



Acta

Medica



Croatica

Vol. 69 2015.
Broj 1
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 69 (1)
1-72 (2015)
ISSN 1330-0164

ACTA MEDICA CROATICA

GLASILO AKADEMIJE MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia,

Praška 2/III
10000 Zagreb
Croatia

Urednica – Editor-in-Chief

NASTJA KUČIŠEC-TEPEŠ

Tajnik – Editorial Assistant

ILIJA KUZMAN

Tehnička urednica – Editor

DUNJA BERITIĆ-STAHULJAK

Urednički odbor – Section Editors

Iva Alajbeg, Marko Banić, Nikolina Bašić Jukić, Iva Dekaris, Marko Duvnjak, Josip Djelmiš, Alenka Gagro, Josipa Kern, Petar Kes, Dragutin Košuta, Ratko Matijević, Zvonko Rumboldt, Adriana Vince

Predsjednica Uredničkog savjeta – Chief Council

JASNA LIPOZENČIĆ

Urednički savjet – Editorial Council

Mladen Belicza (Zagreb), Eugenija Cividini (Zagreb), Theodor Dürriegl (Zagreb), Vladimir Goldner (Zagreb), Hans Georg Fassbender (Mainz), Olga Jelić (Slavonski Brod), Tatjana Jeren (Zagreb), Vjekoslav Jerolimov (Zagreb), Anica Jušić (Zagreb), Eduard Klain (Zagreb), Luka Kovačić (Zagreb), Jan Murker (München), Vasilije Nikolić (Zagreb), M. William Novick (Memphis), Vlado Oberiter (Zagreb), Željko Reiner (Zagreb), Danijel Rukavina (Rijeka), Melita Valentić-Peruzović (Zagreb), Pietro Vajlo (Napoli), John Wallwork (Cambridge), Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb), Željko Zupančić (Zagreb)

Adresa Uredništva – Address of the Editorial Board

ACTA MEDICA CROATICA

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske

Praška 2/III

10000 Zagreb, Hrvatska

Tel/fax: +385 1 46 40 586; E-mail: amzh@zg.t-com.hr

Časopis se tiska pet puta godišnje. Naručuje se neposredno od Uredništva. Godišnja pretplata u zemlji iznosi za ustanove 500,00 kn, za pojedince 150,00 kn, a uplaćuje se na broj računa 2360000-1101481831. Pretplata u inozemstvu iznosi protuvrijednost US \$ 150.- koju treba uplatiti na račun Privredna banka Zagreb, d.d. No. 70310998200-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb, Praška 2/III, Hrvatska (za Acta Medica Croatica).

The Journal is published five4 times a year. Orders can be placed directly to our Editorial Office. The annual subscription in the country for institutions 500.00 kn, for individuals 150.00 kn to be paid to the account No. 2360000-1101481831; abroad: the equivalent of US \$150.- to be paid to our foreign currency bank account „Privredna banka Zagreb, d.d.“ No. 70310998200-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb, Praška 2/III, Hrvatska (for Acta Medica Croatica).

Lektor – Lector

Antonija Redovniković

Omotna stranica – Cover design

Ivan Picelj

Tisak – Printed by

Gradska tiskara Osijek d.d., 31000 Osijek, Croatia

Tiska se u 500 primjeraka – Printed in 500 copies

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske

Acta Med Croatica • Vol. 69 Br. 1 • Str. 1-76 • Zagreb, ožujak 2015.

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Indexed/abstracted in:

Biosis Previews

Cancerlit

Embase/Excerpta Medica

Health Planning and Administration

Medline/Index Medicus

Toxline

EBSCO

NEKI POKAZATELJI ZDRAVSTVENOG STANJA STANOVNIŠTVA REPUBLIKE HRVATSKE

DINKO PUNTARIĆ, INA STAŠEVIĆ¹, DARKO ROPAC², TAMARA POLJIČANIN³ i DIJANA MAYER³

Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek, Hrvatska, ¹Evropski univerzitet, Brčko distrikt, BIH, ²Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb i ³Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, Hrvatska

U članku su prikazana temeljna načela zdravstvene zaštite, mjere zdravstvene zaštite te strateški ciljevi tih mjera u Republici Hrvatskoj. Zdravstvena zaštita i zdravlje stanovništva ne ovise isključivo o djelovanju zdravstvenog sustava već i o različitim demografskim pokazateljima. Uspješnost provođenja zdravstvene zaštite u velikoj mjeri ovisi o strukturi zdravstvenih ustanova i zdravstvenih djelatnika. U zdravstvenom sustavu krajem 2013. godine bilo je stalno zaposleno 74.489 djelatnika. Od toga su 77 % zdravstveni djelatnici. Najviše je zdravstvenih djelatnika srednje stručne spreme (37,7 %), a liječnici čine 17,4 % zaposlenih. U ocjeni zdravstvenog stanja populacije od najvećeg su značenja određeni zdravstveni pokazatelji. Vodeći uzrok smrti u Hrvatskoj su cirkulacijske bolesti od kojih je u 2012. umrlo 24.988 osoba (585,5/100.000). Od novotvorina je umrlo 13.940 osoba (326,6/100.000). Slijede ozljede i otrovanja (69,1/100.000), bolesti probavnog sustava (53,1/100.000) i bolesti dišnog sustava (50,4/100.000). Prikazani su podatci o kretanju nezaraznih bolesti iz nekoliko nacionalnih registara (za rak, za zlorabu psihoaktivnih droga, o invalidnim osobama, za šećernu bolest, za samoubojstva). Posebno je istaknuto značenje cijepljenja u suzbijanju nekih zaraznih bolesti te prikazano bogato iskustvo i odlični rezultati postignuti u tom području u Republici Hrvatskoj. Epidemiološka situacija u Hrvatskoj u pogledu zaraznih bolesti može se ocijeniti povoljnom. Tome je uz opće uvjete života svojim radom sigurno pridonio cjelokupni zdravstveni sustav. Takvo stanje izjednačuje Hrvatsku s razvijenim zemljama Europe i svijeta.

Ključne riječi: zdravstvena zaštita, morbiditetne i mortalitetne stope, nacionalni registri, cijepljenje, Republika Hrvatska

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Dinko Puntarić, dr. med.
Sveučilište J. J. Strossmayera
Medicinski fakultet
Katedra za javno zdravstvo
Huttlerova 4
31 000 Osijek, Hrvatska
E-pošta: dinko.puntaric1@gmail.com

NAČELA, MJERE I STRATEŠKI CILJEVI ZDRAVSTVENE ZAŠTITE U REPUBLICI HRVATSKOJ

Temelj zdravstvene zaštite u Republici Hrvatskoj određen je Ustavom. Time je svakom građaninu zajamčeno pravo na zdravstvenu zaštitu u skladu sa zakonom (1). Jedan od temeljnih zakona, koji se odnosi na organizaciju zdravstvene zaštite, je Zakon o zdravstvenoj zaštiti (2). Ovim Zakonom definiran je pojam zdravstvene zaštite kojim se navodi da je zdravstvena zaštita skup aktivnosti za očuvanje i unaprjeđenje zdravlja, sprječavanje bolesti, rano otkrivanje bolesti, pravodobno liječenje, zdravstvena njega i rehabilitaci-

ju. Država osobito štiti materinstvo, djecu i mladež te stvara socijalne, kulturne, odgojne, materijalne i druge uvjete kojima se promiče ostvarivanje prava na dostojan i zdrav život. Svatko je dužan, u sklopu svojih ovlasti i djelatnosti osobito skrb posvećivati zaštiti zdravlja ljudi, prirode i ljudskog okoliša.

Načela zdravstvene zaštite su:

- *sveobuhvatnost* zdravstvene zaštite uključuje cjelokupno stanovništvo
- *kontinuiranost* zdravstvene zaštite postiže se ukupnom organizacijom zdravstvene djelatnosti, osobito na razini primarne zdravstvene djelatnosti koja pruža neprekidnu zdravstvenu zaštitu stanovništvu kroz sve životne dobi

- *dostupnost* zdravstvene zaštite ostvaruje se takvom rasprostranjenosti zdravstvenih ustanova koja će omogućiti stanovništvu podjednake uvjete zdravstvene zaštite
- *cjelovit pristup primarne zdravstvene zaštite* osigurava se provođenjem objedinjenih mjera za unaprjeđivanje zdravlja i prevencijom bolesti te liječenjem i rehabilitacijom
- *specijalizirani pristup* specijalističko-konzilijarne i bolničke zaštite osigurava se organiziranjem i razvijanjem posebnih specijaliziranih kliničkih, javnozdravstvenih dostignuća i znanja te njihovom primjenom u praksi.

Mjerama zdravstvene zaštite označava se skup mjera kojima se nastoji očuvati i unaprijediti zdravlje svakog člana zajednice. Kada se planiraju mjere zdravstvene zaštite treba se imati na umu najšira definicija zdravlja što je definirano fizičkim, psihičkim i socijalnim blagostanjem. Pri tome rano otkrivanje patološke promjene omogućava pravodobno liječenje bez osobitih posljedica za kasnije zdravlje i kvalitetu življenja. S druge strane, kod osoba s trajno oštećenim zdravljem nastoji se osigurati što dužu funkcionalnu samostalnost. Kao što je očito, ovdje se radi o brojnim mjerama koje se kreću u rasponu od unaprjeđenja zdravlja do očuvanja kakve takve funkcionalnosti. Stoga, mjere zdravstvene zaštite čine skup mjera i postupaka koji se primjenjuju kod svakog člana zajednice, potom kod određenih (uglavnom ugroženih) skupina, te napokon kod svih članova zajednice s jedinstvenim ciljem očuvanja zdravlja.

Strateški ciljevi mjera zdravstvene zaštite su: 1. provođenjem programa promocije zdravlja povećati razinu zdravlja stanovništva u cjelini uz smanjenje prevalencije čimbenika rizika za zdravlje. Osnovni čimbenici rizika za zdravlje su nemobilnost, nekvalitetna prehrana, preobilna prehrana, prevelik dnevni unos soli, pušenje, konzumiranje alkohola, upotreba droge, povišene vrijednosti šećera ili kolesterola u krvi, dugotrajni stres, povišen arterijski tlak, ili još opasnija kombinacija pojedinih čimbenika. Nužno je poticati i provoditi programe promicanja zdravlja koji su najjednostavniji i najjeftiniji, a u konačnici najučinkovitiji; 2. Smanjiti pobol, smrtnost i invalidnost od bolesti, ozljeda i stanja na koja se može djelovati preventivnim mjerama i učinkovitom zdravstvenom skrbi. Na svaki način nastoji se smanjiti nastanak novih bolesnika, ili onih s trajno oštećenim zdravljem (invalida), odnosno smanjiti smrtnost koja je povezana s određenim patološkim stanjem. U ovom području do izražaja dolaze programi ranog otkrivanja određenog odstupanja od normalne vrijednosti (povišen šećer, povišen kolesterol, povišen tlak, povišena vrijednost tumorskog biljega) ili ranog otkrivanja patološkog supstrata (PAPA test, citološka pretraga punktata, histološka pretraga uzorka tkiva, UZV, CT, MR i dr.); 3. Nužno je obratiti osobitu pozornost zdravstvenom

stanju i mjerama unaprjeđenja zdravlja populacijskih skupina pod povećanim rizikom. Važno je determinirati takve skupine i rizike kojima su izložene (3-5).

TEMELJNI DEMOGRAFSKI POKAZATELJI

Zdravstvena zaštita i zdravlje stanovništva ne ovise isključivo o djelovanju zdravstvenog sustava i ne mogu se promatrati odvojeno od demografskih, gospodarskih i ekoloških pokazatelja te obrazovne strukture stanovništva. Prema Popisu stanovništva (2011. godine) u Hrvatskoj je bilo 4,284.889 stanovnika (6). Na demografske promjene utjecalo je dugogodišnje smanjivanje broja rođenih, porast smrtnosti mlađih dobnih skupina tijekom rata i negativni migracijski trendovi u prošlom desetljeću. Od 1991. godine Hrvatska ulazi u depopulacijsku fazu prirodnog kretanja. U 2013. godini natalitetna stopa bila je 9,4/1.000, mortalitetna 11,8/1.000, stopa općeg fertiliteta 41,8/1000 a negativna stopa prirodnog kretanja -2,4. Očekivano trajanje života pri rođenju, prema podacima Državnog zavoda za statistiku u 2012. godini, u Hrvatskoj je za oba spola bilo 77,0 godina (za žene 80,1 godina, a za muškarce 73,9 godina). Dojenačka smrtnost u 2013. godini bila je 4,1/1.000 živorođenih (7).

ZDRAVSTVENE USTANOVE I ZDRAVSTVENI DJELATNICI

Ustanove koje obavljaju zdravstvenu djelatnost su u državnom vlasništvu, vlasništvu županija te u privatnom vlasništvu. U državnom vlasništvu su klinike, klinički bolnički centri i državni zdravstveni zavodi. U vlasništvu županija su domovi zdravlja, poliklinike, opće i specijalne bolnice, ljekarne, ustanove za hitnu medicinsku pomoć, ustanove za zdravstvenu njegu u kući te županijski zavodi za javno zdravstvo. Krajem 2013. godine registrirano je ukupno 5.590 jedinica privatne prakse (ordinacije, laboratoriji, privatna praksa ljekarnika, privatna praksa fizioterapeuta i zdravstvene njege u kući). U privatnom vlasništvu nalazi se preko 18 % specijalnih bolnica i lječilišta.

U zdravstvenom sustavu krajem 2013. godine bilo je stalno zaposleno 74.489 djelatnika. Od toga su 77 % zdravstveni djelatnici. Najviše je zdravstvenih djelatnika srednje stručne spreme (37,7 %), a liječnici čine 17,4 % zaposlenih. Među zaposlenim doktorima medicine udio žena je 61,4 %, a specijalista 70,6 %. Raspodjela doktora medicine prema vrsti zdravstvene ustanove u kojoj rade prikazana je u tablici 1. Na jednog liječnika u 2013. godini bile su zaposlene dvije medicinske sestre (8,9).

Tablica 1.

Raspodjela doktora medicine prema vrsti zdravstvene ustanove (2013.)

Zdravstvena ustanova	Udio zaposlenih (%)
Bolnica	59,1
Dom zdravlja	9,3
Ordinacija u koncesiji	13,4
Privatna ordinacija	5,0
Državni zdravstveni zavod	4,0
Samostalna poliklinika	4,7
Hitna medicinska pomoć	4,1

ZDRAVSTVENI POKAZATELJI

Prema podacima koje je objavio Hrvatski zavod za javno zdravstvo za 2013. godinu u djelatnosti opće/obiteljske medicine, u 2013. godini, zdravstvenu zaštitu koristilo je oko 76,4 % osiguranika. Udio pojedinih bolesti na razini opće medicine prikazan je u tablici 2. Od ukupnog broja utvrđenih bolesti i stanja na prvom su mjestu bolesti dišnog sustava. Slijede bolesti srca i krvnih žila, mišićnokoštanog sustava i vezivnog tkiva, genitourinarnog sustava, endokrine bolesti, bolesti prehrane i metabolizma, bolesti kože i potkožnog tkiva, duševne bolesti i poremećaji, bolesti probavnog sustava te ozljede i trovanja (8). Redoslijed se zadnjih godina nije znatno izmijenio (10).

Tablica 2.

Utvrđene bolesti u djelatnosti opće medicine u Hrvatskoj (2013.)

Bolest	Udio (%)
Dišni sustav	16,1
Srce i krvne žile	11,7
Mišićnokoštani sustav i vezivno tkivo	11,3
Genitourinarni sustav	5,8
Endokrini sustav	5,7
Koža i potkožno tkivo	5,4
Duševne bolesti i poremećaji	5,3
Probavni sustav	4,8
Ozljede i trovanja	4,6

Zdravstvenu zaštitu dojenčadi i male djece koristilo je oko 82,5 % osiguranika. Među djecom najzastupljenije su bolesti dišnog sustava (35,7 %), slijede zarazne i parazitarne bolesti (10,0 %), bolesti uha (6,4 %), te bolesti kože i potkožnog tkiva (5,9 %).

Preventivna i specifična zdravstvena zaštita školske djece provode se kao dio djelatnosti zavoda za javno zdravstvo. Programom sistematskih pregleda u školskoj godini 2012/2013. obuhvaćeno je 94 % učenika. Sva su djeca u trećem razredu osnovne škole obuhvaćena probirom na poremećaje vida i vida za boje, a u šestom razredu na razvojne i strukturne poremećaje lokomotornog sustava.

Prema izvješćima iz djelatnosti medicine rada u 2013. godini obavljeno je gotovo pola milijuna sistematskih pregleda. Od toga broja na preventivne preglede zaposlenih odnosi se 64 %. Najveći broj ozljeda dogodio se na radnom mjestu (81,6 %), a prijavljeno ih je 12,4 % manje negoli u prethodnoj godini.

U djelatnosti zdravstvene zaštite žena u 2013. godini od ukupnog broja žena koje su izabrale svog ginekologa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti 36,5 % koristilo je usluge. U primarnoj zdravstvenoj zaštiti žena posebice se prati zaštita trudnica i roditelja. Broj pregleda na razini cijele Hrvatske jest 5,2 po trudnici. One s rizičnom trudnoćom zdravstvenu zaštitu ostvaruju u specijalističko-konzilijarnoj i bolničkoj zdravstvenoj zaštiti. Od najčešćih bolesti i stanja u 2013. godini i dalje su na prvom mjestu menopauzalni i perimenopauzalni poremećaji (10,4 %), slijede postupci u vezi sa sprječavanjem neželjene trudnoće (8,5 %) te drugi čimbenici koji utječu na stanje zdravlja i kontakt sa zdravstvenom službom (8,2 %).

Dio prikupljenih i obrađenih podataka odlaže se dugoročno u registre određene bolesti ili patološkog stanja. Registri su jedan od sofisticiranih statističko-epidemioloških instrumenata u javnom zdravstvu. Njima se poimenično i doživotno prate osobe s određenim oštećenjem zdravlja. To se posebno odnosi na registre kroničnih bolesti. Redovna zdravstvena statistika ne može dati informaciju o broju oboljelih od neke kronične bolesti i njihovoj sudbini nakon postavljanja dijagnoze i provedene terapije. Stoga su uvedeni registri koji omogućavaju uvid u raznovrsne aspekte kroničnih i drugih bolesti, ali ne s kliničkog nego s javno-zdravstvenog aspekta. U Hrvatskoj se vode nacionalni registri za rak, psihoze, suicide, dijabetes, ovisnike o psihoaktivnim drogama, AIDS, aktivnu tuberkulozu, legionarsku bolest i profesionalne bolesti.

Promatrano ukupno u Republici Hrvatskoj vodeći uzroci smrti u 2013. godini prikazani su u tablici 3. Tri četvrtine svih uzroka smrti u Hrvatskoj su iz prvih dviju skupina bolesti (8).

Tablica 3.

Vodeći uzroci smrti u Hrvatskoj (2013.)

Uzrok smrti	Incidencija (na 100.000)
Cirkulacijske bolesti	585,5
Novotvorine	326,6
Ozljede i otrovanja	69,1
Bolesti probavnog sustava	53,1
Bolesti dišnog sustava	50,4
Nesretni slučaj	49,3
- padovi	24,4
- samoubojstva	18,2
- ubojstva	1,2

REGISTRI KRONIČNIH BOLESTI I STANJA

Registar za rak osnovan je 1959. godine radi prikupljanja, obrade i analize podataka o incidenciji raka. Od 1994. godine Registar za rak RH punopravni je član Međunarodne udruge registara za rak (IACR) sa sjedištem u Lyonu, Francuska, a uključen je i u mrežu registara za rak (ENCR). Kako bi se stekao uvid u značenje takvog registra dajemo prikaz nekih temeljnih pokazatelja do kojih se došlo analizom podataka iz ovog Registra za 2013. godinu. Stopa incidencije iznosila je 490,4/100.000 (muškarci - 551, žene - 433,8). Pet najčešćih sijela raka prema spolu prikazano je u tablicama 4 i 5 (10). U pogledu incidencije karcinoma Hrvatska se izjednačila s drugim zemljama (11,12).

Tablica 4.

Najčešća sijela raka u Hrvatskoj – muškarci (2013.)

Sijelo	Muškarci (%)
Traheja, bronhi, pluća	19
Prostata	15
Kolon	8
Mokraćni mjehur	7
Rektum i sigma	6

Tablica 5.

Najčešća sijela raka u Hrvatskoj – žene (2013.)

Sijelo	Žene (%)
Dojka	24
Traheja, bronhi, pluća	8
Kolon	8
Tijelo maternice	7
Jajnik	5

Svi podatci o osobama liječenima zbog zloporabe psihoaktivnih droga u sustavu zdravstva prikupljaju se i prate od 1978. godine u *Registru osoba liječenih zbog zloporabe psihoaktivnih droga*. Tijekom 2013. godine u zdravstvenim ustanovama registrirano je 7.857 osoba liječenih zbog ovisnosti o psihoaktivnim drogama. U dobi do 20 godina bilo ih je 7,8 %, a najviše je liječenih ovisnika bilo u dobnoj skupini između 30 i 34 godine (25,4 %). Morfinski tip ovisnosti je najprisutniji među liječenim ovisnicima (80,4 %), dok je kanabis prisutan u 13,3 % slučajeva. Prosječna dob prvog uzimanja kanabinoida je 16,3 godine.

Hrvatski registar o osobama s invaliditetom počeo je s radom 2002. godine. Točni podatci o disabilitetu – invaliditetu preduvjet su za planiranje odgovarajućih preventivnih mjera i donošenje programa za osobe s invaliditetom. Hrvatska je prepoznajući taj problem donijela adekvatnu zakonsku regulativu. U Hrvatskoj je evidentirano 11,9 % invalida (13).

Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću osnovan je 2000. godine s ciljem unaprjeđenja zdravstvene zaštite osoba sa šećernom bolešću, utvrđivanja incidencije i prevalencije šećerne bolesti i njenih akutnih i kroničnih komplikacija, praćenje morbiditeta i mortaliteta, te osnovnih kliničkih pokazatelja na nacionalnoj razini. U 2013. godini registrirano je 241.990 punoljetnih osoba (s navršenih 18 godina života) s dijagnozom šećerne bolesti (7,1 %-tnog segmenta populacije).

Iz *Registra učinjenih samoubojstava* evidentno je najmanji broj suicida, u prošloj dekadi, zabilježen 1995. god. (19,4/100.000), te u razdoblju 2000.-2013. (20,9-18,1/100.000). Omjer samoubojstava muškaraca i žena u istom razdoblju kretao se u rasponu od 2,2 do 3,7:1. I u ovom području Hrvatska ne odstupa značajno od drugih zemalja (14).

ZARAZNE BOLESTI I CIJEPLJENJE

Praćenje, proučavanje, sprječavanje i suzbijanje raznih bolesti je zbog prioritetne važnosti zakonski određeno s više zakona i pravilnika među kojima su najvažniji: Zakon o zdravstvenoj zaštiti, Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti, Pravilnik o načinu prijavljivanja zaraznih bolesti, Pravilnik o načinu provedbe obvezne imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse (15,16).

U skladu sa spomenutim zakonima i pravilnicima, Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, koja je i Referentni centar Ministarstva zdravstva za epidemiologiju, s ulogom tzv. CDC-a (*Centers for Disease Control and Preven-*

tion), djeluje kao središte informacijskog sustava prijavljivanja i praćenja zaraznih bolesti te nadzora nad provedbom svih najvažnijih preventivnih i protuepidemijskih mjera koje provode mnogi i raznoliki sudionici u sustavu zdravstvene zaštite od obiteljskih liječnika do klinika, a unutar tog sustava i posebno za to educirana i opremljena epidemiološka služba u zavodima za javno zdravstvo (8).

Ovdje su prikazani najvažniji podatci i pokazatelji stanja zaraznih bolesti u Hrvatskoj u 2013. godini. Tu se između ostaloga može uočiti vrlo niska učestalost bacilarne dizenterije (19) i hepatitisa A (16), sve to kao povoljna posljedica općeg poboljšanja higijensko-sanitarnih prilika u zemlji. Zahvaljujući sustavnoj vrlo temeljitoj provedbi programa cijepljenja u našoj zemlji, bolesti protiv kojih se cijepi također pokazuju vrlo povoljno stanje i nisku učestalost: difterija (0), tetanus (1), pertusis (109), morbili (0), rubeola (1), parotitis epidemika (35), poliomijelitis (nije zabilježen niti jedan slučaj od 1989., eradicacija je proglašena 2002.). Salmoneloze su razmjerno brojne, no posljednjih desetak godina njihov broj postupno pada (u 2013. godini zabilježeno 1254 slučaja). Tuberkuloza pokazuje povoljan nastavak pada učestalosti (537 slučajeva ili 12,5/100.000). Također je razmjerno povoljno stanje skupine spolnih, odnosno spolno prenosivih bolesti: niska je učestalost sifilisa (80), gonoreje (14), AIDS-a (19). AIDS se kod nas tijekom 25 godina od pojave prvih slučajeva (1986.) zadržava na niskoj razini, jednoj od najnižih u Europi, bez znakova porasta učestalosti, a zahvaljujući sustavnoj primjeni cijelog niza mjera prevencije, od nadzora nad pripravicima iz ljudske krvi do zdravstvenog odgoja i prosvjećivanja (8).

Nacionalni Program obveznog cijepljenja jedna je od najopsežnijih i najuspješnijih preventivnih zdravstvenih akcija u zemlji. Bez obzira na najnovije prijemore i rasprave u javnosti o opravdanosti provođenja takvog programa, u vrijeme kada je značenje mnogih zaraznih bolesti znatno umanjeno, njegovo plansko provođenje obveza je ne samo za građane koji se cijepi, već za liječnike koji provode cijepljenje, a i organizatore i financijere tog programa. Takav stav opravdavaju postignuti rezultati u redukciji morbiditeta, invaliditeta i mortaliteta od bolesti protiv kojih se obavezno cijepi. Primjerice, broj zabilježenih slučajeva u 2013. godini

bio je: difterija (0), tetanus (1), pertusis (109), morbili (0), rubeola (1), parotitis epidemika (35), poliomijelitis (0). Obveznim cijepljenjem obuhvaćene su sljedeće bolesti: difterija (od 1948. godine kada je bilo do 1.400 slučajeva godišnje); tuberkuloza (od 1950. kada je bilo zabilježeno oko 20.000 slučajeva godišnje); tetanus (od 1955. godine, tada s preko 200 slučajeva godišnje); pertusis (od 1959. godine s preko 10.000 slučajeva); poliomijelitis (od 1961. godine s 550 slučajeva godišnje); morbili (od 1968. godine s više od 20.000 slučajeva godišnje); rubeola (od 1975. godine s oko 20.000 slučajeva godišnje); parotitis (od 1976. godine s 14.000 slučajeva godišnje). Program se stalno unaprjeđuje na temelju najboljih stručnih procjena i postupno širi. Godine 1999. uvršteno je cijepljenje protiv hepatitisa B u 6. razredu osnovne škole, a od 2002. cijepljenje protiv hemofilusa influence tipa B za dojenčad. Iste godine uvedeno je i cijepljenje protiv tetanusa za šezdesetgodišnjake. U 2007. uvedeno je cijepljenje protiv hepatitisa B za novorođenčad. Osim programa obveznog cijepljenja u Hrvatskoj se provodi cijepljenje prema epidemiološkim indikacijama protiv: gripe, rabijesa, hepatitisa B i hepatitisa A, pneumokokne bolesti, meningokokne bolesti, žute groznice, krpeljnog meningoencefalitisa i kolere. Analiza postotaka obuhvata osoba predviđenih za cijepljenje u 2013. godini pokazuje da je u primovakcinaciji kod svih cijepljenja postignut zakonom propisan minimum (95 %). I u revakcinaciji su postotci visoki.

Epidemiološka situacija u Hrvatskoj u pogledu zaraznih bolesti u 2013. godini može se, kao i prethodnih godina, ocijeniti povoljnom. Tome je uz opće uvjete života svojim radom sigurno pridonijelo cijelo naše zdravstvo. Takvo stanje zaraznih bolesti izjednačuje Hrvatsku s razvijenim zemljama Europe i svijeta u što se sada već uključuje i tuberkuloza s povoljnim silaznim trendom i stopom od 12,5/100.000. Uz navedene povoljne činjenice treba imati na umu da ponegdje postoje nezadovoljavajuće sanitarno-higijensko prilike, osobito u pogledu odlaganja otpadnih tvari, još uvijek su prisutne i posljedice rata, ratne i poratne migracije ljudi i dr. što su sve rizični čimbenici za moguću pojavu nekih zaraznih bolesti (17). Ne treba zanemariti ni mogućnost pojave nekih novih zaraznih bolesti ili izbijanje epidemija osobito opasnih zaraznih bolesti (poput ebole tokom 2013. godine) (18).

L I T E R A T U R A

1. Ustav Republike Hrvatske. NN 28/2001.
2. Zakon o zdravstvenoj zaštiti. NN 150/2008. i dopuna NN 70/2012.
3. Strateški plan razvoja javnog zdravstva za razdoblje 2011. – 2015. Zagreb: Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi, 2011.
4. Ropac D. Javno zdravstvo. Bjelovar: Visoka tehnička škola, 2011.
5. Puntarić D, Ropac D, Jurčev Savičević A i sur. Javno zdravstvo. Zagreb: Medicinska naklada, 2015.
6. Popis stanovništva, kućanstava i stanova 2011., Stanovništvo prema spolu i dobi. Zagreb: DZS, 2011.
7. Državni statistički zavod, Statistički ljetopis za 2012. godinu, Zagreb, 2013.
8. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2013. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2014.
9. Stašević I, Ropac D. Struktura zdravstvene zaštite na području Bjelovarsko-bilogorske županije. Radovi Zavoda za znanstvenoistraživački i umjetnički rad u Bjelovaru 2013; 7: 163-79.
10. Vorko-Jović A, Strnad M, Rudan I, ur. Epidemiologija kroničnih nezaraznih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada, 2010.
11. Incidencija raka u Hrvatskoj. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Služba za epidemiologiju – Registar za rak, Bilteni 1-29, Zagreb, 1986.-2006.
12. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
13. Zakon o hrvatskom registru o osobama s invaliditetom. NN 64/2001.
14. Krug EG et al, eds. Word report on violence and health. Geneva: WHO, 2002.
15. Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti- urednički pročišćeni tekst. NN79/2007., 113/2008, 43/2009.
16. Puntarić D, Ropac D. Opća epidemiologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2004.
17. Ropac D, Stašević I. Javnozdravstveni pokazatelji u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji. Radovi Zavoda za znanstvenoistraživački i umjetnički rad u Bjelovaru, 2013; 7: 149-62.
18. Ropac D, Puntarić D i sur. Epidemiologija zaraznih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada, 2010.

SOME INDICATORS OF HEALTH CARE STATUS IN CROATIA

DINKO PUNTARIĆ, INA STAŠEVIĆ¹, DARKO ROPAC², TAMARA POLJIČANIN³ and DIJANA MAYER³

Josip Juraj Strossmayer University Osijek, School of Medicine, Department of Public Health, Osijek, Croatia, ¹European University, Brčko District, Bosnia and Herzegovina, ²Croatian Academy of Medical Sciences, Zagreb and ³Croatian National Institute of Public Health, Zagreb, Croatia

The article presents the basic principles of health care, health care measures and strategic objectives of these measures in Croatia. The health of the population does not depend solely on the activities of the health care system but also on various demographic indicators. Our success in implementing health care depends largely on the structure of health facilities and health workers. The Croatian health system in late 2013 had permanently employed 74,489 workers. Out of these, 77% were health care workers. Most health care workers had only secondary school education (37.7%); physicians represented 17.4% of the workforce. On assessing the health of the population, certain health indicators are of utmost importance. The leading cause of deaths were circulatory diseases (in 2012, 24,988 persons died, 585.5/100,000). Neoplasms were the cause of death in 13,940 persons (326.6/100,000), then injuries and poisoning (69.1/100,000), diseases of the gastrointestinal system (53.1/100,000), and respiratory diseases (50.4/100,000). Data are presented on the basis of diseases reported from several national registries (cancer, psychoactive drug abuse, the disabled, diabetes, and suicides). The importance of vaccination for the control of infectious diseases in Croatia is especially emphasized, as well as the experience and excellent results achieved in this area. The epidemiological situation in Croatia in terms of infectious diseases can be assessed as favorable. This is due to the general living conditions, which contributed to the entire health system, making Croatia equal to other developed countries of Europe and throughout the world.

Key words: health care, morbidity and mortality rates, national registries, vaccinations, Croatia

Address for correspondence: Professor Dinko Puntarić, MD, PhD
Department of Public Health
Huttlerova 4
HR 31000 Osijek
E-mail: dinko.puntaric1@gmail.com

PRINCIPLES, MEASURES AND STRATEGIC GOALS OF HEALTH CARE IN THE REPUBLIC OF CROATIA

In the Republic of Croatia, health care is determined by the Constitution. Every citizen is guaranteed the right to health care in accordance with the law (1). One of the fundamental acts that refer to the organization of health care is the Health Care Act (2). This Act defines the notion of health care stating that health care is a set of activities for the protection and improvement of health, disease prevention, early detection, timely treatment, medical care and rehabilitation. The State in particular protects motherhood, children and youth, and creates social, cultural, educational, financial and other conditions as to ensure the right to a dignified and healthy life. Everyone is obliged, within their powers and activities, to give special attention to the protection of human health, wildlife and the environment.

The principles of health care are:

- comprehensive health care that includes the entire population,
- continuity of health care is achieved by the overall organization of health care, particularly at the level of primary health care that provides continuous health care for people of all ages,
- accessibility of health care is achieved through a distribution of medical institutions that provide the population with equal opportunities for health care,
- a holistic approach to primary health care is provided by the implementation of integrated measures to improve health, disease prevention, and treatment and rehabilitation, and
- access to specialist counseling and hospital care is provided by organizing and developing specialized clinical and public health achievements with skills and their practical application.

Measures of health care represent a set of measures to preserve and improve health of every member of the community. When planning health care measures, one should place importance on the broadest definition of health, which is defined by physical, mental and social well-being. In doing so, early detection of pathological changes leads to treatment without specific effects on later health and quality of life. However, concerning people with permanently damaged health, the aim is to ensure that they have longer functional independence. This is achieved through a number of measures that range from improving health to preserving any such functionality. Therefore, measures of health care constitute a set of measures and procedures that apply to each member of the community, for certain (mostly disadvantaged) groups, and finally to all members of the community in order to sustain health.

The strategic objectives of health protection measures are as follows: firstly, implementation of health promotion programs to increase the level of health of the population as a whole by reducing the prevalence of health risk factors. The main risk factors for health are lack of mobility, poor diet, excessive food consumption, excessive daily salt intake, smoking, alcohol consumption, drug use, increased levels of sugar or cholesterol in the blood, prolonged stress, high blood pressure, or even more dangerous, a combination of several factors. It is necessary to promote and implement health promotion programs that are simplest and least expensive, and at the same time most effective. Secondly, the aim is to reduce morbidity, mortality and disability from diseases, injuries and conditions that can be influenced by preventive measures and effective health care. All efforts are invested to reduce the influx of new patients or those with permanently damaged health (disabled) and to reduce mortality associated with specific pathological conditions. Programs for early detection of certain deviations from normal values (elevated sugar, high cholesterol, high blood pressure, elevated tumor markers value, etc.) or early detection of pathological substrates (Pap test, cytology of tissue fragments, histologic examination of tissue samples, ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance imaging, etc.) have been employed. It is necessary to pay special attention to health status and measures to improve health of the population groups at risk. It is important to define such groups and the risks to which they are exposed (3, 4, 5).

BASIC DEMOGRAPHIC INDICATORS

Health care and health of the population do not solely depend on the activities of the health care system and cannot be viewed separately from demographic,

economic and environmental indicators, and the educational structure of the population. According to the 2011 census, Croatia had 4,284,889 inhabitants (6). Demographic changes were affected by long-term birth rate decline, increased mortality among younger age groups during the war, and negative migration trends in the past decade. Since 1991, Croatia has been seriously depopulated. In 2013, the birth rate was 9.4/1000, mortality rate 11.8/1000, general fertility rate 41.8/1000, and negative natural population -2.4. Life expectancy at birth in 2012, according to the Central Bureau of Statistics, was 77.0 years (80.1 years for women and 73.9 years for men). The infant mortality rate in 2013 was 4.1/1000 (7).

MEDICAL INSTITUTIONS AND HEALTH WORKERS

Institutions that provide health care are state-owned, county-owned and private. The state-owned institutions are clinics, clinical hospital centers and state health institutes. The county-owned institutions are health centers, clinics, general and specialized hospitals, pharmacies, emergency medicine institutions, nursing homes and county public health institutes. In 2013, a total of 5590 private practices were recorded (clinics, laboratories, private practice pharmacists, private practice physical therapists and home care). More than 18% of special hospitals and rest homes are private.

In late 2013, the health system had 74,489 permanently employed workers, 77% of these health care professionals. Most health care workers had secondary school education (37.7%), and physicians represented 17.4% of the workforce. Among the employed medical doctors, the proportion of women was 61.4% and 70.6% of specialists were women. The distribution of medical doctors according to the type of medical institution is shown in Table 1. Two nurses were employed *per* doctor in 2013 (8, 9).

Table 1.

Distribution of medical doctors according to type of medical institution (2013)

Medical institution	Percentage
Hospital	59.1
Health center	9.3
Health company	13.4
Private practice	5.0
State health institute	4.0
Polyclinic	4.7
Emergency care station	4.1

HEALTH INDICATORS

According to the data released by the Croatian Institute of Public Health for 2013, the general/family medicine health care was used by 76.4% of insured persons. Contribution of some diseases in general medicine practice is shown in Table 2. The most frequent were respiratory system diseases, followed by cardiovascular diseases, musculoskeletal system and connective tissue disorders. Less represented were diseases of the genitourinary system, endocrine diseases, nutritional and metabolic diseases, diseases of the skin and subcutaneous tissue, mental illnesses and disorders, diseases of the gastrointestinal system, injuries and poisoning (8). The order of diseases in the past years has not changed significantly (10).

Table 2.

Contribution of some diseases in general medicine practice in Croatia (2013)

Disease	Percentage
Respiratory system	16.1
Heart and blood vessels	11.7
Musculoskeletal system and connective tissue	11.3
Genitourinary system	5.8
Endocrine system	5.7
Skin and subcutaneous tissue	5.4
Mental illnesses and disorders	5.3
Digestive system	4.8
Injuries and poisoning	4.6

In the area of health care for infants and young children, 82.5% of insured patients used health care services. The most common diseases among children were respiratory diseases (35.7%), followed by infectious and parasitic diseases (10.0%), diseases of the ear (6.4%), and diseases of the skin and subcutaneous tissue (5.9%).

Preventive and specific health care of school children was carried out as part of the public health program. The program of physical examinations in the 2012/2013 academic year covered 94% of all students. All the elementary school third-grade children were included in screening for disorders of color vision, and in sixth-graders for developmental and structural disorders of the locomotor system.

According to the report from the Occupational Health Service, almost half a million physical examinations were conducted in 2013, with preventive examinations of employees accounting for 64% of this number. The

largest number of injuries occurred at the workplace (81.6%), however, the figure was by 12.4% lower as compared with the year before.

Regarding female health care in 2013, the total proportion of women who chose their primary health care gynecologists was 36.5%. In primary health care, the most frequent were visits of pregnant women, with a mean number of examinations reaching 5.2 *per* pregnancy. Those with high-risk pregnancies were monitored in specialist-consultative hospital health care. Out of the most common diseases and conditions in 2013, menopausal and perimenopausal disorders (10.4%) were predominant, followed by procedures related to the prevention of unwanted pregnancies (8.5%) and other factors that influence health status and contact with health services (8.2%).

