktora nauka odnosno stepena magistra nauka. Doktorat ima sedmosekularnu tradiciju i uveden je slično zvanjima u udruženju zanatlija kako bi nosilac akademskog zvanja dobio određena prava i privilegije.³³

Saopštenja sa naučnih skupova (Conference paper) predstavljaju objavljeni radovi u zbornicima radova a njihove važne karakteristike su originalnost, prvo objavljivanje, dostupnost, itd.

Predavanja po pozivu (Invited lecture) su radovi koji se publikuju i prezentuju na plenarnim sednicama različitih skupova. Prilikom da održe ovakva predavanja dobijaju eminentni stručnjaci određenih oblasti.

ČLANCI BLISKI NAUČNIM

Članci bliski naučnim su: Stručni članci (Professional article), Revijski stručni članci (Review professional article) i Prikaz slučaja/slučajeva (Case report, Report of cases).

Stručni članci (Professional article) se po strukturi ne razlikuju od originalnih članaka ali ne poseduju hipotezu za rešenje nekog problema, ne opisuje novo saznanje već se obradjuje već poznato odnosno opisano i nema detaljnog opisa metode i tehnike rada te nema mogućnosti reproducibilnosti dobijenih rezultata. U njemu su nasuprot jedna drugoj naučna istina i iskustvena istina, tj. rezultati opisani onako kako smo ih našim čulima konstatovali.

Revijski stručni članci (Review professional article) predstavlja na sistematičan način prikazivanje rezultata objavljenih članaka (pregled literature).

Prikaz slučaja/slučajeva (Case report, Report of cases) imaju praktičnu primenu u edukaciji kliničara u pogledu kliničkih ispoljavanja, načina ispitivanja i/ili lečenja pacijenata sa neuobičajenim problemima. U okviru prikaza slučaja mogu se objaviti³⁴: klinička stanja koja do sada nisu publikovana, neuobičajene i neobjavljene prezentacije poznatih kliničkih stanja, neočekivano povoljni ili nepovoljni efekti primenjene terapije, prethodno neobjavljena neželjena reakcije na primenjeno lečenje, greške u dijagnostici nastale kao posledica primene neadekvatnih testova ili neuobičajene kliničke prezentacije, primena novih dijagnostičkih postupaka i povezivanje određenog fenotipa sa novootkrivenim genom. Pre započinjanja pripreme prikaza slučaja svaki autor mora da sebi postavi, ali i da odgovori na sledeća tri pitanja:

1. Šta hoću da prikažem?,
2. Kako da to uradim? ,
3. Kom časopisu da ponudim rad?

Prvi korak u pripremi rada je dobro pretraživanje literature da bi se potvrdila retkost teme. Raritet nije jedini kriterijum za objavljivanje prikaza slučaja. Kliničko stanje, dijagnostički i terapijski postupci koji su primenjeni moraju da donesu neku novu informaciju i da omoguće u budućnosti jednostavnije postavljanje dijagnoze, da ukažu na prednosti određenih metoda lečenja ili mogućnosti neke neočekivane komplikacije.¹⁴ Struktura prikaza slučaja je slična strukturi originalnog naučnog rada: Naslov, Autorstvo, Uvod, Opis slučaja, Diskusija, Reference i eventualno Zahvalu. U odnosu na naučni rad specifičan je obim i sadržaj pojedinih delova napisa. U većini časopisa ograničena je dužina napisa (maksimalan broj reči koje može da sadrži prikaz slučaja obično iznosi 1500-2000), kao i broj slika, grafikona i referenci. Zato je veoma važno pažljivo pročitati uputstva za autore časopisa u koji se želi poslati rad. Broj autora je manji u odnosu na broj autora u naučnom radu - obično do tri autora koji su svojim radom obim-

nijim od rutinskog doprineli da rad bude saopšten. Ono što je veoma važno prilikom prikaza slučaja je etičnost tj. apsolutno poštovanje ličnosti bolesnika - potpuna anonimnost pacijenta kako u tekstu, tako i u prikazu slika. Bolesnika uvek treba tretirati kao osobu, a ne kao "slučaj". Pojedini časopisi čak insistiraju na pismenoj saglasnosti pacijenta da njegova istorija bolesti bude objavljena.

Ostali članci bliski naučnim su: istorijski pregledi, prikazi knjiga i rubrike u spomen.

Ovim kratkim osvetljavanjem vrsta i osnovnih karakteristika naučnih članaka i članaka bliških naučnim je nastao pregledom domaće i strane literature uz izborom najčitljivijih tekstova. Pomenuta literatura je citirana, i toplo je preporučujemo, a u međuvremenu se nadamo da će ovaj tekst iako kratak i koncizan biti od koristi i autorima i čitaocima časopisa.