Part of the collected and processed data has been stored in the registries of a particular disease or pathological condition. Registries are one of the most sophisticated statistical epidemiological tools in public health. They track and monitor individuals with certain health impairments individually and throughout their life. This is especially true in chronic diseases registries. Regular health statistics cannot provide information on the number of people with a chronic illness and their fate after diagnosis and treatment. Therefore, registries have been introduced as to provide an insight into the various aspects of chronic and other diseases from the public health rather than clinical point of view. In Croatia, there are national registries for cancer, psychoses, suicides, diabetes, psychoactive drug addicts, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), active tuberculosis, legionnaires' disease and occupational diseases.

The leading causes of death in 2013 are shown in Table 3. Three-quarters of all death causes in Croatia were from these two groups of diseases (8).

Table 3.

The leading causes of death in Croatia (2013)

Causes of death	Incidence (per 100.000)
Diseases of circulatory system	585.5
Neoplasm	326.6
Injury and poisoning	69.1
Diseases of digestive system	53.1
Diseases of respiratory system	50.4
Accident	49.3
- fall	24.4
- suicide	18.2
- homicide	1.2

REGISTRIES OF CHRONIC DISEASES AND CONDITIONS

The Cancer Registry was established in 1959 with the aim of collecting, processing and analyzing data on cancer incidence. Since 1994, the Croatian Cancer Registry has been full member of the International Association of Cancer Registries (IARC) based in Lyon, France, and it is also member of the European Network of Cancer Registries (ENCR). In order to get an insight into the importance of such a registry, here are some basic indicators obtained by analyzing data from the Registry for 2013. The incidence rate was 490.4/100,000 (men 551.0 and women 433.8). The five most common cancer sites according to sex are shown in Tables 4 and 5 (11). Regarding the incidence of cancer, in Croatia it is comparable to other developed countries (12).

Table 4.

The five most common cancer sites in men (2013)

Site	Percentage
Trachea, bronchus and lung	19
Prostate	15
Colon	8
Bladder	7
Rectum and sigma	6

(Puntarić et al.)

Table 5.

The five most common cancer sites in women (2013)

Site	Percentage
Breast	24
Trachea, bronchus and lung	8
Colon	8
Uterus	7
Ovary	5

(Puntarić et al.)

All information on persons treated for psychoactive drug abuse in the health care system has been collected and monitored since 1978 in the Registry. During 2013, medical institutions registered 7857 people who were treated for psychoactive drug dependency. People younger than 20 accounted for 7.8% of all addicts and the majority of recovering addicts were between 30 and 34 years old (25.4%). Morphine type of addiction was most common among treated addicts (80.4%), while cannabis was present in 13.3% of the cases. The mean age at first consumption of cannabinoids was 16.3 years.

The Croatian Registry of Persons with Disabilities became operational in 2002. Accurate data on disabled people disability are a prerequisite for planning appropriate preventive measures and programs for people with disabilities. Croatia has recognized the problem and adopted appropriate legislation. There are records on 11.9% of disabled people (13).

The National Registry of People with Diabetes was founded in 2000 with the aim of improving health care of people with diabetes, determining the incidence and prevalence of diabetes and its acute and chronic complications, and monitoring morbidity and mortality and other clinical indicators at the national level. In 2013, there were 241,990 adults (aged ≥ 18 years) diagnosed with diabetes (7.1% of this segment of the population).

According to the Registry, the lowest number of suicides was recorded in 1995 (19.4/100,000), and in the 2000-2013 period (from 20.9 to 18.1/100,000). The proportion of male and female suicides in the same period ranged from 2.2 to 3.7. Even in this area, Croatia does not differ significantly from other countries (14).

INFECTIOUS DISEASES AND IMMUNIZATION

Monitoring, research, prevention and control of infectious diseases is of major importance and because of that it has been legally defined by multiple acts and regulations, the most important being the Health Care Act, Protection of the Population from Infectious Diseases Ordinance on the manner of reporting infectious diseases, Ordinance on the manner of implementation of mandatory immunization, seroprophylaxis and chemoprophylaxis (15, 16).

In accordance with these acts and regulations, the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Croatian National Institute of Public Health, which is the referral center of the Ministry of Health for epidemiology, plays the role of the so-called CDC (Center for Disease Control and Prevention), and acts as the center of information for reporting and monitoring communicable diseases and monitoring the implementation of the most important prevention and epidemic control measures implemented by many and varied stakeholders in the health care system, from family doctors to clinical departments. Within this system, there are specially educated and equipped epidemiological services in public health institutions (8).

The most important data and indicators of infectious diseases in Croatia in 2013 are described here. A very

low incidence of bacillary dysentery (19) and hepatitis A (16) has been reported as a result of favorable general improvement in hygiene and sanitary conditions in the country. Thanks to a very thorough implementation of the vaccination program in our country, the diseases against which vaccination is available also have a low frequency, e.g., diphtheria (n=0), tetanus (n=1), pertussis (n=109), measles (n=0), rubella (n=1) epidemic parotitis (n=35), and poliomyelitis (not a single case since 1989 and declared eradicated in 2002). Salmonellosis is relatively common, but in the last ten years, the number of cases has gradually declined (1254 cases recorded in 2013). Tuberculosis has also been on a decline (537 cases or 12.5/100,000). The situation with sexually transmitted diseases is also relatively favorable, with a low incidence of syphilis (80), gonorrhea (14) and AIDS (19). AIDS has been present in Croatia for the last 28 years, since the appearance of the first cases (1986) and remains at a low level thanks to the systematic application of an array of measures for the prevention, surveillance of products derived from human blood, to health education and awareness (8).

The national program of mandatory vaccination is one of the most extensive and most successful preventive health activities in the country. Despite the recent controversy and debate in the public about the justification of conducting such programs at the time when the importance of many infectious diseases has been significantly reduced, this planned execution is an obligation not only for citizens who are vaccinated, but for doctors who conduct vaccination, as well as for the organizers and financiers of the program. Such an attitude is justified by the results achieved in the reduction of morbidity, disability and mortality from diseases against which the public is vaccinated. For example, the following numbers of cases were reported in 2013: diphtheria (n=0), tetanus (n=1), pertussis (n=109), measles (n=0), rubella (n=1), epidemic parotitis (n=35), and poliomyelitis (n=0). Obligatory vaccination included diphtheria (since 1948, when there were up to 1400 cases *per year*); tuberculosis (since

1950 with about 20,000 cases *per year*); tetanus (since 1955, over 200 cases *per year*); pertussis (since 1959 with over 10,000 cases); poliomyelitis (since 1961 with 550 cases *per year*); measles (since 1968 with more than 20,000 cases *per year*); rubella (since 1975 with about 20,000 cases *per year*); and measles (since 1976 with 14,000 cases *per year*). The program is constantly being improved based on the best professional assessment and gradual expansion. In 1999, vaccination against hepatitis B was introduced among sixth-graders, and vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in infants has been carried out since 2002. In the same year, tetanus vaccination for the 60-year-olds was introduced. In 2007, hepatitis B vaccination for infants was introduced. In addition to the mandatory vaccination program in Croatia, according to epidemiological indications, vaccination against flu, rabies, hepatitis B and hepatitis A, pneumococcal and meningococcal disease, yellow fever, tick-borne encephalitis and cholera has been conducted. Analysis of the covered percentage of planned vaccination in 2013 shows that the primary vaccination recorded covered the legally prescribed minimum (95%). The booster shot percentages are high as well.

The epidemiological situation in Croatia in terms of infectious diseases in 2013 could be, as in previous years, considered favorable. Apart from the health care system, general living conditions have certainly contributed to health care. This makes Croatia comparable to other developed countries of Europe and throughout the world. Apart from other diseases, even tuberculosis has seen a downward trend with a rate of 12.5/100,000. In addition to these favorable facts, it is important to keep in mind that sometimes there are poor sanitary and hygienic conditions, especially in terms of waste disposal. Still present are the consequences of war, war and post-war migration of people. All these represent risk factors for the possible occurrence of some infectious diseases (17). There is also the possibility of new infectious disease outbreaks or emerging diseases (such as Ebola in 2013) (18).

R E F E R E N C E S

1. Republic of Croatia: Constitution. Official Gazette. 2001:28. (in Croatian)
2. Health protection act. Official Gazette. 2008:150. (in Croatian).
3. Republic of Croatia. Strategic plan for the development of public health system for 2011-2015. Zagreb: Ministry of Health, 2011. (in Croatian)
4. Ropac D. Public health. Bjelovar: Polytechnics, 2011. (in Croatian).
5. Puntarić D, Ropac D, Jurčev Savičević A, eds. Public health. Zagreb: Medicinska naklada, 2015. (in Croatian)
6. Republic of Croatia. 2011 census. Central Bureau of Statistics, Zagreb, 2011. Available at: <http://www.dzs.hr/Hrv/censuses/census2011/results/censustabshtm.htm>. Accessed 11.8.2014. (in Croatian)
7. Republic of Croatia. Annual statistics report for 2012. Zagreb: Central Bureau of Statistics, 2012. (in Croatian)
8. Republic of Croatia. Annual health statistics report for 2013. Zagreb: Croatian Institute of Public Health, 2014. (in Croatian)
9. Stašević I, Ropac D. Structure of health protection system on area of Bjelovar-Bilogora County. *Radovi Zavoda za znanstvenoistraživački i umjetnički rad u Bjelovaru*, 2013; 7:163-179. (in Croatian)
10. Vorko-Jović A, Strnad M, Rudan I (eds). Epidemiology of chronic non-infectious diseases. Zagreb: Medicinska naklada, 2010. (in Croatian)
11. Cancer incidence in Croatia. Croatian Institute of Public Health, Epidemiology Department, Cancer Registry; Bulletins 1-29; Zagreb, 1986-2006. (in Croatian)
12. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics. 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55:74-108.
13. Republic of Croatia. Act on the protection of disabled and handicapped persons. Official gazette, 2001:64. (in Croatian)
14. Krug EG, Dahlberg L, Mercy JA, Zwi AB, Lozano R. World report on violence and health. Geneva: World Health Organization, 2002. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2002/9241545615_eng.pdf. Accessed 07.07.2014
15. Republic of Croatia. Law on protection of population against infectious diseases. Official Gazette, 2007:79. (in Croatian)
16. Puntarić D, Ropac D (eds). General epidemiology. Zagreb: Medicinska naklada, 2004. (in Croatian)
17. Ropac D, Stašević I. Public health indicators in Bjelovar-Bilogora County. *Radovi Zavoda za znanstvenoistraživački i umjetnički rad u Bjelovaru*, 2013;7:149-162. (in Croatian)
18. Ropac D, Puntarić D (eds). Epidemiology of infectious diseases. Zagreb: Medicinska naklada, 2010. (in Croatian)

UČESTALOST I KARAKTERISTIKE POJAVNOSTI MALIGNIH NEOPLAZMI KOŽE GLAVE I VRATA STANOVNIKA OSJEČKO-BARANJSKE ŽUPANIJE U RAZDOBLJU OD 2004. DO 2012. GODINE

ŽELIMIR ORKIĆ, DINKO PUNTARIĆ¹, EDA PUNTARIĆ², IDA PUNTARIĆ³,
DOMAGOJ VIDOSAVLJEVIĆ⁴, VLATKA GVOZDIĆ⁵ i DIJANA MAYER⁶

Klinički bolnički centar Osijek, ¹Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, ²Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Biološki odsjek, Zagreb, ³Zavod za hitnu medicinu Zagrebačke županije, Velika Gorica, ⁴Opća bolnica Vukovar, Vukovar, ⁵Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju, Osijek i ⁶Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, Hrvatska

Cilj studije bio je istražiti učestalost i karakteristike malignih neoplazmi kože glave i vrata područja Osječko-baranjske županije u razdoblju od 2004. do 2012. u odnosu na spol, dob, mjesto boravka, radno mjesto, zanimanje, tip i lokaciju neoplazme te fenotipske odlike oboljelih. Istraživanje je obuhvatilo sve ispitanike kojima je PHD nalazom potvrđena dijagnoza, a stanovnici su Osječko-baranjske županije. Obradena su ukupno 2.952 oboljela od kojih je bilo 1.487 (50,4 %) muškaraca i 1.465 (49,6 %) žena, što čini približnu godišnju incidenciju od 104/100 000. Srednja dob ispitanika bila je 72 godine. Ispitanici su većinom sa sela, 1952 (66,2 %). Na otvorenom je radilo 2.137 (72,4 %) ispitanika. Najčešće su to poljoprivrednici, 907 (42,4 %) i građevinski radnici (889 ili 41,6 %). S obzirom na tip neoplazme, najčešći je bio bazocelularni tip (2.160 - 73,2 %) oboljelih. Maligni melanom imala su 93 (3,1 %) ispitanika. Lokalizacija maligne neoplazme je najčešće lice (839 - 28,7 %) i nos (643 - 22,0%) ispitanika. Muškarci su imali značajno više (341 - 56,6 %) planocelularnih malignih neoplazmi od žena (262 - 43,4 %) ($p=0,005$). Značajno su bili mlađi ispitanici s malignim melanomom (medijan dobi 67 godina). Nema značajne razlike vrste maligne neoplazme i mjesta stanovanja, radnog mjesta i zanimanja s obzirom na rad na otvorenom ili zatvorenom prostoru. Dokazano je, s obzirom na lokalizaciju, na uhu i na usni značajno više planocelularnih malignih neoplazmi ($p=0,039$; $p<0,001$), na vratu, oku i na glavi malignih melanoma ($p=0,004$; $p<0,001$; $p=0,026$), a na nosu bazocelularnih neoplazmi ($p=0,002$). Nema značajne razlike u vrsti i učestalosti malignih neoplazmi povezano s bojom kose i očiju ispitanika. Očito je da bolest nastaje nakon višedesetljetne inkubacije te kumulativnog učinka izloženosti rizičnim faktorima, pri čemu direktna izloženost suncu, čini se, ima značajnu ulogu. Potrebna su daljnja istraživanja.

Ključne riječi: maligne neoplazme, koža, glava i vrat, mjesto stanovanja, zanimanje, fenotipske odlike, Osječko-baranjska županija

Adresa za dopisivanje: Želimir Orkić, dr. med.
Klinički bolnički centar Osijek
Huttlerova 4
31000 Osijek, Hrvatska
E pošta: zelimir.orkic@gmail.com
Mob: ++385 91 513 5601

UVOD

Maligna neoplazma kože je najčešći oblik malignoma u SAD-u s više od 3,5 milijuna utvrđenih malignih neoplazmi godišnje. Svake godine je više novoprijavljenih malignoma kože nego novoprijavljenih malignoma dojke, prostate, pluća i kolona zajedno. U posljednja tri desetljeća više je ljudi oboljelo od karci-

noma kože nego od svih drugih karcinoma zajedno. Otprilike 90 % nemelanomskih karcinoma kože je povezano s izlaganjem UV zračenju Sunca. Na melanom otpada 3-5 % svih malignih neoplazmi kože, ali je odgovoran za veliku većinu smrti. Solarna keratoza je najčešća prekanceroza i procjenjuje se da će se bar 65 % svih planocelularnih i 36 % svih bazocelularnih karcinoma razviti iz ove lezije kože (1,2).

Hrvatska, kao i mnoge druge zemlje, suočena je s nedostatkom vjerodostojnih podataka o učestalosti malignih neoplazmi kože, osobito o mortalitetu pojedinih tipova tumora, uz nešto bolje poznavanje situacije povezanih s malignim melanomom (3). Kao srednje europska i mediteranska zemlja s velikim brojem sunčanih dana, a s još uvijek nedovoljnim stupnjem svijesnosti opasnosti izlaganja UV zračenju, za očekivati je da će učestalost te vrste tumora rasti još godinama. Sličan je problem prisutan i u drugim zemljama sa značajnim udjelom bijele populacije, osobito one svijetle puti, plave ili crvene kose (i svijetlih očiju) (2-6). Maligne neoplazme kože dijelimo na bazocelularni karcinom (BCC), planocelularni karcinom (PCC) i maligni melanom (1-3).

Bazocelularni karcinom kože

Karcinom bazalnih stanica je lokalna zloćudna lezija kože koja nastaje iz temeljnoga sloja epidermisa (bazalnih stanica) i adneksalnih struktura (folikula dlaka i lojnih žlijezda). Bazaliom je semimaligni tumor kože što znači da po pravilu ne metastazira tako da mu nedostaje glavno obilježje pravoga malignog tumora. Međutim kliničko-histološke i biološke značajke kao što su: destruktivni rast, histološka raznolikost i sklonost recidiviranju daju mu sve potrebne osobine zloćudnosti (7). Metastaze treba očekivati u otprilike 0,01 % do 0,1 % svih histološki potvrđenih bazocelularnih karcinoma kože (8).

Na nastanak bazocelularnog karcinoma kože utječe više čimbenika. Uz genske čimbenike te djelovanje nekih kemijskih karcinogena (arsen) na etipatogenezu bazalioma ponajviše utječe djelovanje ultraljubičastog zračenja iz Sunčeva svjetla. Gotovo u 85 % slučajeva sijelo bazalioma je na koži pokrivenoj dlakama u području glave i vrata, a preostalih 15 % je lokalizirano na udovima i trupu (8). U 80 % slučajeva bazaliom se javlja na licu iznad zamišljene crte koja spaja lobulus uske s kutom usnica (9). Početni bazaliom očituje se čvorićem ili erozijom koja ne zacjeljuje. Česti simptomi su svrbež i krvarenje. Bolesnici se žale na mjesta koja krvare i djelomično zacjeljuju, a često su sklona i gnojenju (8). Postoje različite podvrste bazocelularnih karcinoma s obzirom na kliničko-histološku pojavu, diferencijaciju i biološko ponašanje (7,9). Metoda liječenja ovisi o lokalizaciji tumora, njegovoj histološkoj vrsti, kao i dobi bolesnika. U većini slučajeva u obzir dolazi kirurška terapija i radioterapija. Radioterapija se koristi kod bolesnika starije dobi, u liječenju recidiva poslije kirurškog zahvata ili kao palijacija u uznapredovalom i zapuštenom stadiju bolesti. Kirurška terapija podrazumijeva eksciziju bazalioma u cijelosti uz histološku analizu rubova i dna (9). U većini slučajeva ova vrsta raka raste sporo, tijekom godina se širi periferno i u dubinu tkiva uzduž živca. Ako se ne liječi na vrijeme, do-

lazi do sekundarne bakterijske infekcije što može ugrožavati život. Morfološke vrste karcinoma kože koje su miješanog bazo-planocelularnog i infiltrativnog oblika biološki su agresivnije i teže ih je liječiti zbog nejasnih postraničnih rubova i duboke infiltracije (8).

Planocelularni karcinom kože

Planocelularni karcinom kože je maligni epitelni tumor kože čije stanice morfološki sliče stanicama spinoznog sloja epidermisa koje obilježava stvaranje keratina. Obično počinje kao *carcinoma in situ* i nakon nekog vremena se razvije u pravi invazivni tumor. Klinički znakovi malignosti su lokalno destruktivni rast i mogućnost metastaziranja (9). Dakle, planocelularni karcinom se po svojoj zloćudnosti nalazi između semimalignog bazalioma i malignog melanoma (8). Planocelularni karcinom se pojavljuje višestruko (i do deseterostruko) rjeđe od bazalioma. Češće se pojavljuje na sluznicama, osobito na prelasku kože u sluznicu (9). Planocelularni karcinom kože rijetko se pojavljuje *de novo* na normalnoj koži. U nastanku planocelularnog karcinoma sudjeluje više čimbenika, ali kao i kod bazalioma najvažnije je djelovanje ultraljubičastog zračenja iz Sunčeva svjetla, ali i iz umjetnih izvora (fototerapija). Učinci dugogodišnjeg izlaganja Suncu se kumuliraju te se planocelularni karcinom razvija u dobi od 60 do 80 godina. U prilog utjecaju ultraljubičastoga zračenja iz Sunčeva svjetla ukazuje i podatak da se 90 % planocelularnog karcinoma kože javlja na suncu izloženim predjelima (lice, donja usnica, uška, vrat). U nastanku planocelularnog karcinoma sudjeluju i neki kemijski karcinogeni (kemijske tvari u proizvodnji nafte, sastojci duhana i katrani), imunosupresijska terapija (bolesnici s transplantiranim organima), neke virusne infekcije (HPV, AIDS) (9). Češće se javlja i na predjelima kože s dugotrajnim fistulama i ulceracijama, npr. na području radiodermatitisa, ožiljka od opekline (Marjolinov čir), kroničnog ulkusa (venska staza) ili na mjestu kroničnog osteomijelitisa (8).

Planocelularni karcinom počinje kao sitno žarište, hiperkeratotično ili verukozno. Vremenom se povećava i kada dosegne promjer od nekoliko mm ili cm nastaju ulceracije ili nekroza. Tada tumor rastući ne šteti meka tkiva, hrskavicu ili kost, a može i metastazirati pretežno limfogeno u limfne čvorove. Učestalost metastaza je od 0 % do 50 % (8, 9). Metoda liječenja ovisi o lokalizaciji tumora, njegovom histološkom stupnju diferencijacije, kao i dobi bolesnika i postojanju metastaza u regionalne limfne čvorove. U većini slučajeva u obzir dolaze kirurška terapija i radioterapija. Radioterapija se koristi kod bolesnika starije dobi. Kirurška terapija podrazumijeva eksciziju tumora u cijelosti i po potrebi radi očuvanja funkcije indiciran je rekonstruktivni zahvat. Poslije provedenog liječenja bolesnika se prati pet godina (8).

Maligni melanom

Davis je rekao da „melanom piše poruku na koži svojom vlastitom tintom, da bi je svi mogli vidjeti“ (8). Melanom je epidemijski zloćudni tumor s povećanom pojavnosti (incidencijom) u cijelomu svijetu. Nastaje malignom preobrazbom melanocita. Pretežno se pojavljuje u bijelaca i dva puta je češći u žena nego u muškaraca, posebice u srednjoj životnoj dobi (9). Obilježen je lokalnom agresivnošću i uočljivom sklonošću ranom metastaziranju (10). Njegovo biološko zloćudno ponašanje ne očituje se toliko u lokalnoj agresivnosti, koliko u njegovoj sklonosti ranom metastaziranju (9). Kod muškaraca je najveća učestalost na trupu, a kod žena na donjim udovima. Melanom u području glave i vrata čini oko četvrtine svih melanoma kože. Melanom oka, nakon kože, druga je najčešća lokacija ove zloćudne bolesti. Opaženo je da dugotrajno izlaganje Suncu s nastankom opekline u djetinjstvu utječe na veću pojavnost melanoma tijekom kasnijega života (9). Najbolje istraženi čimbenik rizika u nastanku melanoma je Sunčevo svjetlo. U oko pola bolesnika melanom se razvio na klinički nepromijenjenoj koži, dakle *de novo*. Često se pojavljuje na fotoizloženim dijelovima kože. Drugi važan čimbenik je postojanje kongenitalnih i displastičnih nevusa koji se mogu preobraziti u melanom. U 30 % do 40 % bolesnika melanom se razvio iz tih prekursorskih lezija. Treći važan čimbenik je individualna genska sklonost melanomu (9). Obiteljski melanom čini oko 10 % svih slučajeva melanoma kože (10).

Bitno je istaknuti da ne postoji tipični melanom. Može biti tamnosmeđe do plavocrne boje, a u malom broju slučajeva čak i bez pigmenta. Postoji velika šarolikost u pogledu veličine, oblika, dubine invazije, stvaranja ulceracija, krusta i erozija. No, tijekom rasta melanom prolazi sljedeće definirane faze: u početku su atipični melanociti u epidermisu (*melanoma in situ*), atipični melanociti prelaze u papilarni dermis (radikalna faza rasta - RGP), atipični melanociti nalaze se duboko u papilarnom dermisu (vertikalna faza rasta - VGP) (9,10). Kirurški zHVt je i dalje osnovni način liječenja primarnoga melanoma. Ekscizija melanoma jedini je izbor pri uklanjanju primarnoga tumora (9). U prognostičkom smislu razlikujemo tri klinička stadija melanoma. Prvi stadij: primarni tumor bez klinički vidljivih regionalnih metastaza, drugi stadij: primarni tumor s klinički vidljivim metastazama u regionalnim limfnim čvorovima i treći stadij: primarni tumor s udaljenim hematogenim ili limfogenim metastazama. Petogodišnje preživljenje u prvom stadiju je 70 % do 80 %, u drugom stadiju 25 %, a u trećem 0 % (9).

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi kolika je učestalost i kakve su karakteristike kožnih tumora glave i vrata u Osječko-baranjskoj županiji u razdoblju od 2004. do 2012. godine u odnosu na spol, dob, mjesto boravka, radno mjesto, zanimanje i fenotipske odlike oboljelih.

ISPITANICI I METODE

Ispitanici

U istraživanje su bili uključeni ispitanici kojima je u razdoblju od 2004. do 2012. godine PHD nalazom potvrđeno da boluju od maligne neoplazme kože glave i/ili vrata, a stanovnici su Osječko-baranjske županije. Za potrebe analize podataka neoplazme su razvrstane prema tipovima: planocelularni karcinom, bazocelularni karcinom, planocelularni+bazocelularni karcinom ili maligni melanom. Svi su bili pacijenti Kliničkog bolničkog centra u Osijeku. Ne postoje dokumentirani dokazi da se pacijenti oboljeli od ove dijagnoze liječe izvan županije ili možda tek sporadično privatnom inicijativom. Identitet ispitanika je zaštićen, osobni podaci pacijenata nisu i neće biti navedeni ni u jednoj publikaciji budući da su podatci zbirno statistički obrađeni. Prije provođenja istraživanja obuhvaćenog ovim istraživanjem pribavljena je suglasnost Etičkoga povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Metode

Ispitanici, čiji su nalazi i anamnestički podatci bili upotrijebljeni u ovome istraživanju, razvrstani su u dvije skupine s obzirom na mjesto stanovanja: u gradu (u urbanoj sredini) ili u selu (u ruralnoj sredini). Svaka od tih skupina (urbana i ruralna) dalje je podijeljena s obzirom na spol i dob. S obzirom na zanimanja na otvorenom prostoru (izravno izlaganje Suncu) i u zatvorenom prostoru (manja izloženost izravnim Sunčevim zrakama) ispitanici su podijeljeni u tri kategorije: poljoprivrednici, ostala zanimanja izravno izložena Suncu (npr. radnici u građevinarstvu) i zanimanja u zatvorenim prostorima. Kod dijela ispitanika uspjelo se zabilježiti boju kose i oči.

Srednje vrijednosti kontinuiranih varijabli izražene su medijanom i rasponom za varijable koje se ne raspodjeljuju normalno. Nominalni pokazatelji prikazani su raspodjelom učestalosti po skupinama i udjelom. Za utvrđivanje razlika između dva nezavisna uzorka upotrebljavan je Mann-Whitneyev U-test za neparametrijsku razdiobu, a za tri i više nezavisnih uzoraka Kruskal Wallisov test. Za utvrđivanje razlika među proporcijama upotrebljavan je χ^2 -test, te Fisherov egzaktni test. Podatci su analizirani statističkim postupcima ispitivanja razlika i povezanosti pomoću SPSS 15.0 (SPSS inc, Chicago, IL, SAD), uz razinu značajnosti $\alpha=0,05$.

REZULTATI

Osječko-baranjska županija je smještena na sjeveroistoku Hrvatske i prostire se na površini od 4 152 km² te je četvrta županija po veličini u Republici Hrvatskoj.

Obuhvaća Baranju i sjevernoistočnu Slavoniju oko donjeg toka rijeke Drave prije njenoga utoka u Dunav. Položaj županije je: 45°32' sjever i 18°44' istok. Prema popisu stanovnika 2001. godine imala je 330.506 stanovnika (171.829 ili 51,8 % žena i 158.677 ili 48,2 % muškaraca)(11), a 2011. godine imala je 305.032 stanovnika, dok je omjer žena i muškaraca ostao isti (51,8 % prema 48,2 %)(12).

Tijekom 9 godina istraživanje je obuhvatilo ukupno 2952 ispitanika, oboljelih od maligne neoplazme kože glave i/ili vrata, od kojih je 1487 (50,4 %) muškaraca i 1465 (49,6 %) žena i premda muškarci nešto češće oboljevaju nema statistički značajne razlike, dok se raspodjela prema spolu i godinama značajno razlikuje (Fisherov egzakti test, $p=0,022$). Prosječna godišnja incidencija za cijelo razdoblje praćenja bila je oko

104/100.000 u rasponu od oko 91/100.000, 2004. godine do oko 123/100.000 2012. godine s tendencijom stalnog porasta. Srednja dob ispitanika je 72 godine (interkvartilnog raspona 64–78 godina), značajno su najmlađi ispitanici bili tijekom 2006. godine, sa srednjom dobi 69 godina (interkvartilnog raspona 60–75 godina) (Kruskal Wallisov test, $p<0,001$). Ispitanici su većinom sa sela - 1952 (66,2 %), bez značajne razlike tijekom istraživanih godina. Na otvorenom je radilo 2137 - 72,4 % ispitanika, a u zatvorenom prostoru 813 - 27,6 % ispitanika, značajno najmanje 2008. godine (Fisherov egzakti test, $p=0,003$). Od zanimanja na otvorenom najčešće su to poljoprivrednici, 907 - 42,4 % i građevinski radnici (889 - 41,6 %), a od zanimanja vezanih uz zatvoreni prostor su tvornički radnici (204 - 25,1 %), uz značajnu razliku raspodjela prema godinama (Fisherov egzakti test, $p<0,001$) (tablica 1).

Tablica 1.

Raspodjela ispitanika prema spolu, dobi, mjestu stanovanja, radnom mjestu i zanimanju u razdoblju od 2004. do 2012. godine

Obilježja	Godine										Ukupno	p
	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.			
Spol [N(%)]												
Muškarci	167 (55,3)	153 (52,8)	130 (51,0)	152 (49,0)	173 (48,6)	158 (44,3)	164 (47,3)	207 (57,2)	183 (49,1)	1487 (50,4)	0,022*	
Žene	135 (44,7)	137 (47,2)	125 (49,0)	158 (51,0)	183 (51,4)	199 (55,7)	183 (52,7)	155 (42,8)	190 (50,9)	1465 (49,6)		
Ukupno	302 (100)	290 (100)	255 (100)	310 (100)	356 (100)	357 (100)	347 (100)	362 (100)	373 (100)	2952 (100)		
Dob Medijan (25%-75%)	71 (65-77)	70 (64-77)	69 (60-75)	71 (65-77)	73 (64-78)	73 (66-78)	73 (65-80)	71 (61-78)	74 (64-79)	72 (64-78)	<0,001†	
Mjesto stanovanja [N(%)]												
Grad	95 (31,5)	88 (30,3)	99 (38,8)	99 (31,9)	121 (34,3)	124 (34,7)	115 (33,1)	129 (35,6)	127 (34,0)	997 (33,8)	0,598*	
Selo	207 (68,5)	202 (69,7)	156 (61,2)	211 (68,1)	232 (65,7)	233 (65,3)	232 (66,9)	233 (64,4)	246 (66,0)	1952 (66,2)		
Radno mjesto [N(%)]												
Na otvorenom	212 (70,4)	208 (71,7)	181 (71,0)	214 (69,0)	289 (81,4)	261 (73,1)	254 (73,2)	268 (74,0)	250 (67,0)	2137 (72,4)	0,003*	
Na zatvorenom	89 (29,6)	82 (28,3)	74 (29,0)	96 (31,0)	66 (18,6)	96 (26,9)	93 (26,8)	94 (26,0)	123 (33,0)	813 (27,6)		
Zanimanje u otvorenom prostoru [N(%)]												
Poljoprivrednik	89 (42,0)	88 (42,4)	75 (41,4)	90 (42,1)	142 (49,1)	107 (41,0)	90 (35,4)	115 (42,9)	111 (44,4)	907 (42,4)	<0,001*	
Građevinar	104 (49,1)	87 (41,8)	84 (46,4)	104 (48,5)	94 (32,5)	109 (41,7)	121 (47,6)	91 (34,0)	95 (38,0)	889 (41,6)		
Komunalni djelatnik	18 (8,4)	30 (14,4)	21 (11,6)	19 (8,9)	39 (13,5)	32 (12,3)	28 (11,0)	44 (16,4)	33 (13,2)	264 (12,4)		
Ostalo	1 (0,5)	3 (1,4)	1 (0,6)	1 (0,5)	14 (4,8)	13 (5,0)	15 (5,9)	18 (6,7)	11 (4,4)	77 (3,6)		
Zanimanje u zatvorenom prostoru [N(%)]												
Zdravstvo i školstvo	5 (5,6)	7 (8,5)	4 (5,4)	7 (7,3)	3 (4,5)	8 (8,3)	4 (4,3)	8 (8,5)	5 (4,1)	51 (6,3)	<0,001*	
Tvornički radnik	19 (21,3)	22 (26,8)	14 (18,9)	19 (19,8)	19 (28,8)	25 (26,0)	28 (30,1)	28 (29,8)	30 (24,4)	204 (25,1)		
Uslužna djelatnost	21 (23,6)	18 (22,0)	16 (21,7)	8 (8,3)	13 (19,7)	23 (24,0))	20 (21,6)	7 (7,4)	6 (4,9)	132 (16,2)		
Trgovci	8 (9,1)	6 (7,3)	3 (4,1)	5 (5,2)	3 (4,5)	9 (9,4)	23 (24,7)	4 (4,3)	7 (5,7)	68 (8,3)		
Administracija	17 (19,1)	19 (23,2)	30 (40,6)	36 (37,5)	10 (15,2)	22 (22,9)	11 (11,8)	15 (16,0)	22 (17,9)	182 (22,4)		
Ugostiteljstvo	14 (15,7)	3 (3,7)	2 (2,7)	2 (2,1)	10 (15,2)	4 (4,2)	7 (7,5)	16 (17,0)	28 (22,8)	86 (10,6)		
Ostalo	5 (5,6)	7 (8,5)	5 (6,6)	19 (19,8)	8 (12,1)	5 (6)	0	16 (17,0)	25 (20,3)	90 (11,1)		

*Fisherov egzakti test; †Kruskal Wallisov test

S obzirom na tip neoplazme, 2160 (73,2 %) ispitanika imalo je bazocelularni tip maligne neoplazme. Planocelularni karcinom imala su 603 (20,4 %) ispitanika, a bazo- i planocelularni tip karcinoma 95 (3,2 %) ispitanika. Maligni melanom imalo je 93 (3,1%) ispitanika, značajno najviše 2010. godine (Fisherov egzakti test, $p < 0,001$). Lokalizacija maligne neoplazme je naj-

češće lice, 839 (28,7 %) i nos, 643 (22,0 %) ispitanika. Po svim lokalizacijama su značajne razlike prema godinama, osim za one neoplazme koje se nalaze na uhu. Broj ispitanika s tim neoplazmama je prema godinama podjednak i kreće se od 23 (7 %) 2007. godine do 42 (11 %) tijekom 2012. godine (tablica 2).

Tablica 2.

Raspodjela ispitanika prema tipu i lokalizaciji maligne neoplazme u razdoblju od 2004. do 2012. godine

Godina											Ukupno	p*
2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.				
Tip maligne neoplazme [N(%)]												
Bazocelularni karcinom	226 (74,8)	229 (79,0)	203 (79,5)	228 (73,5)	251 (70,4)	262 (73,4)	251 (72,4)	269 (74,5)	241 (64,6)	2160 (73,2)	<0,001	
Planocelularni karcinom	70 (23,2)	49 (16,9)	32 (12,6)	53 (17,1)	81 (22,8)	74 (20,7)	57 (16,4)	75 (20,8)	112 (30,1)	603 (20,4)		
Bazo- i planocelularni	3 (1,0)	0	13 (5,1)	11 (3,6)	13 (3,7)	9 (2,5)	14 (4,0)	17 (4,7)	15 (4,0)	95 (3,2)		
Maligni melanom	3 (1,0)	12 (4,1)	7 (2,8)	18 (5,8)	11 (3,1)	12 (3,4)	25 (7,2)	0	5 (1,3)	93 (3,1)		
Lokalizacija maligne neoplazme [N(%)]												
Uho	29 (9,2)	27 (11,6)	31 (13,2)	23 (7,4)	33 (9,2)	37 (10,1)	32 (8,9)	42 (11,3)	42 (11,0)	296 (10,1)	0,648	
Vrat	20 (6,3)	23 (9,9)	2 (0,9)	13 (4,2)	22 (6,1)	27 (7,4)	21 (5,9)	42 (11,3)	29 (7,6)	199 (6,8)	<0,001	
Lice	81 (25,8)	67 (28,7)	57 (24,3)	85 (27,3)	137 (38,6)	110 (30,3)	90 (25,1)	84 (22,6)	128 (33,5)	839 (28,7)	<0,001	
Nos	79 (25,1)	79 (33,9)	58 (24,6)	80 (25,7)	78 (22,1)	63 (17,3)	79 (22,1)	62 (16,6)	65 (17,0)	643 (22,0)	0,002	
Oko	13 (4,1)	37 (15,9)	26 (11,1)	34 (10,9)	14 (3,9)	29 (8,0)	30 (8,5)	43 (11,6)	14 (3,7)	240 (8,2)	<0,001	
Čelo	41 (13,0)	0	16 (6,8)	31 (10,0)	18 (5,1)	32 (8,7)	42 (11,7)	25 (6,7)	38 (9,9)	243 (8,3)	<0,001	
Usna	17 (5,4)	0	16 (6,8)	23 (7,4)	22 (6,0)	24 (6,5)	22 (6,1)	24 (6,5)	24 (6,3)	172 (5,9)	0,007	
Temporalno	20 (6,3)	0	14 (5,9)	13 (4,2)	24 (7,6)	31 (9,3)	25 (7,0)	23 (6,2)	26 (6,8)	176 (6,0)	0,001	
Brada	4 (1,3)	0	6 (2,6)	3 (1,0)	2 (0,6)	1 (0,3)	3 (0,8)	12 (3,2)	7 (1,8)	38 (1,4)	0,002	
Glava	11 (3,5)	0	9 (3,8)	6 (1,9)	3 (0,8)	8 (2,1)	14 (3,9)	15 (4,0)	9 (2,4)	75 (2,6)	0,006	
Ukupno:	315 (100)	233 (100)	235 (100)	311 (100)	353 (100)	362 (100)	358 (100)	372 (100)	382 (100)	2921 (100)		

*Fisherov egzakti test; †Kruskal Wallisov test

U odnosu na tip maligne neoplazme i spol, jedino je utvrđena značajna razlika ($p = 0,005$) za planocelularnu neoplazmu, gdje ih je od ukupno 603 slučaja, kod muškaraca bilo 341 (56,6 %) u odnosu na žene (262 - 43,4 %) (Fisherov egzakti test, $p = 0,005$). Značajno su najmlađi ispitanici s malignim melanomom, medi-

jan 67 godina (interkvartilnog raspona 57–71 godina). Nema značajne razlike vrste maligne neoplazme i mjesta stanovanja, radnog mjesta i zanimanja s obzirom na rad na otvorenom ili zatvorenom prostoru (tablica 3).

Tablica 3.

Raspodjela ispitanika prema tipu maligne neoplazme, spolu, dobi, mjestu stanovanja, radnom mjestu i zanimanju ispitanika

	Vrsta maligne neoplazme [N(%)]					p*
	Bazocelularni	Planocelularni	Bazo i planocelularni	Maligni melanom	Ukupno	
Spol						
Muškarci	1060 (49,1)	341 (56,6)	41 (43,2)	44 (47,3)	1486 (50,4)	0,005
Žene	1100 (50,9)	262 (43,4)	54 (56,8)	49 (52,7)	1465 (49,6)	
Dob [Medijan (25%-75%)]	71 (63 – 77)	74 (66 – 80)	76 (67 – 81)	67 (57 – 77)	72(64 – 78)	<0,001†
Mjesto stanovanja						
Grad	746 (34,6)	190 (31,5)	25 (26,3)	36 (38,7)	997 (33,8)	0,146
Selo	1411 (65,4)	413 (68,5)	70 (73,7)	57 (61,3)	1951 (66,2)	
Radno mjesto						
Na otvorenom	1552 (71,9)	458 (76)	71 (75)	61 (66)	2142 (72,6)	0,089
Na zatvorenom	608 (28,1)	145 (24)	24 (25)	32 (34)	809 (27,4)	
Zanimanje u otvorenom prostoru						
Poljoprivrednik	656 (42,3)	193 (7,9)	30 (42,2)	31 (50,8)	910 (42,5)	0,905
Građevinar	647 (41,6)	2190 (89,1)	32 (45,1)	22 (36,1)	891 (41,6)	
Komunalni djelatnik	189 (12,2)	62 (2,5)	7 (9,9)	6 (9,8)	264 (12,3)	
Ostalo	60 (3,9)	13 (0,5)	2 (2,8)	2 (3,3)	77 (3,6)	
Zanimanje u zatvorenom prostoru						
Zdravstvo i školstvo	41 (6,7)	6 (4,1)	0	4 (12,5)	51 (6,3)	0,379
Tvornički radnik	145 (23,8)	38 (26,2)	10 (41,7)	9 (28,2)	202 (25,1)	
Uslužna djelatnost	98 (16,1)	23 (15,9)	4 (16,7)	7 (21,9)	132 (16,3)	
Trgovci	50 (8,2)	15 (10,4)	2 (8,3)	1 (3,1)	68 (8,4)	
Administracija	144 (23,7)	25 (17,2)	3 (12,4)	8 (25,0)	180 (22,2)	
Ugostiteljstvo	66 (10,9)	18 (12,4)	1 (4,2)	1 (3,1)	86 (10,6)	
Ostalo	64 (10,5)	20 (13,8)	4 (16,7)	2 (6,2)	90 (11,1)	

*Fisherov egzaktni test; †Kruskal Wallisov test

Fisherovim egzaktnim testom dokazano je, s obzirom na lokalizaciju, na uhu i usni značajno više planocelularnih malignih neoplazmi ($p=0,039, p<0,001$),

na vratu, oku i na glavi malignog melanoma ($p=0,004, p<0,001, p=0,026$), a na nosu bazocelularnih neoplazmi ($p<0,001$) (tablica 4).

Tablica 4.

Ispitanici s obzirom na vrstu i lokalizaciju maligne neoplazme

	Vrsta maligne neoplazme [N(%)]					p*
	Bazocelularni karcinom	Planocelularni Karcinom	Bazo i planocelularni	Maligni melanom	Ukupno	
Lokalizacija						
Uho	200 (9,7)	79 (13,3)	10 (9,3)	7 (8,0)	296 (10,1)	0,039
Vrat	137 (6,3)	38 (6,4)	10 (9,3)	14 (15,9)	199 (6,8)	0,004
Lice	598 (28,1)	176 (29,7)	33 (30,5)	32 (36,4)	839 (28,7)	0,236
Nos	533 (25,1)	81 (13,8)	20 (18,4)	9 (10,2)	643 (22,1)	<0,001
Oklo	201 (9,4)	25 (4,2)	5 (4,6)	9 (10,2)	240 (8,2)	<0,001
Čelo	173 (8,1)	57 (9,5)	11 (10,2)	2 (2,3)	243 (8,3)	0,063
Usna	82 (3,8)	81 (13,8)	6 (5,6)	2 (2,3)	171 (5,9)	<0,001
Temporalno	134 (6,2)	33 (5,6)	6 (5,6)	3 (3,4)	176 (6,0)	0,627
Brada	25 (1,1)	7 (1,2)	2 (1,9)	4 (4,5)	38 (1,3)	0,057
Glava	49 (2,2)	15 (2,5)	5 (4,6)	6 (6,8)	75 (2,6)	0,026
Ukupno:	2132 (100)	592 (100)	108 (100)	88 (100)	2920 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Prikupljeni su podatci o boji kose kod 1717 ispitanika, te o boji očiju kod 616, no nije utvrđena statistički

značajna razlika u vrsti i učestalosti maligne neoplazme u odnosu na boju kose i očiju ispitanika (tablica 5).

Tablica 5.

Ispitanici prema vrsti maligne neoplazme, boji kose i očiju

	Vrsta maligne neoplazme [N(%)]					
	Bazocelularni karcinom	Planocelularni karcinom	Bazo i planocelularni	Maligni melanom	Ukupno	p*
Boja kose						
Crvena	1 (0,1)	0	0	0	1 (0,1)	0,903
Plava	395 (31,1)	113 (32,8)	16 (28,1)	12 (25,0)	536 (31,2)	
Smeđa	789 (62,2)	207 (60,2)	37 (65,0)	30 (62,5)	1063 (61,9)	
Crna	83 (6,6)	24 (7,0)	4 (6,9)	6 (12,5)	117 (6,8)	
Ukupno:	1268 (100)	344 (100)	57 (100)	48 (100)	1717 (100)	
Boja očiju						
Plave	1 (0,2)	0	0	0	1 (0,1)	0,379
Zelene	160 (31,8)	25 (22,5)	7 (35,0)	10 (37,1)	202 (30,6)	
Smeđe	304 (60,4)	76 (68,5)	11 (55,0)	12 (44,4)	403 (61,0)	
Crne	38 (7,6)	10 (9,0)	2 (10,0)	5 (18,5)	55 (8,3)	
Ukupno:	503 (100)	111 (100)	20 (100)	27 (100)	661 (100)	

*Fisherov egzaktni test

RASPRAVA I ZAKLJUČCI

Proveli smo prvo istraživanje učestalosti i karakteristika malignih neoplazmi glave i vrata na području Osječko-baranjske županije. U studiju su uključeno razdoblje od 2004. do 2012. godine, jer postoje računalno dokumentirani i vjerodostojni podatci za sve pacijente s kožnim neoplazmama čiji su biopsijski uzorci analizirani u Zavodu za patohistološku dijagnostiku Kliničke bolnice Osijek. Kako je već rečeno, svi ili gotovo svi bolesnici s područja Osječko-baranjske županije liječe se u Kliničkoj bolnici Osijek, što nam je dopustilo i procjenu učestalosti i procjenu trendova kretanja bolesti u promatranom razdoblju.

Prosječna godišnja incidencija za cijelo razdoblje praćenja bila je oko 104/100.000 u rasponu od oko 91/100.000, 2004. godine do oko 123/100.000 2012. godine s tendencijom stalnog porasta. To, nažalost, potvrđuju i apsolutne brojke oboljelih koje su za cijelo razdoblje prosječno 328 godišnje s time da je početnih godina istraživanja to bilo od 255 do 302 slučaja godišnje, a završnih godina istraživanja od 347 do 372. Tome je potrebno dodati da je prema popisu stanovnika županija s preko 330.000 stanovnika, 2001. godine, imala 2011. godine do jedva nešto preko 305.000 stanovnika (smanjenje broja stanovnika za preko 25.000) pa je samim time relativni udio oboljelih veći.

Utvrđili smo da muškarci, premda ih je prema popisu stanovnika i 2001. i 2011. godine bilo 48,2 %, imaju nešto češće, ali ne značajno, pojavljivanje ove

bolesti u odnosu na žene (50,4 % prema 49,6 %). Nadalje, utvrdili smo i da muškarci imaju značajno češću pojavu planocelularnih karcinoma u odnosu na žene (56,6 % prema 43,4 %, no da ne postoji razlika po spolu u oboljevanju od daleko najučestalijeg, bazocelularnog karcinoma, koji čini gotovo 3 od 4 svih slučajeva (73,2 %). Našli smo, također, da su oboljeli od malignog melanoma, čiji udio je 3,1 %, u prosjeku značajno mlađi s medijanom dobi od 69 godina (interkvartilnog raspona 60–75 godina), u odnosu na ukupnu prosječnu srednju dob oboljelih koja je bila 72 godine (interkvartilnog raspona 64–78 godina).

Ispitanici su bili većinom sa sela (1952 - 66,2%), bez značajne razlike tijekom istraživanih godina. Na otvorenom je radilo 2137 (72,4 %) ispitanika, a u zatvorenom prostoru 813 (27,6 %) ispitanika. Od zanimanja na otvorenom, najčešće su to poljoprivrednici (907 - 42,4 %) i građevinski radnici (889 - 41,6 %) a od zanimanja vezanih uz zatvoreni prostor su tvornički radnici (204 - 25,1%), uz značajne razlike raspodjela prema godinama. No, nismo utvrdili značajne razlike između vrste maligne neoplazme i mjesta stanovanja, radnog mjesta i zanimanja s obzirom na rad na otvorenom ili zatvorenom prostoru.

Lokalizacija maligne neoplazme je najčešće lice, kod 839 (28,7 %) i nos kod 643 (22,0 %). S obzirom na lokalizaciju, dokazano je na uhu i usni značajno više planocelularnih malignih neoplazmi, na vratu, oku i na glavi malignog melanoma, a na nosu bazocelularnih neoplazmi.

Podatke o boji kose i očiju nismo bilježili već smo ih naknadno prikupljali i uspjeli za 1717 doznati boju kose te za 616 boju očiju, no nismo utvrdili statistički značajne razlike u vrsti i učestalosti malignih parametara.

Promatrajući rezultate našeg istraživanja u širem kontekstu možemo reći da je dio očekivan i u okviru situacije u „sličnim zemljama“, da neke spoznaje drugih autora nismo uspjeli dokazati te da naše istraživanje i dobiveni podatci sadrže i neke specifičnosti sredine u kojoj je provedeno.

Ukupno uzevši, tumori kože najčešći su tumori kod ljudi i imaju ili su imali tendenciju porasta učestalosti u zadnjim desetljećima, što je sukladno našim rezultatima. To se je, uz ostalo, povezivalo s izloženošću UV zračenju, bilo direktnom izlaganju suncu profesionalnom aktivnosti ili u rekreativne svrhe te umjetnim izvorima putem solarija, fototerapije i sl. Upravo podizanje stupnja svjesnosti o opasnosti izlaganja UV zračenju smatra se najznačajnijim razlogom njihovog smanjenja u sredinama u kojima se provode zaštitne i preventivne mjere i aktivnosti (1-3,5,13-15). Jedna od osnovnih privrednih djelatnosti u Osječko-baranjskoj županiji je poljoprivreda, a unazad 15-20 godina sve donedavno, i građevinarstvo je imalo značajan udio među svim privrednim djelatnostima, kako u cijeloj zemlji, tako i osobito u ovoj županiji, obnovom razrušenih kuća, izgradnjom infrastrukture i cesta i sličnim pa i ne čudi velik udio oboljelih ljudi sa sela i građevinskih radnika koji obavljaju poslove na „otvorenom“

Također, sukladno drugim istraživanjima, potvrdili smo da su maligne bolesti neoplazme kože, osobito otkrivenih dijelova, bolesti starijih osoba i rezultat su dugotrajne višedesetljetne inkubacije te kumulativnog učinka izloženosti rizičnim faktorima, pri čemu se čini da značajnu ulogu ima direktna izloženost suncu (1-7,13-15). Ovisno o promatranim dobnim skupinama bilježe se određene razlike prema spolu, no općenito učestalost tumora raste s dobi i nema uvjerljive razlike između spolova uzimajući u obzir sve neoplazme.

I mi smo, kao i većina autora utvrdili da je najčešća maligna neoplazma kože bazocelularni karcinom s time da postoje razlike u ukupnoj učestalosti te prema spolu na način da neki autori navode češće obolijevanje žena, a drugi muškaraca, no u našem istraživanju to nije bio slučaj (3,15).

Naknadno prikupljanje podataka o boji kose i očiju nije, nažalost, donijelo očekivani doprinos, jer za razliku od sličnog istraživanja provedenog na području Splitsko-dalmatinske županije koje je dokazalo višestruko veći rizik nastanka malignih bolesti kože kod svjetlokosih i svjetlookih stanovnika, mi nismo utvrdili nikakve značajne razlike (4).

Specifičnost našeg istraživanja je utvrđeno značajnije češće pojavljivanje planocelularnih tumora u muškaraca u odnosu na žene za što nemamo neko racionalno objašnjenje uz tek spoznaju iz jednog istraživanja da su nemelanomskim tumorima kože „skloniji“ muškarci (16).

Interesantan je i utvrđeni podatak iz našeg istraživanja da su oboljeli od malignog melanoma u prosjeku mlađi od ostalih oboljelih. No, to ujedno i „otkriva“ slabosti rada. Nismo, kako je već rečeno, prikupljali podatke o boji kose i očiju, ali isto tako nedostaju podatci o obiteljskoj anamnezi (o drugim slučajevima bolesti u obitelji), kromosomskim aberacijama, podatci o izloženosti drugim mogućim rizičnim faktorima poput primjerice arsenu, policikličkim ugljikovodcima, praćenim i tretiranim madežima, prethodnim tumorima kože, transplantaciji organa, imunosupresivnoj terapiji, HPV infekciji itd. (16-19). Očito će tu spoznaju trebati istražiti u budućnosti sveobuhvatnijim istraživanjima.

Zaključujemo da u nedostatku pouzdanih i vjerodostojnih podataka o kožnim tumorima u Republici, osobito onima na otkrivenim dijelovima kože, ovo je istraživanje, koliko god ograničenih dometa, ipak dobra osnova za sljedeća istraživanja.

L I T E R A T U R A

1. <http://www.skincancer.org> Datum pristupa informaciji 18. kolovoza 2013.
2. American Cancer Society. Cancer Facts&Figures. Atlanta: ACS, 2014.
3. Strnad M, Lipozenčić J. Epidemiologija kožnih tumora u svijetu i kod nas. U: Lipozenčić J, Pašić A, ur. Dermatološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2009.
4. Marasović D. Pojava kožnih tumora u različitim zemljopisnim područjima. Doktorska disertacija. Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, 1996.
5. Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR i sur. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States. Arch Dermatol 2010; 146: 283-7.
6. Stanton WR, Janda M, Baade PD, Anderson P. Primary prevention of skin cancer: a review of sun protection in Australia and internationally. Health Promot Int 2004; 19: 369-78.
7. Bartos V, Adamicova K, Kullova M, Pec M. Comparison of histological types of primary and subsequent relapsing basal cell carcinomas of the skin. Klin Oncol 2012; 25: 262-6.
8. Turić M, Kolarić K, Eljuga D. Klinička onkologija. Zagreb: Nakladni zavod Globus, 1996.
9. Lipozenčić J i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2004.

10. Stanec S, Stanec Z i sur. Melanom. Zagreb: Medicinska naklada, 2006.
11. Republika Hrvatska. Popis stanovništva 2001. Dostupno na URL adresi: <http://www.dzs.hr/Hrv/censuses/Census2001/census.htm> Datum pristupa informaciji 17. srpnja 2014.
12. Republika Hrvatska. Popis stanovništva 2011. Dostupno na URL adresi: <http://www.dzs.hr/Hrv/censuses/Census2011/censuslogo.htm> Datum pristupa informaciji 17. srpnja 2014.
13. Grant WB. An estimate of changes in mortality rates in the United States if mean serum 25-hydroxyvitamin D levels were raised to 45 ng/mL by solar ultraviolet-B irradiance. *Dermatoendocrinology* 2009; 1: 207-14.
14. Melville NA. Canadian study shows stabilization of non-melanoma skin cancer. Dostupno na adresi: <http://www.medscape.com/viewarticle/710069> Datum pristupa 13. srpnja 2014.
15. Van der Pols JC. Epidemiology of basal cell and squamous cell carcinoma of the skin. U: Dummer R, Pittelkow MR, Iwatsuki K, Green A, Elwan NM, eds. *Skin Cancer-A World-Wide Perspective*. Berlin; Springer, 2011. Doi:10.1007/978-3-642-05072-5_1.1
16. Glass AG, Hoover RN. The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. *JAMA* 1989; 262: 2097-2100.
17. Freire-Maia N, Cavalli J. Albinism, skin carcinoma and chromosome aberrations. *Clin Genet* 1980; 17: 46-7.
18. Ulrich C, Schmock T, Sachse MM, Sterry W, Stockfleth E. Comparative epidemiology and pathogenic factors for non-melanoma skin cancer in organ transplant patients. *Dermatol Surg* 2004; 30: 622-7.
19. Gasparo FP. The role of PUVA in the treatment of psoriasis. Photobiology issues related to skin cancer incidence. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 337-48.

SUMMARY

CHARACTERISTICS AND INCIDENCE OF HEAD AND NECK SKIN MALIGNANT NEOPLASMS IN THE POPULATION OF THE OSIJEK-BARANYA COUNTY 2004-2012

Ž. ORKIĆ, D. PUNTARIĆ¹, E. PUNTARIĆ², I. PUNTARIĆ³, D. VIDOSAVLJEVIĆ⁴, V. GVOZDIĆ⁵ and D. MAYER⁶

Osijek University Hospital Center, ¹Josip Juraj Strossmayer University, School of Medicine, Department of Public Health, Osijek, ²Zagreb University, Faculty of Science, Biology Department, Environmental Sciences Direction, Zagreb, ³Zagreb County Institute for Emergency Medicine, Velika Gorica, ⁴Vukovar General Hospital, Vukovar, ⁵Josip Juraj Strossmayer University, Department of Chemistry, Osijek, and ⁶Croatian National Institute of Public Health, Zagreb, Croatia

The aim of this study was to investigate the incidence and characteristics of malignant neoplasms of the skin of the head and neck region in the Osijek-Baranya County during the 2004-2012 period according to gender, age, place of residence, place of work, occupation, type and location of the neoplasm, and phenotypic characteristics of patients. *Subjects:* The study included all subjects with the diagnosis confirmed by histopathology finding and residents of the Osijek-Baranya County. The study included a total of 2952 persons, 1487 (50.4%) male and 1465 (49.6%) female, yielding an approximate annual incidence of 104/100,000. Mean age was 72 years. Respondents were mostly from rural areas (n=1952, 66.2%). There were 2137 (72.4%) of respondents mostly working outdoors, mainly farmers (n=907, 42.4%) and construction workers (n=889, 41.6%). *Results:* According to the type of neoplasm, the basal cell type was most common with 2160 (73.2%) patients. Ninety-three (3.1%) patients had malignant melanoma. According to localization, face was the most common site of malignant neoplasms with 839 (28.7%) and nose with 643 (22.0%) patients. Squamous cell carcinoma was significantly more common in men (n=341, 56.6%) as compared with women (n=262, 43.4%; p=0.005). Subjects with malignant melanoma were significantly younger, with median age of 67 years. There were no significant differences according to the type of malignant neoplasms and place of residence, place of business, and occupation with regard to working outdoors or indoors. According to localization, significantly more squamous cell malignancies were found on the ears and lips (p=0.039 and p<0.001, respectively), malignant melanomas on the neck, head and eyes (p=0.004, p<0.001 and p=0.026, respectively), and basal cell neoplasms on the nose (p=0.002). There were no significant differences in the type and frequency of malignant neoplasms according to hair and eye color. *Conclusion:* It is obvious that the disease occurs after a decades-long incubation period and the cumulative effect of exposure to risk factors, with direct sun exposure, seems to have a significant role. Additional research is needed.

Key words: malignant neoplasms of the skin, head and neck, place of residence, occupation, phenotypic traits, Osijek-Baranya County

PROGNOSTIČKI UTJECAJ NF- κ B EKSPRESIJE KOD PODSKUPINA DIFUZNOG B-VELIKOSTANIČNOG LIMFOMA

ŽELJKA ŠKUNCA i ANA PLANINC-PERAICA¹

Opća bolnica Zadar, Odjel za hematologiju, Zadar i Klinička bolnica Merkur, Klinika za unutarnje bolesti, Zagreb, Hrvatska

Difuzni B-velikostanični limfom (DLBCL) s fenotipom germinalnog centra B stanica (GCB) ima bolju prognozu nego limfom aktiviranih zrelih B-stanica (ABC) fenotip ili tip 3 podskupina. Prethodne studije su navodile da nuklearni faktor- κ B (NF- κ B) ima značajnu ulogu kod ABC i tip 3 fenotipa, dok GCB fenotip karakteriziraju česte REL amplifikacije. Upotrebom imunohistokemijske metode analizirali smo kod 99 bolesnika kojima je postavljena dijagnoza DLBCL prisutnost DC10, BCL6 i MUM1, da bismo mogli bolesnike podijeliti u GCB, ABC i tip 3 podskupine, te smo zatim analizirali prisutnu ekspresiju NF- κ B u jezgri i u citoplazmi. Kod 22 (22 %) slučajeva prisutna je ekspresija NF- κ B u jezgri kod svih podskupina DLBCL. NF- κ B ekspresija u citoplazmi prisutna je u svim podskupinama DLBCL i nalazi se kod 77 (77%) bolesnika, i rezultat je značajan. Analizirali smo prisutnost CD10, Bcl6 i MUM1 i prisutnost NF- κ B u jezgri i rezultati nisu značajni. Analiza nuklearne akumulacije NF- κ B nije povezana ni s jednim kliničkim parametrom uključujući dob, spol, stadij bolesti, primijenjenu terapiju i MPI. Bolesnici s prisutnim NF κ B u citoplazmi bez obzira na podskupine prema Hansu i sur. imaju značajno lošije preživljenje nego bolesnici koji nemaju prisutan NF- κ B i rezultati su značajni. Bolesnici s GCB fenotipom i negativnom ekspresijom NF- κ B u jezgri imaju bolje preživljenje nego bolesnici s GCB fenotipom i pozitivnom ekspresijom NF- κ B u jezgri i rezultati su značajni. Bolesnici koji su primali kemoterapiju po shemi R-CHOP i imaju pozitivan NF- κ B u jezgri imaju bolje preživljenje, ali rezultati nisu značajni. Ovi rezultati ukazuju na to da NF- κ B ekspresija u jezgri i citoplazmi može biti prognostički čimbenik kod DLBCL i to može pojasniti slojevitost rizika kod bolesnika u kombinaciji s GCB / ne-GCB fenotipom. Naša analiza pokazuje da je NF- κ B aktivnost kod svih podskupina DLBCL ključna i na taj način može predstavljati obećavajući molekularni cilj za buduće terapije.

Ključne riječi: nuklearni faktor - κ B, difuzni B-velikostanični limfom, prognoza

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Željka Škunca, dr. med.
Opća bolnica Zadar
Odjel za hematologiju
Bože Perićića 3
23 000 Zadar, Hrvatska
E-pošta: skunca.zeljka@gmail.com
Mob: 098 9504180

UVOD

Difuzni B-velikostanični limfom (DLBCL) je najučestaliji tip limfoma u bolesnika odrasle dobi u zapadnim zemljama. Bolest se očituje različitom prezentacijom bolesti, različitim kliničkim tijekom, morfološkim i biološkim osobinama, te iz toga proizlazi i različita prognoza. Nezadovoljavajuća histopatološka reproducibilnost morfoloških tipova centroblastičnog i imunoblastičnog limfoma prepoznatih u prethodnim klasifikacijama, te agresivan klinički tijek i sličan na-

čin liječenja doveli su do definiranja novog histološkog tipa limfoma - difuzni B-velikostanični (DLBCL) u novoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) 2008. godine (Swerdlow i sur. 2008.) (1,3). Na temelju genske ekspresije proteina (GEP) otkrivene su tri velike podskupine DLBCL i to su: limfomi stanica germinalnog centra B-stanični (GCB), limfom aktiviranih zrelih B-limfocita (ABC) i tip 3 ili primarni medijastinalni B-stanični limfom podskupina (PMBCL). Kako je tehnički jednostavnije odrediti stanično podrijetlo na temelju imunohistokemijskih analiza, nego

metodom genske ekspresije koju su koristili Alizadeh i sur. (2), otkriven je algoritam pomoću kojeg se imunohistokemijskim metodama mogu grupirati podtipovi ovog limfoma u one germinalnog centra i one ne-germinalnog centra. Prema najčešće korištenom algoritmu (Hans i sur.) koristi se imunohistokemijsko bojenje za CD10, BCL-6 i MUM1/IRF4 (4). Ove 3 podskupine DLBCL povezane su s bitno različitim kliničkim ishodima i 5-godišnje preživljavanje je 59 %, 30 % i 64 % kod pacijenata s GCB-DLBCL, ABC-DLBCL i PMBCL. GCB-DLBCL karakteriziraju česte REL amplifikacije, BCL2 translokacije i somatske hipermutacije imunoglobulinskih gena. Kao kontrast, ABC-DLBCL i PMBCL imaju konstitutivnu aktivaciju NF- κ B puta, koji je potreban za opstanak, što nije značajka GCB-DLBCL (5). U našem smo radu stavili u istu skupinu bolesnike klasificirane kao ABC i tip 3 tj. PMBCL tj. ne-GCB bolesnike. I drugi autori isto tako grupiraju bolesnike (4,5,8), ma da ima autora koji jasno odvajaju te tri skupine (5,16).

Neovisno o dobro utemeljenim prognostičkim čimbenicima kao što je Međunarodni prognostički indeks (MPI) (11,12), bolesnici s genskom ekspresijom profila nalik GCB podskupini imaju značajno bolje preživljenje nego oni s ABC podskupinom (5,9,11-15,18,19,21). Tip 3 podskupina ili PMBCL ima također lošu prognozu. Ta je skupina zastupana s heterogenom kategorijom koja još uvijek nije dobro definirana, mada ima autora koji jasno definiraju te tri podskupine (5,8,16). Prediktivna vrijednost klasifikacije Hans i sur. (2004.) pokazala se korisnom te su neka istraživanja pokazala dobru prediktivnu vrijednost (4,5,10,12,13,19), dok drugi autori to nisu mogli potvrditi (11,15,19).

NF- κ B predstavlja skupinu srodnih homodimernih i heterodimernih transkripcijskih čimbenika koji mogu aktivirati različite skupine ciljnih gena uključenih u stanično preživljenje, proliferaciju i imunološki odgovor (6,17,26).

To je skupina strukturno povezanih proteina koju sačinjavaju 5 članova:

RelA (p65), RelB, cRel, NF- κ B1 (p50; p105), i NF- κ B2 (p52; p100) koji dolaze u raznim homodimernim i heterodimernim oblicima (6). RelA, c-Rel i RelB imaju transaktivacijsku domenu C-terminalnog dijela. NF- κ B1/p105 i NF- κ B2/p100 su inaktivni prekursori p50 i p52 proteina i smješteni su u citoplazmi (29). Proteolitički proces pomiče C-terminalnu inhibitornu domenu, što dovodi do pomicanja proteina u jezgru (25,26). P50 i p52 dolaze obično u obliku homodimera ili heterodimera, vezani s jednim od ta tri proteina, koji imaju transaktivacijsku domenu. RelA i p50 postoje u divljem obliku staničnog tipa, dok je c-Rel ekspresija ograničena na hematopoetske stanice i limfocite

(6,25). Ekspresija RelB ograničena je na visoko specifična mjesta kao što su timus, limfni čvorovi i Peyerove pločice. NF- κ B je izražen u citoplazmi kod gotovo svih vrsta stanica, gdje je njegovo djelovanje pod kontrolom obitelji regulatornih proteina koji se zovu inhibitori NF- κ B (I κ B) (6,17).

NF- κ B signalni put ima važnu ulogu u reguliranju preživljenja normalnih i malignih B stanica kontrolirajući mnoge regulacijske puteve za smrt stanice. NF- κ B može poboljšati preživljenje stanica moduliranjem tumor nekroze faktora tip 1/2 receptora (TNFR1/2) signala inhibiranjem apoptoze posredstvom FAS i ograničavanjem aktivnosti BCL2 gena.

NF- κ B (NF- κ B) signalni put ima značajnu ulogu u reguliranju ekspresije gena bitnih za stvaranje urođenog i adaptivnog imunološkog odgovora. To su TNF, VEGF, IL-1, IL-6, ciklin D1, c-MYC (6).

U neaktivnom stanju, NF- κ B heterodimeri (c-REL ili RELA homolog i NF- κ B1) postoje u citoplazmi vezani na inhibitor kappa B (I κ B). Tijekom NF- κ B aktivacije I-kappa-kinaze (I κ K) fosforilacijom I κ B dovodi do razgradnje inhibitora u citoplazmi NF- κ B heterodimera. Aktivirani NF- κ B heterodimer je translociran u jezgru gdje potiče transkripciju NF- κ B okrenutu ciljnim genima (5,17). Prisutnost NF- κ B molekularne ekspresije kod podskupina DLBCL je različito izražena.

Cilj ovog rada je procijeniti utjecaj NF- κ B ekspresije prisutne u citoplazmi i jezgri kod podskupina GCB i ne-GCB DLBCL koristeći imunohistokemijsku analizu i s obzirom na kliničke značajke bolesnika. Zatim smo kod naših bolesnika na retrospektivnom uzorku analizirali primjenu imunokemoterapije, rituksimaba i CHOP, i samo kemoterapije po protokolu CHOP i prisutnost NF- κ B u citoplazmi i u jezgri.

BOLESNICI I METODE

Bolesnika s dijagnozom DLBCL uključenih u ovu studiju u razdoblju od 2000. do 2009., od kojih su retrospektivno sakupljeni podatci iz povijesti bolesti, bilo je 99 (53 – 54 % žena i 46 – 45 % muškaraca u dobi od 24 do 87 god., medijan dobi 59,3), prethodno neliječenih u Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice "Merkur" u Zagrebu i Općoj bolnici Zadar. Bolesnici su imali adekvatne kliničke podatke i patohistološki uzorak koji omogućuje analize. Bolesnici s prethodnom dijagnozom indolentnog limfoma ili oni koji primaju imunosupresivnu terapiju ili imaju AIDS/HIV infekcije isključeni su iz studije. Također nisu uključeni bolesnici s primarnim limfomom centralnog nervnog sistema DLBCL, primarni kutani DLBCL, Epste-

in-Barrov virus pozitivni DLBCL ili medijastinuma. Svi su slučajevi klasificirani po klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) (Swerdlow i sur. 2008) (1).

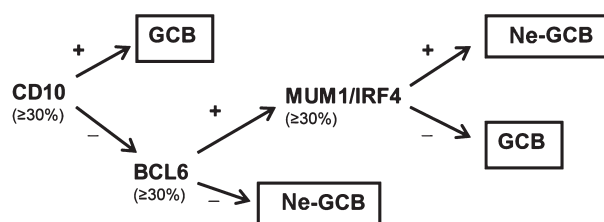
Početno su učinjene kliničke i morfološke analize, laboratorijske (hematološke i biokemijske) analize, biopsija kosti, ultrazvučni nalaz abdomena, kompjutorska tomografija vrata, abdomena, toraksa. Klinički stadij je određen prema klasifikaciji Ann Arbor i MPI ocijenjen je na negativnim prognostičkim čimbenicima. Svi su bolesnici liječeni kemoterapijom po shemi CHOP s primjenom rituksimaba ili bez primjene.

MORFOLOŠKA ANALIZA

Patohistološka analiza je postavljena na temelju histoloških i imunofenotipskih karakteristika tumorskog tkiva prema klasifikaciji SZO (1). Iz parafinskih su kocki uzeta dva reprezentativna cilindra tumorskog tkiva bioptičkom iglom (*Tissue microarray* 8010 Sakura Finetek). Rezovi debljine 2 μm bojeni su standardnim bojenjem: H&E, Giemsa, PAS, Gomori. Rezovi iste debljine obrađeni su imunohistokemijskim metodama.

IMUNOHISTOKEMIJSKE METODE

Na svim je uzorcima određena ekspresija biljega CD20 (klon 1.26, razrijeđenje 1:200 – Dako Glostrup Danska); CD3 (poliklonalno MoAb razrijeđenje 1:400 – Dako); CD10 (klon 56C6 RTU- Dako); Bcl6 (klon PG-bcl6p RTU – Dako); MUM1 (klon MUM1p RTU – Dako, te anti-NFκB (Santa Cruz, USA kat. br. sc8008). Postupci deparafiniranja kao i demaskiranja proteina rađeni su u PT-linku (Dako-Cytomation) na +97 °C tijekom 20 minuta kod pH 9.0. Za vizualizaciju ekspresije biljega korišten je komercijalni kit EnVision™ Flex High pH uz kromogen 3,3' diamin benzidin (DAB) u automatiziranom sustavu Dako Autostainer.



Sl. 1. Podjela prema imunohistokemijskom algoritmu prema Hansu i sur. (2004.) (4)

GCB skupina – tumori koji su CD10+ i bcl6+ ili CD10 -, bcl6+, MUM1 -

ABC skupina – tumori koju su CD10 -, bcl6 -, MUM1+ ili CD10 -, bcl6+, MUM1+

Tip3- tumori koji su CD10 -, bcl6 -, MUM1 -

Sve analize provedene su korištenjem statističkog paketa STATISTICA verzija 9.0.

REZULTATI

Svi su analizirani bolesnici liječeni po shemi CHOP (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednison) s imunoterapijom rituksimab ili bez nje. U citoplazmi je NF-κB bio pozitivan u 77 (77 %) bolesnika i nađena je značajna razlika između navedenih podskupina. Na temelju tih rezultata 26 (26 %) bolesnika imalo je GCB fenotip, a 52 (52 %) ne-GCB fenotip. U rezultatima nalazimo značajnu razliku u frekvenciji ekspresije NF-κB koji se nalazi u citoplazmi između GCB i ne-GCB fenotipa ($p=0,017$) (tablica 1). Analizirali smo ekspresiju CD10, Bcl6, MUM1 i s obzirom na podjelu na GCB i ne-GCB fenotip, te prisutnost NF-κB u jezgri. Ekspresija CD10, Bcl6 i MUM1 bila je prisutna kod 21 od 99 (22 %) bolesnika, 52 od 99 (52 %) i 59 od 99 (59 %) bolesnika. GCB fenotip je imalo 26 (26 %), a ne-GCB 73 (73 %) bolesnika upotrebom klasifikacije Hansa i sur. (2004.). Dvadeset i dva bolesnika (22 %) su imala pozitivnu NF-κB nuklearnu ekspresiju. Naši rezultati nisu značajni (tablica 2). Zatim smo analizirali mnoge kliničke parametre koji su povezani s prisutnom ili odsutnom ekspresijom NF-κB u jezgri. Nije nađena značajna povezanost između prisutnosti NF-κB u jezgri i dobi, spola, stadija bolesti, terapije, te MPI. Osamdeset i četiri (85 %) bolesnika su imala niski MPI (≤ 2 niski i niski intermedijarni) i 16 (16 %) bolesnika je imalo visoki (>3 visoki intermedijarni i visoki) čimbenik rizika za smrtni ishod (tablica 3).

Tablica 1.

Podjela NF-κB biljega u citoplazmi dobivenih imunohistokemijskom analizom kod podskupina DLBCL prema Hansu i sur. (2004).

PHD/Hans	NF-κB citoplazma		Sve skupine	P
	Poz	Neg		
GCB	25 (25%)	1 (1%)	26	0,017
Ne GCB	52 (52%)	21 (21%)	73	
Ukupno	77	22	99	

Legenda: GCB- limfom germinalnog centra B stanica, ne GCB (ABC-aktivirani B- stanični limfom, tip 3 - primarni medijastinalni B-stanični limfom) $\chi^2=12,1$, $p=0,003$

Tablica 2.

Usporedba ekspresije NF-κB u jezgri s drugim imunohistokemijskim biljezima kod DLBCL

Parametar	n	NF-κB		hi-kvadrat	p
		Negativni (77)	Pozitivni (22)		
CD10					
Neg	74	55	15	0,922	0,337
Poz	25	18	7		
Bcl6					
Neg	47	32	15	4,603	0,327
Poz	52	45	7		
MUM1					
Neg	40	33	7	0,983	0,321
Poz	59	44	15		
GCB vs. ne-GCB vs.					
Ne-GCB	73	56	17	0,157	0,692
GCB	26	21	5		

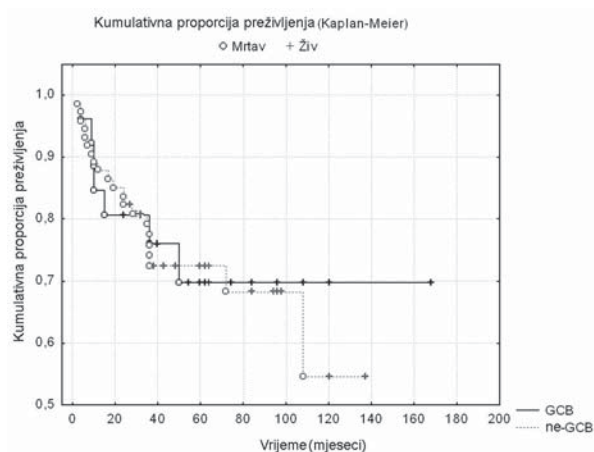
Tablica 3.

Usporedba kliničkih obilježja i primijenjene terapije u bolesnika s pozitivnom i negativnom NF-κB ekspresijom u jezgri

Parametar	N	Ekspresija NF-κB u jezgri		hi-kvadrat	p
		Negativni (77)	Pozitivni (n=22)		
Dob					
<60	45	38	7	2,284	0,131
≥60	54	39	15		
Spol					
Muški	45	37	8	1,05	0,305
Ženski	54	40	14		
Stadij					
I i II	53	43	10	0,743	0,389
III i IV	46	34	12		
Terapija					
CHOP	45	40	5	5,261	0,174
R- CHOP	54	37	17		
MPI					
Niski (≤2)	83	66	17	0,950	0,320
Visoki (3-5)	16	11	5		

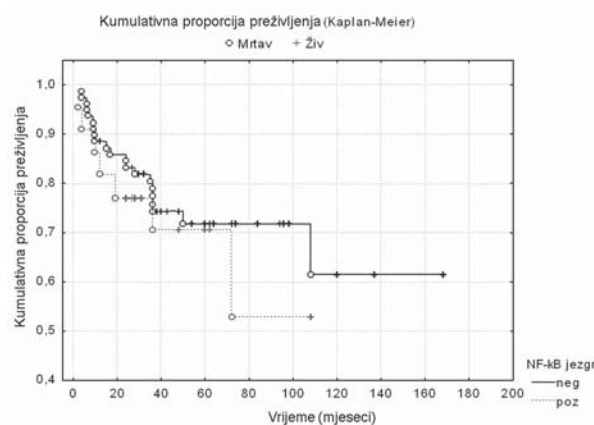
Analizirali smo preživljenje bolesnika s podskupinama DLBCL prema Hansu i sur. (2004.) i nije nađena značajna razlika u preživljenju (sl. 2). Rezultati su učinjeni prema klasifikaciji Hansa i sur. (2004.) za definiranje GCB i ne-GCB fenotipa. Nadalje, analizirali smo preživljenje bolesnika s NF-κB pozitivnim nalazom u jezgri i podskupinama DLBCL prema Hansu i sur. i nije nađena značajna razlika (sl. 3).

Analizirali smo očekivano preživljenje bolesnika s DLBCL-om s obzirom na prisutnost NF-κB u jezgri bez obzira na podskupine DLBCL i rezultat nije značajan (sl. 4).



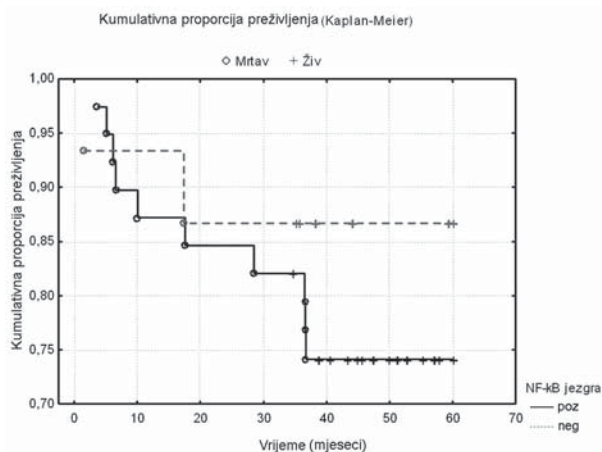
Sl. 2. Analiza preživljenja bolesnika s podskupinama DLBCL prema Hansu i sur. (2004.)