Slika 1. Modifikaciju ilustracije Dejvida Zina (Introduction to the Responsible Conduct of Research) je uradio Dr Milosav Kiurski, patolog, Služba kliničke patologije KBC Zemun

Literatura

1. Boorstin DJ. Svet otkrića. Pripovest o čovekovoj potrazi za spoznanajom sveta i samog sebe. Geopolitika, Beograd 2001, pp. 391-423.
2. Garfield E, Welljams – Dorof A. Citation data: their use as quantitative indicators for science and technology evaluation and policy-making. Current Contents 1922;49:5-13.
3. Igić R. The influence of the civil war in Yugoslavia on publishing in peer-reviewed journals. Scientometrics 2002;53:447-52..
4. Kotur FP. How to write a scientific article for a medical journal? Indian J. Anaesth. 2002;46(1):21-25.
5. Savić JĐ. Kako napisati, objaviti i vrednovati naučno delo u biomedicini. Pogl. II. Kultura Beograd, Beograd 2001;
6. Božinovic Lj. Dujčić A, Žižić Borjanović S, Slavković V. Ured. Medicinski časopisi i članci. Pangraf, Beograd, 2004.
7. Vučković-Dekić Lj. Report on the Meeting "Publication Ethics and Good editorial Practice", 12 october 2005, Beograd, Serbia&Montenegro. Journal of BUON 2005;10:571-73.
8. Brkić S, Vučković-Dekić Lj, Bogdanović G, ured. Publikovanje u biomedicini - Naučnoistraživački rad i prezentovanje rezultata istraživanja. Primaprint, Novi Sad 2004
9. Božinović LJ. Publikovanje u biomedicinskim časopisima – autorstvo. U: Božinovic Lj. Dujčić A, Žižić Borjanović S, Slavković V. Ured. Medicinski časopisi i članci. Pangraf, Beograd, 2004;str.23-26.
10. Gustavii B. Typing U: Gustavii B.How to Write and Illustrate a Scientific paper. Cambridge University press, Cambridge 2003;pp.97-108.
11. Peat J, Elliott E, Baur L, Keena V.Writing your paper. In: Peat J, Elliott E, Baur L, Keena V. Scientific Writing - Easy when you know how.Chapt. 3. BMJ Publishing Group, London 2002;pp.48-92.
12. Orlić M, Milenković S, Berisavac I, Putniković B. Gluvić Z, Čvorović Lj. Zainteresovanost lekara KBC Zemun-a da publikuju rezultate svoga rada. Matera Medica 2005;(2):59-66.
13. Tomić V. Kognitivni aspekti motivacije i satisfakcija bavljenja naučnim radom u medicini U: Božinovic Lj. Dujčić A, Žižić Borjanović S, Slavković V. Ured. Medicinski časopisi i članci. Pangraf, Beograd, 2004;str .30-37.
14. Todorović Lj. Pisanje originalnog (naučnog) članka struktura IMRAD. U: Brkić S, Vučković-Dekić Lj, Bogdanović G, ured. Publikovanje u biomedicini - Naučnoistraživački rad i prezentovanje rezultata istraživanja. Primaprint, Novi Sad 2004;str.49-58.
15. Savić JĐ. Pisanje izveštaja o naučnom istraživanju. U: Savić JĐ. Kako napisati, objaviti i vrednovati naučno delo u biomedicini. Pogl. II. Kultura Beograd, Beograd 2001;str.8-56.

16. Bauchner J, Sharfstein J. Failure to report ethical approval in child health research: review of published papers. *BMJ* 2001;323:318-19
17. Milenković S, Berisavac I, Orlić M, Putniković B. Kako napisati originalan (naučni ili stručni) članak.. *Materia Medica* 2005;21: (supl.1.):5-9.
18. Todorović Lj. uređivanje naučnih časopisa. U: Božinović Lj. Dujić A, Žižić Borjanović S, Slavković V. Ured. Medicinski časopisi i članci. Pangraf, Beograd, 2004; str.5-11
19. Bauchner J, Sharfstein J. Failure to report ethical approval in child health research: review of published papers. *BMJ* 2001;323:318-19.
20. Moher D, Dulberg CS, Wels GA. Statistical power, sample size, and their reporting in randomised controlled trials. *JAMA* 1994;272:122-24.
21. Spence AA. Discussion. In: Hall GM , ed. How to write a paper. London: BMJ Books; 1998 pp.31-5.
22. Hall GM. Structure of a scientific paper. In: Hall GM ed. How to write a paper. London: BMJ Publishing Group; 1994. pp.1-5.
23. Lilleyman JS. How to write a scientific paper-a rough guide to getting published. *Arsh Dis Child* 1995;310:985-987.
24. Bogdanović G, Brkić S. Pisanje naslova i sažetka. U: Brkić S, Vučković-Dekić Lj, Bogdanović G, ured. Publikovanje u biomedicini – naučno-istraživački rad i prezentovanje rezultata istraživanja. Primaprint, Novi Sad 2004; str.59-64.
25. Orlić M, Putniković B, Milenković s, Berisavac i. Šta treba znati o sažetku. *Materia Medica* 2005; 21 (supl.1):10-11.
26. Davis M. Titles and abstracts. In: Davis M. Scientific Papers and Presentations. Chapt. 10. Academic Press, San Diego 1997; pp.99-102
27. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals ([http:// www.icmje.org/](http://www.icmje.org/)), update 2005
- ili * prevod originalnog teksta na srpski jezik u suplementu časopisa *Materia Medica* 2005;21: (supl.1.):21-26.
28. Savić J. Podnošenje rukopisa - komunikacija sa uredništvom.. U: Brkić S, Vucković-Dekic Lj, Bogdanović G, ured. Publikovanje u biomedicini -Naučnoistraživački rad i prezentovanje rezultata istraživanja. Primaprint, Novi Sad 2004; str. 94-97.
29. Bakić-Stojanović N. Pregledni (Revijski) rad. U: Brkić S, Vučković-Dekić Lj, Bogdanović G, ured. Publikovanje u biomedicini -Naučnoistraživački rad i prezentovanje rezultata istraživanja. Primaprint, Novi Sad 2004; str.68-71.
30. Peat J, Elliott E, Baur L, Keena V. Other types of documents. In: Peat J, Elliott E, Baur L, Keena V. Scientific Writing – Easy when you know how. Chapt. 3. BMJ Publishing Group, London 2002; pp.165-187.
31. Putniković B, Čvorović Lj, Milenković S. Ko i kako piše pregledni članak. *Materia Medica* 2005,22(1) (supl.1):14-15.
32. Siwek J, Gourlay ML, Slawson DC, Shaughnessy AF. How to write an evidence-based clinical review article .*Am Fam Physician*, 2002;65(2):251-8.
33. Igić R. Kako napisati projekat doktorske disertacije. U: Božinović Lj. Dujić A, Žižić Borjanović S, Slavković V. Ured. Medicinski časopisi i članci. Pangraf, Beograd, 2004; str.83 -87.
34. Cvetković Z. Kada i kako pisati ostale naučne napise. *Materia Medica* 2005,22(1)(supl.1):16-17.

UPUTSTVO AUTORIMA

Definicija časopisa

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM je časopis Podružnice SLD u Leskovcu. Objavljuje originalne radove iz svih grana medicine, stomatologije i srodnih medicinskih grana, stručne radove, prethodna saopštenja, prikaze slučajeva, metode lečenja i hirurških tehnika, radove iz eksperimentalne medicine, istorije medicine i zdravstva, revijske radove po pozivu, radove sa kongresa i sastanaka održanih u zemlji i inostranstvu, preglede stručne literature, pisma glavnom uredniku i sve informacije od značaja za razvoj medicine i zdravstva. Radovi i abstrakti sa stručnih sastanaka, simpozijuma i kongresa publikuju se kao supplementum.

Priprema rada

Radovi moraju biti napisani prema uputstvu. Uređivački odbor određuje recenzente iz redakcionog kolegijuma iz relevantne oblasti.

O izboru radova za štampanje odlučuje glavni urednik, na osnovu predloga Uređivačkog odbora.

Radovi se razmatraju pod uslovom da se podnose samo ovom časopisu, da do tada nisu bili štampani, ili u isto vreme podneti za štampanje drugom časopisu. Može se štampati kompletan rad koji sledi ranije objavljene rezultate u vidu abstrakta u drugom časopisu.

Za ispravnost i verodostojnost podataka i rezultata odgovaraju isključivo autori. Štampanje rada ne znači da glavni urednik, urednici, Uređivački odbor i Redakcioni kolegijum prihvataju, potvrđuju i odgovaraju za rezultate i zaključke prikazane u radu.

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

Koristiti kratke i jasne rečenice. Prevod pojmova iz strane literature treba da bude u duhu srpskog jezika. Sve strane reči ili sintagme, za koje postoji

odgovarajuće ime u našem jeziku zameniti tim nazivom. Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u oblim zagradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova i brojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr. ^{99}Tc , IL-6, O₂, B₁₂, CD₈).