Legenda: GCB - limfom germinalnog centra B stanica, ne-GCB (aktivirani B stanični limfom, i tip 3 - primarni medijastinalni B-stanični limfom). $\chi^2=0,872988$, $p=0,714$



Sl. 3. Analiza preživljenja bolesnika s prisutnim NF-κB u jezgri i podskupinama DLBCL prema Hansu i sur. (2004.)

Legenda: GCB - limfom germinalnog centra B stanica, ne-GCB (aktivirani B stanični limfom, i tip 3 - primarni medijastinalni B-stanični limfom). $\chi^2=0,872988$, $p=0,714$

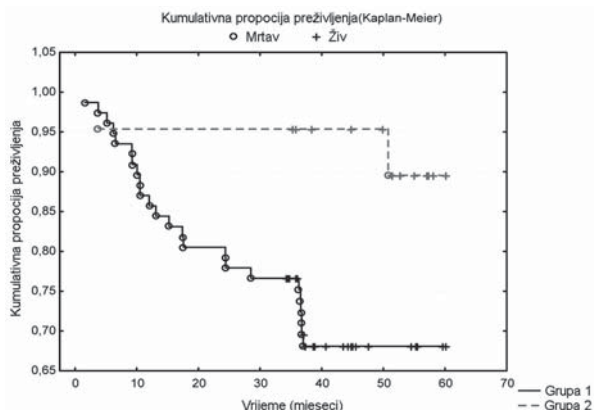


Sl. 4. Očekivano preživljenje bolesnika s NF-κB negativnom i NF-κB pozitivnom ekspresijom u jezgri neovisno o Hans algoritmu Gehan's Wilcoxon test
 WW = 103,00 Sum = 1787E2 Var = 30973,
 Test statistic = 0,5824152 p = 0,56029

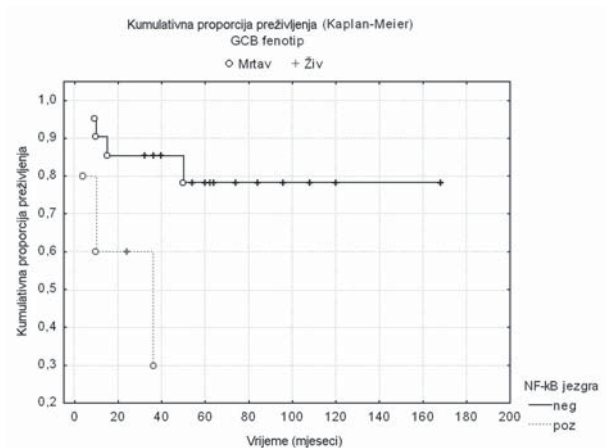
Analizirali smo preživljenje bolesnika s DLBCL-om i prisutnim NF-κB u citoplazmi i rezultati su značajni. Bolesnici koji nemaju pozitivan NF-κB u citoplazmi imaju značajno bolje preživljenje (analiza preživljenja Kaplan-Meier, p=0,037) (sl. 5).

Analiza očekivanog preživljenja bolesnika s GCB fenotipom i prisutnim NF-κB u jezgri pokazala je da bolesnici s GCB fenotipom i negativnim NF-κB imaju značajno bolje preživljenje (analiza preživljenja Kaplan-Meier, p=0,044) (sl. 6).

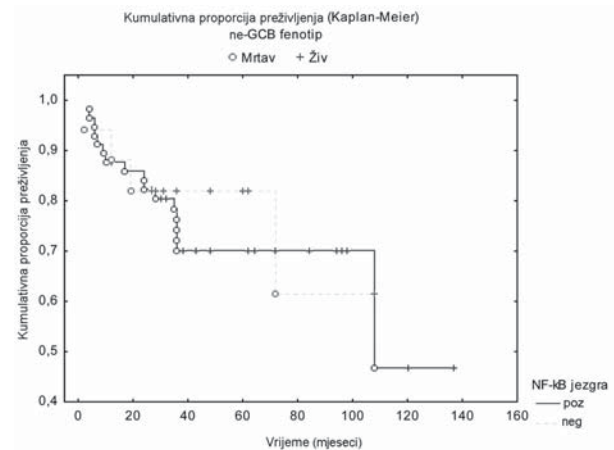
Rezultati analize očekivanog preživljenja bolesnika s ne-GCB fenotipom i prisutnom ekspresijom NF-κB. U našim analizama kod bolesnika s ne-GCB fenotipom prisutna NF-κB ekspresija nije se pokazala značajnom (sl. 7). Rezultati analize očekivanog preživljenja bolesnika liječenih kemoterapijskom shemom CHOP i imunokemoterapijom R-CHOP i prisutnom ekspresijom NF-κB u jezgri nisu se pokazali značajnima (sl. 8).



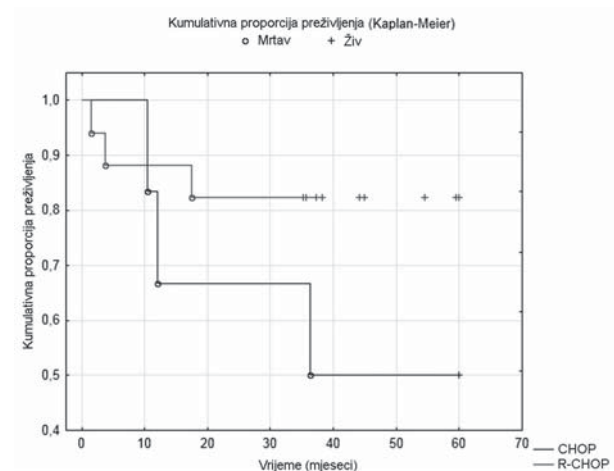
Sl. 5. Preživljenje bolesnika s prisutnošću NF-κB u citoplazmi
 Legenda: Grupa 1: - NF-κB poz, Grupa 2: - NF-κB neg.
 $\chi^2=2,076$, p=0,037



Sl. 6. Očekivano preživljenje bolesnika s GCB fenotipom i NF-κB negativnom i NF-κB pozitivnom ekspresijom u jezgri
 $\chi^2=2,012589$ p=0,04416



Sl. 7. Očekivano preživljenje bolesnika s ne-GCB fenotipom i NF-κB negativnom i NF-κB pozitivnom ekspresijom u jezgri
 $\chi^2=-0,416599$ p=0,67697



Sl. 8. Očekivano preživljenje bolesnika liječenih kemoterapijom po shemi CHOP i R-CHOP i pozitivnim NF-κB u jezgri.
 $\chi^2=5,49647$ p=0,175

RASPRAVA

Genska ekspresija difuznog B-velikostaničnog limfoma ima dvije velike prognostički različite podskupine - limfome germinalnog centra i aktivirani B-stanični limfom, i treću miješanu kategoriju tip 3, koja također ima lošu prognozu. Algoritam koji se temelji na kombinaciji ekspresije CD10, Bcl6 i MUM1/IRF4 razlikuje dvije klinički relevantne podskupine bolesnika. U našem radu imamo veći broj bolesnika s ne-GCB podskupinom. Nađena učestalost ne-GCB fenotipa analiziranih slučajeva je podudarna u odnosu na literaturne podatke prema kojima 30 % do 65 % slučajeva DLBCL predstavlja fenotipsku ne-GCB skupinu (4,5,8,10-12,22), dok neki drugi autori imaju više bolesnika s GCB fenotipom (8,11,13,14,18). ABC DLBCL i GCB DLBCL imaju jasnu genetsku i biološku razliku, GCB DLBCL nastaje podrijetlom od centroblast germinalnog centra (GC), dok ABC DLBCL nastaje konstitutivnom aktivacijom NF- κ B signalnog puta i nastaje ekspresija NF- κ B ciljnih gena, koji imaju utjecaj na aktivnosti NF- κ B na proliferaciju i preživljenje (5,18) (sl. 2).

U našim rezultatima u citoplazmi je NF- κ B pozitivan u 77 (77 %) bolesnika i u 52 (52 %) bio je prisutan ne-GCB fenotip. Naša analiza ekspresije proteina NF- κ B u citoplazmi dala je značajne rezultate. NF- κ B obitelj transkripcijskih faktora ima centralnu ulogu u imunom procesu, inflamatornom i akutnoj fazi odgovora. NF- κ B je uključen u kontrolu aktivacije limfocita, proliferaciju i apoptozu. Aktivacija NF- κ B može dovesti do različitih signalnih puteva koji su okidač za različite citokine, faktore rasta i tirozin kinaze (26). NF- κ B sačinjavaju dimeri od pet članova i većina je vezana u citoplazmi pomoću inhibitornih I κ B proteina (6). Nuklearna translokacija NF- κ B događa se kada ekstracelularni stimulansi aktiviraju kompleks I κ B kinaze (IKK). Budući da NF- κ B postoji i u citoplazmi i u jezgri, samo je nuklearni oblik sposoban za vezivanje na DNA i reguliranje genske ekspresije (29). ABC DLBCL ima visoku nuklearnu NF- κ B DNA vezanu aktivnost. To je konstitutivna I κ B kinaza (IKK) aktivnost, i nagli I κ Ba pad nije viđen u staničnim linijama koje predstavljaju drugu DLBCL podgrupu, a to je GCB (6). (tablica 1).

Rezultati algoritma Hansa i sur. (2004.) daju bolje predviđanje podrijetla stanica koje je definirano kao GEP. GEP je zlatni standard u definiranju molekularnog podtipa DLBCL. Ta se imunohistokemijska analiza temelji na tri antitijela (CD10, Bcl6 i MUM1) i klasificira DLBCL u dvije podskupine: GCB i ne-GCB, jasno predviđa preživljenje bolesnika (4,5). U našim analizama nismo dokazali prediktivnu vrijednost klasifikacije Hansa i sur. (2004.) i ta se analiza nije pokazala konstruktivnom. Neka su istraživanja poka-

zala dobru prediktivnu vrijednost (12,13,22), dok drugi autori to nisu mogli potvrditi (11,13).

Preživljenje bolesnika s prisutnim NF- κ B u citoplazmi je značajno lošije u našim analizama, mada se u literaturi navodi da je citoplazmatska lokalizacija dimera NF- κ B vezana za inhibitorni I κ B protein, i tako prisutna u inaktivnom obliku (29). Niskihori i sur. (2005.) navode da je ekspresija NF- κ B u citoplazmi prisutna praktički kod svih stanica, gdje je aktivnost kontrolirana pomoću članova regulacijskih proteina nazvanih inhibitori NF- κ B (6,28). Očekivano preživljenje bolesnika s prisutnim NF- κ B u citoplazmi prikazano je na sl. 5. Rezultati su značajni ($p=0,037$).

Naši rezultati pokazuju da DLBCL s GCB fenotipom i negativna NF- κ B ekspresija u jezgri mogu imati bolji klinički ishod. Naša je analiza rađena na uzorku od 21 bolesnika, koji imaju GCB fenotip i negativnu ekspresiju NF- κ B u jezgri. Curry i sur. (2009.) navode da detaljne mehanizme koji vode boljoj prognozi u GCB podtipu bolesnika bez NF- κ B ekspresije tek treba razjasniti. Jedan od mogućih mehanizama može biti povećana osjetljivost stanica na kemoterapiju zbog nedostatka NF- κ B aktivacije i redukcije anti-apoptotičkih signala u neoplastičnim limfocitima (10). Smanjeno preživljenje među bolesnicima GCB fenotipa s prisutnom ekspresijom NF- κ B u jezgri ukazuje da stanice limfoma, čak i uz dobar prognostički fenotip, mogu postati otporne na kemoterapiju kada je NF- κ B put aktiviran (10). Kod bolesnika s ne-GCB fenotipom i prisutnom ekspresijom NF- κ B u jezgri (17 bolesnika) ne nalazimo značajne rezultate. Curry i sur. (2009.) navode da preživljenje bolesnika s ne GCB fenotipom i prisutnom nuklearnom ekspresijom NF- κ B nije povezano, te to ukazuje da su uključeni neki drugi putevi i vode do agresivnijeg kliničkog tijeka (10).

Analizirali smo povezanost između primijenjene kemoterapije i imunokemoterapije i prisutne NF- κ B ekspresije i u našim analizama nema značajnosti. Bolesnici koji su liječeni imunokemoterapijom po shemi R-CHOP imaju bolje preživljenje, ali rezultati nisu značajni. Rituksimab inhibira konstitutivnu aktivaciju NF- κ B i posljedica toga je osjetljivost tumorskih stanica na kemoterapiju i Fas induciranu apoptozu. Regulacija BCL-xL ekspresije pomoću inhibicije NF- κ B povezana je s osjetljivošću stanica na kemoterapiju (20,21). Poznato je da rituksimab inhibira konstitutivni NF- κ B signalni put. Rituksimab umanjuje fosforilaciju I κ B, smanjuje IKK aktivnost i smanjuje NF- κ B DNA vezanu aktivnost (20). Bortezomib je proteazomski inhibitor koji blokira citoplazmatski I κ Ba i pri tome inhibira NF- κ B nuklearnu translokaciju. Taj lijek ima antiproliferativna i proapoptotička svojstva i za sada je našao primjenu u liječenju multiplog mijeloma u prvoj liniji (25).

ZAKLJUČAK

Naše analize upućuju na to da procjena ekspresije NF- κ B u citoplazmi i u jezgri u usporedbi s podskupinama GCB i ne-GCB DLBCL klasificiranim imunohisto-kemijskim metodama po Hansu i sur. (2004.) može poboljšati procjenu rizika za preživljenje. Da bi se potkrijepilo kliničko značenje naših nalaza potrebne su analize na većem broju bolesnika.

L I T E R A T U R A

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. International Agency for Research on Cancer, Lyon; - i sur. 233-237.
2. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE i sur. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403:503-11.
3. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, , Pileri SA, Stein H., Jaffe ES. The 2008 WHO Classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; 117: 5019-32.
4. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103: 275-82.
5. Bea S, Zettl A, Wright G, Salaverria I, Jehn P, Moreno V. Diffuse large B-cell lymphoma subgroups have distinct genetic profiles that influence tumor biology and improve gene-expression-based survival prediction. *Blood* 2005; 106: 3183 -90.
6. Nishikori M. Classical and alternative NF- κ B activation pathways and their roles in lymphoid malignancies. *J Clin Exp Haematopathol* 2005; 45: 15-24.
7. Davis RE, Brown KD, Siebenlist U, Staudt LM. Constitutive nuclear factor κ B activity is required for survival of activated B cell-like diffuse large B-cell lymphoma cells. *J Exp Med* 2001; 194: 1861-74.
8. Rosenwald A, Staudt LM. Gene expression profiling of diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: S41-S7.
9. Moskowitz C H, Zelenetz A D, Kewalramani T, Hamlin P, Lessac-Chenen S, Houldsworth J. Cell of origin, germinal center versus nongerminal center, determined by immunohistochemistry on tissue microarray, does not correlate with outcome in patients with relapsed and refractory DLBCL. *Blood* 2005; 106: 3383-5.
10. Curry CV, Ewton AA, Olsen RJ i sur. Prognostic impact of C-REL expression in diffuse large B-cell lymphoma. *J Hematopathol* 2009; 2: 20-6.
11. Nyman H, Jerkeman M, Karjalainen-Lindsberg ML, Banham A, Leppa S. Prognostic impact of activated B-cell focused classification in diffuse large B cell lymphoma patients treated with R-CHOP. *Modern Pathol* 2009; 22: 1094-1101.
12. Seki R, Ohshima K, Fujisaki T, Uike N, Kawano F, Gondo H. Prognostic impact of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer Sci* 2009; 100: 1842-7.
13. Imhoff GW, Boerma EJ, der Holt B, Schuurin E, Verdonck LF, Kluin Nelemans HC. Prognostic impact of germinal center-associated proteins and chromosomal breakpoints in poor-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Am Soc Clin Oncol* 2006; 10: 4135-42.
14. Choi WWL, Weisenburger DD, Grenier TC, Piris MA, Barrharn AH, Delabie J. A new immunostain algorithm classified diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5494-5502.
15. Copie-Bergman C, Gaulard P, Leroy K, Briere J, Baia M, Jais JP. Immuno-fluorescence in situ hybridization index predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: A GELA study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5573-9.
16. Testoni M, Zucca E, Young KH, Bertoni F. Genetic lesions in diffuse large B-cell lymphomas. *Ann Oncol* 2015; 26: 1069-80.
17. Gilmore TD, Kalaitzidis D, Liang MC i sur. The c-REL transcription factor and B- cell proliferation: a deal with devil. *Oncogene* 2004; 23: 2275-86.
18. Compagno M, Lim WK, Grunn A i sur. Mutations of multiple genes cause deregulation of NF- κ B in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature* 2009; 459: 717-22.
19. Houldsworth J, Olshen AB, Cattoretti G. Relationship between REL amplification, REL function, and clinical and biologic features in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood* 2004; 103: 1862-8.
20. Vega M, Jazirehi AR, Huerta-Yeper S, Bonavida B. Rituximab-induced inhibition of YY1 and Bcl-xL expression in Ramos non-Hodgkin's lymphoma cell line via inhibition of NF-kappa B activity: role of YY1 and Bcl-xL in Fas resistance and chemoresistance, respectively. *J Immunol* 2005; 175: 2174-83.
21. Pavan A, Spina M, Canzonieri V, Sansonetti S, Toffoli G, De Re V. Recent prognostic factors in diffuse large B-cell lymphoma indicate NF-kappaB pathway as a target for new therapeutic strategies. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 48-58.
22. Meyer PN, Fu K, Greiner TC i sur. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *J Clin Oncol* 2011; 29: 200-7.
23. Reber R, Banz Y, Garamvolgyi E, Perren A, Novak U. Determination of the molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphomas using immunohistochemistry. A case series from the Inselspital, Bern and a critical appraisal of this determination in Switzerland. *Swiss Med Weekly* 2013; 143: 137-48.
24. Lenz G, Staudt LM. Aggressive Lymphomas. *N Engl J Med* 2010; 362: 1417-29.
25. Juvekar A, Manna S, Ramaswami S i sur. Bortezomib induces nuclear translocation of I κ B α resulting in gene specific suppression of NF- κ B-dependent transcription and induction of apoptosis in CTCL. *Mol Cancer Res* 2011; 9: 183-94.

26. Dolcet X, Llobet D, Pallares J, Guix XM. NF- κ B in development and progression of human cancer. *Virchows Arch* 2005; 446: 475-82.

27. Li Z, Wang X, Yu RYL i sur. BCL 6 negatively regulates expression of the NF- κ B1 p105/p50 subunit. *J Immunol* 2005; 174: 205-13.

28. Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Ståhl E, Wolf M, Pettengell R, Vasova I. MabThera International Trial (MinT)

Group. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MinT) study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 435-44.

29. Schmid JA, Birbach A. I κ B kinase β (IKK β /IKK2/I κ BK β)- A key molecule in signaling to the transcription factor NF- κ B. *Cytokine & Growth Factor Rev* 2008; 19: 157-65.

SUMMARY

PROGNOSTIC ROLE OF NF- κ B EXPRESSION IN DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA SUBGROUPS

Ž. ŠKUNCA and A. PLANINC-PERAICA¹

Zadar General Hospital, Department of Hematology, Zadar and ¹Merkur University Hospital, Clinical Department of Internal Medicine, Zagreb, Croatia

Objective: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with germinal center B-cell (GCB) phenotype has better prognosis than activated mature B-cell (ABC) phenotype or type 3 subgroup. Previous studies have reported on a major role of the nuclear factor- κ B (NF- κ B) in ABC and type 3 phenotypes, whereas GCB phenotype is characterized by frequent REL amplifications. **Methods:** In 99 patients diagnosed with DLBCL, the presence of CD10, BCL6 and MUM1 was analyzed by immunohistochemical method to divide them into the GCB, ABC and type 3 subgroups. Then, NF- κ B expression was analyzed in the nucleus and cytoplasm. Nuclear NF- κ B expression was detected in 22 (22%) cases from all DLBCL subgroups. NF- κ B expression in the cytoplasm was recorded in 77 (77%) cases from all DLBCL subgroups and this finding was significant. **Results:** Results on the presence of CD10, BCL6 and MUM1 and the presence of NF- κ B in the nucleus were not significant. Analysis of nuclear NF- κ B accumulation is not associated with any of the clinical parameters including age, sex, stage of disease, therapy administered and IPP. According to Hans *et al.*, patients with NF- κ B expressed in the cytoplasm have significantly poorer survival irrespective of the subgroup than patients without cytoplasmic NF- κ B, and these results are significant. Patients with GCB phenotype and negative nuclear NF- κ B expression have better survival than those with GCB phenotype and positive nuclear NF- κ B expression, and these results are also significant. Patients having received chemotherapy according to the R-CHOP schedule and with positive nuclear NF- κ B expression have better survival; however, these results are not significant. **Discussion and Conclusion:** These data suggest that nuclear and cytoplasmic NF- κ B expression may be a prognostic factor in DLBCL, thus explaining the stratified risk observed in patients in combination with GCB/non-GCB phenotype. Our study showed the NF- κ B activity to be crucial in all DLBCL subgroups, thus potentially representing a promising molecular target for future therapies.

Key words: nuclear factor- κ B, diffuse large B-cell lymphoma, prognosis

ULOGA STABILIZACIJSKE UDLAGE U LIJEČENJU TEMPOROMANDIBULARNIH POREMEĆAJA

IVA ALAJBEG, KSENIJA ŽIVKOVIĆ¹ i MARIJANA GIKIĆ²

Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zavod za mobilnu protetiku, Zagreb,

¹Privatna stomatološka ordinacija Karlovac, Karlovac i ²Privatna stomatološka ordinacija Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Stabilizacijska udlaga je najčešće korištena metoda u terapiji temporomandibularnih poremećaja (TMP), no mehanizam njenog djelovanja još nije točno utvrđen. Svrha je ovog sistematskog osvrta iznošenje kritičkog pregleda o uspjehu terapije stabilizacijskom udlagom na temelju danas dostupnih podataka iz znanstvene literature. Pretražena je Medline baza podataka za kontrolirana klinička ispitivanja o učinku udlage u liječenju TMP-a. U rad su uključena dvadeset i četiri istraživanja objavljena od 1995. do danas. Istraživanja su uspoređivala stabilizacijsku udlagu s raznim neinvazivnim metodama liječenja TMP-a. Stabilizacijska udlaga i ostale aktivne terapije (farmakoterapija, fizikalna terapija, relaksacijske tehnike) pokazale su sličnu učinkovitost u smanjenju temporomandibularne boli. Stoga se može reći da su ove vrste terapija jednako učinkovite u otklanjanju simptoma TMP-a. Stabilizacijska udlaga daje bolje rezultate u liječenju TMP-a od neokludirajuće udlage (tj, placebo udlage). Edukacija pacijenata o poremećaju pokazala se nešto učinkovitijom metodom u liječenju spontane mišićne boli od terapije isključivo stabilizacijskom udlagom. Ovaj pregledni rad pokazao je da stabilizacijska udlaga pomaže većini pacijenata s temporomandibularnim poremećajima. Nema dovoljno podataka o dugoročnoj učinkovitosti stabilizacijske udlage. U budućnosti, postoji potreba za dobro dizajniranim jednostruko ili dvostruko slijepim istraživanjima, s odgovarajućom veličinom uzorka, dugotrajnijim praćenjem ispitanika, te standardiziranim metodama za procjenu učinka liječenja, koje bi potvrdile sadašnju kliničku praksu.

Ključne riječi: temporomandibularni poremećaji (TMP), orofacijalna bol, stabilizacijska udlaga

Adresa za dopisivanje: Izv. prof. dr. sc. Iva Alajbeg, dr. dent. med.
Sveučilište u Zagrebu
Stomatološki fakultet
Zavod za mobilnu protetiku
Gundulićeva 5
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: ialajbeg@sfg.hr

UVOD

Temporomandibularni poremećaji (TMP) su najčešći orofacijalni bolni poremećaji nedentalnog podrijetla i stoga su značajan zdravstveni problem u svijetu. Karakterizira ih bol u čeljusnom zglobu (TMZ-u) ili žvačnim mišićima te ograničenja/devijacije u rasponu kretanja donje čeljusti kao i zvukovi TMZ-a tijekom funkcije donje čeljusti. Stvarna prevalencija u općoj populaciji još je stvar rasprave zbog nedostatka homogenih dijagnostičkih kriterija koji se koriste za otkrivanje ovih poremećaja (1-4).

Unatoč mnogim nastojanjima, etiopatogeneza nije u potpunosti razjašnjena. Teško je izdvojiti samo jedan uzročnik razvoja temporomandibularnih poremećaja i vjerojatno tek složena interakcija bioloških, psiholoških i socijalnih čimbenika dovodi do njihove pojave (5). Za temporomandibularne poremećaje karakteristična je fluktuacija simptoma, a ponekad i njihov spontani prestanak (6). Poseban je problem prijelaz akutne u kroničnu bol, koji, prema sadašnjim spoznajama, uključuje proces periferne i središnje senzitivizacije i strukturne neuroplastične promjene u mozgu (7,8). Trenutno, ni liječnici ni stomatolozi nisu

učinkovito obučeni za zbrinjavanje TMP-a i ne postoji jedinstveni, znanstveno utemeljen standard liječenja. Ta činjenica, kao i pretpostavka da nema puno smisla koristiti ireverzibilne metode liječenja tamo gdje malo znamo o patofiziologiji, naglasak u liječenju TMP-a stavile su na simptomatsku terapiju. Fizikalna terapija, farmakoterapija, bihevioralne tehnike i okluzijska udlaga različita su sredstva kojima je cilj postizanje istog rezultata, smanjenje boli i vraćanje funkcije čeljusti u normalno ili približno normalno stanje.

U literaturi su opisane razne vrste okluzijskih udlaga koje se koriste u liječenju TMP-a. Sve one imaju različitu indikaciju i funkciju, a zlatni standard svih okluzijskih udlaga je stabilizacijska udlaga.

Stabilizacijska udlaga je tvrda akrilatna udlaga nazvana tako jer zahvaljujući istodobnim i jednakomjernim dodirima zuba nasuprotne čeljusti s površinom udlage doprinosi okluzijskoj stabilnosti te osigurava muskuloskeletno stabilan položaj kondila u zglobnim jamicama. Dugo se vremena smatralo da je za učinkovitost udlage u liječenju temporomandibularnih poremećaja najvažnija njezina okluzijska prilagodba kojom se omogućuje smještaj donje čeljusti u "ideal" i/ili "fiziološki" položaj. U novije se vrijeme promijenila ideja o načinu na koji udlaga djeluje. Smatra se da je za učinkovitost udlage najznačajnije povećanje vertikalne dimenzije između gornje i donje čeljusti. Ova intervencija mijenja periferne senzoričke impulse iz receptora u žvačnim mišićima, parodontnom ligamentu i oralnoj sluznici, te zahvaljujući biomehaničkim promjenama u žvačnim mišićima i tempromandibularnim zglobovima uzrokuje kontrolu motorne prilagodbe (9,10).

Posljednjih je dva desetljeća objavljeno mnogo znanstvenih radova o učinku udlage u terapiji temporomandibularnih poremećaja u kojima je stabilizacijska udlaga uspoređivana s drugim neinvazivnim terapijskim metodama: fizioterapijom, relaksacijskim tehnikama, lijekovima, neokludirajućim udlagama. Pitanja na koja se tražio odgovor su sljedeća: Može li tvrda akrilatna stabilizacijska udlaga značajno smanjiti simptome TMP-a? Je li poboljšanje postignuto stabilizacijskom udlagom značajnije od poboljšanja postignutog nekim drugim oblicima liječenja (uključujući i placebo)?

Svrha je ovoga rada dati kritički pregled o uspjehu terapije stabilizacijskom udlagom na temelju danas dostupnih podataka iz znanstvene literature. Prikazom tih istraživanja pokušat će se objektivno procijeniti uspjeh kao i nedostaci terapije stabilizacijskom udlagom u smanjenju simptoma TMP-a, a u odnosu na druge neinvazivne terapijske metode.

POSTUPAK

Kao izvor podataka korištena je Medline baza podataka. Pretraživanje je provedeno prema ključnim riječima: *temporomandibular disorders, TMJ disorders, TMJ diseases, myofascial pain syndrome, myofascial pain, splint therapy, stabilisation splint, occlusal splint*. Uključeni su članci objavljeni na engleskom jeziku.

Cilj rada definiran je postupnim sužavanjem pretraživanja uz postavljanje ograničenja sa svrhom dobivanja užeg područja iz kojega će biti moguće analizirati relevantne članke.

Uključene studije morale su zadovoljiti sljedeće kriterije:

1. Dizaj studije: randomizirana ili nerandomizirana, ali kontrolirana klinička istraživanja, *crossover* studije, dvostruko ili jednostruko slijepa istraživanja koje su stabilizacijsku udlagu uspoređivala s drugim neinvazivnim metodama liječenja. Nekontrolirani pokusi i nisu uzimani u obzir. Nisu uključeni neobjavljeni radovi, prikazi slučajeva, pisma uredniku ili sažetci s kongresa.
2. Tip ispitanika: uključene su studije u kojima su pacijenti imali bol temporomandibularnog zgloba i/ili žvačnih mišića bilo kojeg tipa i težine. Dijagnoza TMP-a postavljena je kada su pacijenti imali više od jednog simptoma kao što su: bol na palpaciju temporomandibularnog zgloba, bol na palpaciju žvačnih mišića, ograničenje i/ili devijacija kretnji mandibule te ako su bili prisutni zvukovi u zglobovima.
3. Vrste terapijskih intervencija: skupine s kojima je uspoređivana stabilizacijska udlaga uključivale su: fizikalnu terapiju, *biofeedback* terapiju stresa (*stress management*) (BF/SM), farmakoterapiju, neokludirajuću udlagu ili je skupina liječena stabilizacijskom udlagom uspoređivana s kontrolnom skupinom s minimalnom terapijom (samo savjetovanje o poremećaju). U obzir nisu uzeta istraživanja koja su liječenje stabilizacijskom udlagom uspoređivala s kirurškim i ostalim ireverzibilnim metodama liječenja, kao ni radovi u kojima je stabilizacijska udlaga uspoređivana s drugim vrstama udlaga (npr. reponirajućom udlagom, pivot udlagom itd.).
4. Mjere ishoda: uključene studije evidentirale su poboljšanje simptoma tj. ublažavanje boli (u temporomandibularnom zglobovima i/ili žvačnim mišićima) kao primarni ishod, mjeren valjanim ljestvicama, poboljšanje opsega kretnji mandibule do normalnog opsega kretnji, nestanak zvukova u zglobovima. Također se procjenjivalo i poboljšanje kvalitete života, smanjenje depresivnih simptoma te poboljšanje kvalitete obavljanja svakodnevnih poslova. Odgovor na tretman procjenjivalo se subjektivno i klinički (palpacijom mišića i zglobova).

REZULTATI

Rezultati traženja u bazi Medline prikazani su u tablici 1. Pregledom 68 indeksiranih kliničkih istraživanja odabrano ih je 24 koja su nakon pregleda naslova i provjere sadržaja u potpunosti odgovorila zadanim kriterijima. Iz članaka koji su zadovoljili kriterije pretraživanja analizirali smo ne samo podatke o učinkovitosti terapije na bol, već i one o učincima na simptome

me i znakove boli, kvalitetu života i raspoloženje, kad god su takvi podatci bili dostupni.

Glavna obilježja uključenih studija (broj ispitanika, tretirane skupine, korištenje dijagnostičkih kriterija za procjenu poremećaja, trajanje terapije, mjere ishoda) i rezultati (poboljšanje znakova i simptoma, zaključci autora, primjedbe) sažeti su u tablicama 2-7.

Tablica 1.

Strategija i rezultati pretraživanja (Medline)

	Ključne riječi	Broj rezultata	Broj rezultata u zadnjih 20 godina	Klinička istraživanja, randomizirana kontrolirana istraživanja
#1	temporomandibular disorders OR tmj disorders OR tmj diseases OR myofascial pain syndrome OR myofascial pain	25871	16968	
#2	splint therapy OR stabilization splint OR occlusal splint	10958	5532	
#3	acupuncture OR biofeedback OR stress management OR physiotherapy OR relaxation OR pharmacotherapy OR education	3733891	2461065	
#1 and #2 and #3		339	226	68

Tablica 2.

Karakteristike istraživanja u kojima je stabilizacijska udлага uspoređivana s lijekovima u pacijenata s TMP-om

	SU i lijekovi			
	Goncalves 2013 ¹¹	Mejersjö 2008 ¹²	Rizzatti-Barbosa 2003 ¹³	Ozkan 2011 ¹⁴
Dizajn studije	RCT	RCT	crossover studija	kliničko istraživanje
Broj ispitanika	89	29	21	50
Srednja dob ispitanika		36-76 god	20-40 god	Skupina 1:30,36±8,94 Skupina 2:30,4±9,22
Dijagnostički kriteriji	navedeni	navedeni	Navedeni	navedeni
Trajanje terapije	3 mjeseca	3 mjeseca	21 dan (7 dana svaka terapija)	3 mjeseca
Podjela ispitanika prema terapiji	Skupina 1: propranolol iSU Skupina 2: propranolol placebo i SU Skupina 3: propranolol i neokludirajuća udлага Skupina 4: propranolol placebo i neokludirajuća udлага	Skupina 1: SU Skupina 2: terapija lijekovima (diklofenak sodium-Voltaren 3x50 mg/dnevno)	Skupina 1: benzodiazepin, orphenadrin citrat, SU Skupina 2: orphenadrin citrat, SU, benzodiazepin Skupina 3: SU, benzodiazepin, orphenadrin citrat	Skupina 1: SU Skupina 2: SU i injekcije lidokaina
Kriteriji procjene	VAS, iznos otvaranja usta	VAS, RTG, upitnik o simptomima	upitnik o simptomima	VAS, iznos kretanja, mišićna osjetljivost
Broj ispitanika koji su odustali	5	Skupina 1: 3 Skupina 2: 1	nije bilo	nije bilo
Praćenje	3 mjeseca	1 tjedan, 1,3 i 12 mjeseci	21 dan	2., 4. i 12. tjedan
Rezultati/Autorov zaključak	Rezultati liječenja bili su najbolji u skupini liječenoj SU i propranololom. Migrena značajno smanjena samo onda kada su bila tretirana oba stanja (migrena i TMP)	Kod obje skupine došlo je do značajnog smanjenja boli i neugode te kliničkih znakova TMP-a. Kod skupine liječene diklofenakom poboljšanje nastupilo brže (nakon 1 tjedna) u odnosu na SU skupinu.	U svim skupinama utvrđeno je smanjenje boli nakon terapije. Kod 28,5 % ispitanika uočeno je smanjenje, a kod 47,6 % nestajanje svih simptoma. Nije primijećena razlika između skupina.	Kombinirana terapija (udлага i injekcije) učinkovitija je od terapije koja podrazumijeva samo nošenje udlage

SU= stabilizacijska udлага; RCT = randomizirano kontrolirano istraživanje; VAS=bol prema vizualno analognoj ljestvici

Tablica 3.

Karakteristike istraživanja u kojima je stabilizacijska udloga uspoređivana s relaksacijskim tehnikama

	SU i relaksacija		
	Wahlund 2003 ¹⁵	Gomes 2014 ¹⁶	Winocur 2002 ¹⁷
Dizajn studije	RCT	RCT	RCT
Broj ispitanika	122	60	40
Srednja dob ispitanika	15,3 god (12-18)	Skupina 1: 29,32±4,31 Skupina 2: 27,89±5,82	30,3 god (16-49)
Dijagnostički kriteriji	navedeni	navedeni	Navedeni
Trajanje terapije	6 mjeseci	4 tjedna	49 dana
Podjela ispitanika prema terapiji	Skupina 1: SU+kratke upute Skupina 2: relaksacija + kratke upute Skupina 3: kratke upute	Skupina 1: masaža Skupina 2: SU Skupina 3: masaža i SU Skupina 4: silikonska udloga	Skupina 1: SU Skupina 2: hipnorelaksacija Skupina 3: kratke upute
Kriteriji procjene	VAS, učestalost boli, dnevnik boli, učestalost korištenja analgetika, bol na palpaciju mišića i zglobova, ograničenost kretanja donje čeljusti, zvukovi u zglobovima,	EMG	VAS, aktivno otvaranje usta, pasivno otvaranje usta, mišićna osjetljivost na palpaciju
Broj ispitanika koji su odustali	Skupina 1: 5 Skupina 2: 7	nije bilo	nije bilo
Praćenje	6 mjeseci	Prije i nakon završetka terapije	21,35,47 dana
Rezultati/ Autorov zaključak	Kod ispitanika sa SU došlo je do značajnog smanjenja boli i manje potrošnje analgetika u odnosu na druge skupine. Uočeno je i poboljšanje osjetljivosti na palpaciju i u otvaranju usta, ali nije bilo razlike među skupinama. Autori preporučuju SU kao terapiju.	Terapija masažom i SU nije dovela do statistički značajnih promjena u elektromiografskoj aktivnosti. Međutim, kombinacija ovih terapija dovela je do smanjenja intenziteta simptoma u osobama s teškim TMP-om	Došlo je do značajnog smanjenja boli u terapijskim skupinama u odnosu na kontrolnu skupinu, ali nije bilo značajne razlike između terapijskih skupina u korist jedne od terapija.

SU= stabilizacijska udloga; RCT = randomizirano kontrolirano istraživanje; VAS=bol prema vizualno analognoj skali; EMG=elektromiografija

Tablica 4.

Karakteristike istraživanja u kojima je stabilizacijska udloga uspoređivana s fizikalnom terapijom (vježbama)

	Su i vježbe				
	Ismail 2007 ¹⁸	Linde 1995 ¹⁹	Haketa 2010 ²⁰	Behr 2007 ²¹	Magnusson 1999 ²²
Dizajn studije	prospektivna RCT	komparativna studija	komparativna studija	RCT	RCT
Broj ispitanika	26	31	52	129	26
Srednja dob ispitanika	Skupina 1: 44,5 god (±14,1) Skupina 2: 41 god (±16,1)	37 godina	37,6 ±14,9	36,2 god (±14,3)	34 god
Dijagnostički kriteriji	navedeni	navedeni	navedeni	nisu jasno navedeni	nisu jasno navedeni
Trajanje terapije	12 tjedana	6 tjedana	8 tjedana	12 mjeseci	6 mjeseci
Podjela ispitanika prema terapiji	Skupina 1: SU Skupina 2: fizikalna terapija i SU	Skupina 1: SU Skupina 2: TENS	Skupina 1: SU Skupina 2: vježbe	Skupina 1: protruzijska udloga Skupina 2: pivot udloga Skupina 3: SU Skupina 4: vježbe	Skupina 1: SU Skupina 2: vježbe
Kriteriji procjene	VAS, aktivno otvaranje usta pasivno otvaranje usta	VAS, Pain-track, osjetljivost na palpaciju, ograničenost kretanja donje čeljusti, zvukovi u zglobovima	maksimalan opseg otvaranja usta, bolnost pri kretanjima, maksimalni dnevni intenzitet boli, limitiranost dnevnih aktivnosti	bol, zvukovi u zglobovima, ograničeno otvaranje usta, bol u žvačnim mišićima	bol (VAS)
Broj ispitanika koji su odustali	nije bilo	—	Skupina 1: 5 Skupina 2: 9	nije bilo	Skupina 1: 2 Skupina 2: 1
Praćenje	1,4,8,12 tjedana	6 tjedana	4 i 8 tjedana	1,5,13 godina	1-4 godine

Tablica 4. - nastavak...