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

Rukopis rada dostaviti u elektronskoj formi na CD-u i odštampan, na laserskom štampaču, jednodimenzionalno na beloj hartiji formata A4 u tri primerka.

Stranice se obeležavaju brojevima, počev od naslovne strane. Grafikoni, tabele i fotografije se daju na posebnom listu sa naslovom i fusnotom, kao i legende za ilustracije.

Svaka rukopisna komponenta rada mora početi sa novom stranicom sledećim redosledom: naslovna strana, rezime i ključne reči, tekst, zahvalnice, reference, tabele i legende za ilustracije.

Naslovna strana. Na posebnoj, prvoj stranici rukopisa treba navesti sledeće: naslov rada bez skraćenica; puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima; zvaničan naziv ustanova u kojima autori rade, mesto i državu (redosledom koji odgovara indeksiranim brojevima autora); na dnu stranice navesti ime i prezime, adresu za kontakt, broj telefona, faks i e-mail adresu autora zaduženog za korespondenciju.

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

Autori treba da prilože opis doprinosa u rukopisu za svakog koautora pojedinačno. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u zahvalnici s opisom njihovog rada, naravno, uz pisani pristanak.

Sažetak. Uz originalni rad na posebnoj stranici treba priložiti kratak sadržaj rada obima 100-250 reči. Za originalne radove kratak sadržaj treba da ima sledeću strukturu: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Zaključak; svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti. Za prikaze bolesnika kratak sadržaj treba da ima sledeće: Uvod, Prikaz bolesnika i Zaključak.

Ključne reči. Ispod sažetka navesti ključne reči (od tri do šest).

Prevod sažetka na engleski jezik. Na posebnoj stranici priložiti naslov rada na engleskom jeziku, puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima, zvaničan naziv ustanova na engleskom jeziku, mesto i državu. Na sledećoj posebnoj stranici priložiti sažetak na engleskom jeziku (Summary) sa ključnim rečima (Keywords).

Struktura rada. Svi podnaslovi se pišu velikim slovima i boldovano. Originalni rad treba da ima sledeće podnaslove: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura. Prikaz bolesnika čine: Uvod, Prikaz bolesnika, Diskusija, Literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika ili inicijale, brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama.

Uvod: Sadrži cilj rada, jasno definisan problem koji se istražuje. Citirati reference iz relevantne oblasti, bez šireg prikaza radova i podataka sa zaključcima koji su objavljeni.

Metode: Opisati selekciju observacionog ili eksperimentalnog materijala (bolesnici ili laboratorijske životinje, obuhvatajući kontrolne grupe). Dati metode rada, aparate (tip, proizvođač i adresa) i postupak dobijanja rezultata, što dozvoljava drugim autorima da ih ponove. Navesti reference za korišćene metode istraživanja, kao i statističke metode analize. Precizno navesti sve lekove i hemijske agense koji su upotrebljavani, generički naziv(i), doza(e) i načini davanja. Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale, niti broj u bolničkim protokolima.

Statistika: Opisati statističke metode obrade podataka za ocenu rezultata rada i njihovu verifikaciju, upotrebljena dizajn metoda. Ne duplirati podatke u grafikonima i tabelama, izbegavati neadekvatnu upotrebu statističkih termina.

Rezultati: Prikazati rezultate u logičnom rasporedu u tekstu, tabelama i ilustracijama. Ne ponavljati podatke iz tabela i ilustracija, rezimirati samo značajne rezultate. Rezultate merenja iskazati u SI jedinicama.

Diskusija: Naglasiti nove i značajne aspekte istraživanja, kao i zaključke što slede iz njih. Ne ponavljati i detaljno opisivati podatke, ili drugi materijal, što su dati u uvodu ili u rezultatima rada. Uključiti značaj uočenih rezultata, njihova ograničenja i odnos prema zapažanjima i istraživanjima drugih relevantnih autora. Izbegavati navođenje rezultata rada koji su u toku i nisu kompletirani. Nove hipoteze treba navesti samo kada proističu iz rezultata istraživanja. Preporuke su dozvoljene samo ako imaju osnova iz rezultata rada.