Rezultati/ Autorov zaključak	Kod svih ispitanika došlo je do značajnog poboljšanja simptoma. Skupina koja je liječena fizikalnom terapijom imala je statistički značajnije veću mogućnost otvaranja usta	U SU skupini došlo je do značajnijeg smanjenja boli u odnosu na TENS skupinu. Autori smatraju da je SU bolja od terapije TENS-om u slučaju dislokacije diska bez redukcije.	U svih ispitanika nastupilo je značajno poboljšanje. Skupina liječena vježbama imala je bolje rezultate maksimalnog otvaranja usta. Autori smatraju terapije jednako vrijednima, ali su rezultati postignuti vježbanjem brži.	Kod 2/3 ispitanika došlo je do smanjenja boli, smanjenja zvukova u zglobu i povećanja iznosa otvaranja usta. Nije bilo značajnih razlika među skupinama.	U obje skupine došlo je smanjenja boli i poboljšanja stanja. Nije bilo značajnih razlika među skupinama.
---	---	---	---	--	--

SU= stabilizacijska udloga; RCT = randomizirano kontrolirano istraživanje; VAS=bol prema vizualno analognoj ljestvici;
TENS=transkutana elektro neuro stimulacija

Tablica 5.

Karakteristike istraživanja u kojima je stabilizacijska udloga uspoređivana s neokludirajućom udlogom

	SU i neokludirajuće udloge				
	Raphael 2001 ²³	Ekberg 1998 ²⁴	Conti 2006 ²⁵	Ekberg 2003 ²⁶	Wassell 2004 ²⁷
Dizajn studije	RTC	RTC	RCT	RCT	RCT
Broj ispitanika	68	66	60	60	93
Srednja dob ispitanika	33,7 god(±10,7)	30 god (13-76)	29,9 god	29 god(±2)	35,9 god (16-65)
Dijagnostički kriteriji	navedeni	navedeni	navedeni	navedeni	navedeni
Trajanje terapije	6 tjedana	10 tjedana	6 mjeseci	10 tjedana	3 mjeseca
Podjela ispitanika prema terapiji	Skupina 1: SU Skupina 2: neokludirajuća udloga, palatinalna ploča	Skupina 1: SU Skupina 2: neokludirajuća udloga, palatinalna ploča	Skupina 1:modificirana SU Skupina 2: SU Skupina 3: neokludirajuća udloga	Skupina 1: SU Skupina 2: neokludirajuća udloga	Skupina 1:SU Skupina 2: neokludirajuća udloga
Kriteriji procjene	Bol na palpaciju,bol koju navode pacijenti, utjecaj na dnevne aktivnosti, utjecaj na psihi	VAS, učestalost boli, promjena u subjektivnim simptomima, osjetljivost na palpaciju	VAS, palpacija TMZ i mišića kretnje donje čeljusti,zvukovi u zglobu	VAS, subjektivni simptomi, bol na palpaciju mišića	VAS, bol u TMZ i mišićima, zvukovi u TMZ, ograničenost otvaranja usta, glavobolja,
Broj ispitanika koji su odustali	Skupina 1: 3 Skupina 2: 2	6 ispitanika	Skupina 1: 1 Skupina 2: - Skupina 3: 2	Nije navedeno	21 ispitanik
Praćenje	6 tjedana	10 tjedana	15 dana, 1,3 i 6 mjeseci	10 tjedana	1 godina
Rezultati/ Autorov zaključak	Kod svih ispitanika došlo je do smanjenja boli, ali bez statistički značajne razlike s obzirom na korištenu terapiju. Nije nađena statistički značajna razlika u boli na palpaciju mišića između dvije grupe.	Studija je pokazala poboljšanje znakova i simptoma u obje grupe, ali je značajno veće poboljšanje primijećeno u skupini koja je u skupini koja je liječena	Kod sve tri skupine došlo je do smanjenja izraženosti simptoma po VAS skali,ali postoji razlika između skupina 2 i 3 u korist skupine 2. Bol na palpaciju smanjena je u svim skupinama, a bolje rezultate pokazale su skupine 1 i 2.Kod opsega kretnji donje čeljusti i zvukova u zglobu nije bilo razlika među skupinama.	Došlo je do općenitog poboljšanja simptoma u obje skupine, ali značajno više kod SU. Preporučuju SU.	Nakon 6 tjedana došlo je do poboljšanja subjektivnih i objektivnih simptoma. Nije bilo razlike među skupinama.

SU= stabilizacijska udloga; RCT = randomizirano kontrolirano istraživanje; VAS=bol prema vizualno analognoj ljestvici

Tablica 6.

Karakteristike istraživanja u kojima je stabilizacijska udloga uspoređivana s terapijom savjetovanjem (edukacija pacijenata o poremećaju)

	SU i savjetovanje			
	Katyayan 2014 ²⁸	Truelove 2006 ²⁹	Niemelä 2012 ³⁰	Michelotti 2012 ³¹
Dizajn studije	RCT	RCT	RCT	RCT
Broj ispitanika	80	200	80	44
Sr. dob ispitanika		36 god (18-60)		
Dijagnostički kriteriji	navedeni	navedeni	navedeni	navedeni
Trajanje terapije	6 mjeseci	12 mjeseci	1 mjesec	3 mjeseca
Podjela ispitanika prema terapiji	Skupina 1: SU, savjetovanje i vježbe žvačnih mišića Skupina 2: savjetovanje i vježbe žvačnih mišića	Skupina 1: SU Skupina 2: udloga od mekog akrilata Skupina 3: konzervativna terapija (savjetovanje)	Skupina 1: SU Skupina 2: kontrolna skupina (savjetovanje)	Skupina 1: savjetovanje Skupina 2: SU
Kriteriji procjene	VAS i klinički nalaz TMP (iznos otvaranja, lateralnih kretnji i protruzije, broj bolnih mjesta)	bol, osjetljivost na palpaciju mišića i zglobova, zvukovi u zglobovima ograničenost kretnji donje čeljusti	VAS i klinički znakovi TMP-a	VAS i klinički nalaz TMP (iznos otvaranja)
Broj ispitanika koji su odustali	nije navedeno	nije navedeno	nije navedeno	3
Praćenje	na početku i nakon 6 mjeseci	3 i 6 mjeseci	na početku i nakon mjesec dana	svaka tri tjedna tijekom 3 mjeseca
Rezultati/ Autorov zaključak	Stabilizacijska udloga u kombinaciji sa savjetovanjem i vježbama nije bila korisnija u ublažavanju boli i povećanju pokretljivost mandibule od savjetovanja i vježbi	U svim terapijskim skupinama došlo je do poboljšanja znakova i simptoma, ali bez statistički značajne razlike među skupinama.	U skupini koja je liječena SU u kombinaciji sa savjetovanjem i vježbama nije došlo do značajnijeg smanjenja boli kao ni do značajnijeg povećanja pokretljivosti čeljusti u usporedbi sa skupinom koja je liječena samo savjetovanjem i vježbama.	Značajnije poboljšanje nastupilo je u skupini koja je savjetovana o poremećaju

SU= stabilizacijska udloga; RCT = randomizirano kontrolirano istraživanje; VAS=bol prema vizualno analognoj ljestvici

Tablica 7.

Karakteristike istraživanja u kojima je stabilizacijska udloga uspoređivana s kontrolnom skupinom (bez terapije)

	SU i bez terapije		
	Al Quran 2006 ³²	Gavish 2002 ³³	Daif 2012 ³⁴
Dizajn studije	komparativna studija	RCT	RCT
Broj ispitanika	114	37	40
Srednja dob ispitanika	33,5 god (15-62)	Skupina 1: 30,3 god (±9,12) Skupina 2: 27,5 god (±6,65)	32 godine(22-46)
Dijagnostički kriteriji	navedeni	navedeni	navedeni
Trajanje terapije	3 mjeseca	8 tjedana	6 mjeseci
Podjela ispitanika prema terapiji	Skupina 1:SU Skupina 2: AMPS uređaj Skupina 3: bez terapije	Skupina 1. SU Skupina 2: bez terapije	Skupina 1: SU Skupina 2: bez terapije
Kriteriji procjene	VAS za znakove i simptome neugoda pri terapiji	VAS, VAS nakon žvakanja aktivno otvaranje usta, pasivno otvaranje usta, mišićna osjetljivost na palpaciju	DI(disfunkcijski indeks) (bol u zglobovima, u mirovanju i pri kretanju)
Broj ispitanika koji su odustali	nije navedeno	nije navedeno	nije bilo
Praćenje	1 i 3 mjeseca	8 tjedana	6 mjeseci
Rezultati/ Autorov zaključak	Došlo je do značajnog smanjenja boli u terapijskim skupinama u odnosu na kontrolnu skupinu. Nije bilo razlika među terapijskim skupinama u korist jedne od terapija.	Kod ispitanika SU skupine došlo je do značajnog smanjenja boli po VAS i mišićne osjetljivosti u odnosu na kontrolu. Aktivno i pasivno otvaranje blago su povećani kod obje skupine. U SU skupini došlo je do značajnog smanjenja boli, dok je u kontrolnoj skupini bol ostala ista. Preporučuju SU.	Došlo je do značajnog poboljšanja kod 85% ispitanika SU skupine. Autor zaključuje da je udloga učinkovit terapijski tretman kod TMP s miofascijalnom boli.

SU= stabilizacijska udloga; RCT = randomizirano kontrolirano istraživanje; VAS=bol prema vizualno analognoj ljestvici

Metodologija kliničkih istraživanja uključenih u ovaj pregledni rad se razlikovala u nekoliko važnih aspekata:

1. Kontrolna skupina: stabilizacijska udloga uspo-ređivana je sa sljedećim terapijskim metodama: farmakoterapijom (11-14), relaksacijskom terapijom (15-17), fizikalnom terapijom (18-22), neokludirajućom udlogom (23-27), minimalnom terapijom koja uključuje savjetovanje o poremeća-ju (17,28-31) ili s kontrolnom skupinom koja nije liječena (32-34).
2. Broj ispitanika: studije nisu usporedive po broju ispitanika koji su sudjelovali u njima. Ukupan broj ispitanika u studijama kretao se od 21 (13) do 200 (29).
3. Opis randomizacije: većina starijih studija (do 2004. godine) nema dobro objašnjenu meto-du randomizacije. Jedino studija Ekberga i sur. (24,26) sadrži pravilan opis randomizacije. U no-vijim istraživanjima Goncavez i sur. (11), Gomes i sur. (16) Katyayan i sur. (28), Niemelä i sur. (30), te Michelotti i sur. (31) dobro je opisana randomi-zacija ispitanika. Svega nekoliko studija koristi za-slijepljeni dizajn, ispitivač koji procijenjuje terapij-ski ishod nije upoznat s vrstom liječenja bolesnika (11,12,24,26,31). Ako istraživanje nije osmišljeno kao dvostruko slijepo, dobiveni učinak liječenja možda je precijenjen (35). S druge strane, sporno je može li se dvostruko slijepo istraživanje uopće provesti ako se uspoređuju aktivna i placebo (neo-kludirajuća) udloga.
4. Način korištenja udloge: U većini studija, ako uop-će postoji podatak o načinu korištenja, udloga se nosila samo noću (16,24,26,31).

Na temelju rezultata opisanih u navedenim publikaci-jama izvidno je da:

- Nema dovoljno dokaza da liječenje stabilizacij-skom udlogom dovodi do statistički značajnijeg poboljšanja znakova i simptoma TMP-a od liječe-nja fizikalnom terapijom, relaksacijskim tehnika-ma ili lijekovima. Stoga se može reći da su ove vrste terapija jednako učinkovite u otklanjanju simpto-ma TMP-a.
- Stabilizacijska udloga daje bolje rezultate u liječe-nju TMP-a od neokludirajuće udloge (tj. placebo udloge).
- Edukacija pacijenata o poremećaju pokazala se ne-što učinkovitijom metodom u liječenju spontane mišićne boli od terapije isključivo stabilizacijskom udlogom.

USPOREDBA RAZLIČITIH TERAPIJSKIH MOGUĆNOSTI

Osamdesetih godina prošloga stoljeća prevladavao je stav da okluzija i nepravilnosti u okluziji mogu biti uzrokom pomaka zglobove pločice i drugih oblika temporomandibularnih poremećaja, pa je terapija tih poremećaja nerijetko bila usmjerena na ispravljanje loših okluzijskih odnosa i položaja diska u čeljusnom zglobu. Vrijeme je pokazalo da su mnogi ireverzibilni zahvati u okluziji bili napravljeni nepotrebno, jer nisu doveli do smanjenja simptoma. Uloga stresa kao čim-benika koji povećava rizik za nastanak TMP- a i koji bi u nekoj mjeri mogao utjecati na progresiju i trajanje bolesti počela se ozbiljnije razmatrati. Komorbiditet između TMP-a i nekih sindroma povezanih sa stre-som (PMS, iritabilni kolon itd.) ukazuje na činjenicu da se vjerojatno radi o osobama koje se teže nose sa stresnim situacijama i imaju niži prag tolerancije na bol od zdrave kontrole. Upravo stoga se u novije vri-jeme u liječenju TMP-a prednost daje simptomatskim, reverzibilnim postupcima kojima je cilj smanjiti bol i vratiti funkciju čeljusti. U literaturi postoje brojna istraživanja o uspjehu raznih konzervativnih postu-paka u liječenju temporomandibularnih poremećaja. Mnoga od njih ispitivala su učinkovitost stabilizacij-ske udloge u kontroli boli bolesnika s TMP-om. Naš je cilj bio dati kritički osvrt na uspjeh terapije stabi-lizacijskom udlogom u odnosu na druge neinvazivne terapijske metode.

Analgetici i nesteroidni protuupalni lijekovi sastavni su dio primarnog liječenja TMP-a i često prvi izbor za olakšanje boli. U istraživanju Mejersjöa i sur. (12), koje je uspoređivalo terapiju diklofenakom i stabili-zacijskom udlogom, u obje je skupine došlo do zna-čajnog smanjenja boli, ali je u skupini koja je prima-la diklofenak poboljšanje nastupilo već nakon tjedan dana dok je u skupini s udlogom do poboljšanja došlo znatno kasnije. Anksiolitici (benzodiazepini) u terapiji TMP-a preporučuju se prije svega zbog njihova učinka na ublažavanje posljedica stresa, napetosti i tjeskobe. Učinkovitost benzodiazepina u kontroli temporo-mandibularne boli ispitivana je u randomiziranoj *cro-ssover* studiji (stabilizacijska udloga/benzodiazepini/ nesteroidni protuupalni lijekovi) (13). Istraživanje je pokazalo sličnu učinkovitost ispitivanih terapijskih metoda, jer je svim skupinama došlo do poboljšanja bez obzira na redoslijed terapije. Iskustva s upotrebom propranolola (neselektivni inhibitor beta-adrenergič-kih receptora) u liječenju temporomandibularnih po-remećaja još su ograničena. Istraživanje koje je uklju-čivalo bolesnike s TMP-om i migrenom pokazalo je da kombinacija SU i propranolola ima bolji učinak nego ako se bilo koja od te dvije terapijske metode primjeni pojedinačno (11). Još je jedno istraživanje pokazalo nadmoć kombinirane terapije (udloga i injekcije lido-

kaina) (14) u usporedbi sa stabilizacijskom udlagom koja se koristila sama. No, ova posljednja studija ima određena ograničenja, ponajprije zbog činjenice da nije bila kontrolirana placebom.

Fizikalna terapija podrazumijeva manualne tehnike liječenja temporomandibularnog zgloba, masažu i istezanje žvačnih mišića, vježbe koordinacije, termoterapiju, vježbe opuštanja i korekciju posture (držanja). Istraživanja koja su uspoređivala stabilizacijsku udlagu i relaksacijske tehnike općenito su pokazala poboljšanja simptoma u usporedbi s inicijalnim stanjem, iako značajne razlike između terapijskih skupina nisu potvrđene (15-17). Ponovno, kombinacija ovih terapija dovela je do najznačajnijeg smanjenja intenziteta simptoma kod osoba s težim oblicima TMP-a (16). Autori koji su stabilizacijsku udlagu uspoređivali s fizioterapijom (18-22) smatraju te terapije jednako vrijednima. Čini se da su rezultati postignuti vježbanjem bili brži (20), te da je skupina liječena vježbanjem postizala bolje rezultate maksimalnog opsega otvaranja usta (18,20).

Usporedba stabilizacijske i neokludirajuće udlage (placebo udlage) nije dala konzistentne zaključke. Ipak, većina autora (23-26) se slaže da stabilizacijska udлага nošena samo noću daje bolje rezultate u smanjenju boli od neokludirajuće udlage (palatinalne ploče). Wassell i sur. (27) pokazali su da se uspjeh liječenja ne može izričito pripisati stabilizacijskoj udlagi, jer je i neokludirajuća udлага dala dobre rezultate, pogotovo u usporedbi sa skupinom koja nije primala nikakvu terapiju. Ovaj se nalaz može objasniti činjenicom da ispitanici liječeni neokludirajućom udlagom imaju velika očekivanja, osobito ako ih se ne informira da će dobiti placebo, za razliku od ispitanika koji ne primaju nikakvu terapiju, pa ni ne očekuju da će nastupiti poboljšanje simptoma. Osim toga postavlja se pitanje može li se nepčana neokludirajuća udлага smatrati pravim placebo ili se ipak radi o nekoj vrsti aktivnog tretmana. Bez obzira što ne ostvaruje kontakte s antagonističkim zubima, neokludirajuća udлага povećava svijest pacijenta o oralnim navikama. Ako se ipak radi o placebo učinku ove udlage, on može biti posljedica načina na koji se liječnik obraća pacijentu, objašnjava mu problem te ga uvjerava u učinkovitost terapije. Upravo pozitivan odnos između liječnika i pacijenta često ima za posljedicu smanjenje emocionalnog stresa koji pacijent proživljava, što može biti značajan čimbenik odgovoran za placebo učinak.

Većina se istraživanja slaže da je stabilizacijska udлага učinkovitija u liječenju TMP-a u usporedbi s minimalnom terapijom (17,28,29) koja obično uključuje samo savjetovanje o poremećaju. Pozitivniji učinak udlage pogotovo dolazi do izražaja ako se udлага uspoređuje sa skupinom koja nije primila nikakvu terapiju (32-

34). Novije kliničko ispitivanje (31) kojim se uspoređivala učinkovitost stabilizacijske udlage s edukacijom pacijenata o poremećaju donijelo je i neke nove spoznaje o liječenju miofascijalne boli. Edukacijskim se programom pacijente podučavalo o tijeku bolesti i pomagalo im se da nauče metode relaksacije mišića te načine kako izbjeći parafunkcijske dodire zubima. Program je obuhvaćao i fizikalnu terapiju. Terapija udlagom nije uključivala nikakve dodatne edukacijske mjere. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je u skupini ispitanika koji su bili educirani o poremećaju, provodili fizikalnu terapiju i izbjegavali dodire zubima, primijećeno značajnije smanjenje bolova nego u skupini koja je koristila isključivo stabilizacijsku udlagu. Treba međutim naglasiti da su ispitanici praćeni tijekom kraćeg razdoblja od tri mjeseca, te da se radilo isključivo o mišićnim oblicima TMP-a. No to je istraživanje svakako pokazalo da je ključ uspjehnog liječenja TMP-a u edukaciji pacijenata o poremećaju, tijeku bolesti i usvajanju vještina savladavanja problema. Ovaj oblik terapije ima smisla provoditi uvijek u kombinaciji s drugim terapijskim metodama, posebice u kombinaciji s okluzijskom udlagom.

PREPORUKE

Pregledom literature pokazalo se da postoje dokazi o učinkovitosti stabilizacijske udlage u terapiji temporomandibularnih poremećaja. Ograničavajući čimbenik svakako je činjenica da su autori koristili različitu metodologiju istraživanja. Stoga se za učinkovito liječenje TMP-a mogu dati samo preporuke, ali ne i čvrste smjernice. Nekoliko sistematskih preglednih radova dokazalo je ipak da u većini slučajeva korištenjem stabilizacijskih udlaga dolazi do statistički značajnog i klinički relevantnog dugotrajnog smanjenja orofacijalne boli (35-39). Stabilizacijska je udлага korisna pogotovo u inicijalnoj terapiji, jer je reverzibilna i neinvazivna te može pomoći pri otklanjanju mnogih simptoma TMP-a, kao što su smanjenje boli u TMZ-u i žvačnim mišićima. Na kraju podsjetimo da pacijenti s kroničnom boli i simptomima TMP-a dugotrajno trpe bolove, a simptomi TMP-a često i ciklički fluktuiraju. Prednost je stabilizacijske udlage svakako i u tome što ju pacijenti mogu zadržati i nakon što se simptomi smire, za eventualno povremeno korištenje kasnije.

ZAKLJUČAK

Ovaj pregledni rad pokazao je da stabilizacijska udлага pomaže većini pacijenata s tempormandibularnim poremećajima. Nema dovoljno dokaza da liječenje stabilizacijskom udlagom dovodi do statistički značajnijeg poboljšanja znakova i simptoma TMP-a od liječe-

nja fizikalnom terapijom, relaksacijskim tehnikama ili lijekovima. Stoga se može reći da su ove vrste terapija jednako učinkovite u otklanjanju simptoma TMP-a. Stabilizacijska udлага daje bolje rezultate u smanjenju boli od neokludirajuće udlage (tj. placebo udlage). Edukacija pacijenata o poremećaju pokazala se uspješnijom terapijskom metodom za smanjenje bolova od terapije isključivo stabilizacijskom udlagom.

Nema dovoljno podataka o dugoročnoj učinkovitosti stabilizacijske udlage. U budućnosti će postojati potreba za dobro dizajniranim jednostruko ili dvostruko slijepim istraživanjima, s odgovarajućom veličinom uzorka, dugotrajnijim praćenjem ispitanika, te standardiziranim metodama za procjenu učinka liječenja, koje bi potvrdile sadašnju kliničku praksu.

L I T E R A T U R A

1. Akhter R, Morita M, Ekuni D. i sur. Self-reported aural symptoms, headache and temporomandibular disorders in Japanese young adults. *BMC Musculoskelet Disord* 2013; 14: 58. doi: 10.1186/1471-2474-14-58.
2. Goulet JP, Lavigne GJ, Lund JP. Jaw pain prevalence among French-speaking Canadians in Québec and related symptoms of temporomandibular disorders. *J Dent Res* 1995; 74: 1738-44.
3. Visscher CM, Ligthart L, Schuller AA i sur. Comorbid disorders and sociodemographic variables in temporomandibular pain in the general Dutch population. *J Oral Facial Pain Headache* 2015; 29: 51-9.
4. Vollaro S, Michelotti A, Cimino R, Farella M, Martina R. Epidemiologic study of patients with craniomandibular disorders. Report of data and clinical findings. *Minerva Stomatol* 2001; 50: 9-14.
5. Suvinen TI, Reade PC, Kemppainen P, Könönen M, Dworkin SF. Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors. *Eur J Pain* 2005; 9: 613-33.
6. de Bont LG, Dijkgraaf LC, Stegenga B. Epidemiology and natural progression of articular temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83: 72-6.
7. Lorduy KM, Liegey-Dougall A, Haggard R, Sanders CN, Gatchel RJ. The prevalence of comorbid symptoms of central sensitization syndrome among three different groups of temporomandibular disorder patients. *Pain Pract* 2013 Jan 22. doi: 10.1111/papr.12029. [Epub ahead of print]
8. Petersen-Felix S, Curatolo M. Neuroplasticity - an important factor in acute and chronic pain. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 273-8.
9. Farella M, Palumbo A, Milani S, Avecone S, Gallo LM, Michelotti A. Synergist coactivation and substitution pattern of the human masseter and temporalis muscles during sustained static contractions. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 190-7.
10. Ettlin DA, Mang H, Colombo V, Palla S, Gallo LM. Stereometric assessment of TMJ space variation by occlusal splints. *J Dent Res* 2008; 87: 877-81.
11. Goncalves DA, Camparis CM, Speciali JG i sur. Treatment of comorbid migraine and temporomandibular disorders: a factorial, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Orofac Pain* 2013; 27: 325-35.
12. Mejersjö C, Wenneberg B. Diclofenac sodium and occlusal splint therapy in TMJ osteoarthritis: a randomized controlled trial. *J Oral Rehabil* 2008; 35: 729-38.
13. Rizzatti-Barbosa CM, Martinelli DA, Ambrosano GMB, Albergaria-Barbosa JR. Therapeutic response of benzodiazepine, orphenadrine citrate and occlusal splint association in TMD pain. *Cranio* 2003; 21: 116-20.
14. Ozkan F, Cakır Özkan N, Erkorkmaz U. Trigger point injection therapy in the management of myofascial temporomandibular pain. *Agri* 2011; 23: 119-25.
15. Wahlund K, List T, Larsson B. Treatment of temporomandibular disorders among adolescents: a comparison between occlusal appliance, relaxation training and brief information. *Acta Odontol Scand* 2003; 61: 203-11.
16. Gomes CA, El Hage Y, Amaral AP, Politti F, Biasotto-Gonzalez DA. Effects of massage therapy and occlusal splint therapy on electromyographic activity and the intensity of signs and symptoms in individuals with temporomandibular disorder and sleep bruxism: a randomized clinical trial. *Chiropr Man Therap* 2014; 15: 22-43.
17. Winocur E, Gavish A, Emodi-Periman A, Halachmi M, Eli I. Hypnorelaxation as treatment for myofascial pain disorder: comparative study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 429-34.
18. Ismail F, Demling A, Heßling K, Fink M, Stiesch-Scholz M. Short-term efficacy of physical therapy compared to splint therapy in treatment of arthrogenous TMD. *J Oral Rehab* 2007; 34: 807-13.
19. Linde C, Isacsson G, Jonsson BG. Outcome of 6-week treatment with transcutaneous electric nerve stimulation compared with splint on symptomatic temporomandibular joint disk displacement without reduction. *Acta Odontol Scand* 1995; 53: 92-8.
20. Haketa T, Kino K, Sugisaki M, Takaoka M, Ohta T. Randomized clinical trial of treatment for TMJ disc displacement. *J Dent Res* 2010; 89: 1259-63.
21. Behr M, Stebner K, Kolbeck C, Faltermeier A, Driemel O, Handel G. Outcomes of temporomandibular joint disorder therapy: observations over 13 years. *Acta Odontol Scand* 2007; 65: 249-53.
22. Magnusson T, Syrén M. Therapeutic jaw exercises and interocclusal appliance therapy. A comparison between two common treatments of temporomandibular disorders. *Swed Dent J* 1999; 23: 27-37.

23. Raphael KG, Marbach JJ. Widespread pain and the effectiveness of oral splints in myofascial face pain. *J Am Dent Assoc* 2001; 132: 305-16.
24. Ekberg E, Vallon D, Nilner M. Occlusal appliance therapy in patients with temporomandibular disorders: a double-blind controlled study in short-term perspective. *Acta Odonto Scand* 1998; 56: 122-8.
25. Conti PCR, dos Santos CN, Kogawa EM, de Castro Ferreira Conti AC, dos Reis Pereira de Araujo C. The treatment of painful temporomandibular joint clicking with oral splints: a randomized clinical trial. *J Am Dent Assoc* 2006; 137: 1108-14.
26. Ekberg EC, Vallon D, Nilner M. The efficacy of appliance therapy in patients with temporomandibular disorders of mainly myogenous origin. A randomized, controlled, short-term trial. *J Orofac Pain* 2003; 17: 133-9.
27. Wassell RW, Adams N, Kelly PJ. Treatment of temporomandibular disorders by stabilising splints in general dental practice: results after initial treatment. *Br Dent J* 2004; 197: 35-41.
28. Katayan PA, Katayan MK, Shah RJ, Patel G. Efficacy of appliance therapy on temporomandibular disorder related facial pain and mandibular mobility: a randomized controlled study. *J Indian Prosthodont Soc* 2014; 14: 251-61.
29. Truelove E, Huggins KH, Mancl L, Dworkin SF. The efficacy of traditional, low-cost and nonsplint therapies for temporomandibular disorder. A randomized controlled trial. *J Am Dent Assoc* 2006; 137: 1099-107.
30. Niemelä K1, Korpela M, Raustia A, Ylöstalo P, Sipilä K. Efficacy of stabilisation splint treatment on temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil* 2012; 39: 799-804.
31. Michelotti A, Iodice G, Vollaro S, Steenks MH, Farella M. Evaluation of the short-term effectiveness of education versus an occlusal splint for the treatment of myofascial pain of the jaw muscles. *J Am Dent Assoc* 2012; 143: 47-53.
32. Al Quran FAM, Kamal MS. Anterior midline point stop device (AMPS) in the treatment myogenous TMDs: Comparison with the stabilisation splint and control group. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 741-7.
33. Gavish A, Winocur E, Ventura YS, Halachmi M, Gazit E. Effect of stabilization splint therapy on pain during chewing in patients suffering from myofascial pain. *J Oral Rehabil* 2002; 29: 1181-6.
34. Daif ET. Correlation of splint therapy outcome with the electromyography of masticatory muscles in temporomandibular disorders with myofascial pain. *Acta Odontol Scand* 2012; 70: 72-7.
35. Kreiner M, Betancor E, Clark GT. Occlusal stabilization appliances. Evidence of their efficacy. *J Am Dent Assoc* 2001; 132: 770-7.
36. Forssell H, Kalso E. Application of principles of evidence-based medicine to occlusal treatment for temporomandibular disorders: are there lessons to be learned? *J Orofac Pain* 2004; 18: 9-22.
37. Türp JC, Komine F, Hugger A. Efficacy of stabilization splints for the management of patients with masticatory muscle pain: a qualitative systematic review. *Clin Oral Invest* 2004; 8: 179-95.
38. Al-Ani MZ, Davies SJ, Gray RJ, Sloan P, Glenny AM. Stabilisation splint therapy for temporomandibular pain dysfunction syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (1): CD002778. Review.
39. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *J Am Med Assoc* 1995; 273: 408-12.

SUMMARY

THE ROLE OF STABILIZATION SPLINT IN THE TREATMENT OF TEMPOROMANDIBULAR DISORDERS

I. ALAJBEG, K. ŽIVKOVIĆ¹ and M. GIKIĆ²

University of Zagreb, School of Dental Medicine, Department of Prosthodontics, Zagreb, ¹Karlovac Private Dental Practice, Karlovac and ²Zagreb Private Dental Practice, Zagreb, Croatia

Stabilization splint is the treatment of choice for pain control in temporomandibular disorder (TMD) patients, even though its mechanism of action is still unknown. The aim of this systematic review is to provide a critical overview of the effectiveness of stabilization splint therapy on the basis of currently available literature data. The available Medline database was searched and 24 studies published since the 1990s have been consequently included in this review. The selection criteria were randomized controlled trials and clinical trials comparing splint therapy to either no treatment or another active treatment (physiotherapy, relaxation and drugs). Studies were grouped according to treatment type. Based on the currently best evidence available, it appears that stabilization splint has similar efficacy in controlling TMD symptoms as other active treatments (physiotherapy, relaxation and drugs). Stabilization splint therapy may be beneficial in reducing pain at rest and on palpation when compared with non-occluding splint. During a short period, education was slightly more effective than occlusal splint in treating spontaneous muscle pain. These two treatments did not have significantly different effects on pain-free mouth opening and pain during chewing. This review has shown evidence that most TMD patients are helped by incorporation of a stabilization splint. There is not enough data on the long-term efficacy and effectiveness of this widely used therapeutic tool. In the future, there is a need for well-conducted randomized controlled trials paying attention to adequate sample size, blind outcome assessment, duration of follow up, and using standardized methods for measuring treatment outcomes.

Key words: temporomandibular disorders, orofacial pain, systematic review, stabilization splint

STOMATOLOG I RANO OTKRIVANJE ORALNOG KARCINOMA

VLAHO BRAILO

Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zavod za oralnu medicinu, Zagreb, Hrvatska

Karcinom usne šupljine spada među deset karcinoma s najnepovoljnijom prognozom. Uzrok visoke smrtnosti jest činjenica da se više od polovice slučajeva otkrije u uznapredovalom stadiju. Karcinom usne šupljine u ranim stadijima ne izaziva nikakve tegobe a simptomi počinju biti izraženi tek u uznapredovalom stadiju bolesti. Karcinom usne šupljine može se otkriti u najranijem stadiju jednostavnim pregledom oralne sluznice. Radi se o lokalizacijama koje su dostupne pregledu golim okom i vidljive tijekom uobičajenog stomatološkog pregleda. Sam pregled je neinvazivan, traje 1-1.5 minuta, ne zahtijeva nikakvu posebnu opremu i ne izaziva nelagodu pacijentu. Osim boljeg poznavanja fizioloških i patoloških karakteristika oralne sluznice, stomatolog je u idealnoj poziciji da svakodnevno obavlja preglede za rano otkrivanje karcinoma usne šupljine, budući da po prirodi svog posla redovito gleda u usta pacijentima. U Hrvatskoj se godišnje na lokalizacijama dostupnim stomatološkom pregledu dijagnosticira između 300 i 400 novih slučajeva karcinoma. Budući da karcinom usne šupljine u ranom stadiju ne uzrokuje simptome, stomatologe valja senzibilizirati/motivirati da svim pacijentima uz zube redovito pregledaju i oralnu sluznicu, bez obzira imaju li tegobe ili nemaju.

Ključne riječi: karcinom usne šupljine, eritroplakija, rano otkrivanje, pregled oralne sluznice

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Vlaho Brailo, dr. med. dent.
Sveučilište u Zagrebu
Stomatološki fakultet
Zavod za oralnu medicinu
Gundulićeva 5
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: brailo@sfgz.hr

UVOD

Karcinom usne šupljine čini 2 % svih karcinoma u čovjeka. Tradicionalno, karcinom usne šupljine se smatralo bolešću srednje i starije životne dobi, iako je u posljednje vrijeme zabilježen porast incidencije u mlađoj populaciji. Muškarci češće obolijevaju od žena (8-10:1), iako se navedeni omjer smanjuje. Prosječna dob u trenutku postavljanja dijagnoze iznosi 60 godina (1). Glavni uzročni faktori za razvoj karcinoma usne šupljine su pušenje i konzumacija alkohola. Pušači imaju 5 do 7 puta veći rizik za razvoj karcinoma usne šupljine od nepušača. Alkohol djeluje sinergistički s duhanom, povećavajući propusnost sluznice za kancerogene iz duhanskog dima. Propusnost je proporcionalna s koncentracijom alkohola. Ako je uz pušenje više od 20 cigareta/dan prisutan i teški alkoholizam, rizik za razvoj karcinoma usne šupljine povećava se 100 puta u odnosu na zdravu populaciju(2).

Humani papiloma virus (HPV) se navodi kao uzročni faktor, posebno u populaciji mlađoj od 45 godina koja nema „tradicionalne“ faktore rizika kao što su duhan i alkohol, ali to se odnosi isključivo na orofaringealni karcinom. Orofaringealni karcinom se smatra posebnim entitetom koji se ne svrstava u karcinome usne šupljine, za koje nema pravog dokaza da su uzrokovani HPV-om (1).

Karcinom usne šupljine uglavnom se liječi kirurški i/ili zračenjem. Odabir terapije ovisi o stadiju bolesti. Stadij bolesti određuje se prema tri parametra: veličini primarnog tumora (T), prisutnosti regionalnih metastaza u limfnim čvorovima vrata (N) i prisutnosti udaljenih metastaza (M). Kao stadij 1 klasificira se primarni tumor manji od 2 cm (T1) bez regionalnih (N0) i udaljenih metastaza (M0). Kao stadij 2 klasificira se primarni tumor od 2 do 4 cm (T2) bez regionalnih (N0) i udaljenih metastaza (M0). Primarni tumor veći od 4 cm

(T3) bez regionalnih (N0) i udaljenih metastaza (M0) ili primarni tumor bilo koje veličine (T1,T2,T3) s jednom regionalnom metastazom u ipsilateralnom čvoru manjom od 3 cm (N1) klasificira se kao stadij 3. Kao stadij 4 klasificira se tumor veći od 4 cm koji infiltrira okolne strukture (kosti, mišići, koža, sinus) (T4) bez regionalnih (N0) i udaljenih metastaza (M0) ili primarni tumor bilo koje veličine (T1-T4) s jednom ili više ipsi- ili kontralateralnih metastaza veličine iznad 3 cm (N2/N3) ili primarni tumor bilo koje veličine (T1-T4) s prisutnom udaljenom metastazom (M1) (3,4).

Rani stadiji (1 i 2) liječe se uglavnom kirurški, dok se uznapredovali stadiji (3 i 4) liječe kombinacijom kirurškog zahvata i zračenja. Stadij tumora u trenutku postavljanja dijagnoze najvažniji je prognostički faktor. Petogodišnje preživljenje za tumore u ranom stadiju (1 ili 2) iznosi oko 80 %, za razliku od uznapredovalih stadija (3 ili 4) gdje iznosi oko 40 % (3,4).

U svijetu, karcinom usne šupljine spada među deset karcinoma s najnepovoljnijom prognozom. Godišnje u Hrvatskoj od karcinoma usne šupljine umre između 300 i 400 ljudi. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u 2010. godini rak usne šupljine i ždrijela bio je na desetom mjestu uzroka smrti od malignih tumora (5). Uzrok tako visoke smrtnosti jest činjenica da se oko 50 % slučajeva karcinoma usne šupljine otkrije u uznapredovalom stadiju kada su terapijske opcije ograničene a prognoza znatno lošija.

RANI ZNAKOVI ORALNOG KARCINOMA

Karcinom usne šupljine u ranim stadijima ne izaziva nikakve tegobe i može proći dugo vremena prije nego što počne izazivati simptome. U početnom stadiju karcinom usne šupljine se manifestira kao eritroplakija, lezija crvene ili crveno bijele boje, baršunaste površine koja je oštro ograničena od ostale sluznice. S vremenom dolazi do razvoja ulkusa s uzdignutim i induriranim rubovima. Oralni karcinom može imati egzofitičan oblik i tada se manifestira masom koja ispunjava usnu šupljinu. Najčešće se javlja na rubovima jezika, dnu usne šupljine, nepčanim lukovima, retromolarnom području i gingivi gornje i donje čeljusti, iako se može javiti bilo gdje u ustima (1).

Simptomi počinju biti izraženi tek u uznapredovalom stadiju bolesti. Najčešći simptom je neugoda i peckanje u ustima. Također se može javiti otežano žvakanje ili gutanje, bol prilikom gutanja, pomičnost zuba, pojava ulceracija koje ne cijele, krvarenje iz usne šupljine ili gubitak osjeta u dijelu lica. Prvi znak karcinoma usne šupljine može biti i pojava jednog ili više čvorova na vratu (1,6). Čak i kada se simptomi pojave treba

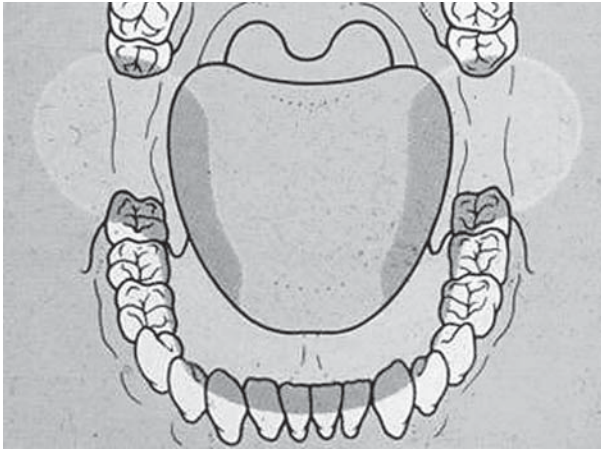
proći otprilike 3 mjeseca prije nego što se pacijenti obrate liječniku. Rogers i sur., ispitujući razloge tako kasnog javljanja liječniku, ustanovili su da polovica pacijenata misli da će tegobe proći same od sebe. Trećina pacijenata (36 %) promijeni način ishrane (počne jesti samo mekanu hranu) prije nego što se obrati liječniku a samo manji dio pacijenata (13 %) misli da se radi o ozbiljnoj bolesti. Veliki broj pacijenata s oralnim karcinomom su ljudi nižeg socioekonomskog statusa, često su konzumenti alkohola, imaju lošu oralnu higijenu i nisu navikli redovito odlaziti stomatologu i liječniku (7,8).

Jedan od razloga za kasni odlazak liječniku je i taj što je opća populacija slabo informirana o karcinomu usne šupljine. Prema podacima iz literature 30 % do 50 % populacije nikad nije čulo za karcinom usne šupljine. Za razliku od karcinoma pluća, dojke, debelog crijeva ili prostate o karcinomu usne šupljine se jako malo govori u medijima. Opća populacija nije upoznata s uzročnim čimbenicima te uglavnom ne zna što treba poduzeti po pitanju prevencije i ranog otkrivanja (9,10).

Sljedeći razlog za kasno postavljanje dijagnoze je znanje zdravstvenih radnika. Prema istraživanju znanja stomatologa i liječnika obiteljske medicine s područja grada Zagreba (11), 59 % stomatologa i 83 % liječnika obiteljske medicine nije znalo koji su rani znakovi karcinoma usne šupljine, dok 35 % stomatologa i 75 % liječnika obiteljske medicine nije znalo koje su najčešće lokalizacije karcinoma usne šupljine. Rezultati su usporedivi s rezultatima inozemnih studija u kojima 40 % stomatologa nije znalo koji su rani znakovi karcinoma usne šupljine, a 30 % do 40 % stomatologa te 90 % liječnika obiteljske medicine nije znalo koje su najčešće lokalizacije karcinoma usne šupljine (10,12). Navedeni podatci jasno ukazuju na potrebu edukacije stomatologa i liječnika o toj problematici.

RANO OTKRIVANJE ORALNOG KARCINOMA

Karcinom usne šupljine može se otkriti u najranijem stadiju jednostavnim pregledom oralne sluznice. Važno je istaknuti da se radi o lokalizacijama koje su dostupne pregledu golim okom i vidljive tijekom uobičajenog stomatološkog pregleda. U Hrvatskoj se godišnje na tim lokalizacijama (donja usna, jezik, dno usne šupljine, gingiva, tvrdo i meko nepce) dijagnosticira između 300 i 400 novih slučajeva karcinoma (13). Sam pregled je neinvazivan, traje 1-1.5 minuta, ne zahtijeva nikakvu posebnu opremu i nije neugodan za pacijenta. Predilekcijska mjesta za razvoj oralnog karcinoma su dno usne šupljine, rubovi jezika i nepčani lukovi te se zbog svog oblika nazivaju potkovom (sl. 1).

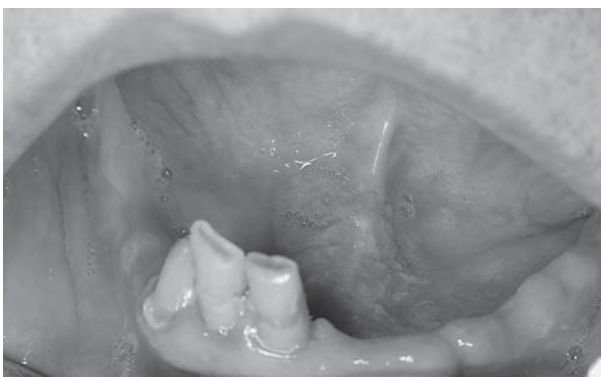


Sl. 1. Predilekcijska mjesta za razvoj oralnog karcinoma

Osim boljeg poznavanja fizioloških i patoloških karakteristika oralne sluznice stomatolog je u idealnoj poziciji da svakodnevno obavlja preglede za rano otkrivanje karcinoma usne šupljine budući da po prirodi svog posla redovito gleda u usta pacijentima. Budući da karcinom usne šupljine u ranom stadiju ne uzrokuje simptome, stomatologe valja upozoriti na potrebu da svim pacijentima uz zube redovito pregledaju i oralnu sluznicu, bez obzira imaju li pacijenti tegobe ili ne. To se posebno odnosi na visokorizične skupine – muškarce, pušače, starije od 40 godina koji redovito konzumiraju alkohol. Prema ranije spomenutom istraživanju, sluznicu usne šupljine svim pacijentima redovito pregledava 53 % stomatologa i 6 % liječnika obiteljske medicine (11).

Promjene na sluznici usne šupljine koje su suspektne na rani karcinom usne šupljine su (1,3):

- crvena lezija (eritroplakija)
- crveno bijela lezija (eritroleukoplakija)
- promjena teksture sluznice - pojava baršunaste (granulirane) površine (sl. 2)
- ulceracija koja ne cijeli dulje od 14 dana



Sl. 2. Promjena teksture oralne sluznice

Kod pojave ovakvih promjena nužno je uputiti pacijenta na daljnju obradu specijalistu koji ima iskustva s patološkim promjenama oralne sluznice (oralni pato-

log, oralni kirurg) budući da se na sličan način mogu manifestirati i druge patološke promjene oralne sluznice. Specijalistički pregled je nužan kako bi se isključile promjene koje ne predstavljaju opasnost i izbjegla nepotrebna zabrinutost pacijenta, te što je još važnije, na vrijeme identificirale promjene koje predstavljaju stvarnu opasnost. Najgore što se može napraviti je ostaviti neku od ranije spomenutih promjena bez nadzora. Specijalist će, ako se uistinu radi o suspektnoj tvorbi, poduzeti biopsiju kako bi potvrdio konačnu dijagnozu te pravodobno uputio pacijenta na liječenje. Ako se utvrdi postojanje prekanceroznih promjena na oralnoj sluznici pacijenta će se staviti pod pojačani nadzor koji uključuje specijalističke preglede 2-4 puta godišnje. Prekancerozne lezije definiraju se kao „morfološki promijenjeno tkivo usne šupljine koje ima veći rizik za malignu transformaciju od istovjetne, klinički normalne sluznice“ (14). U oralne prekancerozne lezije ubrajaju se oralna leukoplakija, eritroplakija i oralni lihen planus. Oralna leukoplakija definira se kao „bijela mrlja ili plak koji se ni klinički ni histološki ne može okarakterizirati kao neka druga lezija i nije povezana ni s jednim fizikalnim ili kemijskim uzročnim faktorom, osim upotrebe duhana“ (15). Postotak maligne transformacije oralne leukoplakije iznosi 1 % godišnje. Faktori rizika za malignu transformaciju su ženski spol, veličina lezije, prisutnost displazije epitela i pojava leukoplakije na rubovima jezika i dnu usne šupljine. Oralna eritroplakija definira se kao „crvena lezija oralne sluznice koja se ne može okarakterizirati kao neka druga bolest“ (15). Klinički se manifestira kao oštro ograničeno asimptomatsko crvenilo na oralnoj sluznici. Eritroplakija (sl. 3) je klinička dijagnoza koja u više od 90 % slučajeva pokazuje invazivni karcinom, karcinom *in situ* ili tešku displaziju na histološkom nalazu. Oralni lihen planus je kronična, autoimuna mukokutana bolest koja uz oralnu, može zahvatiti i ostale sluznice i kožu. Bolest je kroničnog tijeka, klinički vrlo heterogena, a postotak maligne transformacije iznosi oko 0,5 % (16). Redovitim kontrolama pacijenata s oralnim prekancerozama moguće je intervenirati kada se pojave najraniji znaci maligne transformacije.



Sl. 3. Eritroplakija

ZAKLJUČAK

Unatoč napretku medicine, karcinom usne šupljine i dalje ostaje maligni tumor s visokom stopom smrtnosti. Razlog tome je ponajprije uznapredovali stadij tumora u trenutku postavljanja dijagnoze. S druge strane, karcinom usne šupljine je tumor koji se može otkriti jednostavnim pregledom oralne sluznice u ranom stadiju, prije nego počne izazivati simptome. Pregled se izvodi golim okom, bez korištenja posebne opreme i traje oko 1 minutu. Zbog prirode svog posla stomatolozi su u idealnoj poziciji da svim svojim pacijentima pregledaju oralnu sluznicu te da ih pošalju na specijalističku obradu u slučaju postojanja bilo kakvih suspektnih promjena. Pravodobnom dijagnozom i liječenjem oralnog karcinoma može se znatno poboljšati prognoza i kvaliteta života tih bolesnika.

LITERATURA

1. Kademani D. Oral cancer. Mayo Clin Proc 2007; 82: 878-87.
2. Du X, Squier CA, Kremer MJ, Wertz PJ. Penetration of N-nitrosornicotine (NNN) across oral mucosa in the presence of ethanol and nicotine. J Oral Pathol Med 2000; 29: 80-5.
3. Greenberg D, Glick M. Burket's oral medicine. 10th ed. Hamilton (ON): B.C. Decker; 2003.
4. Landis SH, Murray MT, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999; 49: 8-31.
5. http://www.hzjz.hr/publikacije/umrli_2010.pdf (Datum pristupa: 6.7.2013)
6. Virag M. Malignitumori. U: Bagatin M, Virag M. Maksilofacijalna kirurgija. Zagreb: Školska knjiga, 1991.

7. Rogers SN, Vedpathak SV, Lowe D. Reasons for delayed presentation in oral and oropharyngeal cancer: the patients perspective. Br J Oral Maxillofac Surg 2011; 49: 349-53.

8. Hollows P, McAndrew PG, Perini MG. Delays in the referral and treatment of oral squamous cell carcinoma. Br Dent J 2000; 188: 262-5.

9. Warnakulasuriya KA, Harris CK, Scarrott DM i sur. An alarming lack of public awareness towards oral cancer. Br Dent J 1999; 187: 319-22.

10. Hertrampf K, Wenz HJ, Koller M, Wiltfang J. Comparing dentists' and the public's awareness about oral cancer in a community-based study in Northern Germany. J Craniomaxillofac Surg 2011; 40: 28-32.

11. Žaja T, Macan D, Kern J. Znanje doktora dentalne medicine i doktora opće medicine o karcinomu usne šupljine. Sonda 2011; 21: 19-20.

12. Applebaum E, Ruhlen TN, Kronenberg FR, Hayes C, Peters ES. Oral cancer knowledge, attitudes and practices: a survey of dentists and primary care physicians in Massachusetts. J Am Dent Assoc 2009; 140: 461-7.

13. <http://www.hzjz.hr/rak/bilten2008/tablicaB30-2008.pdf> (Datum pristupa: 6.7.2013)

14. World Health Organization. Report from a meeting of investigators on the histological definition of precancerous lesions, 1973. CAN/731, Geneva.

15. Axell T, Holmstrup P, Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M. International seminar on oral leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. Community Dent Oral Epidemiol 1984; 12: 145-54.

16. Ryan K, Hegarty AM, Hodgson T. Aetiology, diagnosis and treatment of oral lichen planus. Br J Hosp Med (Lond). 2014; 75: 492-6.

SUMMARY

DENTIST AND EARLY DETECTION OF ORAL CARCINOMA

V. BRAILO

University of Zagreb, School of Dental Medicine, Department of Oral Medicine, Zagreb, Croatia

Oral cancer is one of the ten cancers with the worst prognosis. Higher mortality rate is due to the fact that the majority of cases are diagnosed at an advanced stage. Early stage of the disease causes no discomfort and symptoms start to present in later stages. Oral cancer can be detected in its earliest stage by simple examination of oral mucosa. Oral mucosa can be easily examined during routine dental examination. The examination itself is noninvasive, takes no more than one minute, does not require any special equipment, and poses no discomfort to the patient. Apart from better knowledge about the physiological and pathological characteristics of oral mucosa, dentist is in an ideal position to perform oral mucosa examinations every day, since he/she regularly sees the patient oral cavity. In Croatia, between 300 and 400 new cases of oral carcinoma per year are diagnosed at the sites that are visible during routine dental examination. Since oral cancer in its early stage does not cause any symptoms, dentists should be sensitized/motivated to perform mucosal as well as dental examinations in all patients irrespective of the patient's lack of complaint.

Key words: oral cancer, erythroplakia, early detection, examination of oral mucosa

LUMBALNI BOLNI SINDROM U NOVOM RADNOM OKRUŽJU U ERI NOVE EKONOMIJE: PROFESIONALNI ČIMBENICI RIZIKA

NURKA PRANJIĆ^{1,2} i LJILJANA MALEŠ-BILIĆ^{3,4}

¹Univerzitet u Tuzli, Medicinski fakultet, Katedra za medicinu rada, ²Dom zdravlja u Tuzli, Univerzitetski nastavni odjel medicine, Tuzla; ³Univerzitet Banja Luka, Medicinski fakultet, Katedra za medicinu rada i ⁴Zavod medicine rada i sporta Republike srpske, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Cilj rada jest identifikacija profesionalnih čimbenika rizika za lumbalni bolni sindrom (ILBP – od engl. *Low Back Pain*) u novom radnom okružju, gdje je dizanje tereta zamijenio dugotrajan rad u sjedećem položaju s prisilnim i nepravilnim ergonomskim pokretima uz nedovoljnu fizičku aktivnost i predominaciju psihosocijalnog stresa i loše organizacije rada. Sindrom bolnih leđa je najpoznatiji među akutnim bolovima mišićno-koštanog sustava. Za bolje razumijevanje probira ranih simptoma i znakova LBP i u svrhu pravodobnog suzbijanja kumulativnog kroničnog poremećaja nužno je razumjeti razlike i sličnosti, te međusobni odnos između akutne i kronične boli LBP. U ovom su preglednom radu, koji je uključivao pacijente/zaposlenike s LBP, istražene sljedeće baze podataka: Pub Med, EMBASE, Medlinea i Web of Science. LBP je posljedica pogrešnog opterećenja cjelokupne kralježnice i prenaprezanja leđnih mišića na radnom mjestu prilikom dugotrajnog rada u sjedećem položaju s prisilnim i ponavljanim pokretima samo nekih dijelova tijela (nepravilnim ergonomskim faktorima i položajima tijela pri radu), a uz predominaciju psihosocijalnog stresa, loše organizacije posla i nedovoljne fizičke aktivnosti.

Ključne riječi: lumbalni bolni sindrom, profesionalni čimbenici rizika, organizacijski, psihosocijalni i psihološki aspekti radnog okružja, rani povratak na radno mjesto, radu orijentirana rehabilitacija

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Nurka Pranjić, dr. med.
Katedra za medicinu rada
Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli
Univerzitetska 1
75 000 Tuzla, BiH
Tel: +38735 320 600
E-pošta: pranicznurka@hotmail.com

UVOD

Suprotstavljena mišljenja o uzrocima lumbalnog bolnog sindroma postoje već dugo. Danas se smatra da je epidemija sindroma bolnih leđa (engl. *Low Back Pain* - LBP) posljedica promjene sfere rada u eri nove ekonomije i informacijskih tehnologija (1-4). Naime *homo erectus* postao je *homo sedens*. Suvremeni čovjek gotovo sve svoje aktivnosti od doručka preko rada u uredu do večernjeg gledanja televizije obavlja sjedeći. LBP je čest u službenika i drugih administrativnih zaposlenika. Bol je posljedica pritiska gornjeg dijela tijela na torakalni i lumbosakralni dio kralježnice u sjedećem položaju. Posljedica je statičkog opterećenja vrata, leđa, nadlaktica i ramena. Dugotrajni nepravilni sjedeći po-

ložaj uzrokuje veliko opterećenje leđnih mišića i intervertebralnih diskova (4-8). Zbog dodatnog opterećenja mekih tkiva (mišića, tetiva i zglobova) rad u sjedećem položaju, osim onog u neutralnom, snažno pojačava bol u leđima (1,3). Čini se da je glavni uzrok slabosti leđnih i trbušnih mišića nedovoljna fizička aktivnost. Čimbenici rizika s najmanje potvrđenih dokaza o uzročnoj povezanosti za razvoj koštano-mišićnih poremećaja su: težak fizički rad, podizanje teškog tereta, pušenje, visok indeks tjelesne mase (ITM; engl. BMI - *Body Mass Index*), prethodne bolesti i komorbiditet (1). Kronični bolovi u leđima rezultat su pogrešnog opterećenja cjelokupne kralježnice i prenaprezanja leđnih mišića (9). Traumatski događaji koji su dio prekomjernih aktivnosti mogu uzrokovati uklještenja kralježni-

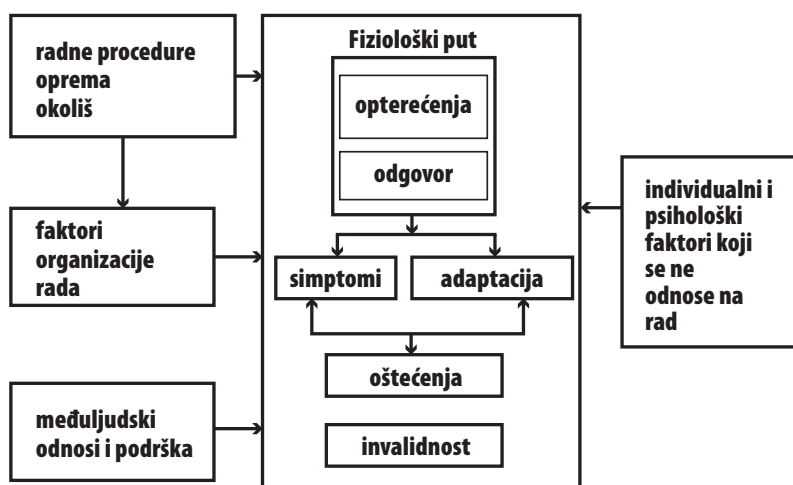
kog diska, eroziju diska u predjelu kralježnice pri kojem zbog pucanja omotača diska dolazi do ispadanja mekog tkiva u okolni prostor. Pritisnuti živac u traumatskom događaju uzrokuje bol (10,11). Zbog prenaprezanja i pritiska na leđnu moždinu i živce lumbalni bolni sindrom čest je u profesionalnih sportaša, medicinskih sestara, kirurga, profesionalnih vozača i drugih brojnih zanimanja, ali i uredskih radnika (2,10-12). Psihički stres pojačava bolove u leđima (5-7).

Da bi se tijelo kretalo, sagibalo, podizalo terete i slično, svi mišići moraju obaviti točno određeni pokret, u točno određenom trenutku, određenom brzinom i snagom, a sve pod nadzorom središnjeg živčanog sustava (13). Svako narušavanje odnosa snaga u mišićima ili snage među njima dovodi do prenaprezanja sustava ligamenata, prenaprezanja hrskavičnih i koštanih elemenata, te konačno dovodi do traumatskih oštećenja i/ili trošenja sustavnih elemenata zglobova (10,11,14). Procjenjuje se da 85 % radničke populacije bude liječeno zbog LBP tijekom svog radnog staža, a prevalencija LBP u radnoaktivnog stanovništva je 67 % (15,16). U proizvodnih radnika sindrom bolnih leđa ima stopu prevalencije 39 %, a u radnika u uslužnim djelatnostima 18 % (sedentarni poslovi). U Europskoj uniji (EU) 24 % radnika pati od LBP, a 22 % od koštano-mišićne boli (engl. *Musculo-Skeletal Pain* - MSP). Stopa prevalencije LBP još je veća u novim državama članicama i iznosi 39 %. Profesionalne bolesti u ukupnom teretu svih slučajeva obolijevanja od LBP u EU imaju prevalenciju 37 % (17). LBP je vodeći uzrok privremene radne nesposobnosti i invalidnosti (15-17). Liječenje i izravni troškovi liječenja LBP i drugih koštano-mišićnih poremećaja iznose 40 % ukupnih troškova zdravstvene zaštite (10,11). Čak su i neki sportovi, kao profesionalno zanimanje, pogubni za kralježnicu ako se ne odvijaju pod stručnim nadzorom. Dizanje utega je jedan od takvih sportova, a pogotovo je opasan u mladenačkoj dobi. Tenis, ragbi, veslanje i boks također zahtijevaju pokrete s mnogo rotacija tijela pa ti sportaši često imaju probleme s LBP. To se odnosi čak i na profesionalno plivanje. Najveća prevalencija LBP bila je zastupljena u tri sporta: nogomet (64 %), brzo klizanje (60 %) i hokej na travi (56 %) (12). Cilj ovog istraživanja je procjena profesionalnih čimbenika rizika za LBP u novom radnom okruženju, gdje je dizanje tereta zamijenio dugotrajan rad u sjedećem položaju s prisilnim i nepravilnim ergonomskim čimbenicima, a uz predominaciju psihosocijalnog stresa i loše organizacije rada.

populacijama zaposlenika sa simptomima boli u leđima (LBP) u radnom okruženju današnjice, a prethodno prikazanih u preglednim, randomiziranim i originalnim kontrolnim istraživanjima. Zbog velikog broja studija koje obrađuju profesionalne rizike u kombinaciji ili pojedinačno za LBP, kao i vulnerabilne skupine zaposlenika, odlučili smo se za izbor publiciranih recentnih studija u razdoblju od 01. siječnja 2000. do 30. lipnja 2014. godine. Na taj smo način isključili zastarjela mišljenja osim nepobitnih potvrđenih istina koje su aktualne i danas.

Upotrebom ključnih riječi profesionalni čimbenici rizika za LBP (na engleskom jeziku), pretraživali smo sljedeće baze podataka: *Pub med*, *Medline*, *Embase* i *Web of Science*. Prikupili smo i pregledali ukupno 1212 referenci, a nakon uklanjanja duplikata ostala je 581 referenca. Uvrštavanjem selektiranih kriterija ostalo je 38 sažetaka i 17 potpunih publikacija (cijeli tekst).

Prvi selektivni kriterij u ovoj preglednoj sintezi bio je pronalaženje studija koje su za predmet istraživanja imale profesionalne čimbenike rizika za LBP. Prva zadaća je bila označavanje studija, opisivanje rezultata na zajedničkoj osnovi uz konačno kreiranje sinteze rezultata i njihovih značajki (sl. 1). Razumije se da su u pojam profesionalnih čimbenika rizika bili uključeni okolišni, organizacijski čimbenici i čimbenici psihosocijalne klime radnog mjesta, u prethodno određenom terminu publiciranja. Uz primarni izvor uključena izdvajali smo u sintezi podataka i druge uključene kategorijske informacije kao metode pretraživanja: diferencijacija akutne LBP na trajanje boli ≤ 3 sedmice, subakutne i kronične boli leđa; specifični i nespecifični LBP, značajke izloženosti čimbenicima rizika i ishoda, vulnerabilne populacije zaposlenika, nesposobnost za rad i zadovoljstvo pacijenta i intervencije.



Sl.1. Shematski prikaz razvoja (hodogram) perzistentnog muskuloskeletnog poremećaja sa sudjelujućim čimbenicima i ishoda

Ovaj je rad analiza profesionalnih čimbenika rizika u različitim vulnerabilnim

ČIMBENICI RIZIKA ZA BOL U LEĐIMA

Europski radnici su izloženi različitim fizičkim opterećenjima i zahtjevima radnog mjesta u različitom traja-

nju ili učestalosti tijekom radnog dana (tablica 1) (2). Ovi čimbenici mogu djelovati zasebno ili u kombinaciji i uzrokovati degenerativne promjene i oštećenja struktura koštano-mišićnog sustava (10-23).

Tablica 1.

Distribucija radnika prema ergonomske čimbenicima rizika za muskuloskeletne poremećaje na radnom mjestu u Europskoj uniji prema literaturnim navodima Da Costa, 2010 (ref. 3).

Radna ograničenja (biomehanički čimbenici radnog mjesta)	Dužina trajanja ekspozicije u dijelu radnog vremena	Stopa prevalencije u EU 27 (%)
Dizanje teških tereta	> 25% sati radnog vremena	34
Podizanje i premještanje ljudi	> 25% sati radnog vremena	9
Rad u napetom ili bolnom položaju	> 25% sati radnog vremena	46
Stajanje (>75 % sati radnog vremena)	> 75% sati radnog vremena	49
Ponavljani pokreti ruka-šaka	> 25% sati radnog vremena	64
Ponavljani radni zadatci	učestalost za > 1 minute	29
Ponavljani radni zadatci	učestalost za > 10 minute	45
Rad s kompjuterom	> 50% sati radnog vremena	52
Vibracije ruka- šaka		22
Čimbenici organizacije rada i radne klime	Karakteristika ekspozicije	
Sakrivanje osjećaja	gotovo uvijek	26 %
Konflikti s osobljem	gotovo uvijek	9 %
Biti neuključen u organizaciji	gotovo uvijek	52 %
Ne utjecati na odluke	gotovo uvijek	60 %
Reforme ili reorganizacija	unazad 3 godine	31 %
Broj radnih sati tjedno	> 40 sati	24 %
Najmanje 1 dan u mjesecu rad	> od 10 sati dnevno	32 %
Pomoć i podrška kolega	gotovo nikad	72 %
Pomoć i podrška nadređenog	gotovo nikad	60 %
Osjećaj da se čini dobro	rijetko	84 %
Osjećaj korisnosti	rijetko	84 %

Legenda: stopa prevalencije, zdravstveni indikator koji se odnosi na broj novootkrivenih slučajeva izloženih radnika tokom određenog razdoblja (u jedinici vremena)

Učinci izloženosti čimbenicima rizika slijede fiziološki put reakcije na opterećenja uz adaptacijske mehanizme do razvoja ishoda. Nažalost, ishodi se mogu ispoljiti trajnim oštećenjima, egzacerbacijama LBP i konačno promjenama radne sposobnosti od privremene spriječenosti za rad do razvoja trajne radne nesposobnosti, invalidnosti (sl. 1).

Okolišni čimbenici rizika s fizičkim preopterećenjima kralježnice su: prekomjerne i intenzivne aktivnosti kralježnice; prekomjerna upotreba snage i prenaprezanje pri podizanju, nošenju, povlačenju ili guranju tereta; ponavljani pokreti pri radu; neadekvatno i nespretno statično držanje i položaj, prolongirano stajanje ili sjedenje, rad koji se odvija rukama u položaju iznad ramena, rad u statičkim položajima i ograničenim pozicijama; lokalno djelovanje težine radnog alata; ponavljani udarci, stalni pritisci pri radu; drugi dugotrajni prisilni položaji pri radu; vibracije i pretjerana hladnoća ili toplina. Radne aktivnosti ponekad imaju za posljedicu traumatske ozljede kralježnice različitog intenziteta s kumulativnim značajkama ozljeđivanja (organizam pamti!): nagle fleksije i rotacija kralježni-

ce, naglo zatezanje paravertebralnih mišića, savijeni položaj pri radu, prekomjeran rad s kompjuterom i noćni rad. Traumatske ozljede koje su također udružene s LBP su one nastale klizanjem, pri padu (10,11).

Fizički čimbenici rizika za LBP-e su: primjena sile, npr. dizanje, nošenje, povlačenje, guranje, ili korištenje alata; ponavljanje pokreta i statički položaji, npr. duga razdoblja stajanja i sjedenja; lokalni pritisak alata ili radnih površina; vibracije; pretjerana hladnoća ili toplina; slabo osvijetljenje. Visoka razina buke može uzrokovati napetost u tijelu (17). Kada govorimo o biomehaničkim ili ergonomske čimbenicima rizika mislimo na ponavljane pokrete pri radu, učestale radnje samo određenim dijelovima tijela u odnosu na druge koji su pasivni, prenaprezanja i ekstremni položaji dijelova tijela (4,10,11). Naime, različita držanja tijela uzrokuju različite pritiske na intravertebralne diske (14) (tablica 2, sl. 2 i 3). Među najnepovoljnijim položajima pri radu su: stalni stojeći ili sjedeći položaj, pognuti stojeći, čučajući, klečeći, pa i ležeći položaj (primjer radnih zadaća automehaničara ili drugih mehaničara). Difuzijom malih otopina u intervertebralnim

diskovima izmjereno je gibanje lumbalnih segmenata kralježnice pomoću kontrastne radioaktivne "tragač" tehnike. Gibanje segmenata kralježnice bilo je zaustavljeno tijekom učitavanja rezultata u tijeku simuliranog uspravnog stava (položaja) i elastičnih pokreta u sjedećem položaju. Rezultati su pokazali da uspravan po-

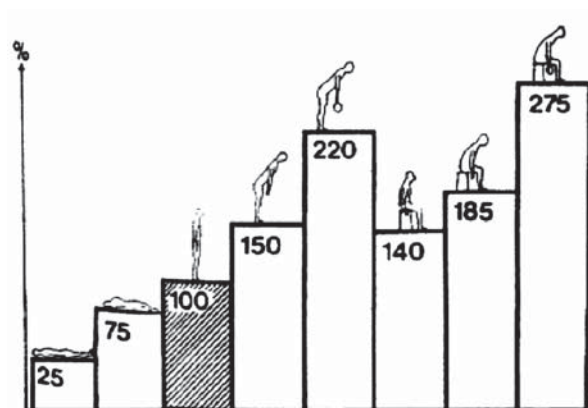
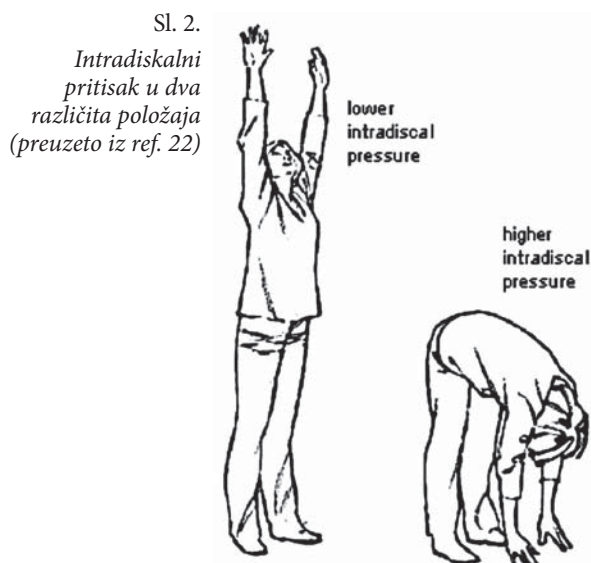
ložaj pogoduje difuziji opterećenja u prednjoj polovici diska u odnosu na stražnju polovinu. Savijeni položaj rezultira deformiranjem intervertebralnog diska u području anulusa fibrozusa, kao odgovor na ovu neravnotežu (9, 24-26).

Tablica 2.

Intradiskalni pritisak izmjeren u različitim položajima i vježbama prema Adamsu i Huttonu, 1983 (ref. 5)

Pozicija, položaj	Pritisak (megapaskal - MPa)*
Ležeći na leđima (nauznak)	0,10
Ležeći na boku (strani)	0,12
Ležeći niče (na trbuhu)	0,11
Ležeći niče, prema natrag pridržan laktovima	0,25
Smijati se ležeći na boku	0,15
Kihati ležeći bočno	0,38
Rotacija tijela naokolo	0,70- 0,80
Stajati, relaksiran	0,50
Stajati obavljajući forsirani ekspirij (Valsalvin manevar)	0,92
Stajati savijen napred	1,10
Sjediti relaksiran, bez naslona	0,50
Sjediti u ravni leđa	0,55
Sjediti maksimalno savijen	0,83
Sjediti pognut prema naprijed uz laganu podršku na laktove	0,43
Sjediti opušteno u stolici	0,27
Ustati iz stolice	0,10
Šetati bos	0,53-0,65
Šetati u tenisicama	0,53-0,65
Trčati u cipelama s potpeticama	0,35-0,95
Trčati u tenisicama	0,35-0,85
Penjati se uz stepenice, po jednu stepenicu	0,50-0,70
Penjati se uz stepenice, po dvije stepenice	0,30-1,20
Silaziti niz stepenice, po jednu stepenicu	0,38-0,60
Silaziti niz stepenice, po dvije stepenice	0,30-0,90
Nošenje tereta težine 20 kg pognut prema natrag	2,30
Nošenje tereta težine 20 kg u adekvatnom položaju	1,70
Pridržavanje tereta od 20 kg blizu tijela	1,10
Pridržavanje tereta od 20 kg, 60 cm udaljeno od prsnog koša	1,60
Pritisak raste tokom noći (tokom razdoblja od 7 sati)	0,10-0,24

*1 MPa= 1106 Pa Legenda: položaj, stav ili način držanja tijela



Sl. 3. Relativne promjene pritiska na treći lumbalni disk u različitim položajima (preuzeto iz ref. 22)

Pritisak na intervertebralni disk, kada je zaposlenik u stojećem stavu i savijen prema naprijed je 11 puta veći nego kad je pacijent u ležećem položaju (9). Osim činjenice da je Nachemson utvrdio da se maksimalni pritisak na disk postiže u djelomično zgrčenom uspravnom sjedećem položaju, pritisak na disk je 10 puta veći kad je pacijent u uspravnom u odnosu na ležeći položaj. Također je pritisak na intervertebralni disk u razini L3-L4 u sjedećem položaju i 11 puta veći u odnosu na ležeći (9, 17,23-25).

ČIMBENICI IZ PODRUČJA ORGANIZACIJE RADA I PSIHOSOCIJALNI ČIMBENICI

Čimbenici rizika iz područja organizacije rada su niska razina zadovoljstva poslom i motiviranosti za rad, prekomjerni radni zahtjevi, nedostatan broj radnog osoblja, pad kontrole i nadzora na radnom mjestu, brzi tempo rada i vremenski tjesnac, pad podrške kolega i nadređenih, nove tehnologije, nemogućnost modifikacije radnog prostora, samo-prognoza i samopreuzeta uloga bolesnika i invalida rada, strah od ponovljene epizode LBP, distres ili nedostatna trajna edukacija (4,5,18,19). Organizacijski i psihosocijalni stresori na radu koji doprinose LBP su zahtjevan rad, mentalna i fizička naprezanja, neregularan nadzor nad radnim zadacima, niska razina učešća u donošenju odluka (13).

U istraživanju modela svih čimbenika rizika MSP stres je bio najvažniji (18,19). Najčešće navođeni prediktori su psihosocijalni čimbenici: motivacija radnika, njegova razmišljanja i osjećaji u fazi bolova; podrška koju mu je pružila radna organizacija i obitelj (20-23). Važni psihosocijalni prediktori u razvoju koštano-mišićnih poremećaja su intenzitet radnog angažmana, perfekcionizam, negativna afektivnost ili radni stil (13,20-23).

INDIVIDUALNI ČIMBENICI RIZIKA

Očito je da individualni čimbenici (spol, dob, obrazovanje, kulturološki čimbenici) mogu imati utjecaja na prilagodljivost i ishode (17). Individualni čimbenici za LBP su prethodne bolesti, fizički kapaciteti (antropometrijske karakteristike), dob, spol, obrazovanje, iskustvo, vještine i kompetencije, pretilost i pušenje (1,10). Najvulnerabilnije dobne skupine su od 35 do 45 godina života, koje označavaju češće akutne epizode, te dob 60-65 godina koje označavaju promjene kralježnice u vezi sa starenjem (10). Ukupno 4-6 % zaposlenih žena, a 5-7 % zaposlenih muškaraca trpi LBP (8). Prethodne bolesti koje se dovode u vezu s LBP su: upalne pro-

mjene s kompresivnim učinkom, frakture, malignitet, sindrom kaude ekvine, te degenerativne diskopatije, spondiloza ili spondiloartroza (9,10). Najmanje 50 % trudnica ima probleme s bolom u leđima (9).

Kralježnica je izložena opterećenjima već od rane dječje dobi. Nakon godina sjedenja u obrazovnim ustanovama, u aktivnoj dobi čovjek doživljava stalna opterećenja kralježnice tijekom dugog sjedenja za kompjutorom u neprimjerenom položaju ili zbog teških fizičkih poslova. Svako zanimanje podrazumijeva neki položaj neprirodan za kralježnicu, koji može dovesti do teških degenerativnih promjena. Kod žena su posljedice još izraženije u menopauzi, kada se hormonske promjene odražavaju u obliku osteoporoze koja uzrokuje smanjivanje visine trupova kralježaka. Osim toga, danas ljudi žive duže, zbog čega su sve te promjene češće, pogotovo u starijoj životnoj dobi. LBP nije samo bolest starije životne dobi. Epidemiološki pokazatelji otkrivaju da se 50 % tridesetogodišnjaka i 80 % ljudi u dobi 35-45 godina povremeno liječi zbog kronične boli leđne kralježnice (2,15,16). Stoga je jasno da kronična bol leđa nije samo bolest starije životne dobi (>65 godina). Uočeno je da postoji bitna razlika tolerancije na bol u fizički aktivnijih ili produktivnih radnika koji značajno lakše podnose bolove vezane uz kralježnicu u odnosu na oboljele koji se malo kreću (10,18,37-40).

SPECIFIČNA I NESPECIFIČNA BOL U LEĐIMA

Bolesnici s nespecifičnim LBP su oni koji osjećaju bol, ali čija životna i radna sposobnost nije ugrožena, te poboljšanjem kvalitete svog života, vježbanjem i povremenim odlascima na fizikalnu terapiju mogu povratiti svoje radne i životne mogućnosti. O specifičnom LBP govorimo kad je kod bolesnika bol toliko jaka da on više ne može obavljati svakodnevne obveze (6,11,17).

AKUTNA, SUBAKUTNA I KRONIČNA BOL U LEĐIMA

Sindrom bolnih leđa je najpoznatiji među akutnim bolovima u leđima. Uzroci su iskliznuli intervertebralni disk koji pritišće korijen živca ili pogrešno opterećenje diskova i kralježaka. Za bolje razumijevanje probira ranih simptoma i znakova LBP i u svrhu pravodobnog suzbijanja kumulativnog kroničnog poremećaja nužno je razumjeti razlike i sličnosti, te međusobni odnos između akutne i kronične boli LBP. Opisane su različite faze nastanka kronične boli (6,7,9,21). Vrijeme izloženosti čimbenicima rizika ima krucijalnu važnost

i predviđa osnovu za definiranje čimbenika koji imaju značajnu ulogu u kronificiranju boli. Ono što treba imati na umu je da jest put od akutnog LBP do dugotrajnih problema i trajne boli vrlo različit za različite osobe (9,13,21,22,26).

Akutnu bol definiramo kao bol određenog koštano-mišićnog područja koja traje najviše tri tjedna. Akutni LBP je najpoznatiji među akutnim bolovima u leđima. Intenzitet boli vremenom opada uz kontroliranu tjelovježbu i terapijski oslonac s provođenjem savjetovanja profesionalnih zdravstvenih djelatnika. Praćena je psihološkim distresom kao što su ljutnja, uznemirenost i briga udružena s vjerovanjem da je kontrola boli povezana s lijekovima kao aktivnom komponentom upravljanja bolom. Fizikalnim pregledom može se otkriti spazam mišića zahvaćene regije. Interesantno je da ove psihološke reakcije koje su povezane s akutnom boli rezultiraju izvjesnom „prilagodбом“ na bol, dok medicinski tretman ne dovede do smanjenja bolova. Iznenađujući se broj pacijenata nosi s bolovima tako dobro da ne zahtijevaju dugotrajno izbjivanje s posla ili medicinsku njegu. Za manji broj pacijenata kognitivne, emocionalne i bihevioralne reakcije mogu upravo doprinjeti razvoju kronične boli u leđima, preko subakutne faze i s njom povezane radne nesposobnosti (19-22,26).

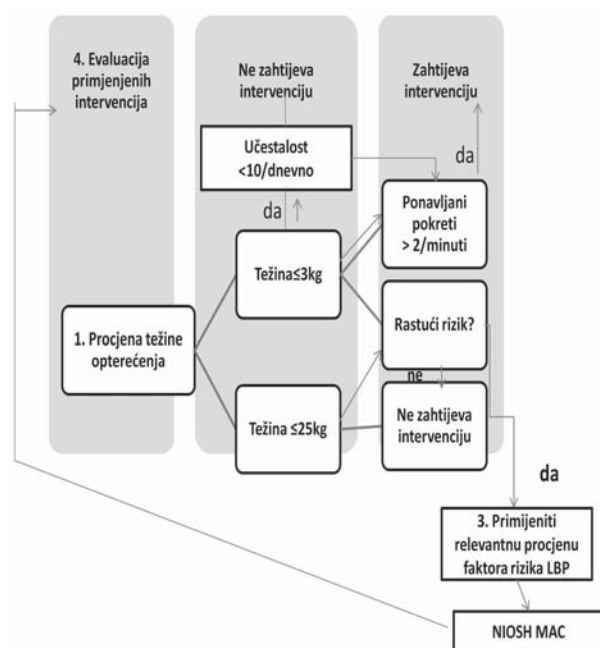
Ako bol potraje duže od 21 dan, govorimo o subakutnoj boli za koju se predviđa da treba prestati za tri mjeseca, a pacijenta vrati na posao i uobičajenim obavezama (počinje u 3. i završava najdalje u 12. tjednu). Pacijent tokom subakutne boli obično ispoljava iskustvo boli različitog intenziteta u odnosu na različite aktivnosti ili u odnosu na uzimanje lijekova i pokušava se usredotočiti na tjelesne simptome. Očekuje stabilizaciju i povratak na posao (27). Međutim, u ovoj fazi obično traje uznemirenost i razdražljivost. Može se dogoditi da prekomjerno uzima lijekove za suzbijanje boli (26).