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

Literatura. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u pregledu literature, u kojem je dozvoljeno da ih bude do 50. Broj citiranih originalnih radova mora biti najmanje 80% od ukupnog broja referenci, odnosno broj citiranih knjiga, poglavlja u knjigama i preglednih članaka manji od 20%. Ukoliko se domaće monografske publikacije i članci mogu uvrstiti u reference, autori su dužni da ih citiraju. Većina citiranih naučnih članaka ne treba da bude starija od pet godina. Izbegavati korišćenje apstrakta kao reference, a apstrakte starije od dve godine ne citirati. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu treba označiti kao "u štampi" (in press) i priložiti dokaz o prihvatanju rada.

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

Slike i Sheme (crteži). Slike se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa legendom. Primaju se isključivo originalne fotografije u digitalnom formatu, u rezoluciji od 300 dpi, veličine 10×15 cm, a zapisane u JPG ili TIFF formatu. Slike dostaviti na CD-u i odštampane na papiru. Ako se na fotografiji može osoba identifikovati, potrebna je pismena dozvola za njeno objavljivanje. Ako su ilustracije bilo koje vrste bile publikovane, potrebna je dozvola autora za njihovu reprodukciju i navesti izvor.

Grafikoni. Grafikoni treba da budu urađeni i dostavljeni u Excel-u, da bi se videle prateće vrednosti raspoređene po ćelijama. Iste grafikone linkovati i u Word-ov dokument, gde se grafikoni označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa legendom. Svi podaci na grafikonu kucaju se u fontu Times New Roman. Korišćene skraćenice na grafikonu treba objasniti u legendi ispod grafikona. Svaki grafikon odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

Tabele. Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Tabele raditi isključivo u Word-u, kroz meni Table-Insert-Table, uz definisanje tačnog broja kolona i redova koji će činiti mrežu tabele. Desnim klikom na mišu - pomoću opcija Merge Cells i Split Cells - spajati, odnosno deliti ćelije. Tekst ukucati fontom Times New Roman, veličine slova 12 pt, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja teksta. Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele. Svaku tabelu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

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

Decimalni brojevi. U tekstu rada decimalne brojeve pisati sa zarezom. Kad god je to moguće, broj zaokružiti na jednu decimalu.

Jedinice mera. Dužinu, visinu, težinu i zapreminu izražavati u metričkim jedinicama (metar -m, kilo-

gram - kg, litar - l) ili njihovim delovima. Temperaturu izražavati u stepenima Celzijusa (°C), količinu supstance u molima (mol), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (mm Hg). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu, prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI).

Obim rukopisa. Celokupni rukopis rada - koji čine naslovna strana, kratak sadržaj, tekst rada, spisak literature, svi prilozi, odnosno potpisi za njih i legenda (tabele, slike, grafikoni, sheme, crteži), naslovna strana i sažetak na engleskom jeziku - mora iznositi za originalni rad, saopštenje ili rad iz istorije medicine do 5.000 reči, a za prikaz bolesnika, ili edukativni članak do 3.000 reči.

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

Prpratno pismo. Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži: izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, te izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

Slanje rukopisa. Rukopis rada i svi prilozi uz rad mogu se dostaviti preporučenom pošiljkom, imejlom ili lično dolaskom u Uredništvo. Ukoliko se rad šalje poštom ili donosi u Uredništvo, tekst se dostavlja odštampan u tri primerka i narezan na CD (snimljeni materijal treba da je identičan onom na papiru).

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

Radove slati na adresu:

Podružnica SLD Leskovac
Glavni i odgovorni urednik
APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
Leskovac, Ul. Svetozara Markovića br. 116

LISTA ZA PROVERU

OPŠTA UPUTSTVA

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

PRVA STRANICA

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

SAŽETAK (100-250 reči)

Originalan rad:

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

Prikaz bolesnika:

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

Summary (100-250 words)

Original article:

- Introduction
- Objective
- Methods
- Results
- Conclusion
- Keywords (3-6)

Case report:

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

TEKST RADA

Originalan rad (do 5.000 reči):

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

Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):

- Uvod
 - Prikaz bolesnika
 - Diskusija
 - Literatura (Vankuverski stil)
- Saopštenje ili rad iz istorije medicine (do 5.000 reči)

PRILOZI

Tabele (Word):

- Tabela 1.

Grafikoni (Excel, link u Word):

- Grafikon 1.

Slike (original, skenirano, 300 dpi)

- Slika 1.

Sheme (CorelDraw)

- Shema 1.

OSTALO

- skraćenice u latinici podvući
- decimalni brojevi sa zarezom
- jedinice SI

SLANJE RADA

- poštom ili lično u tri identična odštampana primerka i snimljena na CD; e-mail
- izjave s potpisima svih autora
- opis doprinosa u radu svih autora
- propratno pismo