O *kroničnoj boli* govorimo kada bol traje duže od 12 tjedana ili kada se bolne epizode ponavljaju u kraćim razmacima, ponavljajuća bol. Trajanjem boli pacijent prihvaća ulogu bolesnika i promijenjen stil življenja. Bol postaje stalna s iskustvima dobrih i loših razdoblja (6,7). Depresija i pasivna upravljačka strategija bolom postaje prateće stanje i utječe na uvjerenje da bol uz sve pokušano ne prestaje. Ovaj proces napreduje postepeno. Pacijent postaje uvjeren da može vrlo malo uraditi da bi uspio kontrolirati bolove. Ponekad osjeća kronični spazam mišića i umanjenu snagu. Kronična bol/povratna bol je veliki medicinski problem koji treba promatrati kao „razvojni proces“ za koji je presudno vrijeme u kojem psihosocijalni čimbenici dovode do razvoja kognitivnih, emocionalnih i bihevioralnih promjena koje i definiraju ovaj sindrom (26,27).

PROBIR I LIJEČENJE

LBP je patnja brojnih ljudi pa je bitno odrediti kriterije probira i trijaže u njegovom dijagnosticiranju, jer su dijagnostičke metode izrazito skupe. Unaprijeđenje zdravlja radnika i primarna prevencija koštano-mišićnih poremećaja mogu se najbolje provoditi u službi medicine rada tijekom preventivnih zdravstvenih pregleda svih radnika, kada treba uključiti odgovarajući probir i procjenu čimbenika rizika u odnosu na prve simptome i znakove koštano-mišićnih poremećaja. Zaustaviti koštano-mišićne poremećaje u nastajanju i očuvati zdravlje, radnu uspješnost i radnu sposobnost radnika je imperativ svih zdravstvenih radnika. U situacijama kada problemi s kralježnicom nisu dosegli stadij ozbiljnih zdravstvenih teškoća, tjelesna aktivnost, ciljano vježbanje i fizioterapija često su dovoljni da se postojeća bol ublaži, pa čak i potpuno ukloni. Savjetovanjem i obukom o pravilnom držanju i odgovarajućim pokretima pri radu problem se može značajno unaprijediti. Tijekom probira moguće je izdvojiti i odabrati pacijente za specijalnu dijagnostičku obradu (kompjutorizirana tomografija, magnetska rezonancija) kao indikativni dijagnostički postupak. Odijeliti simptome normalnog starenja kralježnice od onog bolesnog, patološkog, prvi je korak u postavljanju prave dijagnoze i pronalaženju odgovarajuće metode liječenja. Ključ rješenja je prepoznati čimbenike rizika, jer dijagnostički parametri i rendgenska slika promjena mogu samo u 10 % slučajeva dokazati neki od specifičnih sindroma LBP (28).

Nizozemski stručnjaci su razvili vrlo korisne smjernice i preporuke za provođenje kontinuirane procjene rastućeg rizika od fizičkih i ergonomske opterećenja rada u odnosu na potrebe intervencije i tretmana na radnom mjestu. Smjernice učinkovitih mjera prevencije profesionalnog LBP su rezultat znanošću potvrđenih dokaza i instrukcija Nacionalnog instituta za zdravlje i sigurnost na radu (engl. *National Institute of Occupational Health and Safety*) (sl. 4). Vodič za procjenu ergonomske rizika preporučuje smjernice u odnosu na druga ergonomska opterećenja, iako dizanje i nošenje tereta pri radu iznosi ≤ 3 kg. Težina tereta se procjenjuje na 3-25 kg. Mjera nošenja i dizanja tereta ≤ 25 kg ne zahtijeva nikakvu intervenciju ako se ne procijeni rastući rizik za LBP (19) (sl. 4).



MAC- Manual Handling Assessment

Sl. 4. Procjena čimbenika rizika za LBP: 4 osnovna koraka procjene rizika (preuzeto iz ref. 44).

Treba imati na umu da rezultati kvantitativnih, *in vivo* mjerenja snage pritiska na intervertebralni disk u razini 3. i 4. lumbalnog kralješka (L3-L4) u različitim položajima otkriva da pregled pacijenta u ležećem položaju nije relevantan za procjenu percepcije boli u leđnoj kralježnici pacijenta koji doživljava bol kada je u uspravnom položaju (5). Ovi podatci snažno upućuju da MRI u ležećem položaju nosi vrlo realnu mogućnost za grubo podcjenjivanje pacijentove spinalne patologije. Preporučljivo je raditi MRI leđnog dijela kralježnice u uspravnom, stojećem položaju (23-25).

Načini liječenja LBP kreću se od najjednostavnijeg poput promjene životnih navika, preko fizikalne terapije, kiropraktike i ostalih nekirurških metoda do kirurških zahvata među kojima se razlikuju oni jednostavniji, te vrlo komplicirani i zahtjevni. No, važno je znati da se problem starenja i trošenja kralježnice ne može riješiti, mogu se tek ublažiti njegove posljedice. Cilj je liječenja vratiti pacijentu radnu i životnu sposobnost (29-43).

Fizička aktivnost je najvažniji korak prema ozdravljenju, ali ono se mora omogućiti medikamentnim suzbijanjem bolova kako bi se uklonio strah od kretanjem izazvanog recidiva. Niz *specifičnih* vježbi imaju za cilj da ojačaju mišiće leđnog dijela tijela. Nekoliko vježbi na radnome mjestu su čimbenik unaprjeđenja zdravlja osoba bez zdravstvenih problema, ali s indikativnim rizikom (4).

Ponavljajuća bol može biti posljedica prethodno neuspješne terapije, depresije, somatizacije (pretvaranje psihičkih tegoba u fizičke simptome. Bolesnik uistinu osjeća bol, iako ne postoji organski poremećaj) (29,30,34-35). Ponekad se osobe žale na bol u leđima kada žele bolovanje, financijsku kompenzaciju ili invalidsku mirovinu (u našim uvjetima prečesto!). Bolovanje je nužno samo u iznimnim slučajevima i trebalo bi trajati što kraće vrijeme. Bolovanje bez jasnih indikacija može doprinijeti kronicitetu bolesti, a povratak na posao može biti olakšan ako se omogući privremeni prelazak na prilagođeno radno mjesto u dogovoru s poslodavcem (6,7,9,13,26,27,40-43). Rano prepoznavanje, otklanjanje ili izbjegavanje rizika mogu smanjiti vrijeme liječenja, oporavka i bolovanja (29-35,36-44).

ZAKLJUČAK

LBP u suvremenom radnom okruženju je predominantno povezan sa čestom ekspozicijom stresorima iz domene loše organizacije rada. Razvoju LBP najviše doprinose nemogućnost donošenja odluka i percepcija otuđenosti na radnom mjestu (ne biti uključen). Profesionalni ergonomske čimbenici rizika za lumbalni bolni sindrom u osmosatnom radnom vremenu su: rad za kompjuterom više od 4 sata, stajanje pri radu više od 6 sati/dan, rad više od 2 sata u napetom i bolnom položaju, te rad ponavljajućim pokretima svakih 10 minuta. Uz interventne mjere suzbijanja profesionalnih čimbenika na radnom mjestu zaposlenicima s LBP neophodna je pravodobna primjena radu orijentirane rehabilitacije i psihologijska podrška. Rani povratak na radno mjesto i rutinsko bavljenje fizičkim aktivnostima čini se lijekom izbora.

L I T E R A T U R A

1. Hviid Andersen J, Frost P, Frølund Thomsen J, Donbek Jensen L, Wulf Swemnsen S. Back surgery in relation to occupational lifting: a cohort study based on the musculoskeletal research database. *Occup Environ Med* 2014; 71(Supl. 1): A33. doi: 10.1136/oemed-2014-102362.102.
2. Boukema Z, Lakhdar Behlouli A, Reggad M. Epidemiology of low back pain among nurses of the hospital of Setif. *Occup Environ Med* 2014;71(Supl.1): A113.doi:10.1136/oemed-2014-102362.357.
3. da Costa BR. Risk factor for musculoskeletal disorders: A systematic review of recent longitudinal studies. *Am J Ind Med* 2010; 53(Supl. 3): 285-323.
4. Widanarko B, Legg S, Stevenson M. The combined effect of physical, psychosocial/organisational and/or environmental risk factors on the presence of work-related musculoskeletal symptoms and its consequences. *Appl Ergon* 2014; 45(Supl.6):1610-21.

5. Ariens GAM, Mechelen W, Bongers PM, Bouter LM, Wal G. Psychosocial risk factors for neck pain: a systematic review. *Am Ind Med* 2001; 39 (Supl. 2): 180-93.
6. Lindstrom I, Ohlund C, Eek C i sur. The effect of graded activity on patient with subacute low back pain: a randomized prospective clinical study with an operant-conditioning behavioral approach. *Phys Ther* 1992; 72(Supl.4): 279-93.
7. Linton SJ, Boersma K. Early identification of patients at risk of developing a persistent back problem: the predictive validity of the Orebro Musculoskeletal Pain Questionnaire. *Clin J Pain* 2003; 19 (Supl.2): 80-6.
8. Ariens GAM, van Mechelen W, Bongers PM, Bouter LM, van der Wal G. Psychosocial risk factors for neck pain: A systematic review. *Am J Ind Med* 2001; 39 (Supl.2):180-93.
9. Pengel LH, Herbert RD, Maher CG, Refshauge KM. Acute low back pain: systematic review of its prognosis. *BMJ* 2003; 327(Supl.7410): 323.
10. European Agency for Health and Safety at Work. 2014;[23 stranice]. Dostupno na URL adresi: <http://osha.europa.eu>. Datum pristupa informaciji 10. listopada 2014.
11. Gutke A, Olsson CB, Vöjdestad N, Öberg B, Wikmar LN, Robinson HS. Association between lumbopelvic pain, disability and sick leave during pregnancy: A comparison of three Scandinavian cohorts. *J Rehabil Med* 2014; 46(Supl.5): 468-74.
12. Rohrlrich JT, Sadhu A, Sebastian A, Ahn NU. Risk factors for neorganic low back pain in patients with worker's compensation. *Spine J* 2014; 14(Supl.7): 1166-70.
13. Van Hilst J, Hilgersom NE, Kuilman MC, Kuijer PP, Frings-Dresen MH. Low back pain in young elite field hockey players, football players, and speed skaters: Prevalence and risk factors. *J Back Musculoskeletal Rehabil* 2015; 28: 67-73.
14. Oha K, Animägi L, Pääsuke M, Coggon D, Merisalu E. Individual and work-related risk factors for musculoskeletal pain: a cross-sectional study among Estonian computer users. *Int J Prev Med* 2014; 5 (Supl. 5): 545-56.
15. Nachemson A, Lewin T, Maroudas A, Freeman MA. In vitro diffusion of dye through the end-plates and the annulus fibrosus of human lumbar inter-vertebral discs. *Acta Orthop Scand* 1970;41(Supl. 6): 589-607.
16. European Agency for Safety and Health at Work. 2000; [68 stranica]. Dostupno na URL adresi: <http://osha.europa.eu>. Datum pristupa informaciji 11. prosinca 2007.
17. Kuijer PP, Verbeek JH, Visser B, i sur. An evidence based multidisciplinary practice guideline to reduce the workload due to lifting for preventing work-related low back pain. *Ann Occup Environ Med* 2014; 24: 16-26.
18. Pranjić N, Kusturica A. Risk factors associated with longterm musculoskeletal pain and disability among nurses in Bosnia and Herzegovina: A cross-sectional study. Abstract book of International Congress on Tracing New Occupational Diseases: methodology, recent findings and implications for OHS policy. The Netherlands Center of Occupational Diseases / Coronel Institute, Academic Medical Center, University of Amsterdam, 2011, 44.
19. Fransen M, Woodward M, Norton R i sur. Risk factors associated with transition from acute to chronic occupational back pain. *Occupation Health Ergonomics* 2002; 27: 92-8.
20. Sadeghain F, Hosseinzadeh S, Aliyari R. Do psychological factors increase the risk for low back pain among nurses? A comparing according to cross-sectional study and perspective analysis. *Saf Health Work* 2014; 5(Supl. 1): 13-6.
21. Magnavita N. Perceived job strain, anxiety, depression and musculo-skeletal disorders in social care workers. *G Ital Med Lav Ergon* 2009; 31(Supl. 1): A24-9.
22. Bugajska J, Zolnierczyk- Zreda D, Jedryka-Goral A. The role of psychosocial work factors in the development of musculoskeletal disorders in workers. *Med Pr* 2011; 62: 653-8.
23. Nachemson AL, Schultz AB, Berkson MH. Mechanical properties of human lumbar spine motion segments. Influence of age, sex, disc level, and degeneration. *Spine* 1979;4(Supl. 1):1-8.
24. Urban JP, Holm S, Maroudas A, Nachemson A. Nutrition of the intervertebral disc: effect of fluid flow on solute transport. *Clin Orthop Relat Res* 1982; 170: 296-302.
25. Wilke HJ, Neef P, Caimi T, Hoogland T, Cleas LE. New in vivo measurement of pressures in intervertebral disc in daily life. *Spine* 1999; 24 (Supl. 8): 755-62.
26. Van den Berg TIJ, Alavinia SM, Bredt FJ, Lindeboom D, Elders LAM, Burdorf A. The influence of psychosocial factors at work and life style on health and work ability among professional workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2008; 81:1029-36.
27. Muslim K, Nussbaum MA. Musculoskeletal symptoms associated with posterior load carriage: An assessment of manual material handling workers in Indonesia. *Work* 2014; (Epub ahead of print).
28. Chou R, Hoy-Huffman L. Nonpharmacological therapies for acute and chronic low back pain: A review of the evidence for an American Pain Society/ American College of Physicians Clinical Practice guideline. *Am Intern Med* 2007; 147(Supl. 7): 492-504.
29. Shahvarpour A, Shirazi-Adl A, Mecheri H, Lariviere C. Trunk response to sudden forward perturbations- effects of preload and sudden load magnitudes, posture and abdominal antagonistic activation. *J Electromyogr Kinesiol* 2014; 24 (Supl. 3): 394-403.
30. Maul I, Läubli T, Klipstein A, Krueger H. Course of low back pain among nurses: a longitudinal study across eight years. *Occup and Environ Med* 2003; 60: 497-503.
31. Maher C. Clinical prediction rule for return to work after back pain. *CMAJ* 2005;172 (Supl. 12): 1575-6.
32. Smith DR, Wei N, Kang L, Wang RS. Musculoskeletal disorders among professional nurses in mainland China. *J Prof Nurse* 2004; 20(Supl. 6): 390-5.
33. Matsudaira K, Palmer KT, Reading I i sur. Prevalence and correlates of regional pain and associated disability in Japanese workers. *Occup Environ Med* 2011; 68: 191-6.
34. Punakallio A, Lusa S, Luukkonen R, Airila A, Leino-Arjas P. Musculoskeletal pain and depressive symptoms as predictors

of trajectories in work ability among Finish firefighters at 13-year follow-up. *J Occup Environ Med* 2014.; 56(Supl. 4): 367-75.

35. Morgan LJ, Mansfield NJ. A survey of expert opinion on the effect on the occupational exposure to trunk rotation and whole-body vibration. *Ergonomics* 2014; 57(Supl. 4): 563-74.

36. Nissen LR, Narott JL, Gyntelberg F, Guldager B. Developed-related risk factors of low back pain: a study among Danish soldiers deployed to Iraq. *Mil Med* 2014; 179(Supl. 4): 451-8.

37. Coenen P, Kingma I, Boot CR, Bongers PM, van Dieën JH. Cumulative mechanical low back pain load at work is a determinant of low back pain. *Occup Environ Med* 2014; 71(Supl. 5): 332-7.

38. Thiese MS, Hegmann KT, Wood EM i sur. Low back pain ratings for lifetime, 1-month period, and point prevalences in a large occupational population. *Hum Factors* 2014; 56(Supl. 1): 86-97.

39. Coock CE, Taylor J, Wright A, Milosavljević S, Goode A, Whitford M. Risk factors for first time incidence sciatica: a systematic review. *Physiother Res Int* 2014; 19(Supl. 2): 65-78.

40. Momsen AM, Jensen OK, Nielsen CV, Jensen C. Multiple somatic symptoms in employees participating in a randomized controlled trial associated with sickness absence because of nonspecific low back pain. *Spine J* 2014; 14(supl12): 2868-76.

41. Taylor JB, Goode AP, George SZ, Cook CE. Incidence and risk factors for first time incident low back pain: a systematic review and meta- analysis. *Spine J* 2014;14(Supl. 10): 2299-319.

42. Wertly MM, Burgastaller JM, Weiser S, Steurer J, Kofmehl R, Held U. Influence of catastrophizing on treatment outcome in patients with nonspecific low back pain: a systematic review. *Spine* 2014; 39(Supl. 3): 263-73.

43. Wertly MM, Rasmussen-Barr E, Weiser S, Bachmann LM, Brunner F. The role of fear avoidance beliefs as a prognostic factor for outcome in patients with nonspecific low back pain: a systematic review. *Spine J* 2014;14(Supl. 5): 816-36.

44. CDC Centers for Disease Control and Prevention. 2014. [3 stranice]. Dostupno na URL adresi: <http://www.cdc.gov/niosh/topics/ergonomics>. Datum pristupa informaciji: 17. srpnja 2014.

SUMMARY

LOW BACK PAIN AT NEW WORKING AMBIENT IN ERA OF NEW ECONOMY: A SYSTEMATIC REVIEW ABOUT OCCUPATIONAL RISK FACTORS

N. PRANJIC¹⁻² and Lj. MALEŠ-BILIĆ³⁻⁴

¹Department of Occupational Medicine, School of Medicine, University of Tuzla, Bosnia and Herzegovina, ²Department of Occupational Pathology and toxicology, University department of Medicine, Primary Health Care Tuzla, Bosnia and Herzegovina, ³Department of Occupational Medicine, School of Medicine, University of Banja Luka, Bosnia and Herzegovina, ⁴Institution of Occupational Health and Sport Medicine in Republika Srpska, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina

Low back pain is the second most common symptom-related reason for physician visits and the first reason of working disability. Low back pain is a ubiquitous complaint, with particularly high prevalence among people in their working years (67%). For many individuals, episodes of back pain are self-limited and resolve without specific therapy. For others, however, back pain is recurrent or chronic, causing significant pain that interferes with employment and quality of life. Many occupations have been anecdotally linked to certain low back pain syndrome. However, the relationship between the work environment and the patient's symptoms, though clearly perceived by the patient to be causative, may be less certain. The injury model of an occupational disorder proposes that specific work activities are the cause of the patient's pain. The injury model for low back pain, implicating a causal connection with specific work activities, is complex and controversial. Determining whether a patient's low back pain is a consequence of his or her occupational activity, and how best to treat symptoms to maximize functionality and potential for a return to full employment capacity, can be challenging.

In this systematic review which included patients/employees with low back pain, the following databases were searched: Pub Med, Embase, Medline and Web of science. The role of occupational mechanical exposure e.g. lifting as a risk factors for low back surgery has been debated for several decades. Diagnostic uncertainty exists even for those with back symptoms and well-described findings on scan, as these findings are common even in subjects without back pain, and may be unrelated to the symptoms. As an example, herniated disks can be identified in significant numbers of CT or MRI low back studies in subjects with no back pain. In further analysis, lifestyle factors and occupational psychosocial exposures will be addressed. Many physicians, including those practicing in primary care settings where back pain is most often seen, lack training and confidence in addressing workplace issues.

Occupational factors that have a significant influence on the development of low back pain disorders are not only mechanical and postural order but also organisational, social and psychological. Organisational changes and physical and psychological job demands should not be overestimated as causal factors. In the early phase of a work disability more emphasis should be laid however on appropriate information and medication and, in case of persistent impairment, active treatment (after 3 weeks or relapse). There is some evidence that catastrophizing as a stress coping strategy might lead to delayed recovery. Long-term work (sick) absence can be estimated through evaluation and observation of LBP risks and characteristics of the each individual case. An early return at workplace and to activities of daily life is urgent. To reduce LBS and its consequences, employers need to adopt a multifaced approach: concentrate on improving physical conditions as well as the psychosocial and environmental aspects of working environment. In cases at risk for chronification and/or with obstacles to reintegration at work an interdisciplinary work-oriented rehabilitation and occupational rehabilitation interventions (occupational reintegration) should be provided.

Key words: low back pain, occupational risk factors, organisational, psychosocial and psychological aspects of working ambient, early return at workplace, work oriented rehabilitation

UDRUŽENOST PSORIJAZE S DRUGIM BOLESTIMA

LEO ČABRIJAN i TATJANA KEHLER¹

*Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Katedra za rehabilitacijsku medicinu, Rijeka i
¹Thalassotherapia, Opatija, Hrvatska*

Psorijaza je kronična recidivirajuća autoimunosna bolest s multigenetskom predispozicijom koja se pojavljuje u Hrvatskoj u oko 2 % bolesnika, a u svijetu je različite pojavnosti. Psorijaza može biti udružena s različitim bolestima: od autoimunskih (pemfigus, pemfigoid, vitiligo), a nešto rjeđe i s alergijskim bolestima (atopijski dermatitis, astma, urtikarija, kontaktni alergijski dermatitis). Prema kliničkoj slici psorijazu se pojavljuje kao plak psorijazu i pustulozna psorijazu. Provokativni čimbenici koji potiču psorijazu su infekcije, endogeni faktori, hipokalcemija, psihogeni faktori i lijekovi. Psorijazu mogu pogoršati i druge dermatoze poput kontaktnog alergijskog dermatitisa, upalnih dermatoza i karcinoma kože, a poznata je udruženost psorijaze s unutarnjim bolestima (HIV, Crohnova bolest, lezije jetre, vaskularne bolesti, amiloidoza i giht). Danas se psorijaza smatra upalnom mnogosustavnom bolešću koja može zahvatiti i zglobove. Atipične lokalizacije psorijaze kao i rezistentni slučajevi psorijaze i druge papuloskvamozne i egzematoidne dermatoze zahtijevaju detaljnu obradu i potvrđivanje dijagnoze zbog mogućnosti postojanja više bolesti. U radu se iznosi udruženost psorijaze s reumatskim i s drugim internističkim bolestima.

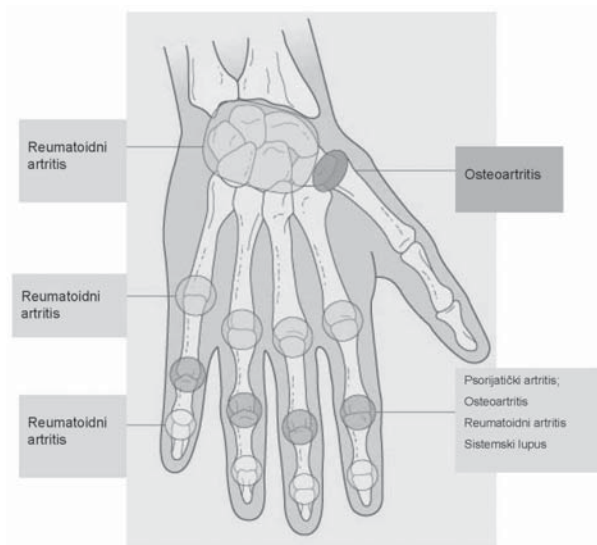
Ključne riječi: psorijaza i udruženost, psorijatički artritis, psorijaza i reumatske bolesti

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Tatjana Kehler, dr. med.
 Thalassotherapia
 Ulica Maršala Tita 188
 51 410 Opatija, Hrvatska
 E-pošta: tatjana.kehler@ri-t-com.hr

UVOD

Psorijaza je kronična recidivirajuća autoimunosna bolest s genetskom predispozicijom (multigenetska bolest s više gena odgovornih za fenotip) koja se pojavljuje u Hrvatskoj u oko 2 % bolesnika. Psorijazu uzrokuje abnormalnost keratinocita i imunosti disfunkcije. Na temelju kliničke slike razlikujemo dva oblika psorijaze: plak-psorijazu (psoriasis vulgaris) i pustuloznu psorijazu.

Psorijaza može biti udružena s različitim bolestima: od autoimunskih bolesti (pemfigus, pemfigoid, vitiligo), a nešto manje i s alergijskim bolestima (atopijski dermatitis, astma, urtikarija, kontaktni alergijski dermatitis) (1). Poznata je klinička sličnost između psorijatičnog artritisa i reaktivnog artritisa (Reiterova bolest), reumatoidnog artritisa, osteoartritisa i sistemskog lupusa (sl. 1) (1,2). Svakako da bolni zglobovi na šakama umnogome pomažu u postavljanju kliničke dijagnoze, no laboratorijski nalazi, poput reuma faktora (RF) i imunološke obrade, uz RDG obradu ju potvrđuju. U perzistirajućoj psorijazi na šakama i zvučvodu bit će koristan i bitan epikutani (patch) test (3).



Sl. 1. Mjesta udruženosti psorijatičkog artritisa, Reiterove bolesti, reumatoidnog artritisa i osteoartritisa. (modifikacija prema: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. Mosby 2003, 134-140)

Kožne bolesti poput kontaktnog alergijskog dermatitisa, lihen simpleks planusa, atopijskog dermatitisa koji izrazito svrbe te zbog grebenja pogoršavaju psorijazu (kebnerizacija) (3), mogu se naći u bolesnika sa psorijazom i dvije kožne bolesti. Stoga je potreban terapijski pristup objema dermatozama.

Crvenkasta žarišta na kapiliciju, s bjelkastim ljuskama te ljuskanje na licu, osim u psorijaze, nađe se u seborejičkog dermatitisa. U pojedinih bolesnika nađe se klinička slika obih dermatoz koja se označava terminom „sebopsorijaza“. Psorijaza se kao Th₁ citokinska bolest (4) izuzetno rijetko može sekundarno inficirati zbog povećane produkcije defenzina i u koži nastalih antileukoproteinaza koje sprječavaju bakterijske infekcije (2). Bolesnici s teškim oblikom psorijaze češće imaju dijabetes i metabolički sindrom (4,5). U liječenju psorijatičara s metotreksatom dokazana je češća hepatotoksičnost nego u bolesnika s reumatoidnim artritisom. Utvrđeno je da psorijazu potiču brojni lijekovi, ali iako nije ustanovljen glavni razlog, ipak se smatra da su mogući razlozi u bolesnika s psorijazom genetska predispozicija (PSORS 1 do PSORS 9), konzumacija alkohola i udruženost s infekcijom virusom hepatitisa C. Crohnovu bolest i psorijazu mogu povezivati s ankilozantnim spondilitisom uz pozitivan nalaz HLA-B27.

UDRUŽENOST PSORIJAZE S NAJČEŠĆIM BOLESTIMA

Mnoge kožne i sistemske bolesti mogu nalikovati psorijazi, a istodobno mogu biti prisutne i po tri dermatoze (6). Do danas je opisana istodobna pojavnost vulgarne psorijaze i buloznih dermatoz s pemfigoidom, aktiviranom buloznom epidermolizom, linearnom IgA dermatozom te s različitim oblicima pemfigusa (6-8). Kronična stacionarna psorijaza umnogome može podsjećati na T-stanični limfom, Sézaryjev sindrom i eritrodermiju pa je potrebna histopatološka potvrda. Najčešće dermatoze u diferencijalnoj dijagnozi psorijaze navodimo u tablici 1. (2,9-11).

U intertriginozne psorijaze i psorijaze na noktima, češća je infekcija kandidom, ali ne i s dermatofitima (2).

Tablica 1.

Diferencijalna dijagnoza psorijaze (2,9)

Seborejički dermatitis <i>Lichen simplex chronicus</i> <i>Erythroplasia Queyrat</i> T stanični kožni limfom Keratitični egzem Hipertireoidizam Eritrodermija Sézaryjev sindrom <i>Pityriasis rubra pilaris</i> Lijekovima uzrokovana psorijaza Parapsorijaza Rezolutivni stadij sifilisa <i>Pityriasis rosea</i> Intertrigo Kandidoza Kontaktni dermatitisi <i>Langerhans cell histiocytosis</i> <i>Tinea capitis</i> Akutna generalizirana pustulozna psorijaza
Akrodermatitis continua Sweddon-Wilkinsonova bolest Reiterova bolest
<i>Pemphigus foliaceus</i> IgA pemfigus, subkornealna dermatoza Akutna generalizirana egzematозна pustuloza

Unatrag 35 godina psorijaza je bila nepoznata u Australiji gdje su prevladavale aktiničke keratoze i kožni tumori. Ipak, danas se zna da UVA zračenje uzrokuje u općoj populaciji najčešće spinocelularne karcinome, ali i u psorijatičkih bolesnika, posebice onih koji su na specifičnoj terapiji (npr. >200 PUVA). Dokazano je da je kod kardiovaskularnih bolesti poput infarkta miokarda, plućne embolije i cerebrovaskularnog inzulta i mortalitet češći u psorijatičkih bolesnika (9,10). Primjerice, rizik za okluzivne vaskularne bolesti je 2-6 puta veći, a za venske okluzije 1,6 puta veći u bolesnika od psorijaze. U nastavku opisujemo najčešću udruženost psorijaze s drugim bolestima.

Psorijatički artritis (PsA)

Psorijatički artritis je kronična upalna seronegativna artropatija udružena s vulgarnom psorijazom (PV) i određen je klinički entitet prema klasifikaciji reumatskih bolesti Američkog reumatološkog društva iz 1964. godine (12). Karakteristično je preklapanje kliničke slike, uključujući sakroileitis, seronegativni asimetrični periferni oligoartritis, hiperkeratotične promjene, entesitis, iridociklitis, mukokutane ulceracije i pozitivnu obiteljsku anamnezu u konceptu seronegativne spondiloartropatije. Dio tog koncepta su i psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis, artritis uz upalne bolesti crijeva i reaktivni spondiloartritis (nekad poznatiji kao Reiterova bolest). Visoka prevalencija HLA27 u seronegativne spondiloartropatije potvrđuje PsA kao artropatiju odvojenu od reumatoidnog artritisa (RA). Novi su dokazi da HIV bolesnici imaju

remisiju RA, ako se postojeća psorijaza i PsA iznenađaju pogoršavaju, što je i dokaz o odvojenim bolestima PsA i RA. Psorijaza i PsA su udružene s određenim HLA tipovima (A26, B38, DR4 za PsA; HLA B27, B39 i DQw3 (PsA u progresiji) (12). Najčešći rizik obolijevanja od PsA imaju osobe s podtipom Cw*0602 (13). PsA se klinički manifestira kao: distalni interfalangealni artritis, simetrični poliartritis, mono- ili asimetrični oligoartritis, kao i spinalna bolest i mutilirajući

Sl. 2.

Psorijatični artritis



artritis (sl. 2).

Psorijatični spondiloartritis (5 %) klinički nalikuje ankilozirajućem spondilitisu. Oko 40 % bolesnika iz ove skupine ima HLA B27 (13). Karakteristična klinička obilježja PsA su psorijaza kože i noktiju, asimetrična poliartralgija, entezitisi, zahvaćenost distalnih interfalangealnih zglobova, daktilitis i upalna križobolja (noćni bolovi). Bolest je obično postupno progresivna. U postavljanju dijagnoze i praćenju bolesnika potrebno je učiniti obradu: SE, CRP, reuma faktore (neg.), određivanje imunoglobulina (hipergamaglobulinemija), urati (hiperuricemija), radiološka obrada šaka, stopala i sakroilijakalnih (SI) zglobova (edem). PsA u većem broju slučajeva ima bolju prognozu od RA (13).

Palmoplantarnu pustulozu (varijanta vulgarne psorijaze) izrazito pogoršava pušenje, što je za psorijazu tipa II kada se pojavljuje PsA, važan uzrok u praćenju liječenja nesteroidnim antireumeticima, a za oblike gdje su upalnim procesom zahvaćeni periferni zglobovi dolazi u obzir primjena sulfasalazina, metotreksata i leflunomida, te anti-TNF preparati (13, 14).

Psorijatički artritis je kronična klasična sastavnica psorijaze koja se pojavljuje od 1 % do 25 %, s niskom prevalencijom u azijskih. Studije su dokazale da bole-

snici od psorijaze sa zahvaćenosti zglobova imaju teži tijek bolesti, viši PASI score i niži indeks za kvalitetu života (15). Isto tako, PsA bolesnici imaju veću sklonost kardiovaskularnim komplikacijama nego oni bez artritisa (16).

Reaktivni spondiloartritis (Reiterova bolest)

Uz psorijatičke promjene na koži i artritis, sindrom Reiterove bolesti (RB) čine uretritis, promjene na očima i u usnoj šupljini. Rijetko se pojavljuje u djece, a češće u odraslih muškaraca nego u žena. Uretritis može biti blag ili izražen s komplikacijama poput cervicitisa, salpingitisa i cistitisa. Najčešći uzrok uretritisa u RB je klamidija trahomatis (*Chlamydia trachomatis*). Konjunktivitis je česti simptom RB, iako se mogu pojaviti i iritis, uveitis s glaukomom i keratitis. Artritis se može i povući, no mogu se razviti i kronične tegobe. Najčešće promjene su ipak poliartritis i sakroileitis. U 5 % slučajeva nastaju kožne promjene (žučkaste ljuske i pustule na stopalima, ekstenzornim stranama nogu, na penisu, dorzalnim stranama šaka, prstiju, na noktima i kapiliciju). Psorijatički plakovi na penisu označavaju se kao balanitis circinata. RB je udružena s HLA-B27. Bolest može trajati tjednima i mjesecima, no može i regredirati (2). Histološki nalaz je sličan onom u psorijazi. Spongiformne pustule se nađu u palmoplantarnim promjenama. U svakog bolesnika s dijagnozom artritisa potrebno je utvrditi Reiterovu bolest.

Sneddon-Wilkinsonova bolest

Sneddon-Wilkinsonova bolest (SWB) (subkornealna pustulozna dermatitoza) pojavljuje se s vrlo površno smještenim (subkornealnim) na pregibima anularnim i sterilnim, pustulama (gnojnim mjehurićima) koje se u daljnjem tijeku demarkiraju i ljuskaju, ali nastaju i nove (subkornealne) pustule koje nisu spongiformne. Dobra je remisija ove bolesti nakon uvođenja dapsona. SWB se označuje kao entitet odvojen od pustulozne psorijaze kod kojega treba istražiti i istodobno prisutne reumatske bolesti.

Palmoplantarna plak psorijaza

Palmoplantarna plak psorijaza (PPP) i kronični oblik kontaktnog dermatitisa na dlanovima i stopalima pokazuju deskvamaciju kože s ljuskama i ragadama (pukotine u koži). Ako su promjene izražene s hiperkeratozom, postoji mogućnost istodobnog hipertireoidizma koji treba isključiti.

Ponekad PPP može podsjećati na hiperkeratotički lihen planus, ali ljubičasta površina kožne promjene i promjene u usnoj šupljini potvrđuju dijagnozu lihena (2). I ovdje je potrebna rendgenološka dijagnostika okrajina zbog povezanosti s reumatskim bolestima.

Pustulozna psorijaza

Pustuloznu psorijazu (PP) čine pustule na eritematoznim žarištima i mogu podsjećati na pustuloznu reakciju od lijekova – akutna generalizirana eritematozna pustuloza. Takve promjene treba razgraničiti od generalizirane pustulozne psorijaze. Histološki nalaz sadrži spongiformnu pustulu Kogoj i mikroapscese u rožnatom sloju kože. Ako su prisutni eozinofili, razlog kožnih promjena je reakcija od lijeka.

Pustuloznu psorijazu karakteriziraju i akumulacija neutrofila između eozinofilnih dijelova keratinocita i parakeratoza, te spongiforma pustula Kogoj i Munrovi mikroapscesi. Pustulozna psorijaza može nastati samostalno ili iz plak-psorijaze. Više od 90 % bolesnika s vulgarnom psorijazom ima kronični tijek što zahtijeva kontinuirano i redovito praćenje, posebice uz rendgenološku obradu SI zglobova.

ZAKLJUČAK

Psorijaza je upalna sustavna bolest koja je često udružena s drugim bolestima. Uz kožu može zahvatiti i zglobove te brojne organske sustave i pridonijeti razvoju komorbiditetnih bolesti poput hipertenzije, dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti. Bolesnici s teškim oblicima psorijaze imaju veći rizik za kardiovaskularni morbiditet. Sve bolesnike s psorijazom treba stalno pratiti i na vrijeme otkriti moguću udruženost s reumatoidnim ili internističkim bolestima, kao i na vrijeme otkriti i liječiti moguću malignu bolest.

L I T E R A T U R A

1. Kaur S, Zilmer K, Leping V, Zilmer M. Comparative study of systemic inflammatory responses in psoriasis vulgaris and mild to moderate allergic contact dermatitis. *Dermatology* 2012; 225: 54-61. doi: 10.1159/000339866.
2. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Papulosquamous and eczematous dermatoses. U: *Dermatology*. Edinburgh: Mosby, 2003, 134-40.
3. Lipozenčić J, Milavec-Puretić V, Pašić A. Contact allergy and psoriasis. *Arh Hig Rada Toksikol* 1992;43:249-54.
4. Kaštelan M, Prpić Massari L, Pašić A, Gruber F. New trends in the immunopathogenesis of psoriasis. *Acta Dermatovenereol Croat* 2004; 12: 26-9.
5. Gisondi P, Tessari G, Conti A i sur. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based control study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 68-73.
6. Pašić A, Ljubojević S, Lipozenčić J, Marinović B. Coexistence of psoriasis vulgaris, bullous pemphigoid and vitiligo. *J EADV* 2002; 16: 426-7.
7. Ljubojević S, Pašić A, Lipozenčić J, Marinović B, Lončarić D. Coexistence of psoriasis and bullous diseases – review of the literature and report of three cases. *Acta Dermatovenereol Croat* 2000; 8: 151-9.
8. Takagi Y, Sawada S, Yamauchi M, Amagai M, Niimura M. Coexistence of psoriasis and linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol*. 2000; 142: 513-6.
9. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM i sur. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 1031-42.
10. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 829-35.
11. van de Kerkhof PCM. Clinical features. U: van de Kerkhof PCM, ur. *Textbook of psoriasis*. London: Blackwell Science Ltd, 1999, 1-29.
12. Blumberg BS, Bunim JJ, Calkins E, Pirani CL, Zvaifler NJ. ARA nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (tentative). *Arthritis Rheum* 1964; 7: 93-7.
13. Naglić-Babić Đ. Psorijatički artritis – klinička slika i suvremene mogućnosti liječenja. U: Lipozenčić J, Pašić A, ur. *Suvremene spoznaje o psorijazi. Priručnik stalnog medicinskog usavršavanja*. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Medicinska naklada, 2004, 97-100.
14. Michaëlsson G, Gustafsson K, Hagforsen E. The psoriasis variant palmoplantar pustulosis can be improved after cessation of smoking. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 737-8.
15. Kaštelan M, Puizina-Ivić N, Čeočić R i sur. Smjernice za dijagnozu i liječenje vulgarne psorijaze. *Lijec Vjesn* 2013; 135: 195-200.
16. Chin YY, Yu HS, Li WC i sur. Arthritis as an Important Determinant for Psoriatic Patients to Develop Severe Vascular Events in Taiwan: A Nation-Wide Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 1262-8.

SUMMARY

ASSOCIATION OF PSORIASIS WITH OTHER DISEASES

L. ČABRIJAN and ¹T. KEHLER

*University of Rijeka, School of Medicine, Department of Rehabilitation Medicine, Rijeka, and
¹Thalassotherapy, Opatija, Croatia*

Psoriasis is a chronic relapsing autoimmune disease with a multigenetic predisposition, which occurs in about 2% of patients in Croatia and shows variable occurrence in the world. Psoriasis can be associated with various diseases, including autoimmune diseases (pemphigus, pemphigoid, vitiligo), and slightly less with allergic diseases (atopic dermatitis, asthma, urticaria, allergic contact dermatitis). According to clinical manifestations, psoriasis appears as plaque psoriasis, erythrodermic form and pustular psoriasis. Provocative factors that encourage psoriasis are infections, endogenous factors, hypocalcemia, psychogenic factors and medications. Psoriasis may worsen other dermatoses such as contact dermatitis, inflammatory dermatoses and skin cancer, and the association of psoriasis with internal diseases is quite common (HIV, Crohn's disease, liver lesions, vascular diseases, amyloidosis and gout). Today, psoriasis is considered as a systemic inflammatory disease that can also affect the joints. Atypical localization of psoriasis, as well as resistant cases of psoriasis and other papulosquamous and eczematoid dermatoses require detailed work-up and confirming of diagnosis because of the possibility of the existence of other diseases. This paper discusses the association of psoriasis with rheumatic and other internal diseases.

Key words: psoriasis and comorbidities; psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatic diseases



Tvrđi uvez, 186 stranica, 19 slika u boji, 13 crno-bijelih slika, 9 slika upravnika VBZ

Knjiga „Povijest Kliničke bolnice Dubrava 1781.-1991.“ povijesno je djelo autora doc. dr. sc. Ive Vučkovića i nije samo zbornik, kako ga naziva autor. Ona predstavlja povijesno svjedočanstvo o 233 godine uspješne zdravstvene djelatnosti vojne medicine, o kadrovima i lokacijama Vojne bolnice u Zagrebu, koje se mora zadržati u trajnoj uspomeni. Knjiga je registrirana u Nacionalnoj sveučilišnoj biblioteci (ISBN 978-953-58568-8-3; CIP zapis pod brojem 887983). Na koricama knjige su dva loga: KB Dubrava i Akademija medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH). Osim fotografija u knjizi je i 10 shematskih prikaza i 13 pretisaka originalne dokumentacije zapisnika, važnih izvješća te potvrda o priznanjima i dokazima aktivnosti djelatnika VBZ kao i samog autora knjige o KBD uz bogate literaturne citate.

Autor knjige nije samo vrsni stručnjak. Doc. dr. sc. Ivo Vučković, primarijus, specijalist je urolog, načelnik i voditelj Urološkog odjela, djelatni brigadir, brigadir sanitetske službe, pukovnik, pričuvni brigadir, predsjednik Znanstveno-istraživačke jedinice KBD, nositelj Spomenice Domovinskog rata 1992. i pasionirani povjesničar vojne medicine u Zagrebu. Autor je ovim djelom uspio sačuvati ulogu i značenje vojne bolnice u Zagrebu, nastavno KBD – za vječnost.

Zagrebačka Vojna bolnica pripada najstarijim vojno-sanitetskim ustanovama u Hrvatskoj i Zagrebu i djeluje od

IVO VUČKOVIĆ

POVIJEST KLINIČKE BOLNICE DUBRAVA 1781.-1991.

1781. godine kao VBZ 70 godina, a 23 godine je KBD koja u kontinuitetu predano skrbi 210 godina za vojne bolesnike, a 65 godina i za civile. Tijekom dugogodišnjeg uspješnog razdoblja kao VBZ ona je u presudnom trenutku Domovinskog rata 1991. godine ostala u punoj funkciji sa 85 % kadrova i najmodernijom opremom skrbila 1992. i 1993. godine preko 2.000 ranjenika. Na bojišnicu je dala 60 mobilnih kirurških ekipa.

Autor je sadržajno podijelio knjigu u pet dijelova. Uvod, Razvitak Vojne bolnice, Nova vojna bolnica 1988.-1991., Povijest urologije od 1930. do 1998., O sanitetskom pukovniku dr. Alfredu Nicku, Zaključak.

Povijest VBZ dijeli u četiri razdoblja: 1. vojnomedicinsko od 1781. do 1947., 2. Razvitak vojne bolnice u modernu opću bolnicu (1948.-1990.), 3. Konspirativno razdoblje tijekom 1991. godine i legalno preuzimanje bolnice od JNA 16. prosinca 1991., te 4. Razdoblje građanske i opće bolnice i kliničke bolnice Dubrava od 1992. do 1995. g. nadalje.

Od 1781. godine postoje tragovi o „Dvije vojne bolnice“ (u ulici Nova Ves br. 16): Garnizonska carsko-kraljevska bolnica i Domobranska kraljevska hrvatsko-ugarska bolnica; 1862. godine Garnizonska bolnica seli u Vlašku ul. br. 87, a 1911. godine je za potrebe Domobranske bolnice izgrađen Kuniščak na br.50. Godine 1918. se od dviju prethodnih osniva Stalna volna bolnica IV. armijske oblasti Kraljevine Hrvata, Srba i Slovenaca. Godine 1941. Vojna bolnica postaje bolnica Ministarstva oružanih snaga NDH; godine 1945. se formira Vojna bolnica Zagreb od odjela na Kuniščaku i Vlaškoj te prostora Nadbiskupije dječakog sjemeništa u Voćarskoj cesti br. 106. Godine 1948. u bolnici se primaju na liječenje civilne osobe (20 % kapaciteta bolnice). Od 1953. godine bolnica je uključena u hitnu službu grada. Osnivaju se brojni suvremeni odjeli, a 1986. je utemeljena znanstveno-istraživačka jedinica bolnice koja je bila temelj sa 40 znanstvenih djelatnika za buduću KBD.

Godine 1988. kompletna se bolnica premješta u novoizgrađeni objekt u Dubravi kao vojno građanska opća bolnica, najbolje opremljena u Zagrebu, a zatim od 1992. do 1995. godine postaje Klinička bolnica Dubrava.

Autor ove knjige kao dugogodišnji djelatnik u VBZ svjedok je zbivanja i posjeduje dokumentaciju o VBZ, što je dokaz vjerodostojnosti ove knjige i posebno vrijedan i autentično važan dio povijesti Vojne bolnice u Zagrebu.

Doc. dr. sc. Ivo Vučković s jednakim žarom kao djelatnik u radu VBZ kao i tijekom Domovinskog rata opisuje kao zaljubljenik povijesti Vojne bolnice sva razdoblja od prvih začetaka i stalnog napretka medicine u vojnom sanitetu i unaprjeđenju stručne kvalitete djelatnika u VBZ. Detaljno prikazuje npr. izgradnju i adaptaciju „Vlaške kasarne“ sa zemljištem i medicinskim kadrovima, razdoblje zagrebačke vojnice bolnice od 1918. do 1941., Stalnu vojnu bolnicu IV. armijske oblasti, kada je i bolnica dobila suvremeni operacijski blok i uvjete za kasniju suvremenu anesteziju i reanimaciju.

Od godine 1934. stvaraju se uvjeti za preseljenje Stalne vojne bolnice IV. armijske oblasti iz Vlaške, u kojoj je bila Uprava bolnice, ljekarna, zubna stanica, bakteriološki odjel, interni, zarazno i kožno-venerično odjeljenje s centralnim Roentgenom, mrtvačnicom, prosektorom i kapelicom, a na Kunišćaku je bilo kirurško, očno, ušno odjeljenje s ekonomatom. Postojao je generalni plan za uređenje i izgradnju kompleksa „Malo Vetovo“ između Šestinskog dola, Kunišćaka i Sv. Duha za 700 postelja i svim potrebnim medicinskim djelatnostima i 300 postelja kasarne bolničke čete. U tom razdoblju je bio velik broj liječnika. Godine 1941. nastupom mobilizacijske pripravnosti, liječnici su zauzeli odgovorne položaje u ratnim štabovima i sanitetskim ustanovama.

Tijekom Drugog svjetskog rata Vojna bolnica je bila u nadležnosti Ministarstva oružanih snaga. Tada se bolnica u Vlaškoj zvala Bolnica Maršala Laudona, Kunišćak se zvao Bolnica Andrije Pasanca i formirane su rezervne vojne bolnice, izgrađena su skloništa za zaštitu od savezničkih napada. Tada je klinička bolnica u Draškovićevoj ulici pretvorena u kiruršku bolnicu. Uslijedilo je nastajanje rezervnih bolnica kao i one na Šalati (Voćarska ulica) te niz sanatorija, koji su služili za potrebe vojske. Od oslobođenja Zagreba 8. svibnja 1945. premješteno je Odjeljenje Glavnog štaba Hrvatske i formirano Sanitetsko odjeljenje II. armije, koje je preuzelo sve bolnice, u veliki Bolnički centar. Klinička se bolnica nakon kraćeg vremena vraća civilnoj zdravstvenoj službi, a veći broj liječničkog kadra je zadržan u Armiji zbog mnogobrojnih teških ranjenika, invalida i zarobljenih partizana, koji su preživjeli zahvaljujući patriotizmu osoblja.

Novu Vojnu bolnicu Zagreb (1988.-1991.) opisuje general Martin Špegelj (2001.) kao „Sjećanja vojnika: gradnja Vojne bolnice u Zagrebu“, a Ivo Vučković sa suradnicima daje prikaz strukture VBZ na dan preuzimanja od JNA 1991. godine i opisuje „Kako je Hrvatskoj sačuvana Vojna bolnica Zagreb (konspirativna vojna operacija Dubrava)“, u kojoj ističe važnost

očuvanja VBZ kao tada najmodernije zdravstvene ustanove s kadrom i uglednim zdravstvenim imenima te imenima osoba iz Vlade RH i vojske koji su, a među njima i autor ovog djela, i tisuću sto djelatnika VBZ sudjelovali u konspirativnoj vojnoj operaciji Dubrava i spasili od uništenja VBZ. Arhiva ravnatelja (upravnika) Vojne bolnice Zagreb je također uvrštena u ovaj Zbornik zbog autentičnosti i točnih podataka o broju liječenih vojnih i civilnih osiguranika, njihovoj patologiji i ostalim dragocjenim medicinskim vojnim postignućima. Posebnu vrijednost ove knjige daju autorove istražiteljske ambicije da u svom Zborniku i dokaze kontinuitet povijesti i opstojnosti vojnih bolnica u Zagrebu od 1781. do 16. prosinca 1991. godine kao i njihovu sljedbenicu Kliničku bolnicu Dubrava.

Autor je koristio svu raspoloživu dokumentaciju o povijesti vojne bolnice. Npr. Blažević Slava (1975.) Tri-deset godina VBZ; Monografija KBD od 1991.-2001.; Monografija KBD od 2001.-2011; Zbornik radova o povijesti KBD dr. Alfreda Nicka (1781.1945.) i Vojna bolnica u Zagrebu povodom 100. godišnjice opstanaka iz 1964. godine, a iz 1975. g. Izvješća rudovoditelja odjela poput A. Kučišec (Kirurško odjeljenje); S. Steiner (Interno); A. Fulgosi (Očno); M. Grahovac-Buhlik (Zarazno), R. Katunarić (Odjeljenje za kožne i spolne bolesti) i 13 drugih specijalnosti te P. Miklić (Nastavna djelatnost VBZ) posebice su vrijedan dio ove knjige.

O 10-oj obljetnici preuzimanja VBT, 2001. godine, KBD je odlikovao predsjednik RH Stipe Mesić Poveljom Republike Hrvatske, a predsjednik Ivo Josipović je 2012. godine odlikovao Redom hrvatskog trolista autora i još tri liječnika KBD, a Redom hrvatskog pletera 10 članova KBD. Autor ističe „uloga djelatnika VBZ u očuvanju VBZ najbolje svjedoči kako je Domovini u nevolji moguće pomoći na različite načine ako za to postoji dovoljno domoljublja, volje, odlučnosti, inicijative i nadasve hrabrosti“.

Doc. dr. sc. Ivo Vučković, autor ove knjige, imao je sve te odlike u spašavanju VBZ kao i tiskanjem ove knjige, kojom je uspio vjerodostojnim istraživanjem objaviti stvarne povijesne činjenice, spasiti ih od zaborava i predati budućim naraštajima.

Ovaj Zbornik je vrijedan zalag za hrvatsku povijest o vojnim i civilnim bolnicama u Zagrebu tijekom 233 godine.

Čestitam autoru na entuzijazmu, ustrajnosti, znanju i ljubavi koju je iskazao u ovom Zborniku i zahvaljujem autoru i ravnatelju KBD prof. Marku Baniću, koji je uključio AMZH kao suizdavača ovog vrijednog djela.

Knjiga je predstavljena javnosti 30. siječnja 2015. u 12,00 u KB Dubrava.

JASNA LIPOZENČIĆ

DUBRAVKO HABEK

BIOGRAFIJE BJELOVARSKIH LIJEČNIKA

U ovom djelu iz povijesti bjelovarskog zdravstva autor navodi biografije 137 civilnih bjelovarskih liječnika koji su djelovali u Bjelovaru i okolici nakon nestanka vojno-civilnog suživota u Vojnoj granici 1871. godine pa sve do šezdesetih godina 20. stoljeća. Biografije liječnika podijeljene su u tri cjeline: biografije gradskih i županijskih fizika i liječnika (tu su po funkciji bili i općinski te kraljevski kotarski liječnici), biografije ravnatelja i primarnih liječnika bjelovarske bolnice te biografije sekundarnih bolničkih liječnika, specijaliziranih i specijalista pojedinih struka.

Kroz biografske podatke o liječnicima razvidna su njihova javnozdravstvena djelovanja, epidemiološka slika pobola od tadašnjih zaraznih, najčešće smrtonosnih bolesti, poput tuberkuloze i tifusa, preventivna cijepljenja, javne zdravstvene tribine i djelovanja na prosvjećivanju pučanstva. Bolnički ravnatelji i primarni liječnici rukovodili su bolnicom i bili nerijetko jedini bolnički liječnici specijalisti cjelokupne medicine do dolaska specijalista i sekundarnih. Do tada su primarni liječnici, najčešće kirurzi, obavljali manje ili veće kirurške zahvate, liječili internističke, zarazne, psihijatrijske, venerološke i pedijatrijske bolesnike, obavljali bolničke obdukcije, što autor potkrijepljuje brojnim prikazima iz njihova života.

Iz biografskih podataka autor donosi niz novih podataka dobivenih iz istraživanja: prvi dijagnostički i operacijski endoskopski zahvati, kirurške operacije iz svih domena (neurokirurgije, otorinolaringologije, of-

talmologije, torakalne, abdominalne i dječje kirurgije, traumatologije i ortopedije, ginekologije i opstetricije, urologije), transfuziologije i anesteziologije s reanimatologijom, cjelokupne interne medicine, infektologije, pedijatrije, patologije i sudske medicine itd.

Na kraju knjige nalaze se popisi svih bjelovarskih liječnika koji su obavljali svoju službu u Bjelovaru od 1871. do 1960. godine prema njihovim dužnostima i postavljenjima, kao i zasebna tablica svih ravnatelja bjelovarske bolnice od 1760. do 1960. godine te tablica s prezimenima 63 liječnika koji su obavljali svoj pripravnički liječnički staž u ispitivanom razdoblju.

Objedinjeni i ponajprije nepoznati biografski i bibliografski podatci o bjelovarskim liječnicima, njihovom profesionalnom i ne manje važnom društvenom i socijalnom djelovanju daju knjizi izvornost temeljem skupljene građe i prezentacije i uvid kroz stoljetno poimanje medicinske i društvene misli u jednom manjem gradu u Hrvatskoj, tijekom nekoliko privremenih državnih tvorevina, ratova i društvenih uređenja.

Literatura se sastoji od 33 arhivska izvora, 28 skupnih izdanja i zbirki vrela, 70 izvornih radova te 38 usmenih (pismenih) priopćenja.

Ovaj je rukopis iznimno vrijedno originalno autorsko djelo koje zasluhuje biti publicirano kao izdanje Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti.

VIDA DEMARIN

PREDSTAVLJANJE KNJIGE PROF. DR. SC. DUBRAVKA HABEKA „BIOGRAFIJE BJELOVARSKIH LIJEČNIKA“

U Zagrebu je 27. siječnja 2015. godine promovirana knjiga uvaženog kolege prof. dr. sc. Dubravka Habeka pod naslovom „Biografije bjelovarskih liječnika“. Na početku se moramo zapitati: Kako to da se kolega Habek, prema edukaciji primarno ginekolog i opstetričar, te forenzičar tih grana medicine, upustio u pisanje jednog povijesnog djela? Vjerujem da svi nazočni u ovoj dvorani poznaju stručni i znanstveni interes prof. Habeka, koji znatno nadilazi područja spomenutih medicinskih struka. Već dugo kolegu Habeka doživljava naša znanstvena, stručna i publicistička javnost istodobno kao medicinara i kao povjesničara. On je to ne samo prema pokazanom interesu za povijesne teme iz područja medicine već i formalno kao profesor povijesti medicine s doktoratom i u tom znanstvenom području. I tako danas imamo sreću u svojoj sredini imati u jednoj osobi vrsnog kliničara, sveučilišnog nastavnika, medicinskog znanstvenika i povijesnog istraživača.

Ponukan svojim interesima za povijest prof. Habek istražuje našu medicinsku povijest uklapajući je vješto u opća društvena, politička i ekonomska zbivanja u određenom povijesnom razdoblju. Zbog tog njegovog interesa i velike istraživačke upornosti te ogromne radne energije iz uma i pera uvaženog kolege proizašao je veći broj stručnih i znanstvenih članaka iz povijesti medicine, ali i veći broj knjiga među kojima i nedavno objavljeni sveučilišni udžbenik iz povijesti medicine na Hrvatskom katoličkom sveučilištu.

Ono što me fascinira je istraživačka upornost koju u svoj rad na istraživanju i kasnijem objavljivanju pojedinih segmenata naše povijesti unosi autor čije djelo danas promoviramo. Kada pogledamo kojim se područjem autor bavi, zapitali bismo se što se to još može istražiti u povijesti jednog nevelikog, premda nama Bjelovarčanima, dragog grada.

Objavljene knjige kojih je autor prof. Habek razotkrivaju svu paletu značenja razvoja medicinske misli i prakse u jednom provincijskom gradiću Austrougarske monarhije, kasnije raznih jugoslavenskih tvorevina. Što bi se to zanimljivo moglo tamo „iskopati“, a da bude od povijesnog značenja za širi stručni interes. Znamo da je kolega Habek napisao nekoliko vrlo

značajnih knjiga u kojima je objavio svoja istraživanja koja se odnose na Bjelovar, od njegovog osnutka pa sve do Drugog svjetskog rata. Samo da spomenem jedno od njegovih otkrića, a to je točno vrijeme osnutka Bjelovarske bolnice, pomaknuvši taj datum znatno ranije. U svojim knjigama redovito ističe ulogu liječnika pojedinca čijim sposobnostima možemo zahvaliti da su se u toj bolnici primjenjivali komplicirani medicinski zahvati i širila medicinska misao gotovo jednakom brzinom kao i u ostalom dijelu Europe.

I kada čovjek pomisli da je kolega Habek iscrpio svu povijesnu građu koja se odnosi na povijest zdravstva tako malog područja i grada, ponovno nas iznenadi. Tako je to i danas s najnovijom knjigom koju upravo promoviramo. Čovjek bi pomislio da u opisivanju biografija bjelovarskih liječnika ne može biti ničega osobito zanimljivog. Što to ipak ovo djelo čini zavidljivim? To su opisi onoga što su ti liječnici, njih 136, učinili za razvoj medicine i zdravstva ne samo bjelovarskog kraja nego i čitave Hrvatske. Kroz njihove biografije lako isčitavamo o medicinskim dostignućima koja su ostvarena u jednoj maloj bolnici, o značenju obrazovanih liječnika u širenju zdravstvene kulture u zaostalom i siromašnom kraju. Tako ovo djelo postaje ne samo biografski zapis o ljudima već i zapis o dostignućima medicine u jednom dijelu Hrvatske koji se u običnom žargonu nerijetko smatra provincijom. Sada vidimo da to nije uvijek i bez iznimke tako. To nam otkriva istraživački duh autora koji je posegnuo za nekoliko znanstvenih metoda u istraživačkom pristupu i kasnije pisanju ove knjige. Prije svega to je velika upornost i minucioznost autora u traganju za najsitnijim detaljima iz naše medicinske povijesti. Ne žali autor vremena provedenog u brojnim arhivima diljem Hrvatske, ali i izvan nje (primjerice u Beču). Zapisuje svaki detalj pa ga provjerava iz više izvora, osobito ako se radi o nečem što se po prvi puta spominje, ili se ispravlja povijesna netočnost. Osim istraživanja arhiva i prašnjavih povijesnih dokumenata služi se živim pristupom provjeri onoga što je utvrdio ili otkrio. Slika protokole pa i brojne druge dokumente kojima potkrijepljuje neku svoju tvrdnju. Razgovara sa živim svjedocima nekog vremena ili sa članovima njihovih obitelji. Istražuje privatne arhive i zbirke fotografija, ali i sam snima objekte koji su nekada bili ili su to i

danas (nakon sto i više godina) zdravstvene ustanove, ali i nadgrobne spomenike kao posljednja počivališta svojih povijesnih junaka.

Napokon mogu zaključiti da nijedno područje istraživanja s kojim se znanstvenik pozabavi s ljubavlju, zanimanjem istinskog istraživača i poštenjem pisca nije zanemarivo, pa koliko nam se to u početku činilo nevažnim, sitnim i prepuštenim davno zaboravljenim vremenima. Takav je pristup istraživačkom i spisateljskom radu našeg današnjeg autora, prof. dr. sc. Dubravka Habeka. Jedino tako rezultat rada može biti

značajan za buduća pokoljenja za koja je definitivno iz zaborava izvukao brojne značajne detalje naše medicinske povijesti. Na svemu tome moje iskrene čestitke autoru kojemu sam kao svom kolegi i prijatelju s radošću napisao ovih nekoliko riječi svojeg doživljavanja onoga čime se on bavi.

Nadam se da na ovome kolega Habek neće stati, a znam da neće, jer bi to bilo protivno njegovom nemirnom istraživačkom duhu. Iskreno čestitam!

DARKO ROPAC

UPUTE AUTORIMA

Časopis ACTA MEDICA CROATICA objavljuje uvodnike, izvorne radove, preglede, klinička zapažanja, osvrte, primjere iz kontinuirane medicinske edukacije, sažetke radova s kongresa i simpozija, pisma uredništvu, prikaze knjiga i drugo. Objavljuje i tematske brojeve časopisa uz gost-urednika. Prihvatanje kategoriziranog članka obvezuje autora da isti članak ne smije objaviti na drugome mjestu bez dozvole Uredništva.

Upute autorima u skladu su s tekstom International Committee of Medical Journals of Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (N Engl J Med 1997; 336: 305-15).

Oprema rukopisa

Članci i svi prilozi dostavljaju se na hrvatskom jeziku u tri istovjetna primjerka i na disketi u Wordu. Rad ne smije imati više od 20 stranica, tipkanih dvostrukim preredom (najviše 30 redaka na jednoj stranici). S obje strane teksta valja ostaviti bijeli rub širine 3,6 cm.

Izvorni radovi sadrže ove dijelove: uvod, cilj rada, metode rada, rezultati, rasprava i zaključci. Uvod je kratak i jasan prikaz problema, cilj sadrži kratak opis svrhe istraživanja. Metode se prikazuju tako da čitatelju omoguće ponavljanje opisane istraživanja. Poznate se metode ne opisuju, nego se navode izvorni literaturni podaci. Ako se navode lijekovi, rabe se njihova generička imena (u zagradi se može navesti njihovo tvorničko ime). Rezultate treba prikazati jasno i logički, a njihovu značajnost dokazati odgovarajućim statističkim metodama. U raspravi se tumače dobiveni rezultati i uspoređuju s postojećim spoznajama na tom području. Zaključci moraju odgovoriti postavljenom cilju rada.

Naslov rada, puna imena i prezimena autora, ustanova u kojoj je rad napravljen te adresa prvoga autora dostavljaju se na posebnom listu papira.

Sažetak na hrvatskom jeziku prilaže se u obimu od najviše 200 riječi na posebnom listu papira.

Prilog radu je i prošireni strukturirani sažetak (cilj, metode, rezultati, rasprava, zaključak) na engleskom jeziku (Summary) (500-600 riječi) uz naslov rada, inicijale imena i prezime autora te naziv ustanova na engleskom jeziku.

Ispod sažetka (i summary-ja) navode se ključne riječi koje su bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju sadržaja rada. Tablice se prikazuju na posebnom listu papira. Moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekstom i naslov. I svaka slika treba imati svoj redni broj prema redoslijedu kojim se pojavljuje u tekstu i ime prvog autora rada. Opis slika (legenda) tiska se također na posebnom listu papira prema svom rednom broju. Fotografije se primaju crno-bijele na sjajnom papiru. Crteži se mogu izraditi tušem na bijelom papiru ili otisnuti na računalnom laserskom ili tintanom štampaču grafičkim tehnikama visoke rezolucije.

Popis literature

Piše se na posebnom papiru s rednim brojevima prema redoslijedu kojim se citat pojavljuje u tekstu. Literatura se citira prema dogovoru postignutom u Vancouveru, a za naslo-

ve časopisa treba rabiti kraticu navedenu u Index medicus. Uz rad je obvezno priložiti izjavu o suglasnosti koautora o publiciranju rada te o nepostojanju sukoba interesa. *Članak u časopisu* (navedite sve autore ako ih je 6 ili manje; ako ih je 7 ili više, navedite prva tri i dodajte: i sur.:

Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

Suplement časopisa

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

Knjige i monografije

Mould RF. Introductory medical statistics. Turnbridge Wells: Pitman Medical, 1976.

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

Poglavlje u knjizi

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

Disertacija ili magistarski rad

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelj apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

Citiranje literature objavljene u elektroničkom formatu Web

Hoffman DI, St John's Wort. 1995; [4 stranice]. Dostupno na URL adresi: <http://www.healthy.net/library/books/hoffman/materiamedical/stjhns.htm>. Datum pristupa informaciji: 16. srpnja 1998.

Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [elektronički časopis na internetu] 1995; [24 ekrana/stranice] Dostupno na URL adresi: <http://www.cdc/god/nsidoc/EID/eid.htm>. Datum pristupa informaciji 26. prosinca 1999. Knjiga na CD-ROM-u

The Oxford English dictionary [knjiga na CD-ROMu]. II. izdanje. New York, N. Y: Oxford University Press, 1992.

Gershon ES. Antisocial behavior. Arch Gen Psychiatry [časopis na CD-ROM-u]. 1995; 52: 900-1.

Softver (program)

Epi Info [kompjutorski program]. Verzija 6. Atlanta, GA. Center for Disease Control and Prevention, 1994.

Radovi se šalju na adresu Uredništva časopisa. Urednički odbor šalje prispjeli rad na anonimnu recenziju (dva recenzenta). Ako recenzent predlaže promjene ili dopune rada, kopija recenzije dostavlja se autoru radi konačne odluke i ispravka teksta. Autor dobiva probni otisak rada na korekturu. Uredništvo ne mora radove objavljivati onim redom kojim pristižu.

Rukopisi se ne vraćaju.

NOTES FOR CONTRIBUTORS

ACTA MEDICA CROATICA publishes leading articles/editorials, original articles, reviews, case reports, annotations, examples of continuing medical education, abstracts from congresses and symposia, letters to the Editor, book reviews and other contributions. Issues dedicated to a topic chosen by guest-editors are also published. All manuscripts should be written in Croatian. Acceptance of a categorized manuscript precludes its submission/publication elsewhere.

Manuscript preparation

All manuscripts should be submitted in Croatian in three hard copies and on diskette in Word. Original papers should not exceed 20 double space pages (maximum 30 lines *per* page).

Original papers should contain: Introduction, Objective(s), Methods, Results, Discussion and Conclusions. In the Introduction section, the issue should be clearly and concisely presented. In Objective(s), the aim of the study is briefly described. In the Methods section, the methodology, apparatus and procedures used in the study should be identified in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. Widely known methods need not be described but original references should be used. For drugs, generic names should be used (trade names can be mentioned in parentheses). Results should be clearly and logically presented, and their significance should be demonstrated by appropriate statistical methods. In Discussion the results obtained are discussed against the existing state of the art. Conclusions should correspond with the aim(s) set in the Objective(s).

The title, first and last name(s) of the author(s), institution(s) and address of the corresponding author should be submitted on a separate sheet of paper. Synopsis written in Croatian should contain maximum 200 words on a separate sheet of paper.

Typescript should contain extended structured [Objective(s), Methods, Results, Discussion, Conclusion(s)] abstract (500-600 words) with title of the manuscript, initials of authors' first name(s), full last name(s) and institution(s) in English.

Below the Abstract, key words that will assist indexers in cross indexing the article should be provided.

Each table is presented on a separate sheet. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text and supply a brief title for each. The same applies to figure legends. On the back of each figure put the name of the first author, the figure number and the «top», preferably with a soft pencil. Black-and-white glossy photographs should be submitted. Drawings should be made by Indian ink on white paper or printed by laser or ink jet printer using high resolution graphic techniques.

References are submitted on separate pages in the numbered sequence following their mention in the text. References are cited according to the «Vancouver style» proposed by the International Committee of Medical Journals Editors (N Engl J Med 1991; 324: 421-8 and BMJ 1991; 302: 338-41). The titles of journals should be abbreviated according to Index Medicus.

The manuscript must be accompanied by a statement on all authors' agreement on paper publication as well as on nonexistence of conflict of interest. *Article in the journal* (if there are six or less authors, they should all be mentioned; if there are seven or more authors, the first three should be mentioned and the «*et al.*» should be added).

Example: Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

Supplement

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

Books and monographs

Mould RF. Introductory medical statistics. Turnbridge Wells: Pitman Medical, 1976.

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

Chapter (of a book)

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

Dissertation or MA Thesis

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

Citation of literature published in electronic format Web, Electronic journal, Book on CD-ROM, Journal on CD-ROM, Softver (program)

Examples done in Notes for Contributors in Croatian (preceding page).

Manuscripts should be sent to the Address of the Editorial Board. Upon the receipt, the manuscript is forwarded by Editorial Board for anonymous review (two reviewers). If changes or amendments of the manuscript are proposed by the reviewer(s), a copy of the reviewer's report is sent to the author for final correction of the text. Galley proofs are sent to the author for correction.

The Editorial Board is not obliged to publish the manuscripts in order of their receipt and acceptance.

Manuscripts are not returned to the authors.



Ublaži bol ... Tramadox

tramadol + paracetamol

37,5 mg + 325 mg
filmom obložene tablete

Na Osnovnoj listi lijekova HZZO-a.

Terapijske indikacije: simptomatsko liječenje umjerene do jake boli. **I**

Doziranje i način primjene: Tablete se moraju progutati cijele s dovoljno vode. Ne smiju se lomiti, niti žvakati. • **Odrasli i adolescenti (iznad 12 godina):** dozu treba individualno prilagoditi prema intenzitetu boli i odgovoru bolesnika na liječenje. Potrebno je odabrati najnižu učinkovitu analgetsku dozu. Preporuča se početna doza od dvije Tramadox tablete. Dodatne se doze mogu uzimati prema potrebi, pri čemu se ne smije prekoračiti 8 tableta dnevno (što je ekvivalentno količini od 300 mg tramadola i 2600 mg paracetamola). Interval između doziranja ne smije biti manji od 6 sati. Tramadol/paracetamol ne smije se nikada davati dulje nego što je izričito potrebno. Ukoliko je primjenu potrebno ponoviti ili provoditi dugotrajno liječenje bolesnika treba pažljivo nadzirati. • **Djeca:** u djece ispod 12 godina nije utvrđena učinkovitost i sigurnost primjene tramadola/paracetamola. Radi toga se primjena u te dobne skupine ne preporuča. • **Stariji bolesnici:** u bolesnika do 75 godina starosti može se koristiti uobičajena doza, ukoliko nije prisutna insuficijencija bubrega ili jetre. U bolesnika starijih od 75 godina poluvrijeme eliminacije tramadola može biti produljeno. Ukoliko je potrebno, interval doziranja treba se produžiti u skladu sa zahtjevima bolesnika. **Insuficijencija bubrega/jetre:** u bolesnika s insuficijencijom bubrega i/ili jetre, izlučivanje tramadola je usporeno. U takvim slučajevima, potrebno je pažljivo razmotriti mogućnost produljivanja intervala doziranja. **I Kontraindikacije:** preosjetljivost na tramadol, paracetamol ili na neku od pomoćnih tvari u lijeku, akutna intoksikacija alkoholom, hipnoticima, analgeticima s centralnim djelovanjem, opioidima ili psihotropnim lijekovima, u bolesnika koji primaju inhibitore monoaminooksidaze i dva tjedna nakon prestanka njihove primjene, teško oštećenje jetre i epilepsija koja se ne kontrolira liječenjem. **I Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** **Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina ili više:** ne smije se prekoračiti maksimalna dnevna doza od 8 Tramadox tableta. Kako bi se izbjeglo nehotično predoziranje, bolesnike valja uputiti da ne prekorače preporučenu dozu i da bez savjeta liječnika istodobno ne koriste druge lijekove koji sadrže paracetamol (uključujući i lijekove koje mogu kupiti bez recepta) ili tramadol. Ne preporuča se primjena tramadola/paracetamola kod teške insuficijencije bubrega (klirens kreatinina <10 ml/min). Opasnost od predoziranja paracetamolom veća je u bolesnika s ne-cirotičnom alkoholnom bolešću jetre. Kod umjerenih slučajeva treba razmotriti mogućnost prolongiranja intervala doziranja. U slučaju teške respiratorne insuficijencije ne preporuča se primjena tramadola /paracetamola. Tramadol nije prikladan kao zamjena u liječenju ovisnika o

opioidima. Iako je on opioidni agonist, tramadol ne može potiskivati simptome apstinencije od morfina. Zabilježene su konvulzije u bolesnika liječenih tramadolom, koji su bili skloni napadajima ili uzimali druge lijekove koji snižavaju prag izbijanja napadaja, osobito selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina, tricikličke antidepresive, antipsihotike, analgetike s centralnim djelovanjem ili primali lokalnu anesteziju. Bolesnici s epilepsijom u kojih se bolest terapijom drži pod kontrolom, ili bolesnici skloni napadajima, smiju se liječiti tramadolom/paracetamolom samo onda, ako ih okolnosti na to prisiljavaju. U bolesnika koji primaju tramadol u preporučenim dozama, zabilježene su konvulzije. Rizik se može povećati kada doze tramadola premaše preporučenu gornju granicu. Ne preporuča se istodobna primjena opioidnih agonista-antagonista (nalbufin, buprenorfin, pentazocin). Tramadol/paracetamol valja oprezno primjenjivati u bolesnika koji su ovisni o opioidima, ili u bolesnika s traumom glave, u bolesnika sklonih konvulzivnim poremećajima, poremećajima žučnoga trakta, u stanju šoka, u izmijenjenom stanju svijesti zbog nepoznatih razloga, s poteškoćama koje utječu na centar za disanje ili na funkciju disanja, ili u osoba s povišenim intrakranijalnim tlakom. U nekih bolesnika paracetamol u prekomjernoj dozi može izazvati jetrenu toksičnost. U terapijskim dozama tramadol ima potencijal za izazivanje simptoma ustezanja. Rijetko su zabilježeni slučajevi ovisnosti i zlorabe. Mogu se pojaviti simptomi apstinencijskih reakcija koji su slični onima što nastaju tijekom suzdržavanja od opijata. Uporabu tramadola valja izbjegavati tijekom laganih stupnjeva anestezije. **I Najčešće nuspojave:** najčešće nuspojave su mučnina, omaglica i somnolencija, a zapažene su u više od 10 % bolesnika. Česte nuspojave su glavobolja, drhtanje, povraćanje, konstipacija, suha usta, proljev, bol u trbuhu, dispepsija, flatulencija, znojenje, pruritus, konfuzija, promjena raspoloženja (anksioznost, nervoza, euforija), poremećaj spavanja. **I Način izdavanja:** lijek se izdaje na recept. **I Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilo 20, 51000 Rijeka, Hrvatska. **I Brojevi odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** UP/I-530-09/12-01/03. **I** Za potpuni uvid u informacije o lijeku, pogledati odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku.

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE.

acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Acta Med. Croatica • Vol. 69 No. 1 • pp 1-76 • Zagreb, March 2015.

Table of Contents

	Leading Article
3	Some indicators of health care status in Croatia <i>D. Puntarić, I. Stašević, D. Ropac, T. Poljičanin, D. Mayer</i>
	Original Papers
15	Characteristics and the incidence of head and neck skin malignant neoplasms in the population of the Osijek-Baranya County 2004-2012 <i>Ž. Orkić, D. Puntarić, E. Puntarić, I. Puntarić, D. Vidosavljević, V. Gvozdić, D. Mayer</i>
25	Prognostic role of NF-κB expression in diffuse large B-cells lymphoma subgroups <i>Ž. Škunca, A. Planinc-Peraica</i>
	Reviews
33	The role of stabilization splint in the treatment of temporomandibular disorders <i>I. Alajbeg, K. Živković, M. Gikić</i>
45	Dentist and early detection of oral carcinoma <i>V. Brailo</i>
49	Low back pain at new working ambient in era of new economy: a systematic review about occupational risk factors <i>N. Pranjić, Lj. Maleš-Bilić</i>
	Permanent Medical Education
59	Association of psoriasis with other diseases <i>L. Čabrijan, T. Kehler</i>
	Book Reviews
65	I. Vučković: The History of Dubrava University Hospital 1781-1991 <i>J. Lipozenčić</i>
67	D. Habek: Biographies of Bjelovar Physicians <i>V. Demarin</i>
	News
69	Presentation of D. Habek's Book: Biographies of Bjelovar Physicians <i>D. Ropac</i>
72	Notes for Contributors

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med. Croatica • Vol. 69 No. 1 • str. 1-76 • Zagreb, ožujak 2015.

Sadržaj

Uvodnik

- 3 **Neki pokazatelji zdravstvenog stanja stanovništva
Republike Hrvatske**
D. Puntarić, I. Stašević, D. Ropac, T. Poljičanin, D. Mayer

Izvorni radovi

- 15 **Karakteristike i učestalost pojavnosti malignih neoplazmi kože glave i vrata
stanovnika Osječko-baranjske županije u razdoblju od 2004. do 2012. godine**
Ž. Orkić, D. Puntarić, E. Puntarić, I. Puntarić, D. Vidosavljević, V. Gvozdić, D. Mayer
- 25 **Prognostički utjecaj NF-kB ekspresije kod podskupina difuznog
B-velikostaničnog limfoma**
Ž. Škunca, A. Planinc-Peraica

Pregledi

- 33 **Uloga stabilizacijske udlage u liječenju temporomandibularnih poremećaja**
I. Alajbeg, K. Živković, M. Gikić
- 45 **Stomatolog i rano otkrivanje oralnog karcinoma**
V. Brailo
- 49 **Lumbalni bolni sindrom u novom radnom okružju u eri nove ekonomije:
profesionalni čimbenici rizika**
N. Pranjić, Lj. Maleš-Bilić

Stalno medicinsko usavršavanje

- 59 **Udruženost psorijaze s drugim bolestima**
L. Čabrijan, T. Kehler

Prikazi knjiga

- 65 **I. Vučković: Povijest Kliničke bolnice Dubrava 1781-1991**
J. Lipozenčić

- 67 **D. Habek: Biografije bjelovarskih liječnika**
V. Demarin

Vijest

- 69 **Promocija knjige D. Habeka: Biografije bjelovarskih liječnika**
D. Ropac

- 71 **Upute autorima**